

Envejecimiento prematuro y comorbilidades relacionadas con la edad en los pacientes con infección por el VIH

Fernando Lozano de León-Naranjo

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología
Hospital Universitario de Valme
Sevilla

Correspondence: fernandolozano@telefonica.net

RESUMEN

La infección por el VIH provoca inmunosenescencia e inflamación sistémica, que originan envejecimiento prematuro y desarrollo de comorbilidades propias de la edad avanzada. Por ello, en las personas con VIH, la edad superior a 50 años se asocia con peor respuesta terapéutica, presencia de comorbilidades y mayor mortalidad. Además, la coadministración de antirretrovirales y fármacos para tratar dichas comorbilidades incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas y de efectos adversos. Puesto que la población VIH ha envejecido considerablemente, todo lo anterior supone un problema emergente. El inicio precoz del tratamiento antirretroviral, los hábitos de vida saludable y la prevención y erradicación de las coinfecciones constituyen actualmente las estrategias para enfrentarse al mismo.

1. Introducción

El tratamiento antirretroviral combinado de alta eficacia (TAR) ha reducido drásticamente la incidencia de enfermedades oportunistas asociadas con el sida y, como consecuencia, ha conllevado un importante incremento de la supervivencia y la calidad de vida de las personas que viven con el VIH. Además, la mayor tolerabilidad y seguridad de los nuevos fármacos antirretrovirales (ARV) ha propiciado una disminución de la frecuencia y gravedad de los efectos adversos del TAR. Por todo ello, diversas comorbilidades, que, aunque no se asocian con el sida son favorecidas por el estado de inflamación persistente que provoca el VIH, y cuyo desarrollo no puede evitarse totalmente con el TAR, han emergido como la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con infección por el VIH en los países desarrollados¹⁻⁴. Puesto que: 1) tales comorbilidades son mucho más frecuentes en las personas de mayor edad, 2) la edad media de los pacientes con infección por el VIH ha aumentado nota-

blemente, 3) dichos pacientes están expuestos a un envejecimiento prematuro, y 4) este se debe a los mismos mecanismos patogénicos que las comorbilidades anteriormente referidas, la interrelación entre envejecimiento e infección por el VIH suscita un creciente interés clínico y constituye uno de los temas más relevantes de la infección por el VIH en el momento actual⁵⁻⁷. En este artículo se revisan la patogenia y las consecuencias clínicas del envejecimiento prematuro en los pacientes con infección por el VIH, su relación con las comorbilidades crónicas características de la edad avanzada y los efectos que sobre él ejerce el TAR.

2. Demografía del envejecimiento en la población VIH

Según datos de ONUSIDA, en 2012 el 30% de las personas con infección por el VIH de los países desarrollados tenía más de 50 años⁸, porcentaje aún muy superior en algunos de ellos, tales como Francia (42%

en 2012)^{5,9} y EEUU, donde se estima que en 2015 sobrepasará el 50%^{10,11}. Aunque en África estas cifras están aún muy distantes, el notable descenso de la mortalidad favorecido por la difusión del TAR conlleva un aumento de la edad media de la población infectada, lo que se traducirá en que dentro de una década el 15% de los pacientes del cono sur y Este de África tendrá más de 50 años. Este envejecimiento tiene serias implicaciones clínicas, pues, como ha demostrado un estudio español de la CoRIS¹² y se comentará con detalle más adelante, la edad superior a 50 años se asocia con un mayor riesgo de comorbilidades, una peor respuesta inmunológica al TAR y una menor supervivencia. Por ello, los autores de dicho estudio consideran que 50 años es el punto de corte más adecuado para definir la “edad avanzada” en las personas con infección por el VIH, lo cual coincide plenamente con la definición de los *Centers for Disease Control* (CDC)¹³.

El envejecimiento de la población VIH-positiva se debe básicamente a tres circunstancias: 1ª) la mayor supervivencia actual de las personas que la integran, 2ª) la mayor edad con que se diagnostica la infección en ellas, y 3ª) la mayor frecuencia de retraso diagnóstico entre los mayores de 50 años⁵. En relación al primer punto, es de sobra conocido que el TAR ha aumentado espectacularmente las expectativas de vida de tales pacientes^{3,14-19}, cuya supervivencia se ha acercado mucho a la de la población general^{15,16,19}. Pero, además, se ha registrado un incremento progresivo de la edad de las personas que son diagnosticadas de infección por el VIH. Sobre este particular, la proporción de éstas que tienen más de 50 años supera el 10% en muchos países, incluyendo España (12,3% en 2012), e, incluso, se acerca al 20%²⁰⁻²². Como consecuencia ha aumentado también la edad de acceso al TAR de las mismas²³⁻²⁵ y, por tanto, su riesgo de progresión clínica y mortalidad. Por último, la edad avanzada predispone al retraso diagnóstico de la infección por el VIH²⁶⁻³⁰. A este respecto, la mayor

frecuencia de diagnóstico tardío entre las personas mayores se debe, además de a la propia historia natural de la infección por VIH, a la baja percepción del riesgo que tienen las mismas, a la ausencia de campañas de prevención específicas para ellas y a la menor oferta de la prueba de cribado por parte del personal sanitario, que frecuentemente considera que la actividad sexual y el riesgo de infectarse son patrimonios exclusivos de los jóvenes^{7,23,31}.

3. Patogénesis del envejecimiento prematuro en la infección por el VIH

La infección por el VIH progresa más rápidamente en los pacientes mayores de 50 años que en los de edad inferior a esta y, por otra parte, aquéllos en particular, incluso si realizan TAR, presentan con frecuencia determinadas comorbilidades que en la población general afectan típicamente a personas de más edad. Esta susceptibilidad a las comorbilidades relacionadas con la edad refleja un síndrome de envejecimiento prematuro asociado a la infección por el VIH en el que dichas comorbilidades aparecen 20-30 años antes que en la población general^{32,33}.

