

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Envejecimiento de la población con infección por VIH y comorbilidades asociadas. Análisis de una cohorte de pacientes de un hospital terciario.

¿Nuevo reto en la epidemia por VIH?

Egilea /Autor:
Carmen Peña Torres
Zuzendaria / Director/a:
Sofía Ibarra Ugarte

© 2021, Carmen Peña Torres

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Sofía Ibarra Ugarte por su paciencia, consejos y correcciones que han hecho posible este trabajo. A Guillermo García-Alfageme Zarza por su ayuda en el manejo de la base de datos. A la Dra. Josefina López de Munaín por su guía y ayuda en el análisis estadístico. A Jose Antonio Martín Montes del Servicio de Estudios e Investigación sanitaria del departamento de Salud del Gobierno Vasco por facilitarnos los datos que han posibilitado la comparación de nuestros datos con los de la población general.

RESUMEN

Introducción: La infección por VIH antes mortal, se ha convertido en una patología crónica gracias a la terapia antirretroviral (TAR). Consecuentemente la edad media de los pacientes en seguimiento en las consultas de Enfermedades Infecciosas se ha incrementado. Se ha descrito una elevada prevalencia de comorbilidades asociadas al envejecimiento y aparición precoz de las mismas en estos pacientes.

Objetivo: Analizar la prevalencia de las principales comorbilidades en la cohorte de pacientes con infección por VIH >55 años del Hospital Universitario Basurto (HUB).

Material y métodos: Análisis descriptivo de morbilidad proporcional, retrospectivo de los pacientes con infección por VIH >55 años, en seguimiento activo en el HUB.

Resultados: En el HUB hay 1.315 pacientes con infección por VIH con TAR activa incluidos en la cohorte VACH. La edad media es de 51,85 años (21-92). 469 pacientes (35%) son >55 años. De ellos, 372 son objeto de este estudio (al menos 1 visita en el último año). El 70% son varones y la forma de transmisión principal fue vía sexual (50,84%) seguida por usuarios de drogas vía parenteral (UDVP) (45,81%). El tiempo medio desde el diagnóstico es de 23,38 años (1-39), el 90% se encuentran en supresión virológica (<50 copias/mm³) con una media de 714 linfocitos T CD4/mm³. La prevalencia de las principales comorbilidades es la siguiente: Patología psiquiátrica/deterioro neurocognitivo 48,79% (IC₉₅: 43,6-53,9), hipertensión arterial (HTA) 40,6% (IC₉₅: 34,4-45,6), hiperlipidemia 33,3% (IC₉₅: 28,5-38,3), neoplasias 15% (IC₉₅: 11,6-19,1), diabetes mellitus (DM) 21,7% (IC₉₅: 17,6-26,2), eventos cardiovasculares (ECV) 18,6% (IC₉₅: 13,2-21,1), enfermedad renal crónica (ERC) (FG <60 mL/min) 10,5% (IC₉₅: 7,5-14,0), osteoporosis 10,2% (IC₉₅: 7,3-13,7) y cirrosis 10% (IC₉₅: 7,1-13,4). La multimorbilidad (≥ 2 comorbilidades) se encuentra en el 60% (226/372). Los tratamientos no-TAR son de media 5,21 (0-22).

Conclusiones: La TAR ha permitido en pacientes con infección por VIH una esperanza de vida similar a la de la población general. Sin embargo, la elevada prevalencia de comorbilidades genera fragilidad, polifarmacia y menor calidad de vida. El manejo de estos pacientes debe ser integral, más allá del mero control viroinmunológico.

ABSTRACT

Introduction: The introduction of antiretroviral therapy (ART) has decreased the mortality of HIV transforming the infection into a chronic illness. Consequently, the average age of individuals in Infectious Diseases consultations has increased. A higher burden of age associated comorbidities with an earlier outbreak has been described in these patients, contributing to fragility and low quality of life.

Objectives: We aimed to analyze the prevalence of main comorbidities in >55 years HIV-positive subjects under follow-up in Basurto University Hospital (BUH).

Methods: Retrospective cross-sectional study of proportional morbidity in HIV-infected patients >55 years of age recruited in the VACH cohort under active follow-up in BUH.

Results: HIV-infected patients with active ART included in the VACH cohort are 1.315. The mean age in the cohort is 51,85 years (21-92). Those >55 years old are 469 (35%), 372 were analyzed in this study (at least 1 visit in the last year). 70% of them were male and 50,84% were sexually transmitted followed by injection drug users (IDU) (45,81%). Mean time since diagnosis is 23,38 years (1-39), 90% are in virological suppressed (<50 copies / mm³) and present 714 T CD4 lymphocytes / mm³ average. Prevalence of main comorbidities is as follows: Neuropsychiatric condition 48,79% (95CI: 43,6-53,9), hypertension 40,6% (95CI: 34,4-45,6), hyperlipidemia 33,3% (95CI: 28,5-38,3), malignances 15% (95CI: 11,6-19,1), diabetes mellitus (DM) 21,7% (95CI: 17,6- 26,2), cardiovascular disease (CVD: strokes and/or myocardial infarction) account for 18,6% (95CI: 13,2-21,1), chronic kidney disease (CKD) (GFR <60 mL / min) 10,5% (95CI: 7,5 -14,0), osteoporosis 10,2% (95CI: 7.3-13.7) and 10% of individuals present cirrhosis (95CI: 7,1-13,4). Multimorbidity (≥ 2 comorbidities) is found in 60% (226/372). Non-ART treatments are on average 5,21 (0-22).

Conclusions: Current ART has allowed HIV-infected population to achieve similar lifespans to uninfected population. However, they have a higher burden of comorbidities earlier in life, increasing polypharmacy, frailty and lower quality of life. The approach of these patients must be comprehensive beyond viral and immunological control.

LABURPENA:

Sarrera: GIB lehen hilgarria, gaixotasun kronikoa bilakatu da gaur egun TAR-ri esker. Ondorioz, Gaixotasun Infekziosoko kontsultetan batez besteko adina, gora egin du. Zahartzeari lotutako komorbilitate prebalentzia handia eta goiztiarra deskribatu da, ahultasuna areagotuz eta bizi kalitatea murriztuz paziente hauetan.

Helburua: Komorbilitate nagusien prebalentzia aztertzea GIB infekzioa duten >55 urte Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko (BUO) kohortean.

Metodologia: >55 urte GIB infekzioa duten pazienteen morbiditate proportzionalaren atzerabegirako analisi deskribatzailea, VACH kohortean, BUOan jarraipen aktiboa jasotzen duten gaixoetan.

Emaitzak: BUO-ean GIB infekzioa duten 1.315 paziente daude, TAR jarraitzen dutela eta VACH kohortean bilduta. Kohortearen batez besteko adina 51,85 urtekoa da (21-92 urte). >55 urtekoak 469 (%35) paziente dira, 372 aztertzen dira (gutxienez bisitaldi 1 azken urtean). %70 gizonezkoak dira, kutsatze bide nagusia sexu bidezkoa izan zen (%50,84), zain-bideko drogazalegaz jarraituz (%45,81). Diagnostikotik batez bezteko denbora 23,38 urtekoa da, %90-a karga biralaren ezabapena lortu du, (<50 kopia/mm³) eta linfzito T CD4 batez bezteko zenbaketa 714 CD4/mm³-koa da. Komorbilitate nagusiek prebalentzia hauek dituzte: Afekzio neuropsikiatrikoa %48,79 (KT₉₅: 43,6-53,9), hipertentsioa %40,6 (KT₉₅: 34,4-45,6), hiperlipemia %33,3 (KT₉₅:25,5-38,3), neoplasiak %15 (KT₉₅: 11,6-19,1), DM %21,7 (KT₉₅: 17,6-26,2). Gaixotasun Kardiobaskularra (GKB) (istripu zerebrobaskularra-IZB- edota miokardio infartu akutua-MIA-) %18,6 (KT₉₅: 13,2-21,1) dira, 10,5-k (KT₉₅: 7,5-14) giltzurrun gaixotasun kronikoa (GGK) (GF <60 ml/min) du, osteoporosia %10,2-ko (KT₉₅:7,3-13,7) prebalentzia du, eta %10-k (KT₉₅:7,1-13,4) zirrosia du. Multimorbilitatea (≥ 2) %60-a (226/372) da. TAR ez diren tratamenduak batez beste 5,21 dira (0-22).

Ondorioak: Egungo TAR-ri esker, GIB infekzioa eta biztanleria orokorraren arteko bizi-itxaropena antzekoa da. Hala ere, komorbilitate prebalentzia eta polifarmazia handiagoa da, ahultasuna areagotuz eta bizi-kalitatea murriztuz. Paziente hauek maneiu integrala izateko beharra dute, kontrol biroiimmunologikotik haratago.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS E INTERÉS DEL ESTUDIO	4
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	4
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	4
3. MATERIAL Y MÉTODOS	5
3.1 DISEÑO.....	5
3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	5
3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	5
3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	5
3.5 VARIABLES ESTUDIADAS.....	6
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	7
3.7 SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	7
3.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	8
4. RESULTADOS	9
5. DISCUSIÓN	18
5.1 CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH.....	18
5.1.1 Breve Reseña histórica.....	18
5.1.2 Situación epidemiológica actual.....	21
5.2 VIH Y ENVEJECIMIENTO/ FRAGILIDAD.....	23
5.3 VIH Y COMORBILIDADES.....	26

5.3.1 Riesgo cardiovascular.....	27
5.3.2 Hepatopatía.....	30
5.3.3 Afectación de la densidad mineral ósea	31
5.3.4 Neoplasias no asociadas a SIDA.....	33
5.3.5 Deterioro de la función renal.....	36
5.3.6 Patología psiquiátrica y neurodegenerativa.....	37
5.4 POLIFARMACIA.....	40
5.5. MANEJO MULTIDISCIPLINAR Y ÁREAS DE MEJORA.....	42
6. CONCLUSIONES	44
7. BIBLIOGRAFÍA	45
8. ANEXOS	50
8.1 ANEXO I: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	50

1. INTRODUCCIÓN

La epidemia del VIH ha ido cambiando su perfil demográfico gracias al desarrollo de la TAR, pasando de ser una enfermedad invariablemente mortal a convertirse en un proceso crónico en apenas 30 años. En consecuencia, la esperanza de vida actual de los pacientes con infección por VIH ha ido aumentando hasta encontrarse en torno a los 75 años, cercana a la de la población general (1). Se estima que en poblaciones como la europea o la norteamericana para el año 2030, el 73% de los pacientes alcance una edad superior a 50 años y que los mayores de 65 supongan el 39% de los infectados (2). Debido a ello, es previsible que esta situación se traduzca en un mayor porcentaje de pacientes añosos en las consultas de Enfermedades Infecciosas.

El envejecimiento supone uno de los grandes retos vigentes en materia de Salud Pública en la población, con una prevalencia creciente de las denominadas enfermedades no transmisibles como ECV, HTA, DM, hiperlipemia, ERC, osteoporosis o deterioro neurocognitivo, actualmente responsables de multimorbilidad en pacientes añosos y que conlleva un incremento en el uso de la polifarmacia a nivel de prevención primaria, así como de prevención secundaria. La infección por VIH no supone ninguna una excepción (3).

Sin embargo, todavía se mantiene un exceso de mortalidad en estos pacientes, aunque sus causas han ido cambiando con los años. A medida que las distintas pautas de TAR consiguen un mejor control viroinmunológico y mayores cifras de linfocitos T CD4, se observa un descenso de la mortalidad por eventos definitorios de SIDA y un aumento de la misma por eventos no SIDA, ECV y neoplasias fundamentalmente (4).

Un estudio español compara las diferentes causas de mortalidad a lo largo de los años y las divide en dos periodos: precoz (1998-2004) y reciente (2005-2011). En este último, las causas de muerte no asociadas a SIDA supusieron el 68% de los fallecimientos (en el precoz 45% $p < 0,006$) frente al 18,5% (en el precoz 47% $p < 0,006$) de las muertes asociadas a SIDA. Las neoplasias no asociadas a SIDA supusieron el 18,5% durante el periodo reciente (en el precoz 2,1% $p < 0,001$), observándose también un ascenso en las muertes de causa cardiovascular llegando a

representar el 9,2% (en el precoz 2,1% $p < 0,06$). Se espera que esta tendencia continúe en ascenso (4).

Por consiguiente, hoy en día las condiciones crónicas concomitantes tienen mayor peso en la asistencia de estos pacientes que las condiciones asociadas a SIDA (5). Planteando nuevos y complejos retos en la atención a estos pacientes más allá del control de la carga viral o la inmunosupresión. La cohorte italiana CISAI muestra que, de los pacientes en seguimiento con infección por VIH, aquellos sin comorbilidades representan tan solo el 17,5%, frente al 26,2% de los pacientes que presentan al menos 1 comorbilidad y al 56,3% que presenta ≥ 2 comorbilidades. Entre los pacientes con multimorbilidad la asociación más frecuentemente observada es la presencia de hiperlipemia junto con HTA (6). Modelos predictivos aplicados en poblaciones como Europa o Norteamérica calculan que frente al 28% de los pacientes con al menos 1 comorbilidad en el año 2010, estos pacientes supondrán el 84% en el 2030 y un 28% de los mismos padecerán ≥ 3 comorbilidades (2).

