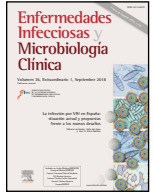


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Bloque 1. Análisis de situación

Cronicidad, envejecimiento y multimorbilidad

Fátima Brañas^{a,*}, Amaya Azcoaga^b, Marisa García Ontiveros^c y Antonio Antela^d

^aSección de Geriátría, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^bCentro de Salud Los Pintores, SERMAS, Parla, Madrid, España

^cPsicología Clínica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^dUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

RESUMEN

Palabras clave:

Envejecimiento
Infección por VIH
Cronicidad
Comorbilidad
Fragilidad

Gracias al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) se ha reducido drásticamente la mortalidad y la infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica. La población con VIH está envejeciendo. Lo hace de forma prematura. A pesar de un buen control inmunoviroológico, el VIH provoca un estado de inflamación crónica e inmunosenescencia acelerada. Clínicamente se manifiesta como un aumento de la comorbilidad relacionada con la edad y de la fragilidad que aparece a edades más tempranas que en la población general. Dada la heterogeneidad de la población mayor con VIH, es importante identificar a aquellas personas que corren el riesgo de tener peor estado de salud y detectar la fragilidad puede ser una buena manera. La relación entre envejecimiento, infección por VIH, tratamiento antirretroviral, comorbilidades y fragilidad todavía necesita ser aclarada. Los pacientes mayores con infección por VIH son pacientes complejos que requieren un abordaje global, específico y multidisciplinario.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Chronicity, ageing and multimorbidity

ABSTRACT

Keywords:

Ageing
HIV infection
Chronicity
Comorbidity
Frailty

Thanks to highly active antiretroviral therapy (HAART), HIV-related mortality has been drastically reduced and HIV infection has become a chronic disease. The HIV-infected population is ageing prematurely. Despite good immunovirological control, HIV causes chronic inflammation and accelerated immunosenescence. This clinically manifests as an increased prevalence of age-related comorbidity and frailty occurring earlier than in the general population. The heterogeneity of older HIV-infected adults highlights the relevance of identifying those who are at risk of poor health, and frailty may be an effective indicator. The relationship between ageing, HIV infection, antiretroviral treatment, comorbidities and frailty still needs to be clarified. Elderly HIV-infected adults are complex patients who require a specific, global and multidisciplinary approach.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fatima.branas@salud.madrid.org (F. Brañas)

Envejecimiento y cronicidad

La instauración del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) ha reducido drásticamente la incidencia de enfermedades oportunistas y la mortalidad directamente relacionada con la infección por VIH en los países desarrollados, lo que ha conllevado un aumento en la esperanza de vida de estas personas y les permite convivir con la infección como con una enfermedad crónica. Además, se ha reducido de forma notable la toxicidad de los fármacos antirretrovirales y se han simplificado sus pautas, lo que ha tenido repercusiones positivas en la calidad de vida de las personas que viven con la infección por VIH¹. Por tanto, el escenario ha cambiado radicalmente respecto al inicio de la epidemia.

La media de edad de los pacientes con infección por VIH ha ido aumentando de forma progresiva y estamos asistiendo al envejecimiento de la población que vive con VIH, por una parte, por este aumento en la supervivencia gracias al TAR, pero también por el porcentaje creciente de nuevos diagnósticos en personas mayores de 50 años. La proporción de nuevos diagnósticos de VIH en personas con 50 años o más supera el 10% en muchos países, incluyendo España, con el 14,4% en 2015². Esto tiene implicaciones clínicas porque está demostrado que el diagnóstico de infección por VIH a una edad superior a 50 años se asocia con mayor riesgo de comorbilidades, peor respuesta inmunológica al TAR³ y menor supervivencia, esta última especialmente en aquellos en que el diagnóstico se emite de forma tardía, muchas veces por falta de sospecha por parte de los profesionales.

El envejecimiento de la población con infección por VIH es un hecho y en los próximos años se estima que irá en aumento. Según datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA), en 2012 el 30% de las personas que vivían con VIH en los países desarrollados tenían 50 años o más, aunque se objetivaban porcentajes aún superiores en algunos países concretos, como Francia, con el 42%. En Estados Unidos, a día de hoy, la mitad de las personas que viven con VIH y cerca del 20% de los nuevos casos son mayores de 50 años⁴. De acuerdo con el modelo predictivo de Smit et al, se estima que para el año 2030 la media de edad de la población con infección por VIH habrá aumentado de 43,9 años (basándose en datos de 2010) a 56,6 años; el 73% de las personas con infección por VIH tendrán 50 años o más, y cerca del 40% serán mayores de 65 años⁵.

En España, la encuesta hospitalaria de 2015 muestra resultados similares, ya que la media de edad de los pacientes encuestados es de 46,7 años. La presencia de menores de 25 años fue muy escasa (2,6%) y los pacientes con 50 años o más representaban el 41,5% del total. Este último grupo aumentó considerablemente durante el período del estudio, desde el 7,7% en el año 2000 hasta el 41,5% en 2015⁶. Se objetivó, además, que el 59,5% de los pacientes que respondieron a la encuesta llevaban más de 10 años viviendo con el VIH y, a lo largo del período del estudio, también se objetivó un incremento considerable de la proporción de personas que llevaban más de 15 años viviendo con el VIH, desde el 1,7% en el año 2000 hasta el 42,4% en el año 2015⁶.