En el proceso de envejecimiento normal o cronológico interviene un estado de inflamación sistémica caracterizado por un incremento de citoquinas proinflamatorias, el cual contribuye al desarrollo de arteriosclerosis y de otras enfermedades. Tal estado, al que se denomina “*inflammageing*”³⁴, está íntimamente relacionado con un proceso de envejecimiento progresivo del sistema inmunitario conocido con el término de “inmunosenescencia”. Este consiste básicamente en una alteración del patrón de subgrupos de linfocitos T, caracterizada por: incremento de los linfocitos CD8⁺ circulantes, disminución de los linfocitos CD4⁺ *naive*, aumento de los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ “de memoria”, disfunción generalizada de todos ellos y, de forma secundaria, incapacidad de los

linfocitos B para segregar anticuerpos³³. La disminución del subgrupo de linfocitos CD4⁺ *naive* tiene su origen en una involución del timo mientras que el incremento de las células CD4⁺ y CD8⁺ de memoria obedece a un mecanismo homeostático de expansión clonal periférica^{7,32}. Estas células, entre las que predominan las CD28⁻ (sin expresión de la molécula estimuladora CD28) y las CD57⁺ (con expresión de la molécula inhibitoria CD57), presentan una mayor capacidad efectora y citolítica y una menor capacidad proliferativa (“senescencia replicativa”). Además, tienen una función proinflamatoria con mayor secreción de IL-6, TNF- α e IFN- γ y menor de IL-2^{32,33}, y presentan un acortamiento de los telómeros, lo cual pone en marcha programas celulares encargados de restringir su proliferación⁷. Los clones de estas células efectoras de memoria son dirigidos específicamente contra diversos virus y de modo particular contra el citomegalovirus (CMV)^{7,32,33}. Clínicamente, la inmunosenescencia se manifiesta por una menor respuesta a las vacunas, una mayor susceptibilidad a las infecciones y una mayor incidencia de neoplasias y de enfermedades autoinmunes³³. La conjunción de un elevado número de linfocitos T CD4⁺CD28⁻ circulantes, de un cociente CD4⁺/CD8⁺ menor de la unidad y de seropositividad de los anticuerpos IgG frente a CMV se denomina “fenotipo de riesgo inmune” y se asocia con un mayor riesgo de comorbilidades y con una mayor mortalidad³³.

Como en el envejecimiento cronológico, en la infección por el VIH se producen también fenómenos de *inflammageing* e inmunosenescencia. Como consecuencia de la depleción de linfocitos CD4⁺ en el tejido linfoide intestinal que ocurre desde las etapas iniciales de la misma, se origina un paso continuado de microorganismos a través de la mucosa intestinal (translocación microbiana), que ocasiona una activación persistente del sistema inmunitario³⁵, la cual es responsable de una hipersecreción de citoquinas proinflamatorias y de factores procoagulantes. La in-

flamación crónica y el estado de hipercoagulabilidad resultantes causan daño endotelial y tisular sistémico, los cuales, a su vez, provocan arteriosclerosis y otras diversas comorbilidades^{36,37}. Asimismo, estos pacientes, como las personas VIH-negativas de edad avanzada, presentan una disminución de linfocitos CD4⁺ *naive*, debida fundamentalmente a atrofia del timo, y una expansión periférica de células T CD4⁺ y CD8⁺ efectoras/memoria (CD28⁻/CD57⁺), la cual no es completamente revertida por el TAR, incluso aunque se inicie precozmente, y se relaciona con la mortalidad³⁸⁻⁴⁰. Estas células, que tienen una menor capacidad replicativa y producen una mayor cantidad de citoquinas pro-inflamatorias, empeoran el estado de inmunodepresión y favorecen la diseminación viral. Pero, la infección por el VIH provoca también una pérdida de linfocitos de CD4⁺CD31⁻, que, junto con la reducción de otros linfocitos con expresión de diversas moléculas no se observa en las personas mayores VIH-negativas, lo cual sugiere que los efectos nocivos de la edad avanzada y de la infección por el VIH sobre las células CD4⁺ no son idénticos y resultan más aditivos que interactivos^{41,42}.

Además, la infección persistente por CMV induce activación inmunitaria, expansión de la población de linfocitos T CD4⁺CD28⁻, escasa proliferación de células T, disminución del cociente CD4⁺/CD8⁺, acortamiento telomérico y baja producción de IL-2^{41,43}, todo lo cual caracteriza a la inmunosenescencia de la edad avanzada y de la infección por el VIH. En concordancia con ello, la infección por CMV se asocia con el desarrollo de arteriosclerosis y de otras comorbilidades relacionadas con la edad avanzada así como con una mayor mortalidad⁴⁴. El hecho de que los pacientes con infección por el VIH tengan una prevalencia de infección por CMV más elevada que la población general y que aquella acelere el desarrollo de las anomalías inmunológicas dependientes del CMV³³, explica que presenten un fenotipo de riesgo inmune con mayor frecuencia y a edades más tem-

pranas que los individuos VIH-negativos. La coinfección por VIH y CMV se asocia con un mayor riesgo de comorbilidades, especialmente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y con una mayor mortalidad secundaria a las mismas⁴⁵.

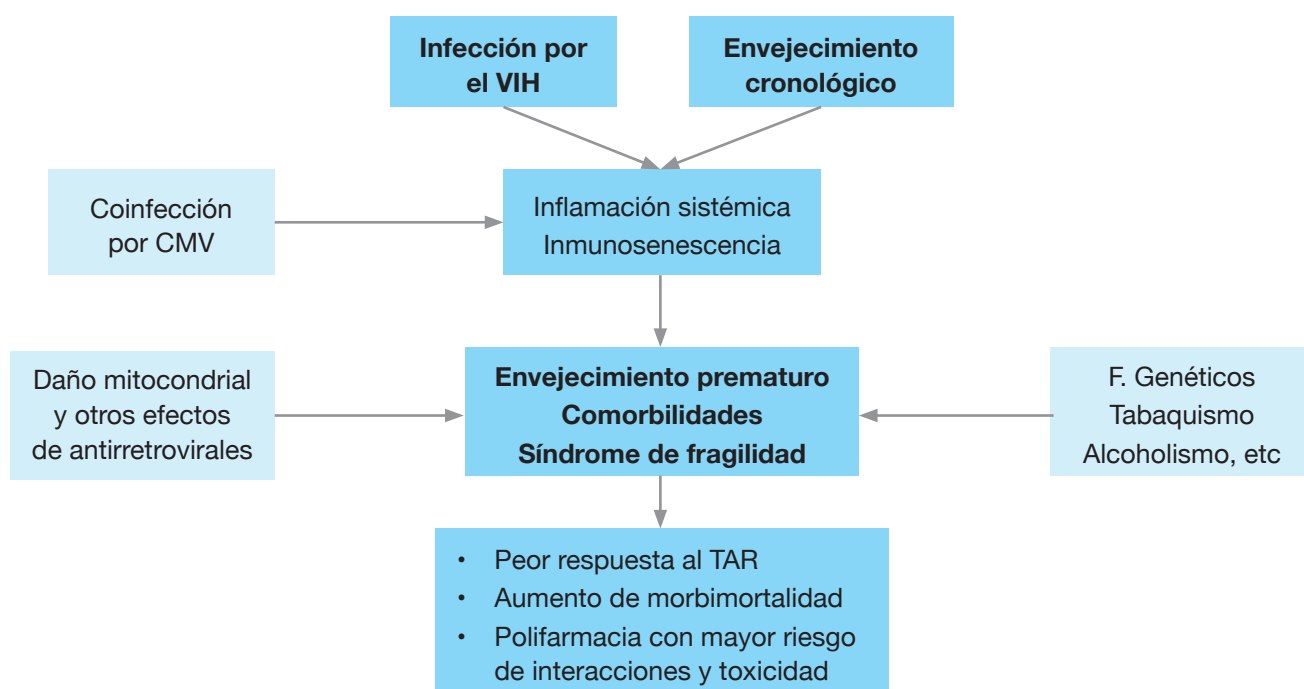
Por todo lo referido anteriormente, la triple interacción de infección por el VIH, infección por CMV y edad avanzada magnifica y acelera el proceso de inmunosenescencia^{44,46}, debido a lo cual, y utilizando un símil meteorológico, se la compara con una “tormenta perfecta”⁴⁴.