Se ha observado que podrían verse implicados distintos mecanismos etiopatogénicos en relación a la infección por VIH que contribuyen a este aumento en las comorbilidades y fragilidad asociadas a la edad. Ciertos estudios evidencian que, además de presentar mayor número de comorbilidades, lo hacen a una edad más temprana que la población general: unos 10-20 años antes (5-8).

Es innegable que los pacientes con infección por VIH están envejeciendo, debido como decimos, en gran parte al aumento de la supervivencia gracias al TAR, pero también a un porcentaje cada vez mayor de pacientes que adquiere la infección con edades superiores a 50 años (5).

En un principio esta aparición precoz de comorbilidades, se atribuyó a un mayor tiempo de exposición a factores de riesgo clásicos como alcohol, tabaco o abuso de diferentes sustancias, así como a la exposición continuada a ciertos antirretrovirales con importante toxicidad. Efectivamente estos factores contribuyen a un aumento del riesgo de aparición de condiciones comórbidas, pero no explican por sí solos el aumento en la prevalencia de las mismas (5).

En los pacientes que han adquirido la infección en la edad madura particularmente, debe haber mecanismos relacionados con el VIH o la inflamación crónica que produce,

en los que la traducción inevitable es un mayor uso de tratamientos no-TAR (3,8). La polifarmacia, definida como el uso ≥ 5 tratamientos distintos de la TAR, es más habitual entre los pacientes con infección por VIH que en la población general (37% Vs. 24%) (3), propiciando múltiples interacciones medicamentosas, efectos adversos no deseados, problemas de adherencia, mareos, caídas y en definitiva un aumento asistencial a nivel hospitalario.

Además del gasto que supone la TAR como tal (sin ir más allá, en el año 2019 tan solo el gasto en TAR en los hospitales vascos alcanzó la cifra de 17.045.016 € (9)), esta nueva realidad de la infección por VIH implica un elevado gasto añadido de recursos sanitarios derivados de la multimorbilidad: ingresos hospitalarios, en UCI, en Unidad de ictus, hospital de día, consultas de especialistas.... (3)

La compleja relación entre la infección por VIH, el TAR, el envejecimiento y el desarrollo y tratamiento de múltiples comorbilidades, hacen necesario el manejo de estos pacientes con un enfoque multidisciplinar y global. Facilitando la detección temprana de diferentes patologías crónicas concomitantes, su prevención primaria y el diseño e implementación de estrategias que permitan incidir de manera vehemente sobre los factores de riesgo modificables. El objetivo principal ha pasado de estar centrado en el control viroinmunológico y la disminución de la mortalidad por eventos oportunistas defensorios de SIDA, a enfocarse en el mantenimiento la calidad de vida de los pacientes durante el proceso crónico que supone la infección por VIH en la actualidad (10–12).

El número de pacientes mayores con infección por VIH seguidos en las diferentes cohortes no presentaba una proporción considerable hasta ahora. Por ese motivo, se trata de un cuestión aún no demasiado estudiada (3).

Con el propósito de identificar áreas de mejora, factores de riesgo y desarrollar e implementar estrategias que mejoren el manejo de estos pacientes, se hace imprescindible la cuantificación de este problema en nuestro medio.

2.OBJETIVOS E INTERÉS DEL ESTUDIO

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Estimar la prevalencia de comorbilidades en los pacientes con infección por VIH >55 años.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Identificación de posibles factores sobre los que incidir y realizar propuestas que puedan disminuir la carga asistencial que suponen las comorbilidades y polifarmacia asociadas al envejecimiento en pacientes con VIH.

3.MATERIAL Y MÉTODOS

La cohorte VACH es una cohorte abierta española que desde 1997 incluye pacientes mayores de 18 años, con infección por VIH de 23 hospitales y cuyo objetivo es la realización de estudios epidemiológicos, clínicos y de tratamiento. Esta cohorte se emplea para la obtención de la serie de casos clínicos de VIH a estudio.

3.1 DISEÑO

Análisis descriptivo de morbilidad proporcional, retrospectivo, de una serie de casos clínicos de VIH.

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes >55 años con infección por VIH que se encuentran actualmente en seguimiento en el HUB y firmaron un consentimiento informado para ser incluidos en la cohorte VACH.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con infección por VIH >55 años, seguidos actualmente en el HUB (con al menos 1 visita en los últimos 12 meses) pertenecientes a la cohorte VACH.

3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Pacientes pertenecientes a la cohorte VACH cuyo seguimiento se ha interrumpido (sin contacto con el paciente en los últimos 12 meses).

-Pacientes pertenecientes a la cohorte VACH \leq 55 años.

3.5 VARIABLES ESTUDIADAS

Las variables estudiadas se representan en **la Tabla 1**.

Tabla 1. Variables del estudio.

VARIABLES DEL ESTUDIO
Edad
Sexo
País de procedencia
Tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH en años
Carga viral medida en copias/mm ³ en la última consulta: suprimidos (<50 copias/mm ³) y no suprimidos (≥ 50 copias/mm ³).
Nivel de linfocitos T CD4 medidos en células/ mm ³ en la última consulta
Cociente linfocitos T CD4/CD8
Número de tratamientos no-TAR
Mecanismo de transmisión de la infección: UDVP, vía sexual (vía sexual heterosexual y hombres que tienen sexo con hombres-HSH-), otros.
Hábito tabáquico: fumadores, no fumadores y exfumadores (>1 año desde el abandono del hábito tabáquico).
HTA (hipertensión arterial)
DM (diabetes mellitus)
Hiperlipemia
ECV (enfermedad cardiovascular): ACV (accidente cerebrovascular) y/o IAM (infarto agudo de miocardio).
Afectación ósea: osteoporosis diagnosticada por densitometría y/o fracturas mayores que han precisado de ingreso para su tratamiento.
Neoplasias
Afectación renal: Filtrado glomerular -FG- calculado por CK-EPI menor de 60 mL/ min
Afectación neuropsiquiátrica definida como afectación psicológica/psiquiátrica, trastornos por ansiedad, depresión, insomnio y deterioro neurocognitivo
Cirrosis: recogida en la historia clínica como tal por parámetros clínicos como la descompensación previa o medida por fibroscan (>12,5 Kpa)
Número de comorbilidades por paciente

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculan medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y proporciones para las categóricas y se estiman sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC₉₅). Se calculan las prevalencias de las diferentes comorbilidades y factores de riesgo con sus IC₉₅ usando exact binomial test. Los análisis se realizan estratificados por sexo y otras covariables.

Las comparaciones entre subgrupos se realizan mediante t-test y pruebas de chi-cuadrada. Se comparan las distintas prevalencias con las respectivas en la población general haciendo uso de los datos de población >55 años de la última Encuesta de Salud de la CAPV del año 2018 (ESCAV18) facilitados por el Servicio de Estudios e Investigación Sanitaria del departamento de Salud del Gobierno Vasco.

3.7 SESGOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de pacientes seleccionados de una consulta especializada hospitalaria se podría cuestionar la generalización de los resultados obtenidos en el estudio. Pero se debe tener en cuenta que todos los pacientes con infección por VIH (excepto los que desconocen estar infectados o rechazan un seguimiento clínico) son controlados a nivel hospitalario. Por otra parte, no hay motivos que nos hagan sospechar que los pacientes del HUB son diferentes a los de otros hospitales de la CAPV. Por tanto, los resultados obtenidos representan adecuadamente las prevalencias de comorbilidades en los pacientes con infección por VIH de nuestra Comunidad.

Debido a la naturaleza descriptiva de este tipo de estudio epidemiológico las comparaciones entre los distintos grupos y subgrupos no pueden demostrar causalidad, aunque si puede ser válido para estudiar la asociación y diferencias entre las distintas variables, así como para plantear nuevas hipótesis y puntos de interés a investigar mediante otros tipos de estudio y análisis estadístico.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

Se solicita la exención de consentimiento informado debido a que los participantes ya firmaron el mismo para ser incluidos en la cohorte VACH y además se trata de un estudio retrospectivo, y como así recoge específicamente el artículo 14.5 del reglamento europeo relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, estableciendo que *"no es necesario imponer la obligación de proporcionar información cuando el interesado ya posea la misma, cuando el registro o la comunicación de los datos personales estén establecidos por ley, o cuando facilitar la información al interesado resulte imposible o exija un esfuerzo desproporcionado, particularmente cuando el tratamiento se realice con fines de archivo en interés público, fines de investigación científica o histórica o fines estadísticos"*.

El estudio ha sido elaborado respetando los principios establecidos en la declaración de Helsinki (1964) última versión Fortaleza, Brasil 2013, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997), y en la normativa sobre investigación biomédica, protección de datos de carácter personal. Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

El estudio cumple lo establecido en el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Los datos personales serán tratados por Osakidetza – Servicio Vasco de Salud. No se cederán datos a terceros, salvo obligación legal. El paciente será informado de que tiene derecho de acceso, rectificación, supresión de sus datos, y la limitación u oposición a su tratamiento.

Este estudio cuenta con el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del HUB.

4.RESULTADOS

Se estudian aquellos pacientes >55 años con infección por VIH que se encuentran actualmente en seguimiento en el HUB, con al menos 1 visita en los últimos 12 meses, y que firmaron el consentimiento informado para ser incluidos en la cohorte VACH. Se extraen las variables clínicas, socio-demográficas, datos de laboratorio, enfermedades y tratamientos para su estudio.

En total en la OSI Bilbao-Basurto hay 1.803 personas con infección por VIH bajo TAR en la actualidad, en el HUB se siguen un total de 1.372 personas incluidas en la cohorte VACH. La edad media de los pacientes en la cohorte es de 51,85 años (rango:21-92). De ellos, son objetivo de este estudio los >55 años que representan el 35% (469), de los mismos finalmente se analizan aquellos en seguimiento activo (al menos 1 visita en los últimos 12 meses): 372 pacientes.

Entre los analizados, la media de edad es de 61,25 años (rango: 56-92). De los mismos, 70% (262) son varones mientras que 30% (110) son mujeres. El tiempo medio desde el diagnóstico de la infección es de 23,38 años (rango:1-39) y el 67% (252/372) lleva viviendo con la infección ≥ 20 años. El 92% (342) de los pacientes en seguimiento son españoles y el 73% (293) de raza blanca. Los mecanismos de transmisión principales son los UDVP (45,81%, IC₉₅:40,5-51,1) y la vía sexual heterosexual (34,92%, IC₉₅: 29,9-40,1).

En cuanto a control viroinmunológico, el 90% de los pacientes están suprimidos o lo que es lo mismo con carga viral indetectable (<50 copias/ mm³) y el recuento medio de linfocitos T CD4 es de 714 células/mm³. El cociente de linfocitos T CD4/CD8 medio es de 0,959.

Se analiza el hábito tabáquico como factor de riesgo modificable: el 50,54% (IC₉₅: 45,3-55,7) de los pacientes es fumador en la actualidad, el 38,71% (IC₉₅: 33,7-43,9) no fuma y el 10,75% (IC₉₅: 7,8-14,3) son exfumadores (al menos 1 año desde el cese del hábito tabáquico).

Las principales variables en relación con la infección por VIH y el hábito tabáquico se representan en la **Tabla 2**.

Las prevalencias de las principales comorbilidades se representan en la **Tabla 3** y son las siguientes: **afectación neuropsiquiátrica** 48,79% (IC₉₅: 43,6-53,9), **HTA** 40,48% (IC₉₅:34,4-45,6), **hiperlipemia** 33,24% (IC₉₅: 28,5-38,3), **neoplasias** 15% (IC₉₅: 11,6-19,1), **DM** 21,7% (IC₉₅: 17,6-26,2), **ECV** 16,9% (IC₉₅: 13,2-21,1) -los **IAM** suponen el 8,31% (IC₉₅: 5,7-11,6) y los **ACV** el 9,92% (IC₉₅:7,1-13,4)-, **ERC** 10,46% (IC₉₅: 7,5-14,0), **osteoporosis** 10,2% (IC₉₅: 7,3-13,7) y **cirrosis** 9,92% (IC₉₅: 7,1-13,4).

Entre las neoplasias, representadas en la **Figura 1**, aquellas no asociadas a SIDA suponen el 83%. Las neoplasias asociadas a SIDA (sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma de cérvix invasivo) se produjeron en 14 pacientes y se trató en su mayoría de pacientes con sarcoma de Kaposi (8/14).