Los individuos con infección por VIH envejecen y lo hacen con ciertas particularidades. A pesar de un óptimo control inmunoviroológico como respuesta al TAR, no existe una recuperación completa del estado de salud. Las personas que viven con infección por VIH experimentan cambios inmunológicos similares a los que provoca el envejecimiento en la población mayor general sin infección. Estos cambios inmunológicos se producen fundamentalmente como consecuencia de un estado de activación inmunitaria e inflamación persistente que de forma gradual provoca el envejecimiento del sistema inmunitario de forma precoz, lo que se denomina «inmunosenescencia»⁷.

La hipótesis de un envejecimiento prematuro asociado con la infección por VIH se debe a la inmunosenescencia objetivada a pesar de la indetectabilidad virológica tras el TAR, que ocasiona, además,

menor y más lenta recuperación inmunológica en los mayores⁸ y que se manifiesta, entre otras cosas, a través de la alta carga de comorbilidad relacionada con la edad que se observa en estos pacientes y que aparece de forma temprana en las personas con VIH, hasta 10 o 15 años antes que en la población general⁹. Por todo ello, en el momento actual, la edad de 50 años es considerada por la comunidad científica como el umbral a partir del cual una persona con infección por VIH es mayor o de «edad avanzada»¹⁰. Probablemente en los próximos años será necesario replantear este punto de corte de edad realizando estudios con este objetivo en los pacientes que han adquirido la infección ya mayores y sin la carga de toxicidad antirretroviral que han tenido las generaciones anteriores.

Esta población convive con la infección por VIH como con una enfermedad crónica, está envejeciendo y lo hace, además, de forma prematura. Las personas mayores con infección por VIH no solo no son la excepción sino que están cerca de representar el 50% de las personas que viven con VIH en el mundo.

Multimorbilidad

En la población con infección por VIH existe un aumento de prevalencia de comorbilidades relacionadas con la edad, no asociadas típicamente con el VIH, como la enfermedad cardiovascular, el cáncer, la insuficiencia renal, la hepatopatía, la osteoporosis o la afectación neurocognitiva⁷. Inicialmente se propuso que esta mayor carga de comorbilidad se debía a mayor exposición a factores de riesgo, como el consumo de tabaco, alcohol y otros tóxicos que producen daños a nivel molecular y celular, y al efecto nocivo de determinados fármacos antirretrovirales sobre algunos sistemas. Sin embargo, estos factores explican solo en parte el aumento de prevalencia de enfermedades no asociadas con el VIH y asociadas con el envejecimiento. Cada vez hay más evidencia científica que indica que existe mayor concentración de marcadores de inflamación en individuos con la infección por VIH correctamente tratados respecto a controles no infectados. Estos marcadores de inflamación son el reflejo de la activación crónica del sistema inmunitario, que está asociada con el desarrollo de numerosas enfermedades e, incluso, con un aumento de la mortalidad por cualquier causa también en la población general⁷.

No hay evidencia científica suficiente que nos permita responder a la pregunta de cuánto peso tienen en esta mayor prevalencia de comorbilidades en las personas con infección por VIH el estilo de vida, la exposición prolongada a la toxicidad del tratamiento antirretroviral, la inmunodeficiencia prolongada (linfocitos T CD4+ < 200 células/μl), la coinfección por otros virus, el envejecimiento fisiológico o la propia infección por VIH¹¹.

Lo cierto es que la comorbilidad asociada con la edad se presenta en la población con infección por VIH, como se ha comentado, a edades más tempranas que en la población general, a pesar de un óptimo control inmunoviroológico, debido, en parte, al estado de inflamación de bajo grado crónico y persistente que provoca el VIH¹². En 2011, Guaraldi et al⁹ demostraron una prevalencia de comorbilidades relacionadas con la edad en pacientes con infección por VIH similar a la objetivada en controles VIH-negativos 10 años mayores, lo que sugería una «anticipación» en la aparición de dicha comorbilidad que ha sido corroborada en estudios posteriores^{5,13}.

Si excluimos la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), las comorbilidades más frecuentes son: enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, trastornos neurocognitivos y neoplasias no definitivas de sida (linfoma de Hodgkin, cáncer de pulmón, de ano, etc.)^{5,9,13}. Las enfermedades asociadas con la edad tienen gran relevancia clínica no solo por la carga de morbilidad que añaden a los pacientes con infección por VIH sino también porque constituyen su principal causa de hospitalización¹⁴ y muerte en los países desarrollados¹. En España, durante el período 2000-2009 se observó una tendencia descendente en la mortalidad por enfermedad por VIH como diagnóstico principal a costa de un incremento en la mortali-

dad por otras patologías no asociadas con el VIH, que representaron más de la mitad de los fallecimientos en el año 2009 (fig. 1)¹⁵.

