

ENVELLIMENT I VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA

Envelliment i virus de la immunodeficiència humana

M. Judith Alfaro Fajardo
Javier Murillas Angoiti

Resum

La millora de l'estat de salut produïda per l'ús del tractament antiretroviral d'alta eficàcia ha augmentat les ràtios de supervivència en pacients amb virus de la immunodeficiència humana (VIH). Aquest augment de la supervivència ha conduït a un increment de la població gran. Actualment al nostre hospital hi ha tres-cents cinquanta-nou pacients més grans de cinquanta-cinc anys. L'envelliment de la població dona lloc, intrínsecament, a l'augment de la incidència de malalties relacionades amb l'edat, com malalties cardiovasculars o alguns tipus de càncer. Aquest augment de malalties relacionades amb l'envelliment apareixen a edats més precoces, a causa de la inflamació crònica i l'activació immune crònica produïda pel VIH que provoca l'envelliment cel·lular prematur, anomenat immunosenescència. El VIH afecta directament el sistema immune mitjançant la depleció de limfòcits CD4 i la mala funció dels limfòcits CD8, que produeixen mediadors proinflamatoris, la qual cosa causa dany tissular. Aquest dany tissular provoca degeneració d'òrgans i de sistemes i precipita l'aparició de malalties que, d'una altra manera, tindrien una aparició més tardana. Hem de prestar especial atenció a les característiques particulars d'aquesta població d'edat avançada amb VIH per establir programes de prevenció i detecció primerenca i poder, així, actuar en conseqüència.

Resumen

La mejora del estado de salud producida por el uso del tratamiento antirretroviral de alta eficacia ha incrementado las ratios de supervivencia en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este aumento de la supervivencia ha conducido a un aumento de la población mayor. Actualmente en nuestro hospital, trescientos cincuenta y nueve pacientes son mayores de cincuenta y cinco años. El envejecimiento de la población da lugar, intrínsecamente, al aumento de la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares o algunos tipos de cáncer. Este aumento de enfermedades relacionadas con el envejecimiento aparecen, además, a edades más precoces, debido a la inflamación crónica y la activación inmune crónica producida por el VIH que da lugar al envejecimiento celular prematuro, llamado inmunosenescencia. El VIH afecta directamente al sistema inmune por la depleción de los linfocitos CD4 y la mala función de los linfocitos CD8, que producen mediadores pro inflamatorios, lo cual provoca daño tisular. Este daño tisular causa degeneración de órganos y de sistemas y precipita la aparición de enfermedades que, de otra forma, aparecerían más tardíamente. Debemos prestar especial atención a las características particulares de esta población de edad avanzada con VIH para establecer programas de prevención y detección temprana y poder, así, actuar en consecuencia.

1. Introducció

1.1. Importància de l'envelliment en el VIH

Amb la introducció del tractament antiretroviral, el 1996, va canviar radicalment el curs de la malaltia causada pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) i es va reduir dràsticament la mortalitat. Es varen disminuir els episodis oportunistes i avui en dia es pot aconseguir arribar a l'esperança de vida de la població general.

Amb l'envelliment d'aquesta població s'han posat de manifest malalties relacionades amb l'edat que abans no es donaven en els pacients amb VIH per mor de la seva mort prematura.

A l'Hospital Son Espases hi ha actualment tres-cents cinquanta-nou pacients més grans de cinquanta-cinc anys en seguiment per VIH.

És important prendre consciència de la peculiaritat d'aquest grup de pacients per introduir canvis en el maneig d'aquestes malalties associades a l'envelliment.

1.2. Història del VIH

El VIH és l'agent etiològic causal de la síndrome d'immunodeficiència adquirida. La sida es descriu per primera vegada el 1981 en homes joves homosexuals. L'estudi d'aquests pacients va posar al descobert un agent infecció transmissible per la sang, per productes sanguinis, contacte sexual, ús de drogues per via parenteral i verticalment de mares a fills.

El 1983, a l'Institut Pasteur de París es va aïllar el retrovirus per l'anàlisi d'un gangli limfàtic infectat en un pacient amb limfadenopaties.

Actualment s'anomena VIH-1 als virus que circulen per Àsia, Europa, Oceania, Amèrica i algunes regions de l'Àfrica i VIH-2 al subtipus de virus que afecta a l'Àfrica central i occidental encara que no es el predominant.

1.3. Estructura del VIH

El VIH és un retrovirus de la família dels lentivirus. La seva principal característica és infectar de manera crònica gran quantitat de mamífers.

El virió del virus és esfèric i fa 80-120 nanòmetres de diàmetre. Està compost de dues còpies d'ARN de cadena positiva única. Les cadenes d'ARN es troben associades a proteïnes necessàries per al desenvolupament del virus: transcriptasa inversa, proteasa, nucleasa i integrasa.