Pero, aún más, algunos ARV pueden contribuir al envejecimiento de los pacientes con infección por el VIH mediante diversos mecanismos. En primer lugar, a través de la disfunción y del daño mitocondrial inducidos por los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), muy especialmente los timidínicos (estavudina, y zidovudina). Estos fármacos inhiben la enzima γ -ADN-polimerasa, originando una depleción y alteración del ADN-mitocondrial (ADNmt), que, a su vez, provoca una disfunción de los complejos de proteínas de la cadena res-

piratoria mitocondrial, una menor producción de ATP, una reducción del potencial de membrana y del flujo de protones y un aumento de radicales libres de oxígeno⁴⁷. Puesto que la edad avanzada y los fenotipos de envejecimiento precoz se asocian con la acumulación de mutaciones y de daño en el ADNmt, es muy probable que los mencionados ITIAN colaboren en el envejecimiento acelerado de estos pacientes⁴⁸. Por otro lado, el tratamiento con ITIAN se asocia con una disminución de la actividad de la telomerasa⁴⁹ y de la longitud de los telómeros celulares⁴¹, alteraciones también relacionadas con la inmunosenescencia de la edad avanzada y de la infección por el VIH.

Así pues, la infección por el VIH acelera el proceso de envejecimiento cronológico e intensifica los efectos de este en los pacientes de mayor edad. Tal fenómeno es potenciado por infecciones víricas latentes, en particular por la provocada por CMV, por los efectos tóxicos de algunos ARV, especialmente los ITIAN, y por determinados factores inherentes al individuo, tales como tabaquismo, alcoholismo, y consumo habitual de opiáceos (Figura 1).

FIGURA 1: PATOGENIA Y CONSECUENCIAS DEL ENVEJECIMIENTO PREMATURO Y LAS COMORBILIDADES EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH.



4. Consecuencias del envejecimiento prematuro en la infección por el VIH

El envejecimiento cronológico impacta de forma negativa en la infección por el VIH pues los pacientes mayores de 50 años experimentan una peor respuesta al TAR^{12,50-54} (pese a tener una mejor respuesta virológica), una peor evolución clínica de la misma y una mayor mortalidad^{12,50,51,54-56} que los que son más jóvenes. Asimismo, y como cabía esperar, la edad avanzada es en ellos un factor predisponente para la existencia de comorbilidades^{4,57-61}. Por otra parte, la inmunosenescencia y la aceleración del proceso de envejecimiento cronológico inducidas por el VIH se asocian con: 1) una menor repoblación de linfocitos CD4⁺ tras el inicio del TAR⁶², 2) una progresión clínica más desfavorable⁶³, 3) una menor capacidad de respuesta frente a las infecciones, y 4) la aparición de comorbilidades debidas a daño en diversos órganos (corazón, cerebro, riñón, hueso, hígado, etc.) así como de neoplasias no-definitorias de sida, todas las cuales suelen observarse en las personas VIH negativas a edades mucho más avanzadas^{4,6,10,32,33,37,57-61,64,65}.

4.1. Comorbilidades

Las referidas enfermedades tienen una gran relevancia clínica no solo por la carga de morbilidad que añaden a los pacientes con infección por el VIH, sino también porque constituyen su principal causa de muerte en los países desarrollados^{2-4,58,59,61,64-67}. Así, por ejemplo, en los ensayos clínicos SMART y ESPRIT fueron más frecuentes (26% vs. 16%), se asociaron con una mayor mortalidad (13,4% vs. 4,7%) y con un mayor riesgo de la misma (11,4 vs. 4,9; $P < 0,001$) que las enfermedades definitorias de sida⁶⁷. En general, la incidencia de comorbilidades es aproximadamente el doble en los pacientes con infección por el VIH que realizan TAR (1-2 por 100 personas-año) que en la población general⁶⁸. Si excluimos

la coinfección por VHC, las comorbilidades más frecuentes son: enfermedad cardiovascular (ECV), osteopenia y osteoporosis, enfermedad renal crónica (ERC), trastornos neurocognitivos (TNC) y neoplasias no-definitorias de sida (NNDS)^{7,10,57,60,61,65,69-71}. Todas ellas, como es lógico pensar por lo comentado en el apartado anterior, son más comunes en los pacientes de mayor edad⁶⁰ y en los que tienen cifras más bajas de linfocitos CD4⁺. Asimismo, la multimorbilidad (definida como la presencia concomitante de dos o más de ellas) es más frecuente en los pacientes con infección por el VIH que en los individuos de la población general de la misma edad, correspondiendo su prevalencia en aquéllos a la que presentan éstos 10 o 15 años más tarde^{70,71}. Pero no sólo es más frecuente sino que se relaciona estrechamente con una mayor mortalidad como demuestra el hecho de que los pacientes con un índice de comorbilidad de Charlson más alto sean los que tienen una menor supervivencia⁵⁹. Así pues, muchos de estos pacientes viven la infección por el VIH como una enfermedad crónica asociada a múltiples comorbilidades que conllevan serios problemas médicos y merman su calidad de vida de forma considerable⁷².