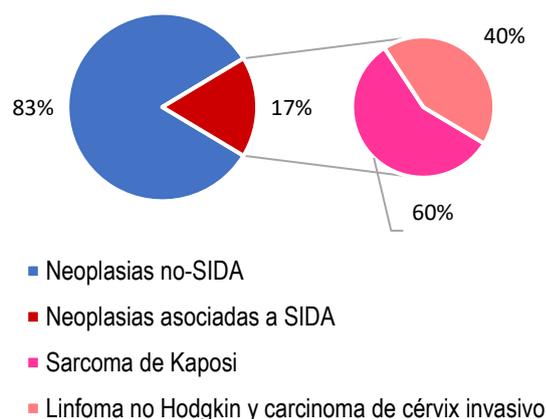


Figura 1. Clasificación de las neoplasias en pacientes con infección por VIH >55 años del HUB.

El 54% de los pacientes >55 años presenta anticuerpos positivos frente a VHC de los cuales, el 87% (177) fue diagnosticado de hepatitis crónica. Todos los pacientes excepto 1 recibieron tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) y el 98% (173) presentó respuesta viral sostenida (RNA de VHC indetectable tras 12 semanas de finalizar el tratamiento con AAD), considerada como curación.

El número de condiciones comórbidas (rango:1-7) se representa en la **Figura 2**. Lo más prevalente es la presencia de 2 comorbilidades (25%) seguido de los pacientes

que presentan 3 condiciones comórbidas (18%). El 60% (226) de los pacientes >55 años con infección por VIH presentan multimorbilidad (≥ 2 comorbilidades). Tan solo el 16% de los pacientes carece de comorbilidad.

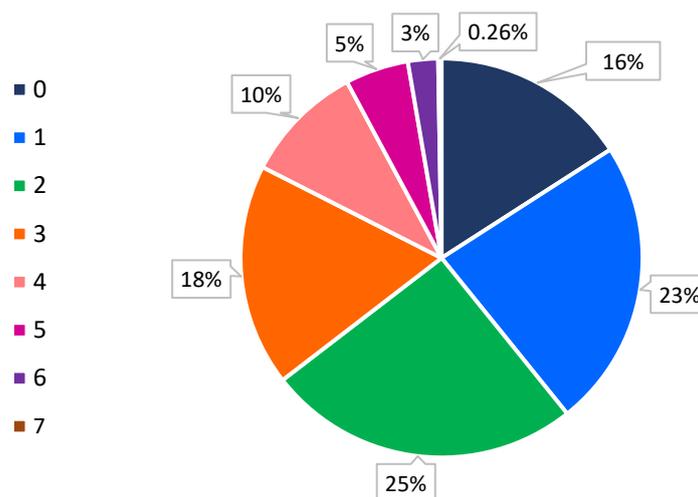


Figura 2. Prevalencia comorbilidades (total por paciente) en pacientes con infección por VIH >55 años en seguimiento activo en HUB.

Las comparaciones entre sexos y con población general se realizan mediante t-test para las variables cuantitativas y pruebas de chi-cuadrada para las categóricas.

Las comparaciones entre sexos de las variables estudiadas en los pacientes del HUB se representan en la **Tabla 4** y la **Tabla 5**. Se obtienen diferencias estadísticamente significativas en los siguientes casos:

-Años desde el diagnóstico de la infección por VIH (p: 0,0165): 22,6 años de media en los hombres Vs. 25,1 en las mujeres.

-Nivel de linfocitos T CD4 en el último control (p: 0,0047): 680 células/mm³ de media en los hombres Vs. 796 células/mm³ en las mujeres.

-Cociente de linfocitos T CD4/CD8 (p: 0,0043): 0,9 de media en hombres Vs. 1,09 en mujeres.

-HTA (p: 0,0256): 44,27% en el caso de los hombres Vs. 31,82% en las mujeres.

-**ECV** (p: 0,0208): 19,85% en los hombres Vs. 10% en las mujeres. En el caso del **IAM** (p: 0,0337), entre los hombres se da en el 10,31% de los casos Vs. 3,64% en las mujeres.

-**Osteoporosis** (p: 0,0010): 6,87% en el caso de los hombres Vs. 18,18% en las mujeres.

La edad media entre los >55 años con infección por VIH incluidos en este estudio es de 61,25 años Vs. 69,9 en la población general >55 años analizada en la ESCAV18 (p: 0,0001). El número medio de tratamientos no-TAR en pacientes con infección por VIH es de 5,2 Vs. 2,08 en la población general (p: 0,001). Los datos se representan en la **Tabla 6**.

Las prevalencias respectivas y comparaciones con la población general y por sexos se representan en la **Tabla 7** y **Tabla 8**. Se obtienen diferencias estadísticamente significativas en los siguientes casos:

-**HTA** (p: 0,001): 40,48% en pacientes con infección por VIH Vs. 52,98% en la población general. En hombres, la prevalencia entre pacientes con infección por VIH es del 44,27% Vs. 56,5% en la población general (p: 0,0002). En las mujeres, la prevalencia entre los pacientes con infección por VIH es del 31,82% Vs. 50,17% en la población general (p: 0,0002).

-**ECV** (p: 0,001): 16,9% en pacientes con infección por VIH Vs. 4,11% en la población general. En hombres, la prevalencia entre pacientes con infección por VIH es del 19,85 Vs. 5,48% en la población general (p: 0,0001). En las mujeres, la prevalencia entre los pacientes con infección por VIH es del 10% Vs. 3,05% en la población general (p: 0,0008).

-**Afectación neuropsiquiátrica** (p: 0,001): 48,79% en pacientes con infección por VIH Vs. 11,05% en la población general. En hombres, la prevalencia entre pacientes con infección por VIH es del 47,33% Vs. 7,75% en la población general (p: 0,0001). En las mujeres, la prevalencia entre los pacientes con infección por VIH es del 52,73% Vs. 13,7% en la población general (p: 0,0001).

-**Hiperlipemia**: en el caso de los hombres, la prevalencia es del 33,59 % entre aquellos con infección por VIH Vs. 41,18% en la población general (p: 0,0212).

-**Neoplasias** (p: 0,001): 15,05% en pacientes con infección por VIH Vs.3,47% en la población general. En hombres, la prevalencia entre pacientes con infección por VIH es del 14,50% Vs. 3,81% en la población general (p: 0,0001). En las mujeres, la prevalencia entre los pacientes con infección por VIH es del 16,36% Vs. 3,2% en la población general (p: 0,0001).

-**Osteoporosis**: en el caso de los hombres, la prevalencia es del 6,87 % entre aquellos con infección por VIH Vs. 1,55% en la población general (p: 0,0001).

-**Hábito tabáquico** (p: 0,001), considerando fumadores en la actualidad: 50,54% en pacientes con infección por VIH Vs. 27,67% en la población general. En hombres, la prevalencia entre pacientes con infección por VIH es del 49,24% Vs. 24,3% en la población general (p: 0,0001). En las mujeres, la prevalencia entre los pacientes con infección por VIH es del 53,64% Vs. 33,9% en la población general (p: 0,0001).

Tabla 2. Variables en relación con la infección y hábito tabáquico en pacientes con infección por VIH >55 años en seguimiento activo en el HUB.

	Media	Rango
Edad	61,25	56-92
Años desde el dx ^a VIH	23,4	1-39
CD4 ⁺ al dx (células/mm ³)	201	2-1.347
CD4 ⁺ último control (células/mm ³)	714	114-3.096
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,959	0,14-3,55
CV ^b último control (copias/mm ³)	29,47	9-361
CV indetectable (<50 copias/mm ³)		N:335 %: 90
Modo de Transmisión	N	%
UDVP ^c	164	45,81
Vía sexual (HTX ^d + HSH ^e)	194	54,19
Hábito tabáquico	N	%
Si	188	50,54
No	144	38,78
Exfumador ^f	40	10,75

^a: diagnóstico (dx). ^b: carga viral (CV). ^c: usuario de drogas vía parenteral (UDVP). ^d: vía sexual heterosexual (HTX). ^e: hombres que tienen sexo con hombres (HSH). ^f: exfumador, cese del hábito tabáquico hace al menos 1 año.

Tabla 3. Prevalencia de comorbilidades y número de tratamientos no-TAR en pacientes con infección por VIH >55 años en seguimiento activo en el HUB.

	N	%	IC ₉₅ ⁱ
HTA ^a	151	40,48	34,4-45,6
ECV ^b (ACV ^c y/o IAM ^d)	63	16,9	13,2-21,1
ACV	37	9,92	7,1-13,4
IAM	31	8,31	5,7-11,6
Afectación neuropsiquiátrica ^e	182	48,79	43,6-53,9
ERC ^f (FG ^g <60mL/min)	39	10,46	7,5-14,0
Hiperlipemia	124	33,24	28,5-38,3
DM ^h	81	21,72	17,6-26,2
Neoplasias	56	15,05	11,6-19,1
Osteoporosis	38	10,2	7,3-13,7
Acs-VHC ⁱ	202	54,16	48,9-59,3
Cirrosis	37	9,92	7,1-13,4
Número de comorbilidades			Media: 2,18 (rango: 0-7)
Número tratamientos no-TAR			Media: 5,2 (rango: 0-22)

^a: hipertensión arterial (HTA). ^b: Enfermedad cardiovascular (ECV). ^c: accidente cerebrovascular (ACV). ^d: infarto agudo de miocardio (IAM). ^e: Afectación neuropsiquiátrica definida como afectación psicológica/psiquiátrica, trastornos por ansiedad, depresión, insomnio y deterioro neurocognitivo. ^f: enfermedad renal crónica (ERC). ^g: filtrado glomerular (FG). ^h: diabetes mellitus (DM). ⁱ: anticuerpos positivos frente a VHC (Acs-VHC+). ^j: intervalo de confianza al 95% (IC₉₅).

Tabla 4. Variables en relación con la infección por VIH y hábito tabáquico representados por sexos.

	Hombres: N=262 (70,43%)		Mujeres: N=110 (29,57%)		P valor (*)
	Media	IC ₉₅ ^c	Media	IC ₉₅	
Edad	61,5	60,8-62,2	60,6	59,6-61,6	0,1546
Años desde el dx ^a VIH	22,6	21,5-23,7	25,1	23,5-26,6	0,0165*
CD4 ⁺ al dx (células/mm ³)	192	174-211	221	181-262	0,1392
CD4 ⁺ último control (células/mm ³)	680	644-716	796	705-886	0,0047*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,9	0,83-0,97	1,09	0,97-1,22	0,0043*
CV ^b último control (copias/mm ³)	31,2	26,5-35,9	25,3	19,9-30,5	0,1416
Modo de Transmisión	N	%	N	%	
UDVP ^d	119	46,67	45	43,69	0,6088
Vía sexual (HTX ^e + HSH ^f)	136	53,33	58	56,31	
Hábito tabáquico	N	%	N	%	
Si	129	49,24	129	49,24	0,3864
No	107	40,84	107	40,84	
Exfumador ^g	26	9,92	26	9,92	

a: diagnóstico (dx). b: carga viral (CV) c: intervalo de confianza al 95% (IC₉₅). d: usuario de drogas vía parenteral (UDVP). e: vía sexual heterosexual (HTX). f: hombres que tienen sexo con hombres (HSH). g: exfumador, cese del hábito tabáquico hace al menos 1 año (*): significación estadística (p <0,05).

Tabla 5. Prevalencia de comorbilidades y número de tratamientos no-TAR en pacientes con infección por VIH>55 años en seguimiento activo en HUB representados por sexos.

	Hombres			Mujeres			P valor (*)
	N	%	IC ₉₅ ⁱ	N	%	IC ₉₅	
HTA ^a	116	44,27	38,2-50,3	35	31,82	23,2-41,4	0,0256*
ECV ^b (ACV ^c y/o IAM ^d)	52	19,85	15,2-25,2	11	10	5,1-17,2	0,0208*
ACV	30	11,45	7,8-15,9	7	6,36	2,6-12,7	0,1347
IAM	27	10,31	6,9-14,6	4	3,64	1,0-9,0	0,0337*
Afectación neuropsiquiátrica ^e	124	47,33	41,1-53,6	58	52,73	43,0-62,3	0,3418
ERC ^f (FG ^g <60mL/min)	27	10,31	6,9-14,6	12	10,91	5,8-18,3	0,8623
Hiperlipemia	88	33,59	27,9-39,6	36	32,37	24,0-42,3	0,8724
DM ^h	63	24,05	19,0-29,7	18	16,36	10,0-24,6	0,1013
Neoplasias	38	14,50	10,5-19,3	18	16,36	10,0-24,6	0,6369
Osteoporosis	18	6,87	4,1-10,6	20	18,18	11,5-26,7	0,0010*
Acs-VHC ⁺ ⁱ	144	54,96	48,7-61,1	58	52,73	43,0-62,3	0,6930
Cirrosis	22	8,40	5,3-12,4	15	13,64	7,8-21,5	0,1233
Número de comorbilidades	Media: 2,17			Media: 2,2			
Número de tratamientos no-TAR	Media: 5,11			Media: 5,4			

a: hipertensión arterial (HTA). b: Enfermedad cardiovascular (ECV). c: accidente cerebrovascular (ACV). d: infarto agudo de miocardio (IAM). e: Afectación neuropsiquiátrica definida como afectación psicológica/psiquiátrica, trastornos por ansiedad, depresión, insomnio y deterioro neurocognitivo. f: enfermedad renal crónica (ERC). g: filtrado glomerular (FG). h: diabetes mellitus (DM) i: anticuerpos positivos frente a VHC (Acs-VHC+). j: intervalo de confianza al 95% (IC₉₅). (*): significación estadística (p <0,05).