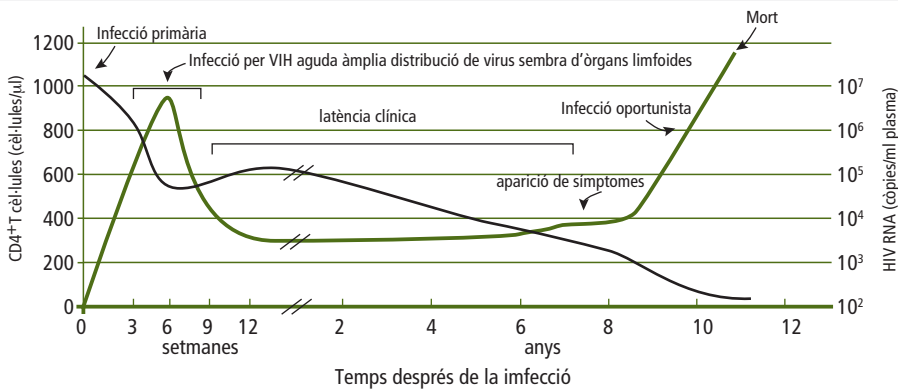
1.4. Història natural de la infecció per VIH

Es podria considerar la infecció del VIH com la història de dues malalties.

La primera o infecció aguda, en què predomina l'acció citolítica directa del virus, que condiona una depleció molt ràpida i massiva de cèl·lules CD4 memòria i efectores de les mucoses. Aquesta primoinfecció pot ser asimptomàtica o simptomàtica, fins al 70% dels casos, imitant una síndrome gripal. Als 4-5 dies de la infecció, la producció viral augmenta i es produeix disseminació cap a tots els òrgans limfàtics.

La malaltia crònica és simptomàtica en el 100% dels casos. L'activació crònica dels limfòcits CD4 es relaciona amb la seva depleció. L'activació constant del sistema immune no és eficaç per un trastorn amb la diferenciació final dels limfòcits CD8 específics del VIH, que no tenen la capacitat citolítica requerida per controlar el virus. En aquesta fase es produeix aquesta activació permanent que és incapaç d'eradicar la infecció i origina envelliment del sistema immune.

Gràfic 1 | Història natural del VIH



2. Envel·liment i VIH

2.1. Epidemiologia

En primer lloc, cal aclarir que, en els pacients amb VIH, es defineix com edat avançada els cinquanta-cinc anys.

Aquesta població té unes característiques que la fan diferent, com el retard en el diagnòstic per baixa sospita, diferències en la resposta immunomodulada per l'edat, variables farmacocinètiques i menor evidència clínica.

En aquest pacients més grans de 55 anys, l'epidemiologia és diferent. S'observa un menor ús de drogues per via parenteral, major incidència d'homosexuals i la via de contagi majoritària és l'heterosexual. A més a més, s'ha observat que dones més grans de 55 anys utilitzen menys freqüentment el preservatiu, per la qual cosa la infecció és més probable.

Dels 359 pacients més grans de 55 anys i dels quals fem el seguiment a Son Espases, 286 (79,6%) són homes. Com en altres estudis, la via de contagi més prevalent va ser l'heterosexual (40,3 %), després l'homosexual (30,6%) i, per últim, l'abús de drogues per via parenteral (19,4%). És destacable que gairebé en el 9% el mecanisme de transmissió era desconegut.

El 27,85% es va diagnosticar per un esdeveniment de categoria C i el 46,79% per una xifra de limfòcits CD4 menor de 200 cèl/microl. Durant el seguiment, el 93% dels pacients es troben amb virèmia indetectable i la mitjana dels CD4 és de 618 cèl/microl.

Com hem dit abans en aquesta població són freqüents les comorbiditats no relacionades amb VIH: dislipèmia en el 25%, hipertensió en el 25%, diabetis mellitus en l'11%, cardiopatia isquèmica en l'11%, malaltia vascular cerebral o perifèrica en el 6% i neoplàsies no sida en el 6%.

S'ha vist que hi ha un augment de la taxa de mortalitat i els que reben tractament antiretroviral tenen pitjor supervivència, en comparació amb els joves, independentment de l'estat de la malaltia. Aquesta pitjor supervivència s'ha atribuït a la pitjor recuperació immune, la denominada immunosenescència.

2.2. Immunosenescència

2.2.1. Concepte

La Immunosenescència és una disfunció progressiva multifactorial de la immunitat innata i adquirida que compromet la resposta immune a la infecció. Amb l'envelliment, el compartiment hematopoètic disminueix i els macròfags de la medul·la òssia segreguen interleucina-7 involucrada en el desenvolupament dels limfòcits.

Les cèl·lules pateixen senescència amb escurçament dels telòmers (que es localitzen al final dels cromosomes) i en limiten la capacitat de proliferació, induint, així, resposta inflamatòria. Aquest escurçament dels telòmers s'ha implicat en l'aparició de malalties associades a l'edat i causa disfunció en la reparació tissular.

Hi ha una forta associació entre l'escurçament dels telòmers i les malalties de l'envelliment, inclosos factors cardiovasculars i la demència.

2.2.2. Impacte del VIH en el sistema immune

Quan una persona més gran de 50 anys s'infecta, la depleció de limfòcits CD4 és més pronunciada comparada amb els joves.

Els limfòcits B disminueixen amb l'edat i també hi ha disfunció qualitativa, amb disminució dels anticossos i augment del nombre d'infeccions. A les setmanes d'infecció hi ha depleció massiva de cèl·lules T i limfòcits associats a mucoses, aquest estat proinflamatori està implicat en el desenvolupament de malalties cardiovasculars i desordres neurodegeneratius.