Particularizando en cada una de las mencionadas comorbilidades, los pacientes con infección por el VIH tienen un mayor riesgo que la población general de sufrir un infarto agudo de miocardio y otros eventos cardiovasculares⁷³⁻⁷⁶, y ello con independencia de los factores “clásicos” de riesgo cardiovascular, que son más frecuentes en los pacientes VIH+, y de los potenciales efectos tóxicos de algunos ARV. Dicho riesgo aún es más elevado en los pacientes con más de 50 años de edad^{73,76}, lo cual concuerda con el hecho de que la edad avanzada tiene en ellos un efecto deletéreo más intenso que todos los demás factores de riesgo cardiovascular, incluyendo los genéticos, los “clásicos”, los relacionados con el VIH y los debidos a toxicidad de los ARV⁷⁷.

De forma similar, el riesgo de ERC en los pacientes con infección por el VIH es casi cuatro veces mayor que en los individuos VIH-negativos⁷⁸ y aumenta considerablemente con la edad^{79,80}. Asimismo, es bien conocido que la infección por el VIH se asocia a un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis^{81,82}, el cual no solo se debe a una mayor frecuencia de factores del huésped asociados con la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) y a la toxicidad de algunos ARV, sino también a un efecto nocivo del propio VIH sobre el metabolismo óseo⁸². A su vez, esta disminución de la DMO conlleva un mayor riesgo de fracturas patológicas, que también es superior al de las personas seronegativas de la misma edad⁸³⁻⁸⁵. Del mismo modo, los pacientes con infección por el VIH, y muy especialmente los que no realizan TAR, presentan una elevada prevalencia de TNC⁸⁶, cuyo riesgo aumenta con la edad^{87,88}. Además, los TNC debidos a la infección por el VIH interactúan y se potencian con los que provoca el envejecimiento cronológico^{86,88}. La propia infección por el VIH puede contribuir al desarrollo de hiperlipidemia, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aunque en la génesis de las dos primeras tienen un mayor peso los efectos tóxicos de determinados ARV y en la de la última el tabaquismo y el consumo de opiáceos por vía inhalatoria. La incidencia y la gravedad de estas comorbilidades aumentan también con la edad.

Por último, los pacientes con infección por el VIH tienen un riesgo aumentado de desarrollar NNDS⁸⁹⁻⁹³, entre las que se incluyen: linfoma de Hodgkin, melanoma y cánceres de pulmón, hígado, ano, colon, riñón, faringe, laringe, boca, lengua, vagina, etc. La incidencia de todas estas NNDS ha aumentado notablemente en la era del TAR eficaz hasta llegar a superar con mucho a la de las neoplasias oportunistas, constituyendo, además, la principal causa de muerte de tales pacientes^{3,64,90,92}. Este mayor riesgo se debe a la frecuente coexistencia de factores tóxicos carcinogénicos, tales como el tabaquismo y el

alcoholismo, a la elevada prevalencia de coinfecciones por virus oncogénicos (VHC, VHB, HPV, VEB, etc.) y a la inmunodeficiencia provocada por el VIH. Aunque no todas las NNDS tienen la misma relación con la edad, pues algunas de ellas, como el cáncer de pulmón, aparecen incluso a edades más tempranas que en la población general, la edad avanzada se asocia con una mayor frecuencia⁹⁰ y mortalidad⁹⁴ de las mismas, especialmente de las NNDS no relacionadas con infecciones.

Pero, además, dichas comorbilidades son muy similares a algunos de los efectos adversos más comunes del TAR (cardiovasculares, metabólicos, renales, óseos, etc.)^{95,96}, por lo que pueden solaparse con o superponerse a ellos, especialmente en los pacientes mayores, dando lugar a una intensificación de sus respectivos efectos deletéreos, máxime cuando dichos pacientes tienen una reducida capacidad para metabolizar los ARV y sufren con mayor frecuencia los efectos adversos de los mismos⁹⁵.

Por si todo ello fuera poco, la existencia de comorbilidades lleva implícito el uso de medicamentos para las mismas, que, además de su toxicidad potencial, incrementan considerablemente el riesgo de desarrollar interacciones farmacológicas con los ARV. Este riesgo es particularmente elevado en los pacientes mayores y en los que, por presentar diversas comorbilidades (“multimorbilidad”), requieren la toma conjunta de varios medicamentos^{60,97-100}. Esta “polifarmacia”, que cada vez es más frecuente, constituye un reto emergente en el campo de la infección por el VIH¹⁰¹, en el cual, además de todos los problemas clínicos anteriormente comentados, las comorbilidades suponen un importante coste económico¹⁰².

4.2. Síndrome de fragilidad (Frailty)

El síndrome de fragilidad (SF) es la manifestación clínica de un estado de extenuación fisiológica que ocurre en individuos de edad avanzada y que se define por la presencia de tres o más de los siguientes crite-

rios: pérdida ponderal no intencionada, baja capacidad de actividad física, debilidad, lentitud y agotamiento¹⁰³. En los pacientes con infección por el VIH el SF, otra consecuencia más de la inflamación crónica que la caracteriza¹⁰, tal y como sugiere su relación con niveles plasmáticos elevados de citoquinas y bio-marcadores inflamatorios, es más frecuente y se presenta más precozmente (“*accelerated frailty*”) que en la población VIH-negativa^{10,104-106}. El SF se asocia con una mayor frecuencia de comorbilidades¹⁰⁶ y de hospitalizaciones¹⁰⁷ así como con una mayor mortalidad^{105,107}. Son factores de riesgo para la presentación temprana del SF el tener una cifra baja de linfocitos CD4⁺, el haber presentado enfermedades definitorias de sida y el llevar un periodo de tiempo más prolongado con la infección por el VIH^{104-106,108}.

5. Prevención y tratamiento del envejecimiento prematuro y de las comorbilidades

A la luz de los conocimientos anteriormente referidos, diversas estrategias pueden coadyuvar a reducir el envejecimiento prematuro y las comorbilidades relacionadas con la edad en los pacientes con infección por el VIH, las cuales incluyen: 1) prevención y reversión de la inmunodeficiencia; 2) reducción de la inflamación sistémica crónica; 3) actuación sobre los factores de riesgo modificables de las comorbilidades; y 4) tratamiento de las coinfecciones^{68,109}.