Tabla 6. Edad media y número de tratamientos no-TAR en pacientes con infección por VIH en comparación con la población general >55 años.

		Edad		Número de tratamientos no-TAR
Total	Pacientes VIH	Media	61,25	5,2
		IC ₉₅ ^a	60,6- 61,8	4,8-5,6
	Población general	Media	69,9	2,08
		IC ₉₅	69,7-70,2	2,03-2,13
		P valor (*)	0,0001*	0,0001*
Hombres	Pacientes VIH	Media	61,5	5,11
		IC ₉₅	60,8-62,2	4,6-5,6
	Población general	Media	69,10	1,96
		IC ₉₅	68,7-69,5	1,9-2,0
		P valor	0,0001*	0,0001*
Mujeres	Pacientes VIH	Media	60,6	5,4
		IC ₉₅	59,6-61,6	4,6-6,3
	Población general	Media	70,66	2,18
		IC ₉₅	70,2-71,0	2,1-2,2
		P valor	0,0001*	0,0001*

^a: intervalo de confianza al 95% (IC₉₅). (*): significación estadística (p <0,05).

Tabla 7. Prevalencia de comorbilidades y hábito tabáquico en pacientes con infección por VIH en comparación con la población general >55 años.

	Pacientes con infección por VIH		Población general		P valor (*)
	%	IC ₉₅ ^g	%	IC ₉₅ (*)	
HTA ^a	40,48	34,4-45,6	52,98	51,4-54,6	0,0001*
ECV ^b (ACV ^c y/o IAM ^d)	16,9	13,2-21,1	4,11	3,5-4,8	0,0001*
Afectación neuropsiquiátrica ^e	48,79	43,6-53,9	11,05	10,0-12,1	0,0001*
Hiperlipemia	33,24	28,5-38,3	37,34	35,8-38,9	0,1289
DM ^f	21,72	17,6-26,2	17,65	16,5-18,9	0,0564
Neoplasias	15,05	11,6-19,1	3,47	2,9-4,1	0,0001*
Osteoporosis	10,2	7,3-13,7	7,42	6,6-8,3	0,0656
Hábito tabáquico	50,54	45,3-55,7	27,67	25,5-29,9	0,0001*

^a: hipertensión arterial (HTA). ^b: Enfermedad cardiovascular (ECV). ^c: accidente cerebrovascular (ACV). ^d: infarto agudo de miocardio (IAM). ^e: Afectación neuropsiquiátrica definida como afectación psicológica/psiquiátrica, trastornos por ansiedad, depresión, insomnio y deterioro neurocognitivo ^f: diabetes mellitus (DM). ^g: intervalo de confianza al 95% (IC₉₅). (*): significación estadística (p <0,05).

Tabla 8. Prevalencia de comorbilidades y hábito tabáquico en pacientes con infección por VIH en comparación con la población general >55 años representadas por sexos

	Hombres					Mujeres				
	Pacientes con infección por VIH		Población general		P valor (*)	Pacientes con infección por VIH		Población general		
	%	IC ₉₅ ^g	%	IC ₉₅		%	IC ₉₅	%	IC ₉₅	P valor (*)
HTA ^a	44,27	38,2-50,3	56,5	54,0-58,8	0,0002*	31,82	23,2-41,4	50,17	48,0-52,3	0,0002*
ECV ^b	19,85	15,2-25,2	5,48	3,8-4,3	0,0001*	10,0	5,1-17,2	3,05	2,3-3,8	0,0008*
(ACV ^c y/o IAM ^d)										
Afectación neuropsiquiátrica ^e	47,33	41,1-53,6	7,75	6,5-9,1	0,0001*	52,73	43,0-62,3	13,7	12,2-15,2	0,0001*
Hiperlipemia	33,59	27,9-39,6	41,18	38,8-43,5	0,0212*	32,37	24,0-42,3	34,2	32,2-36,3	0,8367
DM ^f	24,05	19,0-29,7	21,57	19,6-23,6	0,3773	16,36	10,0-24,6	14,51	13,0-16,1	0,5799
Neoplasias	14,50	10,5-19,3	3,81	2,9-4,8	0,0001*	16,36	10,0-24,6	3,2	2,5-4,04	0,0001*
Osteoporosis	6,87	4,1-10,6	1,55	1,0-2,2	0,0001*	18,18	11,5-26,7	12,12	10,7-13,6	0,0736
Hábito tabáquico	49,24	43,0-55,4	24,3	21,7-27,0	0,0001*	53,64	43,9-63,2	33,9	29,9-37,9	0,0001*

^a: hipertensión arterial (HTA). ^b: Enfermedad cardiovascular (ECV). ^c: accidente cerebrovascular (ACV). ^d: infarto agudo de miocardio (IAM). ^e: Afectación neuropsiquiátrica definida como afectación psicológica/psiquiátrica, trastornos por ansiedad, depresión, insomnio y deterioro neurocognitivo ^f: diabetes mellitus (DM). ^g: intervalo de confianza al 95% (IC₉₅). (*): significación estadística (p <0,05)

5.DISCUSIÓN

5.1. CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH

5.1.1 Breve reseña histórica

Sin tratamiento, la infección causada por el VIH tiene una tasa de mortalidad cercana al 100% (13). Los primeros casos se comunicaron el 1 de diciembre de 1981 en EEUU por la CDC (actualmente, fecha anual del día mundial del SIDA). Estos primeros casos se describieron como “una rara forma de neumonía y cáncer entre jóvenes homosexuales previamente sanos”, se hacía referencia a casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* (ahora *jirovecii*) y sarcoma de Kaposi o “peste rosa” nombre adoptado debido al colectivo en el que se presentaron estos primeros casos (14–17).

Posteriormente a finales de ese mismo año se comenzaron a informar casos con la misma sintomatología en UDVP, en hemofílicos que recibían transfusiones periódicas y en haitianos residentes en los EEUU a mediados del año siguiente. De esta forma la epidemia se convirtió en la enfermedad de las “4H”: homosexuales, heroinómanos, hemofílicos y haitianos. En este momento apareció el término SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida en relación al conjunto de infecciones oportunistas y cánceres que desarrollan los pacientes y que deriva de la deficiencia del sistema inmunológico (13,16,17).

En enero de 1983 Luc Montagnier publicó el primer artículo al respecto en el Instituto Pasteur de París en el que se anunciaba el descubrimiento de un retrovirus con tropismo por células CD4⁺ (LAV: virus asociado a linfadenopatía) asociado a los casos de inmunodeficiencia que habían sido reportados desde 1981 y denominados como SIDA. Posteriormente recibiría el Nobel de medicina en el año 2008 por ello (13,16,17).

Tan solo un año después, el 23 de abril de 1984 Robert Gallo describió un retrovirus al que denominó HTLV-3 (virus linfotrópico de células humanas) como causa probable de SIDA. En 1985 surgieron las primeras pruebas serológicas mediante ELISA para el diagnóstico del virus, se detectaron los primeros anticuerpos y comenzó el cribado en las transfusiones sanguíneas, en este momento se secuenció completamente el virus y se caracterizaron sus genes estructurales y reguladores. En

1986 se descubrió que el LAV y el HTLV-3 son un mismo virus y se adoptó el nombre de VIH (16,17).

El 20 de marzo de 1987 surgió el primer medicamento antirretroviral inhibidor de la transcriptasa (IT) la Zidovudina, tratamiento muy costoso y de elevada toxicidad con numerosos efectos adversos, pero la única alternativa para estos pacientes. A partir de 1990 se empezaron a desarrollar diferentes inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos (ITIAN) como Dianosina, Zalcitabina, Estavudina, Lamivudina, Abacavir, Emcitrabina y el análogo nucleotídico Tenofovir (16).

En 1988, la OMS declaró la pandemia debido al aumento exponencial de casos por todo el mundo, iniciándose un movimiento social sin precedentes. Se trataba de un virus que atacó de forma agresiva a poblaciones con denominadas prácticas “de riesgo” generando un rechazo social muy importante. A partir de ahí comenzó el trabajo para la educación de la población, concienciación y desaparición del estigma social al que eran sometidos los pacientes. A día de hoy, aunque se ha avanzado mucho esta lucha continúa. La OMS calcula que para el año 2018 más de 35 millones de personas habían fallecido y más de 37 millones convivían con la infección (13).

Para el año 1994 el SIDA se convirtió en la primera causa de muerte entre jóvenes estadounidenses de 25-44 años (13). Este mismo año surge en ensayo clínico “076” con el cual se observa que la indicación de Zidovudina periparto, en mujeres embarazadas y en recién nacidos, reducía las tasas de transmisión vertical en 2 de cada 3 casos. En 1995 se optimizaron los métodos para la cuantificación directa del VIH en plasma y surgió la carga viral como parámetro pronóstico, de seguimiento y valoración de la TAR (16,17).

En 1996 surgió un verdadero hito en la historia de la infección por VIH, el desarrollo y comercialización de los primeros inhibidores de la proteasa (IP): Saquinavir inicialmente, seguido de Ritonavir, Indinavir y Nelfinavir. Esto supuso el comienzo de la TAR de gran actividad tal y como la conocemos hoy en día en forma de triple terapia (16).

A partir de este momento descienden en más del 50% las muertes por SIDA que pasan a ser de unas 35 por cada 100 personas-año a suponer 15 por cada 100 personas-año. Ese mismo año se creó el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el SIDA

(ONUSIDA) que a partir de ese momento lidera la colaboración internacional para dar respuesta a la infección por VIH (13,16,17).

En el año 2000 ONUSIDA firmó un acuerdo con distintos laboratorios para obtener la fabricación de la TAR en forma de tratamientos genéricos, haciendo los tratamientos mucho más asequibles y disponibles a nivel mundial. Desde entonces se investiga y se producen avances en métodos diagnósticos y preventivos tanto pre- como postexposición y surge un imparable desarrollo de nuevos fármacos antivirales cada vez con mayor eficacia y menor toxicidad (13,17).

En 2014 ONUSIDA fijó los objetivos para 2020: 90-90-90 (90% de las personas con la infección diagnosticadas- 90% de las mismas en tratamiento- 90% de los tratados suprimidos virológicamente) (17).

En la actualidad el control de la transmisión vertical, las distintas campañas preventivas y el buen control viroinmunológico de estos pacientes logrado con las TAR permiten creer que los objetivos marcados por ONUSIDA están más cerca. Es más, se habla de ir más allá y plantear un cuarto 90: 90% de los pacientes que conviven con la infección con buena calidad de vida (11).

En España, el VIH se propagó con rapidez durante la década de los ochenta, alcanzándose la máxima incidencia entre 1984 y 1987 (18).

El clima político convulso de la época marcado por los múltiples cambios socioculturales en un contexto de crisis económica severa, generó un ambiente de crispación que contribuyó al uso de la heroína de forma parenteral. Se trató de un fenómeno colectivo que se extendió rápidamente y de forma marcada entre las clases sociales menos favorecidas de las grandes ciudades, el intercambio del material de inyección entre los usuarios era habitual (18).

Desde el comienzo de la epidemia hasta 1989, la transmisión de la infección se dio fundamentalmente entre UDVP y el VIH/SIDA se convirtió en el principal problema de salud asociado al uso de drogas. España fue el país de Europa con mayor incidencia anual de SIDA, 113 casos por millón de habitantes. La CAPV se encontraba entre las 4 CCAA del estado donde se presentaron las tasas más altas debido al conflicto social y político que se vivió en esta comunidad, afectando especialmente a la zona de Bilbao y la Margen Izquierda (18–20).

5.1.2 Situación epidemiológica actual

En la actualidad la epidemiología de la infección ha cambiado. Desde el año 2003 se han notificado un total de 53.770 casos de la infección en España, la tasa anual en el año 2018 fue de 6,94 casos por cada 100.000 habitantes (21).

De los nuevos casos de infección por VIH en España en el año 2018, los hombres representan el 85,3% de los mismos y la mediana de edad al diagnóstico fue de 36 años (RIC: 29-45) siendo en los hombres dos años menor que en las mujeres (36 Vs. 38 años respectivamente). La forma de transmisión más frecuente a nivel nacional en la actualidad está representada por el grupo HSH suponiendo el 56,4%, seguida por la transmisión sexual heterosexual que supone el 26,7%, se hace evidente por tanto que la forma de transmisión fundamental en la actualidad es la transmisión sexual (83,1% de los casos) (21).