L'envelliment promou un estat proinflamatori amb elevació de la proteïna C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) i factor de necrosi tumoral (FNT)-alfa. Els marcadors plasmàtics de translocació bacteriana, com lipopolisacàrids (LPS), els mantenen elevats i es correlacionen amb un descens de l'activació immune i l'expressió de tromboplastina procoagulant.

L'índex VASC és una escala que prediu la mortalitat en pacients amb VIH. En aquesta escala es recullen diferents variables, com el marcador d'inflamació (IL-6, dímer D, CD14 soluble), i, a més a més, incorpora l'edat. L'augment d'aquests marcadors d'inflamació es correlaciona amb una disminució del nombre de limfòcits CD4, un augment del nivell d'ARN, l'agressió tissular als òrgans i la mortalitat.

3. Afectació d'òrgans i sistemes

Malauradament, el guany en longevitat dels pacients VIH gràcies al tractament d'alta eficàcia s'ha vist acompanyat d'un creixement del nombre de malalties relacionades amb l'edat, atribuïbles a l'envelliment natural i també per l'acceleració del mecanisme de senescència produït pel VIH.

3.1. Afectació cardiovascular

3.1.1. Cardiopatia isquèmica

Les hospitalitzacions per cardiopatia coronària són més elevades en pacients amb VIH que en la població general. Aquests pacients presenten un risc superior de desenvolupar cardiopatia isquèmica, en part per la major exposició a factors de risc clàssics (hiperlipèmia, diabetis, tabaquisme...) i, per altra banda, per la inflamació i l'activació immune crònica.

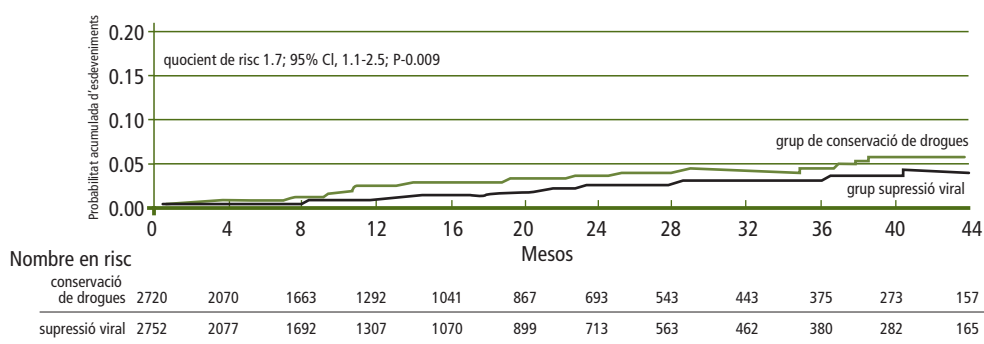
L'estudi SMART va mostrar que el tractament continu protegeix els pacients de la malaltia cardiovascular enfront del tractament guiat pel nombre de limfòcits CD4.

Els mecanismes proposats per explicar aquestes dades són:

- El VIH és capaç d'infectar la paret arterial, produint, així, disfunció endotelial que causa la placa d'ateroma.
- El VIH inhibeix el flux compensador de l'excés de colesterol dels macròfags, tot afavorint l'aparició de cèl·lules espumoses.
- La inflamació sota la paret arterial activaria diverses vies inflamatòries.
- El VIH té efecte directe sobre els lípids.

Gràfic 2 | Mortalitat estudi SMART

Major cardiovascular, renal o malaltia hepàtica



3.1.2. Insuficiència cardíaca

S'ha observat un augment de la prevalença de la disfunció sistòlica o diastòlica en pacients amb VIH (6-21%), així com un augment de la mortalitat per aquesta causa (50% als cinc anys del diagnòstic). En l'era posttractament antiretroviral d'alta eficàcia, aquestes dades han millorat. No hi ha maneig específic d'aquest grup de pacients més enllà del de la insuficiència cardíaca.

Per millorar el pronòstic de la malaltia cardiovascular hem de millorar els factors de risc.

Especial atenció a la dislipèmia. Hem d'intentar reduir l'impacte de la dieta aterogènica, deixar de fumar i realitzar exercici. També s'ha observat que els inhibidors de la proteasa tenen un pitjor perfil lipídic i seria recomanable substituir-lo per altres antiretrovirals amb millor perfil lipídic. Com a últim recurs, si no ha millorat el perfil lipídic després de canviar l'estil de vida i introduir un antiretroviral menys lipídic, haurem d'introduir fàrmacs, i les estatines serien els fàrmacs d'elecció.