5.1. Prevención y reversión de la inmunodeficiencia:

Es un hecho consabido que el TAR mejora, y en muchos casos normaliza, la linfocitopenia CD4⁺ que ocasiona la infección por el VIH. Pero, además, puede corregir, al menos parcialmente, otras anomalías inmunitarias, como las que definen la inmunosenescencia. Así, por ejemplo, se ha observado que el uso prolongado de TAR puede reducir la población de células T CD28⁻ y mejorar la función y la capacidad pro-

liferativa de las CD28⁻ restantes^{32,62}. No obstante, en algunos pacientes, pese a lograr la supresión de la replicación viral, el TAR es incapaz de restaurar la homeostasis de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ y, por tanto, de revertir la inmunosenescencia^{32,39,62}, lo cual ocurre particularmente en los que presentan una menor repoblación de linfocitos CD4⁺¹¹⁰. Del mismo modo, el TAR incrementa el número de células CD4⁺CD31⁻ en los pacientes VIH de mayor edad, pero este efecto es mucho menor cuando se inicia con cifras de linfocitos CD4⁺ inferiores a 350 células/ μ L⁴². La coadministración de determinadas interleucinas (IL-2, IL-7) para aumentar la repoblación de linfocitos CD4⁺ no ha resultado eficaz.

Puesto que, como sucede con las enfermedades oportunistas, el riesgo de desarrollar todas y cada una de las comorbilidades no relacionadas con el sida se correlaciona inversamente con la cifra de linfocitos CD4⁺^{4,57,58,60,61,64,65,70,71,73-87}, es lógico pensar que la instauración precoz del TAR, antes de que aquella disminuya de forma significativa, puede reducir el riesgo y la incidencia de comorbilidades así como de su mortalidad asociada. La constatación fehaciente de este beneficio específico del TAR se obtuvo con el ensayo clínico SMART, en el cual se comparó de forma aleatorizada el riesgo de diversas enfermedades no definitorias de sida y la mortalidad debida a las mismas en dos grupos de pacientes con más de 350 linfocitos CD4⁺/ μ L, en uno de los cuales se iniciaba inmediatamente el TAR, que se mantenía de forma continua, mientras que en el otro se posponía su comienzo hasta que la cifra de linfocitos CD4⁺ cayese por debajo de 250 células/ μ L y se interrumpía cuando esta volviese a superar los 350 linfocitos CD4⁺/ μ L. Pues bien, el inicio del TAR en los individuos con más de 350 CD4⁺/ μ L se asoció con una reducción del riesgo de ECV, ERC, hepatopatía y NNDS así como de sus correspondientes mortalidades¹¹¹⁻¹¹³. En la misma línea, diversos estudios de cohorte han observado una asociación entre el TAR y una disminución

de la incidencia de comorbilidades y de la mortalidad secundaria a las mismas¹¹⁴⁻¹¹⁸. En lo que respecta al SF, el hecho de que su incidencia haya disminuido en la era del TAR eficaz sugiere que el uso del TAR puede prevenir su aparición¹⁰⁷ e, incluso, hay algunas evidencias que indican que puede revertirlo¹⁰⁸.

Por todo ello, la prevención de las comorbilidades no relacionadas con el sida constituye uno de los objetivos del TAR y es una indicación neta para el inicio del mismo así como un argumento relevante para que las guías de TAR lo recomienden ya a todos los pacientes con infección por el VIH, con independencia de la cifra de linfocitos CD4⁺ que tengan^{119,120}. La fuerza de esta recomendación es aún mayor para los pacientes de edad avanzada, pues éstos, como se ha referido previamente, experimentan con el TAR una repoblación de linfocitos CD4⁺ menos intensa y rápida que los individuos más jóvenes^{12,50-54}.

5.2. Reducción de la inflamación sistémica crónica:

El estudio SMART anteriormente comentado puso de manifiesto una estrecha correlación entre la mortalidad debida a las comorbilidades y las concentraciones plasmáticas de IL-6 y de dímero D¹¹³, la cual indica que, al menos en parte, el efecto beneficioso del TAR sobre aquellas se debe a la reducción de la inflamación sistémica propiciada por el VIH. En concordancia, con ello, existen numerosas evidencias acerca de que el TAR reduce de forma considerable las concentraciones plasmáticas y tisulares de los biomarcadores de activación inmunitaria e inflamación. No obstante, muchos estudios han revelado la persistencia de activación de los linfocitos T y de inflamación sistémica en los pacientes con infección crónica por el VIH que realizan TAR y mantienen la carga viral plasmática indetectable, como sugiere el que éstos tengan menores cantidades de células T activadas y menores concentraciones de translocación microbiana, inflamación y coagulación que los pacientes que

no realizan TAR, pero mayores de todas ellas que los individuos no infectados por el VIH¹²¹⁻¹²⁴. El mayor o menor grado de tal inflamación residual depende de factores tales como: cifra de linfocitos CD4⁺ con la que se inicia el TAR, repoblación de los mismos conseguida con este, existencia o no de comorbilidades, edad y herencia genética del individuo, etc.^{109,125}.

Por ello, las estrategias dirigidas a reducir directamente la inflamación sistémica o cualquiera de sus factores determinantes (activación inmunitaria crónica, translocación microbiana intestinal, etc.) pueden en teoría ser útiles y coadyuvar a la acción del TAR. A este respecto, actualmente están en fase de estudio distintos agentes destinados a frenar la translocación bacteriana intestinal (prebióticos, probióticos, simbióticos, rifaximina, sevelamer, mesalamina, lubiproston, etc.) así como diversos fármacos con acción anti-inflamatoria (estatinas, AAS, cloroquina, leflunomida, prednisona, sirolimus, anticuerpos monoclonales frente a diversas interleucinas, etc.) y otros^{68,109}. No obstante, hasta la fecha ninguno ha obtenido beneficios fehacientes, bien sea por su ineficacia o porque los estudios efectuados han sido inadecuados para extraer conclusiones definitivas o han obtenido resultados contradictorios^{68,109}. Así pues, en este particular no queda sino esperar a que tengan éxito algunos de los que aún están en fases muy precoces de evaluación.

5.3. Actuación sobre los factores de riesgo modificables:

En el momento actual esta estrategia, junto con el inicio precoz del TAR, es primordial. Puesto que el tabaquismo tiene un mayor impacto sobre el riesgo de ECV, cáncer de pulmón y otras NNDS que el propio VIH, la deshabituación tabáquica constituye una intervención imprescindible¹²⁶. Asimismo, siempre debe evitarse el consumo de alcohol por favorecer la aparición de diversas comorbilidades, pero de forma muy especial en los pacientes con hepatitis víricas crónicas, ya que

acelera la progresión de la fibrosis y aumenta el riesgo de hepatocarcinoma. Ni que decir tiene que llevar un estilo de vida saludable con una dieta adecuada y ejercicio físico de forma regular previene la obesidad, cada vez más frecuente entre las personas con infección por el VIH, la hiperlipidemia y la diabetes mellitus, todas ellas factores de riesgo de la ECV¹²⁶.