Según los últimos datos del ministerio, en el 2018 un 37,6% de los casos se detectaron en personas originarias de otros países, es decir aproximadamente un tercio de los mismos, este grupo supone hasta el 56,1% de los nuevos diagnósticos en mujeres (21).

Se ha visto, además, un aumento de nuevos diagnósticos en pacientes mayores de 50 años, representando el 16% en 2018. Cabe destacar que entre los mayores de 50 años el diagnóstico tardío de la infección ($<350 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3$) asciende hasta el 64,6% de los casos (21).

En los últimos años la epidemia de VIH/SIDA ha sufrido un cambio radical también en el País Vasco con una notable disminución de los casos de infección por el VIH atribuidos a UDVP y un aumento relativo de los casos de transmisión vía sexual (22).

En 2019 en la CAPV se notificaron 147 nuevos diagnósticos de VIH. Este dato supone una tasa de 7,72/100.000 habitantes. El 83% de las nuevas infecciones corresponde a varones. La edad media de las personas diagnosticadas es de 38,7 años. La transmisión en HSH continúa siendo mayoritaria representando un 57,8% (56,2% en 2018), la transmisión vía sexual heterosexual supone un 26,2% (32,6% en 2018). El 45,6% de las nuevas infecciones corresponde a personas originarias de otros países, principalmente latinoamericanas y africanas (47,3% en 2018). El 51,1% del total de nuevas infecciones presentó diagnóstico tardío. El grupo predominante entre los

nuevos diagnósticos es aquel de edades comprendidas entre 40-49 años (31,3%), los mayores de 50 suponen el 15,6% de los mismos. Las cifras actuales, similares a las de hace unos 10 años hacen evidente que, aunque la tendencia se mantiene los distintos programas preventivos no están teniendo los efectos deseados (9).

En consecuencia, la población de pacientes mayores con infección por VIH resulta heterogénea abarcando tanto aquellos que conviven y envejecen con la infección de forma crónica (expuestos a la toxicidad de las primeras TAR), como aquellos nuevos contagios y diagnósticos tardíos (niveles bajos de linfocitos T CD4). En cualquier caso, es evidente que la media de edad de los pacientes con infección por VIH se está incrementando (23).

Aun así, cabe destacar que, dentro de nuestra cohorte de pacientes del HUB >55 años, se mantiene un alto porcentaje de pacientes que adquirieron la infección vía parenteral ya que son parte de aquellos contagios de los años 80-90, con una elevada prevalencia del consumo de heroína vía parenteral en la CAPV. De hecho, esta forma de transmisión representa el 45,81% de los infectados por VIH en nuestro estudio.

En la OSI Bilbao-Basurto la media de edad de los pacientes en seguimiento dentro de la cohorte VACH es de 51,85 años. El total de pacientes en seguimiento >55 años representa un tercio de los mismos, tratándose por tanto de una cohorte con un envejecimiento considerable.

En el estudio, la media de edad es de 61,25 (rango: 56-92) y el 70% son varones. El mecanismo de transmisión principal fue en UDVP (45,81%, IC₉₅: 40,5-51,1) y vía sexual heterosexual (34,95% IC₉₅: 29,9-40) El tiempo medio desde el diagnóstico de la infección es de 23,38 años (rango: 1-39), las mujeres presentan de media más años con la infección respecto a los hombres (22,6 años en hombres Vs. 25,1 años en mujeres), es posible que los hombres presenten mayor mortalidad (mayor prevalencia de IAM) que las mujeres y parte de ellos haya fallecido. El país de procedencia mayoritario fue España en un 92% de los casos. El 73% de los pacientes en seguimiento son de raza blanca. El control viroinmunológico de la infección en el estudio es adecuado en la práctica totalidad de los casos: el 90% de los pacientes presenta carga viral indetectable (CV <50 copias/mm³) y un nivel medio de linfocitos T CD4 de 714 células/mm³.

5.2. VIH Y ENVEJECIMIENTO/ FRAGILIDAD

El envejecimiento de la población con VIH, en su mayoría con un buen control viroinmunológico, es una realidad. En nuestra cohorte el 35% de los pacientes son mayores de 55 años, todos ellos bajo TAR (90% CV indetectable). La infección por VIH provoca una persistente activación del sistema inmune y un estado de inflamación crónica con ciertos cambios que se asemejan a los que tienen lugar en el envejecimiento fisiológico pero, de una forma precoz dando lugar al término conocido como “*inflammaging*”, incluso en individuos bien controlados (5,23,24).

Esta persistente activación del sistema inmune, aún en pacientes con TAR y CV indetectable, se debe a un mantenimiento de la replicación viral en reservorios, coinfecciones por otros virus como VHC o CMV y a traslocación bacteriana, causando cambios en poblaciones linfocitarias (5).

Ya en fases tempranas de la infección por VIH se produce depleción masiva de linfocitos T CD4 a nivel intestinal que facilita la traslocación bacteriana desde la zona luminal. El paso de bacterias y sus productos de degradación a través de la barrera intestinal contribuye a la activación del sistema inmune y a una absorción deficiente de nutrientes, que no se recupera de forma completa tras la instauración de la TAR (5,24).

En las células de estos pacientes se producen un daño genómico y mitocondrial (metilación del DNA, acortamiento telomérico...) semejante al producido en el envejecimiento fisiológico con el paso del tiempo, provocando que entren en estado senescente. Los tejidos pierden su capacidad para renovarse y repararse, propiciando un acúmulo de errores proliferativos. A ello contribuyen distintos factores (5,23–25):

- 1) Marcadores inflamatorios elevados de forma crónica (proteína C reactiva, D-dímeros, fibrinógeno, IL-6...) debido a la activación constante del sistema inmune y que condicionan la existencia de un estado de hipercoagulabilidad (5,23–25).
- 2) Exposición a tóxicos clásicos: alcohol, tabaco y diferentes sustancias (5,23–25).
- 3) Exposición prolongada a TAR, especialmente de 1ª generación (5,23–25).

Como parte de los cambios que tienen lugar tanto en la infección como en la inmunosenescencia, además del aumento de marcadores proinflamatorios circulantes, encontramos un aumento de los linfocitos T CD8 y un descenso del cociente de linfocitos T CD4/CD8, lo que podría tener interés a la hora de emplearse como un posible marcador de inmunosenescencia. De hecho, se ha observado que cocientes CD4/CD8 inferiores a 0,5 se relacionan con un aumento de riesgo de eventos no SIDA (5,23).

Consecuentemente existe un aumento en la prevalencia de comorbilidades asociadas a edad y de fragilidad de forma más temprana que en la población general. Estas condiciones aparecen de media 10-20 años antes, haciendo que los pacientes presenten una edad biológica mayor a la correspondiente para que su edad cronológica. En la infección por VIH la edad considerada para definir a un paciente como mayor es de 50 años, frente a los 65 de la población general (5,23).

Todos estos mecanismos provocan un descenso en la reserva funcional del organismo, homeostasis y capacidad de reacción frente a agresiones externas, o lo que es lo mismo, aparición temprana de fragilidad (5,23,24).

La fragilidad es un síndrome geriátrico definido como un incremento de la vulnerabilidad a estresores producido por una alteración en múltiples e interrelacionados sistemas que conducen a una disminución de la reserva homeostática y de la capacidad de adaptación del organismo, lo que predispone a efectos adversos de salud (26).

La prevalencia de fragilidad en los pacientes con infección por VIH asciende hasta el 15,4%, casi el doble que en la población general en los mismos grupos de edad (21).

Se contemplan como factores de riesgo para el desarrollo de fragilidad el aumento de marcadores inflamatorios circulantes, obesidad, polifarmacia, multimorbilidad y presencia de alteraciones del ámbito psiquiátrico-psicológicas entre otras, al igual que en la población general. Si bien esto es cierto, además en estos pacientes existe un riesgo añadido asociado a la infección como son la CV y la cifra de linfocitos T CD4 circulantes. Ambos se recuperan con el inicio de la TAR por lo que no resultan buenos predictores de fragilidad, por ello podría ser interesante el uso de parámetros como el

cociente CD4/CD8 o el recuento de linfocitos T CD8 circulantes con ese objetivo (5,24).

La importancia en la detección de fragilidad reside en que se trata de un estado reversible en el que la aplicación de distintas medidas puede evitar el progreso hacia la discapacidad, estado irreversible (27). Por ello, el uso de la fragilidad como predictor de eventos adversos puede resultar una herramienta útil en el manejo de estos pacientes a la hora de incidir sobre factores de riesgo modificables y diseñar estrategias para un uso más eficiente de los recursos sanitarios disponibles (5).

En geriatría se postula la atención sanitaria al paciente mayor mediante el abordaje en las 5 Ms: *Mente* (demencia, delirio y trastornos del ámbito depresivo), *Movilidad* (deterioro de la marcha y caídas), *Medicaciones* (polifarmacia, efectos adversos asociados), *Multimorbilidad* (también incluye la problemática del ámbito biopsicosocial) y *factores Modificables* (actividad física, deshabituación tabáquica...). Se plantea incorporar las 5 Ms de la atención geriátrica a la atención clínica de los pacientes con infección por VIH mayores de 50 años de forma sistemática, de manera que tanto el equipo médico como los pacientes puedan desarrollar juntos un plan integral de prevención, tratamiento y rehabilitación, que logre aportar un enfoque interdisciplinar y global tan necesario en estas situaciones (25,28).

Los esfuerzos y estrategias de prevención en el desarrollo de la fragilidad parecen mostrarse esenciales para un envejecimiento satisfactorio, así como en la prevención de pérdida de independencia e incluso podrían tener un impacto positivo en la reducción de la transmisión del virus (27).

5.3 VIH Y COMORBILIDADES

En la actualidad la esperanza de vida de los pacientes que conviven con la infección por VIH prácticamente se ha equiparado con la de la población general. Sin embargo, todavía mantienen un exceso de mortalidad. Además, las causas de dicha mortalidad han cambiado, a medida que existe un mejor control viroinmunológico se observa un aumento de mortalidad por eventos no SIDA, eventos cardiovasculares y neoplasias no definitorias de SIDA y un descenso en la mortalidad por eventos SIDA (4).

Varios estudios de cohortes que comparan población infectada por VIH con población general, han observado aparición de comorbilidades asociadas al envejecimiento (ECV, DM, dislipemias, HTA, osteoporosis, nefropatía, neoplasias no-SIDA, coinfección por VHC) 10 años antes (2,3,5,6), asociando un mayor porcentaje de pacientes frágiles (29).

La importancia de las condiciones concomitantes ha planteado nuevos retos y cuestiones en los pacientes con infección por VIH, se hace evidente que ya no es suficiente con mantener un buen control viroinmunológico (4).

En nuestra cohorte del HUB Vs. población general, algunas de las comorbilidades más prevalentes son la afectación neuropsiquiátrica 48,79% Vs. 11,05%, HTA 40,6% Vs. 52,98%, hiperlipemia 33,3% Vs. 37,34%, neoplasias 15 Vs. 3,47%, DM 21,7% Vs. 17,65%, ECV 18% Vs. 4,11%, osteoporosis 10,2% Vs. 7,4. Únicamente 53 pacientes con infección por VIH (13%) no presentan ninguna comorbilidad, el 60% de los mismos presenta 2 o más comorbilidades.

Ciertas comorbilidades presentan prevalencias similares en ambos grupos (pacientes con infección por VIH Vs. población general), aunque es posible que esto se vea influido por la edad media de los grupos (61,25 años Vs. 69,9 años). Los pacientes de nuestra cohorte presentan prevalencias similares o incluso mayores con una media de 8,65 años menos, lo cual hablaría a favor de la presencia de una mayor comorbilidad y de forma más temprana en estos pacientes.

5.3.1 Riesgo cardiovascular (RCV)

Aunque el mecanismo causal es desconocido, los pacientes con infección por VIH presentan un mayor RCV que la población general en su mismo grupo de edad y de forma más temprana, asociando en consecuencia un exceso de morbimortalidad (30). Se han postulado diversas causas para ello:

- 1) Mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos como alcohol y tabaco en pacientes con infección por VIH (31–33). En nuestra cohorte los fumadores suponen el 50,4% Vs. 27,67% de la población general.
- 2) Distintos factores genéticos (31–33).
- 3) La inflamación crónica que produce la propia infección viral (31–33).
- 4) La TAR que a nivel cardiovascular produce daño mediante diversos mecanismos. Los IP por su parte inducen la aparición de dislipemia aterogénica, favorecen la síntesis de triglicéridos, la aparición de lipodistrofia y estados de resistencia insulínica. Los ITIAN sin embargo producen daño a nivel mitocondrial provocando distintos efectos adversos de tipo cardiotóxicos (34).