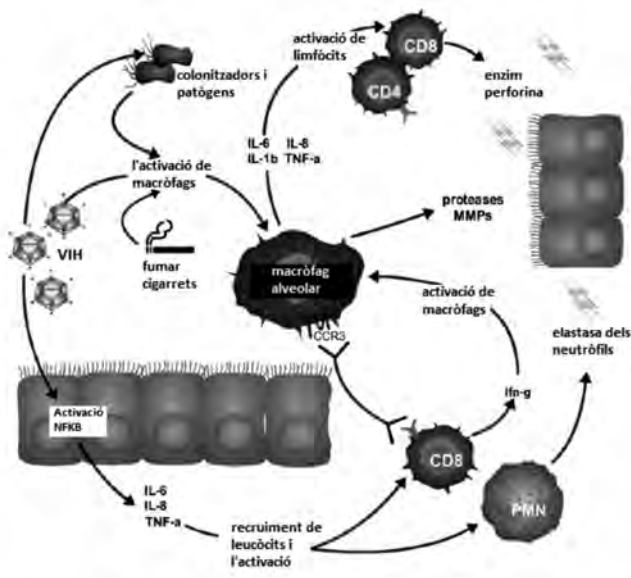
La diabetis és un altre factor de risc clàssic que hem de vigilar. És una malaltia que es relaciona més freqüentment en pacients amb VIH que en la població general i l'hem de vigilar, perquè els inhibidors de la proteasa generen resistència insulínica i poden

precipitar el desenvolupament de la malaltia. Com a primera mesura, hem de modificar els estils de vida i la dieta i després, si és necessària una teràpia farmacològica, seran de primera elecció els antidiabètics orals.

3.2. Afectació pulmonar

El pulmó i la seva circulació són especialment sensibles a la inflamació crònica produïda pel VIH.

Figura 1 | *Efecte de la inflamació crònica al pulmó*



Dues malalties pulmonars s'han vist relacionades amb el VIH.

3.2.1. Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)

La MPOC és la quarta causa de mort en pacients amb VIH als Estats Units d'Amèrica. Típicament el MPOC es presenta en la sisena dècada de la vida, però en els pacients amb VIH es presenta més precoçment, en la quarta dècada de la vida.

Hi ha estudis que posen en relleu l'associació entre el VIH i la MPOC, i que observen una prevalença del 20-60% en pacients amb VIH (en la població general és del 7%). Encara que els pacients amb VIH tenen particularment una elevada exposició als factors de risc clàssics de risc pulmonar (més fumadors) també hi ha interacció amb altres factors que contribueixen a la malaltia pulmonar crònica.

L'agressió cel·lular causada per la inflamació crònica i la senescència accelerada de les cèl·lules epitelials poden respondre a aquesta incògnita.

Hi ha altres estudis que mesuren els nivells de citocines intracel·lulars de leucòcits i en cèl·lules obtingudes de rentats alveolars que mostren elevats nivells d'interferó-gamma i factor de necrosi tumoral-alfa en els limfòcits CD8 circulants.

L'elevada senescència dels limfòcits CD 4 circulants es correlacionen amb la disminució del volum d'inspiració màxima forçada. A més a més, s'ha observat que hi ha un escurçament dels telòmers en els pacients amb MPOC.

3.2.2. Hipertensió pulmonar (HTP)

La hipertensió pulmonar és més freqüent en pacients VIH que en la població general (0,02% davant del 0,5%).

No hi ha estudis específics d'HTP en pacients amb VIH, però sí hi ha models animals.

Els models animals evidencien l'associació entre el VIH i la HTP i la relacionen amb els factors de creixement que es manifesten més en el VIH, com són els factors de creixement plaquetari i endotelial.

En conclusió, la manifestació precoç de la malaltia pulmonar en pacients amb VIH s'explica, en part, per l'exposició augmentada als factors de risc, però, a més a més, aquesta associació mostra que la senescència cel·lular i l'activació de cèl·lules T hi estan implicades.

3.3. Afectació osteoarticular

Nombrosos factors de risc relacionats amb l'estil de vida dels pacients amb VIH i el tractament antiretroviral donen lloc a la pèrdua de densitat mineral òssia.

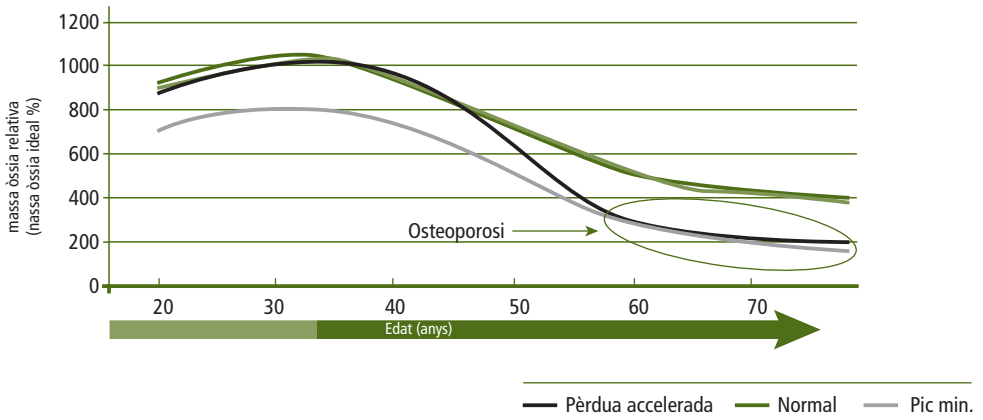
L'osteoporosi incrementa el risc de fractura. Les fractures òssies donen lloc a un increment monumental dels costos sanitaris. Les fractures vertebrals poden tenir serioses conseqüències, incloent-hi el dolor sever i la deformitat. Les fractures de maluc poden provocar dependència prolongada o permanent.