También debe efectuarse cribado de hipertensión arterial¹²⁶ y de ERC oculta para actuar en consecuencia así como para evitar el uso de potenciales fármacos nefrotóxicos¹²⁷, entre ellos los antiinflamatorios no-esteroides y determinados ARV, que pueden agravarla. En este mismo sentido hay que realizar controles periódicos a los pacientes cuyo TAR incluya dichos ARV¹²⁶.

5.4. Prevención y tratamiento de las coinfecciones:

Diversas coinfecciones víricas (especialmente las debidas a CMV, VEB, VHS, VHB y VHC) acrecientan la activación inmunitaria crónica y la inflamación sistémica provocadas por el VIH, con lo cual empeoran la inmunosenescencia y favorecen el envejecimiento prematuro y el desarrollo de comorbilidades. Pero, aun más, algunos de estos virus (VPH, VHB, VHC, VEB, etc.) tienen capacidad oncogénica y predisponen al desarrollo de NNDS, como el cáncer anal y del cuello uterino, el cáncer de hígado, etc. Por tanto es muy importante¹²⁸ la prevención de sus infecciones mediante vacunación, cuando sea factible y esté indicada (VHB, VHP), u otras medidas profilácticas (uso de preservativo, etc.), así como el cribado para la detección precoz del cáncer anal y de cérvix uterino mediante citología en los individuos coinfectados por HPV y de hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis debida a VHC o VHB.

5.5. Control y tratamiento de las comorbilidades establecidas:

Una vez que se han establecido las comorbilidades es necesario tratarlas adecuadamente y controlarlas me-

dante un seguimiento adecuado. Dado que todo ello es el objeto de otro artículo de este mismo número de *Revista Multidisciplinar del Sida*, en el que se comentan con detalle todos los aspectos correspondientes, solo cabe citar aquí los distintos documentos de consenso y guías de práctica clínica que recopilan la información necesaria e incluyen las oportunas recomendaciones acerca del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las alteraciones metabólicas y RCV^{126,127}, las alteraciones renales^{127,128}, los TNC^{127,129} y las NNDS^{127,130} en los pacientes con infección por el VIH.

6. Conclusiones

La infección por el VIH, por mediación de una activación inmune persistente y de un estado de inflamación sistémica crónica, ocasiona un proceso de senescencia del sistema inmunitario a la vez que acelera el proceso de envejecimiento cronológico y favorece el desarrollo y la aparición precoz de múltiples comorbilidades que en la población general suelen afectar a individuos de edad más avanzada. Estos fenómenos pueden ser potenciados por diversas coinfecciones, en especial por CMV, y por determinados efectos tóxicos de algunos ARV.

Todo ello tiene importantes implicaciones clínicas tales como una peor respuesta al TAR, una evolución más desfavorable de la infección y un mayor riesgo de mortalidad. Algunos pacientes, por lo general en etapas avanzadas de la infección, presentan un SF, el cual representa la forma clínica más extrema del proceso de envejecimiento anteriormente referido. Además, las comorbilidades precisan para su control la administración de otros medicamentos, con frecuencia varios, que incrementan considerablemente el riesgo de toxicidad y, sobre todo, de interacciones farmacológicas con los ARV.

Puesto que la inmunodeficiencia celular provocada por la infección por el VIH es un factor predisponente de primer orden de todas y cada una de las comorbilidades y del envejecimiento prematuro, la

mejor forma de prevenir dichas anomalías es iniciar el TAR precozmente, pues éste detiene la evolución de la inmunodeficiencia celular y disminuye la activación inmunitaria y la inflamación sistémica resultante de la misma. No obstante, el efecto del TAR sobre estas últimas anomalías no es tan radical como el que tiene sobre la inmunodeficiencia y, por ello, ambas persisten en mayor o menor grado en la mayoría de los pacientes, incluso en los que mantienen habitualmente la viremia indetectable. A la espera de disponer de fármacos capaces de suprimir la activación inmune y la inflamación sistémica, la actuación sobre los factores predisponentes modificables (tabaco, alcohol, etc.), la adquisición de hábitos de vida saludable (dieta, ejercicio físico) y la prevención y tratamiento de las coinfecciones, tienen, junto al inicio precoz y al mantenimiento adecuado del TAR, una especial importancia para reducir el riesgo de comorbilidades y de envejecimiento precoz. Cuando ya existan las comorbilidades resulta imprescindible el control estricto de las mismas, para lo cual existen múltiples recomendaciones y documentos específicos.

Referencias bibliográficas

1. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (DAD) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the DAD study. *AIDS*. 2010; 24:1537-48.
2. Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, La Rosa A, Sampson J, Wentworth D, et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS*. 2010; 24:697-706.
3. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine*. 2013;14:195-207.
4. Ingle SM, May MY, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 287-97.
5. Costagliola D. Demographics of HIV and aging. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014; 9:294-301.
6. Justice AC. HIV and aging: time for a new paradigm. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010; 7:69-76.
7. Blanco JR, Caro AM, Pérez-Cachafeiro S, Gutiérrez F, Iribarren JA, González-García J, et al. HIV Infection and aging. *AIDS Rev*. 2010; 12: 218-30.
8. HIV and aging, a special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/20131101_JC2563_hiv-and-aging_en.pdf (Consulta 9 de agosto 2014).
9. Mary-Krause M, Grabar S, Lièvre L, Abgrall S, Billaud E, Boué F, et al. Cohort profile: French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol*. 2014. Doi: 10.1093/ije/dyu002
10. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Mc Farland Horne F, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:542-53.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data: United States and 6 U.S. dependent areas: 2010. *HIV Surveillance Supplemental Report*. 2012; 17 (3 part A). Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/>. (Consulta 9 de agosto 2014).
12. Blanco JR, Jarrín I, Iribarren JA, Mohr R, Sola J, Pulido F, et al. Definición de edad avanzada en la infección por el VIH: buscando la edad de corte. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28:1000-6.
13. Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recom Rep*. 1992; 41:1-19.
14. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008; 372: 293-9.
15. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA*. 2008; 300:51-9.
16. Van Sighem A, Gras L, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F, on behalf of the ATHENA national observational cohort study. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS*. 2010; 24:1527-35.