La identificación de aquellos pacientes con RCV elevado, el control de los factores de riesgo modificables y la instauración de medidas preventivas debe formar parte del manejo de estos pacientes. Para el cálculo del RCV se recomienda emplear métodos como REGICOR, la escala ASCVD o SCORE, (31,32,35). En la actualidad a pesar de la recomendación de usar los métodos mencionados, se está planteando aplicar métodos que estimen el RCV de forma más exacta en estos pacientes como la escala DAD, que incluye en su ecuación variables específicas de la infección por VIH como el TAR y tiempo expuesto al mismo. El principal inconveniente reside en que no están calibradas para la población española (36).

El empleo de estatinas o antiagregación en forma de prevención primaria aún no ha demostrado del todo su eficacia en estos pacientes. En la actualidad se encuentra en marcha en el HUB el estudio REPRIEVE, un estudio internacional prospectivo de eficacia en el cual se está analizando el beneficio del uso de estatinas (pitavastatina)

como prevención primaria en pacientes con infección VIH bajo TAR, sin ECV establecida y con RCV leve-moderado ($<7,5\%$), por lo que se espera contar con más información al respecto pronto (36). Debido a esto, cobran aún más importancia si cabe, los hábitos higiénico-dietéticos y la incidencia de forma vehemente en los factores de riesgo modificables junto con las distintas actividades de promoción de la salud. Los factores de riesgo modificables hacen referencia al tabaco, consumo de alcohol u otras sustancias, sedentarismo, dieta inadecuada, obesidad, HTA, DM o alteración del metabolismo hidrocarbonado, niveles de colesterol-LDL elevados y disminución de los niveles de colesterol-HDL (31,35).

Entre ellos, el cese del hábito tabáquico ha demostrado ser la intervención más eficaz en la disminución del RCV, tanto en estos pacientes como en la población general. Diferentes estudios de cohortes como ART-CC demuestran que pacientes con un buen control viroinmunológico, pierden más años de vida en relación al hábito tabáquico que a la propia infección, prueba de su importancia es que únicamente el cese del hábito tabáquico se estima que prevendría el 24% de las neoplasias y el 37% de los IAM en estos pacientes (32).

La realización de al menos 30 minutos de ejercicio físico aeróbico diario se recomienda en todos los grupos de edad, en pacientes con un alto RCV el ejercicio debe individualizarse, pero se sigue recomendando. Se ha demostrado que tras 12 semanas de ejercicio mejoran su forma física general, así como su estado de activación inmune, disminuyendo parámetros inflamatorios (33).

La DM también ve aumentada su prevalencia en estos pacientes, su presencia junto con la infección por VIH aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica y polineuropatía. En pacientes con coinfección por VHC, la DM propicia un aumento de la fibrosis hepática, mientras que, a su vez, el VHC favorece un estado de resistencia insulínica que condiciona un mal control metabólico y lleva al uso de fármacos con el potencial hepatotóxico que ello conlleva. Tanto el tratamiento, el control metabólico, como el screening de complicaciones en órganos diana en pacientes con infección por VIH es igual al de la población general, teniendo en especial consideración las posibles interacciones de estas medicaciones con la TAR (31).

La lipodistrofia consiste en una redistribución de la grasa corporal y su mecanismo causal no es del todo conocido. Se ha asociado a algunos fármacos antirretrovirales como los IP potenciados además de a la duración de la infección, el hecho de haber comenzado la TAR con niveles de linfocitos T CD4 muy bajos y distintos factores genéticos. La presencia de lipodistrofia se relaciona con la aparición de estados de resistencia insulínica (31).

La hiperlipemia es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con infección por VIH y que asocia un importante aumento del RCV. Las recomendaciones actuales plantean instaurar tratamiento hipolipemiente con estatinas en pacientes cuyo cálculo de RCV sea mayor de 5% a 10 años, presencia de ECV establecida o DM. La indicación es la introducción de fibrato en caso de hipertrigliceridemia y atorvastatina en casos de hipercolesterolemia por su precio y tolerabilidad, aunque pitavastatina, rosuvastatina o pravastatina presentan perfiles más seguros en pacientes con infección por VIH. La dosis inicial debe ser baja y progresivamente creciente comprobando la tolerancia y la ausencia de efecto adversos en ambos casos (31).

La HTA también muy prevalente en estos pacientes, en nuestro estudio representa el 40,6%, causa un mayor RCV y daño renal, así como arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca. La aplicación de medidas higiénico-dietéticas es la primera intervención, si pese a ello la HTA persiste, se recomienda el uso de fármacos antihipertensivos, siendo los IECAs y ARA-II los que mejor tolerancia tienen y menos interacciones farmacológicas con la TAR presentan (31). En algunos casos los pacientes con antecedentes personales de ECV, así como aquellos con un alto riesgo para la misma deberán ser derivados al servicio de cardiología para su valoración (31).

Los ECV y los IAM de forma destacada, muestran una elevada prevalencia entre infectados por VIH en comparación con la población general y en hombres frente a mujeres en ambos grupos. Es posible que pese a tratarse de un grupo considerablemente más joven, la alta prevalencia del hábito tabáquico en nuestra cohorte (principal factor de riesgo atribuible según los estudios y prácticamente igual de prevalente en hombres que en mujeres -49,24% Vs. 53,64%-) esté relacionado con ello. La menor prevalencia de estos eventos en las mujeres podría explicarse por el

efecto protector de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. La presencia de HTA, DM e hiperlipemia también contribuyen al aumento del RCV.

5.3.2 Hepatopatía

La hepatopatía es muy habitual entre estos pacientes debido a que los virus hepatotropos y el VIH comparten medios de transmisión, la alta prevalencia de consumo alcohólico en muchas cohortes de pacientes VIH y la alta prevalencia del hígado graso (32,37).

La epidemiología de la coinfección por VHC ha ido cambiando, ya que ha pasado de ser clásicamente una de las principales comorbilidades a descender progresivamente debido a distintos factores como:

- 1) El descenso de los UDVP como mecanismo de adquisición de la infección por VIH en la actualidad (37).
- 2) La mayor mortalidad previa de los pacientes coinfectados por VIH/VHC (37).
- 3) Su curación gracias a la generalización del uso de los antivirales de acción directa (AAD) (37).

En nuestra cohorte de los 372 pacientes >55 años, el 55% (IC₉₅:48,9-59,3) tiene anticuerpos positivos para VHC (el 45,81% de los pacientes adquirieron la infección por VIH como UDVP), de ellos 177 (87%) tenía hepatopatía crónica por VHC. Todos ellos, excepto 1 paciente, recibieron tratamiento y 173 (98%) han alcanzado una respuesta viral sostenida, aceptada como curación.

A pesar de ello, el 10% (IC₉₅:7,1-13,4) de los pacientes >55 años con infección por VIH en seguimiento en el HUB presentan cirrosis.

En el futuro próximo se espera que el VHC no suponga una coinfección tan importante en estos pacientes, ya que el perfil actual de las personas que adquieren la infección por VIH ha cambiado. Se ha pasado de una forma de adquisición a través de UDVP y vía sexual heterosexual a producirse entre HSH mayoritariamente. Estos últimos, se diagnostican más precozmente en caso de coinfectarse (el cribado de infecciones de

transmisión sexual es más habitual en este grupo) y por tanto, la instauración de AAD de forma temprana prevendría la evolución de la hepatitis por VHC y posterior desarrollo de cirrosis.

Pese a esperarse un descenso en las coinfecciones por VHC, la hepatopatía como tal y su evolución a cirrosis si podría verse incrementada en el futuro cercano. El consumo de alcohol, así como la esteatosis hepática no alcohólica podrían favorecer su desarrollo. Tal y como comentamos, el consumo de alcohol y la hiperlipemia son factores de riesgo presentes de forma habitual en estos pacientes, esta última muy relacionada con la aparición de esteatosis hepática no alcohólica.

5.3.3 Afectación de la densidad mineral ósea

Varios estudios de cohortes de pacientes con infección por VIH han demostrado un riesgo de desarrollo de osteoporosis y fracturas óseas 3 veces superior al de la población general. Este riesgo se ve aún más aumentado en presencia de TAR, relacionándose con el tiempo bajo tratamiento (36,38). Se estima que en poblaciones no muy grandes como la danesa el exceso de gasto sanitario atribuible al tratamiento de las fracturas osteoporóticas en pacientes con infección por VIH asciende hasta el medio millón de euros al año, por lo que se espera que sea aún mayor en países más poblados (39).

En estos pacientes se da un predominio de resorción ósea que conduce a un balance negativo del remodelado y predispone a un mayor riesgo de fracturas (36,38). El origen de este aumento en el metabolismo óseo es multifactorial:

- 1) Por una parte, se ha observado una mayor prevalencia de factores de riesgo habituales para el desarrollo de alteraciones en la densidad mineral ósea (DMO) como IMC bajos, inactividad física, menopausia precoz, hábito tabáquico y/o enolismo...(38)
- 2) La coinfección por VHC también desempeña un papel en este aumento (38).
- 3) También deben tenerse en consideración trastornos asociados a osteoporosis secundarias debidas a afectación renal crónica o hiperparatiroidismo (38).

4) Referente a los factores directamente asociados al VIH, su efecto inflamatorio por activación del sistema inmune se relaciona con pérdida de DMO mediante mecanismos autocrinos y paracrinos con aumento de numerosos marcadores como TNF- α , IL-6, RANKL... (38).

5) A su vez, estudios in vitro han demostrado la influencia de las propias proteínas del VIH en osteoclastos propiciando su activación y en osteoblastos induciendo su apoptosis (38).

6) La TAR durante el primer año de instauración provoca un estado de hipercatabolismo que hace al paciente más susceptible a la pérdida de masa ósea independientemente del régimen empleado, con pérdidas de DMO que oscilan entre el 2-6% para después estabilizarse y remontar. Este mecanismo resulta paradójico y desconocido ya que la TAR disminuye la activación del sistema inmune y el estado proinflamatorio, aunque parece estar en relación con la reconstitución inmune (36,38).

Entre de los distintos fármacos antirretrovirales los más frecuentemente implicados son el tenofovir difumarato (TDF) debido a la pérdida de fosfato que genera a nivel del túbulo proximal renal y algunos IPs mediante la inhibición del metabolismo de la vitamina D. El uso de una nueva molécula, el tenofovir alafenamida (TAF) ha demostrado disminuir la toxicidad sobre el riñón y hueso (2,36,38,39).

El objetivo debe ser detectar aquellos pacientes infectados por VIH con alto riesgo para fracturas por fragilidad. Aún no existe un consenso claro sobre el momento adecuado para cribar la osteoporosis en la población VIH. El uso de algoritmos predictivos como el FRAX todavía no se ha validado en esta población y existen estudios que sugieren una infraestimación del riesgo en pacientes con infección por VIH mayores de 50 años. Pese a ello, se recomienda el uso de la herramienta FRAX por su disponibilidad y se sugiere para su cálculo que la infección por VIH sea considerada como causa de osteoporosis secundaria (38).

Entre los pacientes de este estudio la afectación ósea se define como fractura ósea mayor que preciso de ingreso para su tratamiento y osteoporosis diagnosticada por densitometría (DEXA). Entre los >55 años está presente en 38 pacientes (10,2%, IC₉₅:

7,3-13,7). Cabe destacar que es posible una infraestimación en el registro de fracturas óseas osteoporóticas debido a que solo se registraron como tal aquellas que precisaron de ingreso para su tratamiento.

En general se recomienda el cálculo FRAX en pacientes entre 40-50 años y hay que considerar la realización de DEXA en mujeres posmenopáusicas y varones mayores de 50 años (36,38). De acuerdo con metaanálisis recientes, es posible que en pacientes VIH el riesgo de fractura calculado por el FRAX o DEXA sea infraestimado y se proponga valorar instaurar tratamiento si el T-score es $<1,5$. Se valorará la retirada de TDF y el tratamiento con alendronato semanal o zolendronato anual siguiendo los algoritmos habituales (39). Debe tenerse en cuenta que el tratamiento de las alteraciones de DMO mediante bifosfonatos, vitamina D o suplementos de calcio puede contribuir de forma importante a la polifarmacia en estos pacientes.

En todo caso, siempre se recomiendan los cambios en el estilo de vida, las medidas higiénico-dietéticas y el ejercicio físico en estos pacientes, especialmente en mayores de 50 años y mujeres postmenopáusicas (38).

Según datos de la ESCAV18 en la población general hay una mayor prevalencia de alteraciones de la densidad mineral ósea en mujeres (hombres 1,55% Vs. 12,12% en mujeres). Del mismo modo entre los pacientes con infección por VIH en seguimiento del HUB la osteoporosis presenta una mayor prevalencia entre las mujeres (6,68% en hombres Vs. 18,18% en mujeres). Sin embargo, al tratarse de un estudio retrospectivo es probable que entre los hombres de la consulta de seguimiento de la infección por VIH se soliciten menor cantidad de densitometrías óseas y la prevalencia de osteoporosis esté infraestimada. La osteoporosis presenta una mayor prevalencia entre los infectados por VIH en comparación con la población general (6,68% Vs. 1,55 en hombres y 18,18% Vs. 12,12% en mujeres).