Dos de cada tres pacients amb VIH tenen osteopènia. Fa anys no quedava clar l'efecte directe del virus o els factors de risc que afecten en la forma de vida, com fumar o prendre alcohol, i amb els quals es justificava aquesta associació.

Els canvis observats en la degeneració de l'esquelet, inclosa la pèrdua de densitat mineral òssia de forma significativa, es tradueixen en la pèrdua de volum de l'os cortical i

trabecular, i la pèrdua d'arquitectura òssia, com a conseqüència de l'elevada resorció òssia pels osteoclasts.

Gràfic 3 | *Avaluació de l'osteoporosi amb l'edat*



Els últims anys s'ha fet evident l'associació entre el sistema immune i el sistema òssi.

Els limfòcits activats secreten citocines osteogèniques.

El tractament antiretroviral no ha disminuït aquest problema, al contrari l'augmentat. Després d'una dècada d'investigació no hi ha consens absolut respecte a l'efecte directe del tractament sobre l'os, ja que hi ha factors de confusió com el reajustament del metabolisme, l'acció directa de la malaltia...

S'ha discutit molt sobre l'ús d'inhibidors de la proteasa, ja que hi ha estudis que mostren major pèrdua de densitat mineral.

L'avaluació del pacient amb VIH que pateix pèrdua de densitat mineral ha de començar valorant els factors de risc i donant-li consells sobre l'estil de vida.

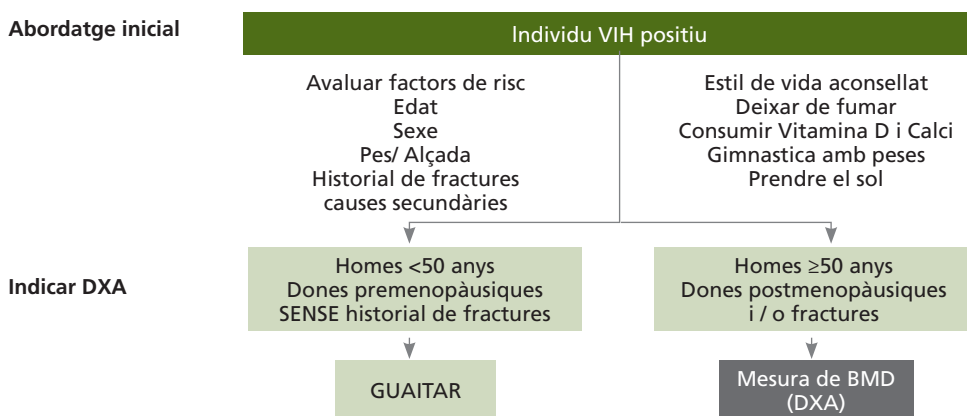
Hem de realitzar una densitometria a la població de risc. La densitometria mostrarà l'estat de densitat mineral òssia i, segons la causa, podrem instaurar el tractament.

Hem de tractar els pacients que siguin de risc i pacients amb osteoporosi severa (T-score <4DS).

La població de risc per patir osteoporosi és: homes més grans de 50 anys, dones postmenopàusiques i que hagin tingut fractures patològiques.

Els bifosfonats són els fàrmacs d'elecció, ja que disminueixen fins al 70% els marcadors de reabsorció òssia i són compatibles amb el tractament antiretroviral. L'alendronat, bifosfonat oral, és el fàrmac d'elecció. Si hi ha intolerància a l'alendronat ens deixa el zolendronat com a única elecció, bifosfonat intravenós un cop a l'any.

Figura 2 | Protocol d'avaluació



3.4. Afectació renal

3.4.1. Insuficiència renal

La malaltia renal no és inusual en el pacient amb VIH. Els tipus més freqüents són les nefropaties glomerulars, vasculars i tubulars.

La nefropatia VIH té com a factors de risc la raça negra, un baix nombre de limfòcits CD4 i càrrega viral elevada. Consisteix en una glomerulonefritis focal i segmentària; la principal expressió d'aquesta nefropatia és la proteinúria.

Els principals factors de risc són demogràfics, en els quals s'inclou l'edat i tenir altres malalties concomitants.

Per sobre de tot s'ha implicat l'ús de fàrmacs potencialment nefrotòxics com el tenofovir.

S'ha de prestar especial atenció a la funció renal del pacient gran a l'hora d'escollir el tractament adequat.

3.4.2. Nefrolitiasi

La nefrolitiasi s'ha relacionat amb alguns fàrmacs antiretrovirals, com els inhibidors de la proteasa. A més a més, s'hi han implicat altres factors com malabsorció, malnutrició, deshidratació i citotòxics.

Al diagnòstic s'arribarà mitjançant proves d'imatge, com l'ecografia i l'escàner.

3.5. Menopausa en la dona amb VIH

Amb l'envelliment de la població VIH hi ha un augment del nombre de dones grans amb VIH. A la simptomatologia i els problemes habituals de la menopausa s'han d'afegir els relacionats amb el virus i el tractament.

Les peculiaritats de la dona amb VIH són múltiples. L'edat d'aparició de la menopausa és precoç. S'hi han associat múltiples factors que prediuen l'aparició de la menopausa precoç, com la immunosupressió severa, l'abús de tabac, drogues i baix pes, menor nivell socioeconòmic, depressió, origen africà i raça negra.