17. The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010; 24:123–37.
18. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e81355.
19. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS*. 2013, 27:973–9.
20. Prejean J, Song R, Hernández A, Ziebell R, Green T, Walker F, et al. Estimated HIV incidence in the United States, 2006–2009. *PLoS One*. 2011; 6(8):e17502.
21. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/Sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida – S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología /Centro Nacional de Epidemiología – ISCIII. Madrid; Madrid, Noviembre de 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm> (Consulta 9 agosto de 2014).
22. Cazein F, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C, Pinget R, et al. Découvertes de séropositivité VIH et sida: France, 2003–2012. *Bull Epidemiol Hebd*. 2014; 9-10:154-62.
23. Althoff KN, Gebo JK, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, et al. CD4+ count at presentation for HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? *AIDS Res Ther*. 2010; 7:45.
24. Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003–2009). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 64:197-203.
25. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte Ad, Brockmeyer N, Casabona J, et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med*. 2013; 10:e1001510.
26. Mugavero MJ, Castellano C, Edelman D, Hicks C. Late diagnosis of HIV infection: the role of age and sex. *Am J Med*. 2007; 120: 370-3.
27. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poinzot-Martin I, Dupont C, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed Access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther*. 2007; 12: 89-96.
28. Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miró JM, Viciano P, Tural C, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res*. 2009; 7:224-30.
29. Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28:583-9.
30. Smith RD, Delpech VC, Brown AE, Rice BD. HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over. *AIDS*. 2010; 24:2109-15.
31. Sankar A, Nevedal A, Neufeld S, Berry R, Luborsky M. What do we know about older adults and HIV? A review of social and behavioral literature. *AIDS Care*. 2011; 23:1187-207.
32. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24:501–6.
33. Tsoukas C. Immunosenescence and aging in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014; 9:398–404.
34. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Topics Antiviral Med*. 2012; 20:101–105.
35. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Med*. 2006; 12:1365-71.
36. Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med*. 2009;60:471-84.
37. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011; 62:141-155.
38. Lee SA, Sinclair E, Jain V, Huang Y, Epling L, Van Natta M, et al. Low proportions of CD28– CD8+ T cells expressing CD57 can be reversed by early ART initiation and predict mortality in treated HIV infection. *J Infect Dis*. 2014; 210:374–82.
39. Molina-Pinelo S, Vallejo A, Diaz L, Soriano-Sarabia N, Ferrando-Martinez S, Resino S, et al. Premature immunosenescence in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low-level CD4 T cell repopulation. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64:579-88.
40. Ferrando-Martínez S, Ruiz-Mateos E, Romero-Sánchez MC, Muñoz-Fernández MA, Viciano P, Genebat M, et al. HIV infection-related premature immunosenescence: high rates of immune exhaustion after short time of infection. *Curr HIV Res*. 2011; 9:289-94.
41. Rickabaugh TM, Kilpatrick RD, Hultin LE, Hultin PM, Hausner MA, Sugar CA, et al. The dual impact of HIV-1

- infection and aging on naïve CD4 T-cells: additive and distinct patterns of impairment. *PLoS One*. 2011; 6(1):e16459.
42. Allers K, Bösel D, Epple HJ, Karcher H, Schmidt W, Kunkel D, et al. Effect of age on the CD4+ T-cell impairment in HIV-infected persons without and with cART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 66:7–15.
 43. Moss P, Khan N. CD8(+) T-cell immunity to cytomegalovirus. *Hum Immunol*. 2004; 65:456–64.
 44. Barrett L, Fowke KR, Grant MD. Cytomegalovirus, aging, and HIV: a perfect storm. *AIDS Rev*. 2012; 14:159–67.
 45. Lichtner M, Cicconi P, Vita S, Cozzi-Lepri A, Galli M, Lo Caputo S, et al. CMV co-infection is associated with increased risk of severe non-AIDS events in a large cohort of HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2014; Jul 31. Doi: 10.1093/infdis/jiu417
 46. Appay V, Fastenackels S, Katlama C, Ait-Mohand H, Schneider L, Guihot A, et al. Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011; 25:1813–1822.
 47. Lewis W, Day RJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2:812–22.
 48. Smith RL, de Boer R, Brul S, Budovskaya Y, Van Spek H. Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Front Genet*. 2013; 3:328.
 49. Leeansyah E, Cameron PU, Solomon A, Tennakoon S, Velayudham P, Gouillou M, et al. Inhibition of telomerase activity by human immunodeficiency virus (HIV) nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors: a potential factor contributing to HIV-associated accelerated aging. *J Infect Dis*. 2013; 207:1157–65.
 50. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Roge B, Panos G, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2001; 183:1290–4.
 51. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS*. 2004; 18:2029–38.
 52. Navarro G, Nogueras MM, Segura F, Casabona J, Miró JM, Murillas J, et al. HIV-1 infected patients older than 50 years. PISCIS cohort study. *J Infect*. 2008; 57:64–71.
 53. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-Bernaldo de Quirós JC, Miralles P, Cosín J, et al. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2008; 121:820–4.
 54. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study group. Response to combination antiretroviral therapy: variation by age. *AIDS*. 2008; 22:1463–73.
 55. Bakanda C, Birungi J, Mwesigwa R, Ford N, Cooper CL, Au-Yeung C, et al. Association of aging and survival in a large HIV-infected cohort on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011; 25:701–5.
 56. Miller CJ, Baker JV, Bormann AM, Erlandson KM, Huppler Hullsiek K, Justice AC, et al. Adjudicated morbidity and mortality outcomes by age among individuals with HIV infection on suppressive antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2014; 9(4): e95061.
 57. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, et al. Do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis*. 2007; 45:1593–601.
 58. Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55:262–70.
 59. Lohse N, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Comorbidity acquired before HIV diagnosis and mortality in persons infected and uninfected with HIV: a danish population-based cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 57:334–9.
 60. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:1130–9.
 61. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013; 27:181–9.
 62. Tassiopoulos K, Landay A, Collier AC, Connick E, Deeks SG, Hunt P, et al. CD28-negative CD4+ and CD8+ T cells in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected adults enrolled in adult clinical trials group studies. *J Infect Dis*. 2012; 205:1730–8.
 63. Cao W, Jamieson BD, Hultin LE, Hultin PM, Effros RB, Detels R. Premature aging of T cells is associated with faster HIV-1 disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50:137–47.
 64. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43:27–34.

65. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS*. 2008; 22:2409-18.
66. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009; 23: 1743-53.
67. Kowalska JD, Reekie J, Mocroft A, Reiss P, Ledergerber B, Gatell J, et al. Long-term exposure to combination antiretroviral therapy and risk of death from specific causes: no evidence for any previously unidentified increased risk due to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012; 26:315-23.
68. Hsu DC, Sereti I, Ananworanich J. Serious non-AIDS events: immuno-pathogenesis and interventional strategies. *AIDS Res Ther*. 2013, 10:29.
69. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009; 338:a3172.
70. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:1120-26.
71. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra N, Van der Valk M, Geerlings SG, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2014; Sep 2. Doi: 10.1093/cid/ciu701
72. Anis AH, Nosyk B, Sun H, Guh DP, Bansback N, Li X, et al. Quality of life of patients with advanced HIV/AIDS: measuring the impact of both AIDS-defining events and non-AIDS serious adverse events. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51:631-9.
73. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2506-12.
74. Obel N, Thompson HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sorensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and uninfected individuals: a population based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1625-31.
75. Freiberg MS, Chang CCH, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:614-22.
76. Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, et al. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS*. 2011; 25: 1637-46.
77. Rotger M, Glass TR, Junier T, Lundgren J, Neaton JD, Poloni ES, et al. Contribution of genetic background, traditional risk factors, and HIV-related factors to coronary artery disease events in HIV-positive persons. *Clin Infect Dis*. 2013; 57:112-21.
78. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012; 12:234.
79. Lucas GM, Lau B, Atta MG, Fine DM, Keruly J, Moore RD. Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races. *J Clin Infect*. 2008; 197:1548-57.
80. Morlat P, Vivot A, Vandenhende MA, Dauchy FA, Asselineau J, Déti E, et al. Role of traditional risk factors and antiretroviral drugs in the incidence of chronic kidney disease, ANRS CO3 Aquitaine cohort, France, 2004-2012. *PLoS One*. 2013; 8(6):e66223.
81. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006; 20:2165-74.
82. Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev*. 2011;13:109-18.
83. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large US healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3499-504.
84. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, Knobel H, Avilés FF, Castro AS, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2013 ;28:1259-63.
85. Prieto-Alhambra D, Güerri-Fernández R, De Vries F, Lalmohamed A, Bazelier M, Starup-Linde J, et al. HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: a nationwide case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66:90-5.
86. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010;75:2087-96.
87. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*. 2004; 63:822-7.

88. Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *J Neurovirol.* 2012; 18:256-63.
89. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL, et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer.* 2008; 123:187-94.
90. Long JL, Engels EA, Moore RD, Gebo KA. Incidence and outcomes of malignancy in the HAART era in an urban cohort of HIV-infected individuals. *AIDS.* 2008; 22:489-96.
91. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS.* 2009; 23:41-50.
92. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS.* 2009; 23:2337-45.
93. Shields MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52:611-22.
94. Patel P, Armon C, Chmiel JS, Brooks JT, Buchacz K, Wood K, et al. Factors associated with cancer incidence and with all-cause mortality after cancer diagnosis among human immunodeficiency virus-infected persons during the combination antiretroviral therapy era. *Open Forum Infect Dis.* 2014; 1:1-12.
95. Lozano F. Efectos adversos del tratamiento antirretrovírico. 3ª ed. Madrid: Ergón, 2010
96. Domingo P, Lozano F. Manejo de la toxicidad por fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29:535-44.
97. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med.* 2013; 28:1302-10.
98. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV-positive patients. *Ann Pharmacother.* 2013; 47:1429-39.
99. Vigouroux C, Bastard J-P, Capeau J. Emerging clinical issues related to management of multiorgan comorbidities and polypharmacy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014; 9:371-8.
100. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66: 2107-11.
101. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging.* 2013; 30:613-28.
102. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Bagni P, Berti A, et al. Cost of noninfectious comorbidities in patients with HIV. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013; 5:481-8.
103. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci.* 2001; 56A:M146-M156.
104. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:1279-86.
105. Onen NF, Agbebi A, Shacham E, Stamm KE, Onen AR, Overton ET. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. *J Infect.* 2009; 59:346-52.
106. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50:299-306.
107. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66:1030-8.
108. Ianas V, Berg E, Mohler MJ, Wendel C, Klotz SA. Antiretroviral therapy protects against frailty in HIV-1 infection. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013;12:62-66.
109. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity* 2013; 39:633-645.
110. Méndez-Lagares G, Pozo-Balado MM, Genebat M, García Pergañeda A, Leal M, Pacheco YM. Differential alterations of the CD4 and CD8 T cell subsets in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low CD4 T cell restoration. *J Infect Dis.* 2012 ; 205:1501-9.
111. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006; 355:2283-96.
112. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008; 197:1133-44.

113. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*. 2007; 21:1957-61.
114. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008; 5:e203.
115. Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1102-04.
116. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*. 2008; 22:841-8.
117. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009; 23:1743-53.
118. Wada N, Jacobson LP, Cohen M, French A, Phair J, Muñoz A. Cause-specific mortality among HIV-infected individuals, by CD4+ cell count at HAART initiation, compared with HIV uninfected individuals. *AIDS*. 2014; 28:257-65.
119. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Update May 1, 2014. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (Consulta 12 septiembre de 2014)
120. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32:446.e1-446.e42. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>. (Consulta 14 de septiembre de 2014)
121. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, et al. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003; 187:1534-43.
122. Rajasuriar R1, Booth D, Solomon A, Chua K, Spelman T, Gouillou M, et al. Biological determinants of immune reconstitution in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: the role of interleukin-7 and interleukin-7 receptor α and microbial translocation. *J Infect Dis*. 2010; 202:1254-64.
123. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010; 201:1788-95.
124. Sandler NG, Sereti I. Can early therapy reduce inflammation?. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014; 9:72-9.
125. Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012; 9:139-47.
126. Grupo de expertos del Grupo de Estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.06.006>. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf>. (Consulta 10 septiembre de 2014)
127. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, versión 7.02, June 2014; Part III, p. 26-50. Disponible en: http://eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf. (Consulta 10 septiembre de 2014)
128. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA), la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH (Junio 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. (en prensa). Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-Manejo_y_Evaluacion_Renal_y_VIH_versionJulio2014.pdf. (Consulta 10 septiembre de 2014).
129. Grupo de Expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:37-7. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2013/gesidadcyr2013-ManejoclinicodelasalteracionesNC.pdf>. (Consulta 10 septiembre de 2014).
130. Panel de expertos de GESIDA. Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de sida e infección por el VIH (enero 2014). Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-TumoresNoDefinitoriosSIDA.pdf>. (Consulta 12 septiembre 2014).