5.3.4 Neoplasias no asociadas a SIDA

Los CDC en 1993 incluyen 3 neoplasias en la categoría C definitoria de SIDA (sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma de cérvix invasivo). Las neoplasias asociadas a SIDA han ido disminuyendo desde el desarrollo de la TAR

provocando que aquellas no asociadas a SIDA se hayan convertido en una de las principales causas de hospitalización y mortalidad en la actualidad (4). Se estima que respecto al 2010, en el año 2030 las neoplasias no asociadas a SIDA aumentarán un 15% (2). En la actualidad se trata de la causa más frecuente de muerte por eventos no SIDA en Europa y Norteamérica y la segunda causa global después del SIDA (40). El desarrollo de estas neoplasias parece tener un origen multifactorial en el que participan el propio virus, la inmunosupresión, la coinfección con virus oncogénicos y mayores supervivencias que implican tiempos más largos de exposición a factores clásicos como tabaquismo (40).

Las neoplasias no asociadas a SIDA se comportan de una manera más agresiva en presencia de infección por VIH. Además de presentar una incidencia mayor y más temprana, la presentación suele ser atípica con masas de gran tamaño o presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Progresan de forma rápida, y recidivan en una parte importante de los casos por lo que su manejo es complicado, condicionando un peor pronóstico que en la población general (40).

Las neoplasias no-SIDA más habituales son: linfoma de Hodgkin en relación con VEB, carcinoma anal en relación con VPH, carcinoma hepatocelular en relación a VHB y VHC y carcinoma pulmonar en relación al consumo de tabaco. La mayor mortalidad se asocia al carcinoma pulmonar y el hepatocarcinoma (40).

Entre los pacientes >55 años en seguimiento en HUB se notificaron un total de 81 neoplasias (15%, IC₉₅: 11,6-19,1), de las cuales neoplasias no asociadas a SIDA fueron 67 (83%) y solo 14 (17%) de ellas asociadas a SIDA, el sarcoma de Kaposi supuso 8/14 de los casos.

Pese a que la mayoría de estas neoplasias están relacionadas con virus oncogénicos, se ha observado en ciertos modelos que el factor que contribuye en mayor medida a su desarrollo es el hábito tabáquico (24% del riesgo), siendo el factor principal incluso en aquellas neoplasias distintas del cáncer pulmonar (14% del riesgo) y por encima de factores relacionados con la propia infección por VIH (32).

Entre las estrategias de prevención, en el carcinoma pulmonar se aconseja la deshabituación tabáquica, para lo que la terapia farmacológica (nicotina, bupropion, vareniclina...) ha demostrado ser costoefectiva. En sujetos entre 55-77 años con un consumo mayor a 30 paquetes/año o habito de más de 15 años, se recomienda realizar screening mediante la realización de TC torácico de baja radiación (40).

La recomendación actual para el cribado del hepatocarcinoma en estos pacientes consiste en la realización de una ecografía semestral en aquellos pacientes con infección VIH y cirrosis, infección por VHB, fibrosis avanzada por VHC y factores adicionales de riesgo como consumo de alcohol elevado o datos que sugieran esteatosis hepática no alcohólica (40).

En lo referente al cáncer anal relacionado con el VPH, la prevención se basa en la detección y tratamiento precoz de las lesiones de alto grado (HSIL). Se recomienda el screening mediante citología anal seguida de anoscopia de alta resolución y toma de biopsias en todas las citologías anormales de pacientes con infección por VIH que sean parte del grupo de HSH, añadiendo PCR de VPH en pacientes con diagnóstico previo de patología genital por VPH (40). En la actualidad Osakidetza recomienda la vacunación frente al VPH en HSH entre 9-45 años y en pacientes con infección por VIH en la misma franja de edad (41).

De forma general en todos los pacientes se debe intentar un buen control viroinmunológico, el tratamiento y profilaxis de coinfección por virus oncogénicos (causantes de la mayoría de estas neoplasias) e intervenir sobre factores modificables como el tabaco o el consumo de alcohol. En estos pacientes debe aplicarse el mismo objetivo de tratamiento que en la población general, incluyendo la valoración del trasplante hepático (40).

Debe prestarse especial atención a las interacciones farmacológicas entre tratamientos quimioterápicos y TAR, valorando en cada caso la mejor opción para el paciente, de la misma manera se recomienda realizar profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en pacientes que vayan a comenzar tratamiento quimioterápico incluso con recuentos de linfocitos T CD4 superiores a 200 células/mm³ (40).

5.3.5 Deterioro de la función renal

Al igual que otras comorbilidades asociadas a la edad, la afectación renal crónica ve aumentada su prevalencia en pacientes con infección por VIH llegando hasta el 26,2% en mayores de 65 años. Se estima que según cálculos mediante la escala de riesgo DAD (que incluye parámetros específicos de la infección por VIH) que el 53,3% de los pacientes españoles tendrá un alto riesgo de desarrollo de ERC en los próximos 5 años (36,42). Por ello se ha observado la necesidad de implementar estrategias para su diagnóstico precoz así como para su manejo (43).

En paralelo al desarrollo de la TAR actual y el buen control viroinmunológico que presentan la mayoría de estos pacientes, se ha observado un descenso de la nefropatía asociada a VIH (NAVIH) en la que factores como la viremia o la elevación de marcadores inflamatorios se relacionan con la aparición de glomeruloesclerosis focal y segmentaria y una rápida progresión a enfermedad renal terminal (42).

Al margen de la acción del propio VIH en la función renal, también se ha observado que factores de riesgo clásicos como HTA, DM, dislipemia, coinfección por VHB y/o VHC, riesgo vascular acumulado, alteraciones metabólicas o la nefrotoxicidad de algunos fármacos contribuyen al aumento de ERC en estos pacientes en forma de descenso de FG, proteinuria...(42,43)

Actualmente una forma frecuente de afectación renal es la secundaria a un fármaco muy comúnmente utilizado, el TDF, que puede producir tubulopatía proximal dando lugar a síndrome de Fanconi. Habitualmente se trata de formas incompletas con proteinuria discreta, glucosuria e hipofosfatemia. Más raramente se observa nefropatía obstructiva por precipitación de cristales con algunos antirretrovirales como los IPs indinavir, atazanavir o darunavir (42).

La ERC se define como un FG <60mL/min o presencia de lesión renal en forma de proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o histológicas mantenidas durante al menos 3 meses. La detección de la ERC subclínica es esencial ya que existen medidas eficaces disponibles para frenar su progresión como el control estricto de la HTA, dislipemia, DM, y restringir el uso de fármacos nefrotóxicos. Si la ERC progresa a

insuficiencia renal obliga a adaptar las pautas de TAR y al ajuste de dosis de múltiples medicaciones (42).

Entre los pacientes de este estudio, 225 (60%) tienen un FG calculado por CK-EPI alterado (<90mL/min), de ellos 39 (10,5%, IC₉₅: 7,5-14,0) presentan FG <60 mL/min.

Las recomendaciones actuales son, la estratificación de riesgo de ERC antes de comenzar TAR y de forma anual en el seguimiento posterior, fomentar un estilo de vida saludable con un buen control de factores de riesgo clásicos como HTA, dislipemia, DM y tratamiento adecuado de los mismos si fuera necesario (IECAs, ARA-II) ... En casos de alto riesgo se recomienda no usar fármacos nefrotóxicos, en especial TDF. En los controles analíticos deben medirse proteinuria y función renal mediante cálculo de FG estimado (31,42).

5.3.6 Patología psiquiátrica y neurodegenerativa

El sistema nervioso central (SNC) es uno de los órganos diana del VIH donde provoca daño mediante mecanismos tanto directos como indirectos. El envejecimiento progresivo de las personas que viven con el VIH ha favorecido un aumento de las comorbilidades neuropsiquiátricas y de afectación cognitiva en comparación con la población general (44).

El anteriormente denominado complejo demencia-SIDA o actual HAND severa (*HIV-associated neurocognitive disorder*) se entiende como una demencia subcortical con pérdida severa de memoria, alteraciones motrices y función ejecutiva alterada, con afasia y apraxia en fases avanzadas. Con el desarrollo de la TAR actual ha disminuido de forma sustancial. A pesar de ello, continúa habiendo una alta incidencia de alteraciones neurocognitivas asintomáticas o leves llegando a alcanzar prevalencias de hasta el 40% en las cohortes actuales, el espectro de afectación va desde pequeños déficits en la memoria de trabajo o en la fluencia verbal hasta cierta afectación motora (44).

Aunque no se conoce demasiado acerca de la evolución, la presencia de estos trastornos se relaciona con peor adherencia a la TAR, complicaciones para el manejo de comorbilidades, mayor tasa de fracaso a nivel viroinmunológico y en definitiva

mayor fragilidad y peor calidad de vida, incluso dos años después de conseguir una carga viral indetectable y un nivel de CD4 elevados. La fragilidad y el deterioro neurocognitivo son dos síndromes geriátricos que acostumbran a coexistir y se engloban en la denominada fragilidad cognitiva, con las consecuencias que ello conlleva y aumentando el riesgo de caídas, deterioro, mala calidad de vida...respecto a padecer un único síndrome de los dos (28).

Otro de los aspectos destacables a tener en cuenta son las alteraciones psicológicas de los pacientes con infección por VIH y que afecta sobremanera a su calidad de vida, en muchas ocasiones relacionadas con el estigma social asociado al VIH y que puede afectar a la adherencia y a un peor control de la infección como son la ansiedad, depresión, insomnio o malestar psicológico general. Se estima que hasta un 47% de las personas con infección por VIH padecerán ansiedad a lo largo de su vida (44). Ciertos estudios afirman que hasta un 27% de los pacientes con infección por VIH han tenido ideaciones suicidas alguna vez a lo largo de su vida (28).

Tal es su importancia que, pese a una posible infraestimación, la afectación neuropsiquiátrica recogida en nuestra cohorte como afectación psicológico-psiquiátrica, trastornos por ansiedad, depresión, insomnio y deterioro neurocognitivo es la más prevalente con una prevalencia de 48,79% (IC₉₅: 43,6-53,9), algo más entre las mujeres (47,33% en hombres Vs. 52,73% en mujeres) al igual que la mayoría de la patología de este ámbito también entre la población general (7,75% en hombres Vs. 13,7% en mujeres). La infraestimación de esta variable está condicionada por la ausencia de aplicación de test neurocognitivos de forma sistemática en consulta y por tratarse de un estudio retrospectivo que recoge la información desde la historia clínica del paciente en la cual, síntomas leves de deterioros neurocognitivos o síntomas leves de depresión o ansiedad es posible que no quedasen registrados.

La alta prevalencia de la afectación neuropsiquiátrica en contraste con la población general (48,79% Vs. 11,05%) podría encontrarse en relación a una parte importante de pacientes de nuestra cohorte que adquirieron la infección entre los años 80-90 y la problemática social que enfrentaron: abuso de sustancias, alta tasa de infección por VIH entre colectivos vulnerables con prácticas de riesgo como trabajadoras sexuales

o el estigma, aislamiento, fallecimiento de compañeros, desconocimiento y exclusión al que se vieron sometidos en los primeros años de la aparición del virus.

Perece por tanto que estos pacientes se beneficiarían visitas de control más frecuentes, desprescripción farmacológica en aquellos pacientes con polifarmacia, consultas con geriatras y servicios de rehabilitación o asistencia domiciliaria (28).

5.4 POLIFARMACIA

La polifarmacia es uno de los problemas que derivan del envejecimiento acelerado que sufren estos pacientes, aumentando de forma considerable el riesgo de eventos adversos. Las definiciones varían, pero en términos generales se habla de polifarmacia cuando existen ≥ 5 medicaciones de forma simultánea. La prevalencia actual en población VIH en España se encuentra en torno al 10% y se dispara en pacientes ≥ 65 años, en los que es prácticamente generalizada (45).

Incluso en casos en los que existe indicación de polifarmacia, esta se asocia con riesgo potencial de interacciones medicamentosas, falta de adherencia a los múltiples tratamientos (incluyendo la TAR), aumento de las hospitalizaciones, caídas y aumento de la mortalidad. No es infrecuente que estos pacientes sean valorados por varios especialistas debido a la multimorbilidad que presentan, con potencial riesgo de duplicidad y prescripciones en cascada, haciendo que el régimen farmacológico de estos pacientes suponga un reto. Entre los pacientes con infección por VIH ≥ 50 años el 54-63% han sido medicados fármacos potencialmente inadecuados alguna vez. Todo ello parece apuntar a que la optimización de la polifarmacia y el control en la prescripción se convertirá en una prioridad del enfoque terapéutico en estos pacientes (45,46).