La simptomatologia és més marcada. El risc de desenvolupar osteoporosi, alteracions neurocognitives i quadres depressius també és major.

A l'avaluació habitual de la dona menopàusica s'han d'afegir les citologies vaginals i anals que han de ser més freqüents (a l'inici, als sis mesos i després anualment).

El tractament és similar a les dones sense VIH.

3.6. Afectació psiquiàtrica

Els trastorns psiquiàtrics són molt freqüents en la població amb VIH. La prevalença de la infecció per VIH és major en la població amb alteracions mentals que en la població general. Uns altres trastorns psiquiàtrics són conseqüència directa del VIH. El virus envaeix el sistema nerviós central en fases primerenques de la infecció i afecta estructures subcorticals i del sistema límbic.

3.6.1. Síndrome depressiva

La prevalença dels trastorns depressius en pacients amb VIH és més elevada que en la població general (20% en homes i 30-50% en dones). A més a més, són més freqüents els trastorns adaptatius.

La síndrome depressiva es caracteritza per la presència de tristors i dificultat per gaudir de les activitats plaents. Els pacients grans tenen una prevalença més elevada d'aquest tipus de malalties.

Hem de tenir cura amb el tractament antiretroviral, ja que hi ha fàrmacs, com l'efavirenz, que empitjoren els símptomes psiquiàtrics.

3.6.2. Síndrome maníaca

Aquesta malaltia es caracteritza per la presència d'un estat d'hiperactivació crònic juntament amb un augment de l'autoestima amb sobrevaloració de les capacitats.

La síndrome maníaca associada al VIH té major presència de disfunció neurocognitiva, més tendència a la irritabilitat i menor eufòria amb respecte a la població general, així com un pronòstic i desenvolupament més greu.

3.6.3. Insomni

Les alteracions del son en pacients amb VIH són molt freqüents. Hem de recordar que moltes vegades l'insomni és un símptoma d'altres trastorns, com l'ansietat. A més, els pacients grans pateixen insomni, que pot agreujar el quadre clínic.

És molt important, ja que altera la qualitat de vida i agreuja les comorbiditats físiques i psíquiques. També disminueix l'adherència al tractament, tan important en aquests pacients.

Així mateix, és molt important, quan apareix aquest símptoma, no posar o fins i tot retirar l'efavirenz, ja que empitjora greument la simptomatologia.

3.6.4. Síndrome psicòtica

Es caracteritza per un conjunt de símptomes que tenen en comú la pèrdua del judici de realitat, al·lucinacions, idees delirants i alteracions de la vivència del jo, que generen gran ansietat a l'individu.

Taula 1 | *Etiologia de la síndrome psicòtica*

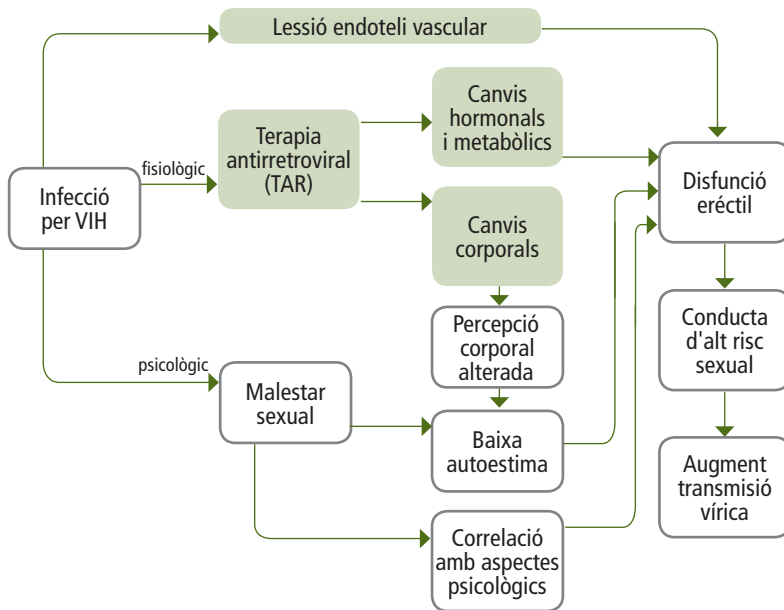
- Trastorns psiquiàtrics primaris (esquizofrènia, trastorn bipolar, trastorn esquizoafectiu i psicosi reactiva breu).
 - Abús de substàncies (cocaïna, ketamina, cànnabis, MDMA).
 - Psicosis relacionada amb la infecció (complex demència-sida, patologia focal de l'SNC (neoplàsia o infeccions oportunistes i estats de confusió en el context de patologia orgànica).
 - Psicosis iatrogènica per fàrmacs (isoniazida, rifampicina, etambutol, corticoides, interferó, nevirapina, efavirenz, didanosina i zidovudina)
-

3.6.5. Disfunció sexual

S'han descrit disfuncions sexuals tant en dones com en homes. La pèrdua del desig sexual pot tenir conseqüències greus en relació amb els sentiments d'autoavaluació i pot generar problemes emocionals com ansietat i depressió.

Gairebé el 50% dels homes amb VIH pateixen disfunció erèctil que sol ser més precoç que en la població general, es pot manifestar abans dels 50 anys.

Figura 3 | *Mecanismes fisiopatològics de la disfunció erèctil*



3.7. Afectació neurològica. Deteriorament cognitiu

La cura òptima de la gent gran ha emergit com un aspecte molt important del maneig dels pacients amb VIH. La funció cognitiva d'aquests pacients és, moltes vegades, l'eix sobre el qual es basa la seva qualitat de vida.

Hi ha evidència científica que els pacients amb VIH tenen més probabilitats de desenvolupar deteriorament cognitiu. També hi ha evidència que el virus afecta directament l'SNC, però, a més a més, hi ha altres factors que no estan encara aclarits.

Moltes publicacions suggereixen que l'afectació neurològica del VIH és multifactorial i inclouen la inflamació crònica, els efectes del TAR, l'augment del nombre d'alteracions neurovasculars, els canvis metabòlics (diabetis i resistència insulínica) i la degeneració relacionada amb l'edat.

Hi ha tres nivells de trastorns neurocognitius, segons la gravetat, com s'expressa a la taula 2.

Taula 2 | *Alteracions neurocognitives associades al VIH*

Entitat	Canvis cognitius	Canvis funcionals
Cognició normal	Normal	Normal
Deteriorament asimptomàtic	Empitjorament en 2 dominis cognitius	No impacte
Deteriorament moderat	Empitjorament en 2 dominis cognitius	Impacte en la vida diària de manera moderada
Deteriorament greu- demència-sida	Empitjorament en més de 2 dominis	Impacte marcat en la vida diària

El trastorn cognitiu menor té una prevalença del 14% en l'estadi inicial i del 24% en etapes finals. El complex demència-sida té una prevalença del 7-10%.

Aquest desordre es caracteritza per la disfunció cognitiva de predomini subcortical que afecta l'atenció, la memòria i la velocitat del procés cognitiu. Encara que posteriorment pot ocasionar disfunció cortical.

El diagnòstic de deteriorament cognitiu associat a la sida (en anglès HAND) es realitza mitjançant escales complexes en què s'avaluen aspectes diferents de la funció cognitiva.

Els factors de risc per desenvolupar deteriorament cognitiu són limfòcits CD4 baixos, nadir de limfòcits CD4 baix, càrrega viral elevada, replicació viral al líquid cefaloraquidi, edat i comorbiditat.

La relació entre els marcadors de severitat de la malaltia i les anormalitats en el sistema nerviós indiquen que la introducció precoç del tractament amb TAR és crítica per ajudar al control de la progressió del deteriorament cognitiu. A més a més, s'han de controlar els factors de risc clàssics.

3.8. Neoplàsies

Com a causa de la hiperactivació crònica del sistema immune i la inflamació hi ha hagut un augment dels casos de càncer no associats a la sida.

El càncer és una malaltia íntimament relacionada amb l'envelliment.

S'ha fet un estudi amb l'objectiu d'aclarir la incidència del càncer en aquesta població i es va descobrir que els càncers més prevalents eren, per aquest ordre, el de pulmó, el limfoma no Hodgkin i el càncer anal. La majoria dels casos varen ser homes i la mitjana d'edat va ser de 50 anys. Varen trobar associacions independents entre el nombre de limfòcits CD4 (< 50 cèl·lules) i nadir de cèl·lules CD4 < 100 cèl·lules/mm³. A més a més, la càrrega viral elevada s'ha associat a un augment de la incidència del limfoma no Hodgkin.

A més, s'ha observat que aquests tipus de càncers apareixen en una edat més precoç que en la població general. També s'ha identificat que els pacients grans tenen una mortalitat més elevada.

En aquest estudi es mostra la importància del seguiment, mesures preventives i proves diagnòstiques.

Donat que la detecció i el tractament precoços podrien millorar les taxes de supervivència per càncer, és crucial implementar protocols de cribratge i programes de prevenció dirigits, sobretot, a pacients immunodeprimits o coinfectats amb virus (hepatitis, papil·loma) i factors de riscs conductuals.

4. Tractament del VIH en l'envelliment

El tractament antiretroviral d'alta eficàcia ha demostrat gran efectivitat a l'hora de millorar tant la morbiditat com la mortalitat dels pacients amb VIH.

Hi ha un estudi prospectiu de cohorts amb l'objectiu de determinar si l'edat té efecte en la resposta al tractament. Aquest estudi va evidenciar que hi ha pitjor resposta al tractament en els pacients grans. Els factors que contribueixen a aquesta pitjor resposta són: el desgast del tim, la desnutrició i les infeccions.

Un altre factor pot ser la disminució de la producció *de novo* de limfòcits CD4, la qual cosa augmenta l'impacte de la persistent activació immune. L'EuroSida, tot estudiant la cohort de 1986, relaciona el nombre de limfòcits CD4 i l'edat i conclou que els pacients joves arriben a la xifra de dues-centes cèl·lules més aviat després de la instauració del tractament.

Altres estudis mostren respostes similars al tractament entre joves i grans, però al llarg del temps la resposta dels pacients grans és pitjor.