Muchos fármacos antirretrovirales como los IP potenciados o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) inducen o inhiben la actividad del citocromo p450 y de la enzima uridinfosfafo-glucuroniltransferasa que son vías de eliminación de numerosos tratamientos de uso común como estatinas, inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antidepresivos. Además, ciertas características de la población envejecida como la disminución de la eliminación renal o del metabolismo hepático pueden conducir a dosificaciones inadecuadas (45).

Por ello además de multimorbilidad se habla de multicomplejidad, haciendo referencia a la necesidad de considerar beneficio frente a riesgo de cada tratamiento adicional o intervención, basado en el estado de salud en lugar de adherirse estrictamente a directrices específicas de cada enfermedad.

En lo referente a medicación distinta de la TAR, uno de los fármacos más prescritos son las estatinas, las cuales aumentan su concentración con la TAR y pueden producir toxicidad en forma de rabdomiólisis o alteraciones musculares. En estas situaciones puede considerarse cambiar la TAR por un régimen que tenga un perfil lipídico más adecuado, en pacientes con ECV previa se aconseja instaurar una TAR con efectos sobre el perfil lipídico lo más favorables posible (45).

Esto ha llevado a la elaboración de guías de desprescripción farmacológica de la farmacoterapia no-TAR, que se entiende como un proceso multidisciplinar mediante la reevaluación del tratamiento activo en el momento, con el objetivo de mejorar la salud y calidad de vida. Es necesario simplificar la posología dentro de lo posible, aumentar la dosificación de forma lenta para valorar adecuadamente la tolerabilidad de la misma y antes de añadir nuevos fármacos tener en consideración potenciales interacciones que puedan presentarse (45,46).

Además de lo anterior, debe valorarse periódicamente (46):

- 1) Si persiste la indicación o si esta es adecuada.
- 2) La dosis teniendo en cuenta la función hepática, renal, duración del tratamiento y cumplimiento del mismo.
- 3) Si el paciente es autónomo para el manejo de medicación o precisa asistencia.

Estos 3 factores suponen los principales factores modificables para la adherencia farmacológica (46).

Entre los pacientes de nuestra cohorte frente a la población general el número medio de tratamientos no-TAR es de 5,21 Vs. 2,08.

5.5. MANEJO MULTIDISCIPLINAR Y ÁREAS DE MEJORA

Las estrategias en el manejo de estos pacientes hoy en día deben contemplar ir más allá del control viroinmunológico de la infección, motivo por el cual ONUSIDA planteó la idea de un cuarto 90: asegurar que el 90% de las personas con un adecuado control de la infección poseen además una buena calidad de vida. El concepto de buena calidad de vida en materia de salud abarca el manejo de las comorbilidades y la percepción de salud del propio paciente (10).

La realidad actual es que los pacientes con VIH están envejeciendo, con lo que surge la necesidad de coordinar las distintas intervenciones sanitarias. En lo referente a la percepción de salud del propio paciente, pacientes con buen control de la infección frecuentemente reportan síntomas como fatiga, pérdida de energía, insomnio... por lo que perciben una calidad de vida menor a la de la población general, mientras que pacientes con un apoyo social adecuado reportan una mayor percepción de calidad de vida. Es por ello que se hace necesario un manejo integral y centrado en el enfermo, así como un enfoque biopsicosocial que englobe aspectos como el manejo de comorbilidades, salud mental, manejo del dolor y acceso a cuidados paliativos (10,47).

Por tanto, las intervenciones sobre factores de riesgo clásicos deben considerarse prioritarias, en ocasiones estos abordajes diseñados para población general puede que necesiten ciertas modificaciones para su instauración en pacientes con infección por VIH, pero podrían reducir sustancialmente la multimorbilidad de estos pacientes. Todo parece apuntar a que además, incidir de forma vehemente sobre los factores modificables además resultaría costoefectivo para el sistema sanitario evitando hospitalizaciones y discapacidad asociada (12,32).

Concretamente, estas intervenciones deberían centrarse especialmente en lograr el cese del hábito tabáquico, disminuir las cifras de colesterol total elevado y el control de la HTA ya que se estima que son las que mayor efecto tendrían en la prevención de IAM, desarrollo de neoplasias y nefropatía terminal. De la misma manera, la realización de test neurocognitivos en consulta junto con la implantación de herramientas que identifiquen a los pacientes frágiles para actuar sobre ellos puede tener utilidad y resultar beneficioso en estos pacientes (32).

Debería valorarse la creación de equipos multidisciplinarios similares a los existentes en equipos oncológicos o de trasplantes para la atención de estos pacientes, en los que se incluyan el equipo de atención primaria, geriatras y psicólogos, así como diferentes especialistas (32).

Es una evidencia que la realidad de la epidemia ha cambiado desde sus inicios, por lo que los profesionales también deben reorientarse. Es importante mediante un abordaje multidisciplinar y colaborativo fomentar un sistema sanitario proactivo con cuidados centrados en la persona y no en la enfermedad, buscando un envejecimiento activo en el que exista una buena calidad de vida (11).

6.CONCLUSIONES

- 1) El tratamiento antirretroviral ha disminuido la mortalidad de los pacientes con infección por VIH y por tanto se está produciendo un progresivo envejecimiento de las personas que viven con la infección.
- 2) La mayoría de los pacientes mayores con infección por VIH están en TAR, con carga viral indetectable y recuperación inmunológica.
- 3) Estos pacientes presentan una elevada prevalencia de comorbilidades, fundamentalmente RCV elevado, afectación neuropsiquiátrica, neoplasias no definitorias de SIDA, deterioro de la función renal y osteoporosis.
- 4) La prevalencia de la afectación neuropsiquiátrica, neoplasias y ECV es significativamente mayor entre pacientes con infección por VIH que en la población general.
- 5) Esta situación conlleva una elevada tasa de polifarmacia, mayor que en la población general.
- 6) El control de estos pacientes es complejo y va más allá del mero control de la infección viral y el manejo de la TAR. Es necesario un abordaje integral y colaborativo en la asistencia para conseguir un envejecimiento con calidad de vida.
- 7) La identificación y el manejo global de los pacientes más frágiles puede mejorar su calidad de vida y redundar en un descenso del gasto sanitario.

7.BIBLIOGRAFÍA

- (1) del Amo J, Brañas F, Serrano S, Morillo R, Marrugat J, Fernández E, et al. VIH en España 2017: Políticas para una nueva gestión de la cronicidad, más allá del control virológico. Madrid: Ed. Fundación Gaspar Casal; 2017.
- (2) Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem AV, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: A modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):810–8.
- (3) Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Celesia BM, Carli F, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study. *BMC Geriatr.* 2018;18:1–10.
- (4) López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el SIDA en pacientes con infección por el VIH: Un estudio de 14 años (1998-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(4):222–7.
- (5) Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. HIV infection as a cause of accelerated aging and frailty. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(2):105–10.
- (6) Maggi P, Santoro CR, Nofri M, Ricci E, De Gennaro N, Bellacosa C, et al. Clusterization of co-morbidities and multi-morbidities among persons living with HIV: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–9.
- (7) Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van Der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between hiv-infected and uninfected individuals: The age HIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1787–97.
- (8) Kong AM, Pozen A, Anastos K, Kelvin EA, Nash D. Non-HIV comorbid conditions and polypharmacy among people living with HIV age 65 or older compared with HIV-negative individuals age 65 or older in the United States: A retrospective claims-based analysis. *AIDS Patient Care STDS.* 2019;33(3):93–103.

- (9) Osakidetza. Eusko Jaurlaritza. Hiesa eta sexu transmisiozko infekzioen plana. Memoria 2018.
- (10) Lazarus J V., Safreed-Harmon K, Barton SE, Costagliola D, Dedes N, del Amo Valero J, et al. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier. *BMC Med* . 2016;14(1):10–4.
- (11) Safreed-Harmon K, Anderson J, Azzopardi-Muscat N, Behrens GMN, d'Arminio Monforte A, Davidovich U, et al. Reorienting health systems to care for people with HIV beyond viral suppression. *Lancet HIV* . 2019;6(12):e869–77.
- (12) Rasmussen LD, Obel N. How do we preserve health among adults living with HIV? *Lancet HIV* . 2019;6(2):e69–70.
- (13) OMS. VIH/SIDA: resistir a un agente mortífero. *Inf sobre la salud en el mundo*. 2003;49–62.
- (14) CDC C for DC. Kaposi ' s Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men. *Mmwr*. 1981;30(25):305–8.
- (15) Hymes KB, Greene JB, Marcus A, William DC, Cheung T, Prose NS, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men. A report of eight cases. *Lancet*. 1981;318(8247):598–600.
- (16) Alcamí J. Introducción. Una breve historia del sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(SUPPL. 11):1–4.
- (17). SIDÁLAVA. La historia del VIH, en una línea de tiempo: hitos que marcaron la evolución de la enfermedad. 2019.
- (18) De La Fuente L, Bravo MJ, Barrio G, Parras F, Suárez M, Rodés A, et al. Lessons from the History of the Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Epidemic among Spanish Drug Injectors. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12 SUPPL. 5).
- (19) Castilla J, De La Fuente L. Trends in the number of HIV infected persons and AIDS cases in Spain: 1980-1998. *Med Clin (Barc)* . 2000;115(3):85–9.

- (20) Plan Nacional sobre Drogas. Memoria 1997. Madrid: Ministerio de Justicia e Interior, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 1998.
- (21) Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2019.
- (22) Zulaika D, Agirrebengoa K, Andía A, Arrizabalaga J, Bustillo JM, Cámara MM, et al. Características epidemiológicas de las nuevas infecciones causadas por el VIH comparadas con los casos de sida. La epidemia de VIH/sida en el País Vasco. *Gac Sanit.* 2004;18(2):145–9.
- (23) Guaraldi G, Milic J, Mussini C. Aging with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(6):475–81.
- (24) Gabuzda D, Jamieson BD, Collman RG, Lederman MM, Burdo TH, Deeks SG, et al. Pathogenesis of aging and age-related comorbidities in people with HIV: Highlights from the HIV action workshop. *Pathog Immun.* 2020;5(1):143–74.
- (25) Sundermann EE, Erlandson KM, Pope CN, Rubtsova A, Montoya J, Moore AA, et al. Current challenges and solutions in research and clinical care of older persons living with HIV: Findings presented at the 9th international workshop on HIV and aging. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2019;35(11–12):985–98.
- (26) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146–57.
- (27) Thurn M, Gustafson D. Faces of Frailty in Aging with HIV Infection. *Current HIV/AIDS Reports.* 2017;14(1):31-37.
- (28) Erlandson KM, Karris MY. HIV and Aging: Reconsidering the Approach to Management of Comorbidities. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(3):769–86.

- (29) Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad; 2015.
- (30) Allavena C, Hanf M, Rey D, Duvivier C, BaniSadr F, Poizot-Martin I, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PLoS One*. 2018;13(9):1–11.
- (31) Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Actualización febrero 2017. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017.
- (32) Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies. *Lancet HIV*. 2019;6(2):e93–104.
- (33) d’Ettorre G, Ceccarelli G, Pavone P, Vittozzi P, De Girolamo G, Schietroma I, et al. What happens to cardiovascular system behind the undetectable level of HIV viremia? *AIDS Res Ther*. 2016;13(1):1–17.
- (34) Pinto DSM, da Silva MJLV. Cardiovascular Disease in the Setting of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(1):25–41.
- (35) Model G. Executive summary of the consensus document on metabolic disorders and cardiovascular risk in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(1):50–5.
- (36) Escalas clínicas aplicables en personas con VIH. 2019.
- (37) Schmidbauer C, Chromy D, Schmidbauer V, Bauer D, Apata M, Nguyen D, et al. Epidemiological trends in HCV transmission and prevalence in the Viennese HIV+ population. *Liver Int*. 2020;40(4):787–96.
- (38) Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH. MAYO 2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

- (39) Starup-Linde J, Rosendahl SB, Storgaard M, Langdahl B. Management of Osteoporosis in Patients Living with HIV - A Systematic Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;83(1):1–8.
- (40) Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de sida e infección por el VIH. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad; 2019.
- (41) Departamento de Salud de la CAPV. Manual de vacunaciones. Vitoria-Gazteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2020.
- (42) Documento de consenso de GeSIDA para la evaluación y el tratamiento de las enfermedades renales en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización marzo 2020. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2020.
- (43) Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(4):1–24.
- (44) Documento de consenso sobre el manejo clínico de la comorbilidad neuropsiquiátrica y cognitiva asociada a la infección por VIH-1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2020.
- (45) Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH. Actualización octubre 2018. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad.; 2018.
- (46) Blanco J, Morillo R, Abril V, Escobar I, Bernal E, Folguera C et al. Deprescribing of non-antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2019;76(3):305-318.
- (47) Kall M, Marcellin F, Harding R, Lazarus J V., Carrieri P. Patient-reported outcomes to enhance person-centred HIV care. *Lancet HIV.* 2020;7(1):e59–68.