S'ha exclòs que aquests resultats siguin per falta d'adherència dels pacients més grans de 50 anys, ja que s'ha comprovat que compleixen millor el tractament.

Hem de tenir en compte que en aquesta població hi ha risc d'alteració de la funció renal i de la funció hepàtica i per això hi ha un elevat risc de toxicitat en aquest grup.

5. Conclusions

L'èxit del tractament antiretroviral ha suposat un augment significatiu de població gran amb VIH, la qual, per l'envelliment natural i la senescència produïda pel virus, desenvolupa malalties relacionades amb l'edat. Hem de conèixer aquestes peculiaritats, que la converteixen en població de risc. Hem de prendre consciència dels canvis que es produeixen per establir mesures específiques per optimitzar al màxim l'assistència als nostres pacients.

Referències bibliogràfiques

Bakanda, C. et al. (2011). Association of aging and survival in a large HIV-infected cohort on antiretroviral therapy. *AIDS*. 25,701-705.

Balestre, E. et al. (2012). Effect of age on immunological response in the first year of antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults in West Africa. *AIDS*. 15; 26(8), 951-957.

Bhatia, R., Ryscavage, P., Taiwo, B. (2011). Accelerated aging and human immunodeficiency virus infection: Emerging challenges of growing older in the era of successful antiretroviral therapy. *Journal of Neurovirology*, 18, 247-255.

Blanch, J., Diez, C., Fumaz, R. Trastornos psiquiátricos y aspectos psicológicos de los pacientes infectados por el VIH. *Guía práctica de SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*, 439-454.

Clark, U., Cohen, R. (2010). Brain dysfunction in the era of combination antiretroviral therapy: implications for the treatment of the aging population of HIV-infected individuals. *Curr Opin Investig Drugs*, 11(8), 884-900.

Fitzpatrick, M., Crothers, K., Morris, A. (2013). Future directions-Lung aging, inflammation and HIV. *Clinical Chest Medicine*, 34(2), 325-331.

Hernández, J. (2012). Elevada incidencia de cáncer no asociado a sida en personas con bajos recuentos de células CD4. CROI 2012 Seattle.

Jain Sabharwal, C. (2013). HIV and the older patient.

Justice, A. et al. (2011). Does an Index Composed of clinical data reflect effects of inflammation, coagulation and monocyte activation on mortality among those aging with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 54(7), 984-94.

Leeansyah, E. et al. (2012). Inhibition of Telomerase Activity by Human Immunodeficiency Virus (HIV) Nucleos(t)ide Reverse Transcriptase Inhibitors: a potential Factor Contributing to HIV- Associated Accelerated Aging. *The Journal of Infectious Diseases*, 207, 1157-65.

Martin, G. et al. (2013). Age-Associated Changes in Monocyte and Innate Immune activation Markers Occur More Rapidly in HIV Infected Women. *PLoS ONE*, 8(1), e55279. <Doi:10.1371/journal.pone.0055279>.

Martínez, E. et al. (2013). Alteraciones metabólicas, enfermedad cardiovascular y lipodistrofia. *Guía práctica de SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*, 609-625.

Mejide, H. et al. (2010). Neoplasias en pacientes con infección por VIH. Estudio descriptivo de 129 casos en el período 1993-2010 <scielo.cl/pdf/rci/v30n2/art06>.

Muñoz-Moreno, J. A., Tiraboschi, J. M., Clotet, B. (2013). Trastornos neurocognitivos asociados a la infección por VIH. *Guía práctica de SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*, 429-438.

Nath, A. (2012). HIV and aging. *Journal of Neurovirology*, 18, 245-246.

Ofotokun, I., Weitzmann, M. (2010). HIV-1 infection and antiretroviral therapies: risk factors for osteoporosis and bone fracture. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 17(6), 523-529.

Valcour, V. et al. (2010). Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *AIDS*, 8, 54-61.

Weldelken, L. (2012). Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *Journal of Neurovirology*, 18(4), 256-263.

Autors

M. JUDITH ALFARO FAJARDO

Albacete, 1985. Llicenciada en medicina i cirurgia per la Universitat de Castella-La Manxa (UCLM) (2009). Especialista en medicina interna (2015). Durant la residència ha estat especialment interessada en l'envelliment i els pacients pluripatològics, inclosa la realització de rotació externa al Clínic de Barcelona als dispositius alternatius a l'hospitalització convencional en pacients pluripatològics. Actualment treballa d'adjunta a la Unitat de hospitalització a Domicili a l'Hospital Universitari Son Espases.

JAVIER MURILLAS ANGOITI

Bilbao, 1969. Llicenciat en medicina i cirurgia per Universitat del País Basc (1993), especialista en medicina interna (1998), doctor en medicina per la Universitat de Barcelona, amb una tesi sobre el tractament de l'hepatitis C en pacients infectats pel VIH, màster en sida a la Universitat de Barcelona. La seva línia d'investigació sempre ha anat dirigida als pacients VIH, especialment a la coinfecció VIH i virus de l'hepatitis C. Treballa d'adjunt a la Unitat de Malalties Infeccioses de l'Hospital Universitari Son Espases des de 2002. Fa el seguiment dels pacients amb VIH i també quan són hospitalitzats.