A ello se añade que la existencia de comorbilidades lleva implícita el uso de medicamentos para tratarlas y la consecuencia lógica del diagnóstico de este tipo de patologías concomitantes ha sido el incremento de la prescripción de fármacos no antirretrovirales en los pacientes con infección por VIH, por lo que aumenta el riesgo de polimedición. Esta oscila entre el 9 y el 35% en la población con VIH dependiendo de las cohortes estudiadas: 32,2% en Canadá, 35% en Estados Unidos, 9,2% en Italia, 8,9% en hombres y 11,3% en mujeres en España¹⁶. La prevalencia de polimedición se eleva drásticamente cuando se trata de pacientes con VIH con una edad ≥ 65 años hasta prácticamente generalizarse¹⁷.

Lo relevante de la polimedición es que tiene repercusiones en términos de salud. En la población mayor se asocia con mayor complejidad farmacoterapéutica e incrementa el riesgo de efectos adversos e interacciones, errores en la prescripción, reducción del cumplimiento, síndromes geriátricos (caídas, deterioro funcional y fragilidad), visitas a urgencias y hospitalización. Este impacto negativo se ha demostrado también en la población con infección por VIH^{18,19}. Algunos estudios demuestran cómo la probabilidad de interrumpir el TAR en pacientes sin tratamiento previo debido a la toxicidad se incrementa conforme avanza la edad²⁰ o cómo el aumento de la carga de medicación (número de pastillas) por tratamientos crónicos en pacientes con infección por VIH de mayor edad puede contribuir al cansancio y la desmotivación, y afectar a la toma correcta de la medicación²¹.

Es preciso continuar aportando evidencia científica en los próximos años acerca de la carga de comorbilidad en los pacientes mayores con infección por VIH cuando estudiemos una población no expuesta a la toxicidad de los primeros fármacos antirretrovirales. Incidir en el estilo de vida, fomentando un estilo de vida saludable –dieta y ejercicio– y proponiendo el abandono de hábitos tóxicos, como el tabaco y el alcohol, es fundamental en este grupo poblacional, en el cual se ha demostrado un aumento en la prevalencia de estos hábitos respecto a la población general²². No podemos olvidar que las condiciones sociales desfavorables y el contexto en que viven las personas son también un importante determinante del estado de salud. En el caso de las personas que viven con VIH, el riesgo de comorbilidades puede estar aumentado por situaciones de pobreza, exclusión o discriminación social, que a su vez también determinan otros factores, como las coinfecciones o los estilos de vida²³.

La compleja relación entre la infección por VIH, el tratamiento antirretroviral, el envejecimiento y el desarrollo y tratamiento de múltiples comorbilidades hace que el abordaje de los pacientes ma-

yores con infección por VIH sea todo un reto²⁴. El paradigma de paciente está cambiando y ahora las personas mayores con infección por VIH ocupan un lugar protagonista en el abordaje de la infección por VIH tanto cuantitativamente –son cerca de la mitad de las personas que viven con VIH– como cualitativamente, ya que requieren una aproximación holística y global.

Envejecimiento y fragilidad

A pesar de todo lo expuesto, es preciso tener muy en cuenta que las personas mayores que viven con VIH son un grupo heterogéneo y con necesidades de salud muy diferentes. No existe el paciente tipo mayor con infección por VIH. Todos envejecemos, pero no lo hacemos de la misma manera ni a la misma velocidad ni en el mismo grado.

La presencia de fragilidad (síndrome emergente) ha demostrado ser un buen factor pronóstico de acontecimientos adversos en salud en la población general y también en la población con infección por VIH, lo que permite detectar a aquellos que corren el riesgo de evolucionar peor^{25,26}. La fragilidad se define como un síndrome biológico de disminución de la reserva funcional en distintos órganos y sistemas que condiciona una pérdida de la homeostasis o equilibrio en los mecanismos reguladores de modo que disminuye la capacidad de respuesta a daños externos y condiciona mayor vulnerabilidad en términos de salud, lo que es un factor pronóstico de caídas, hospitalización, discapacidad y muerte. En resumen, es el riesgo variable de tener «peor estado de salud» a la misma edad.

El síndrome de fragilidad, de acuerdo con el fenotipo de fragilidad descrito por L. Fried, se caracteriza por 5 criterios bien definidos: debilidad (fuerza de prensión manual en kilogramos ajustada por sexo e índice de masa corporal), baja resistencia al esfuerzo (2 preguntas de la Center for Epidemiological Studies Depression Scale [CES-D]), lentitud (velocidad de la marcha), baja actividad física (consumo de kcal/semana) y pérdida de peso no intencionada. Los individuos frágiles cumplen 3 criterios o más, los prefrágiles cumplen 1 o 2, y los no frágiles o robustos no cumplen ningún criterio. Es la herramienta diagnóstica de primera elección en el Sistema Nacional de Salud para población general y se tarda en pasarla menos de 10 minutos.

Actualmente, una gran mayoría de la población con infección por VIH alcanza la supresión virológica tras iniciar el TAR, por lo que el recuento de linfocitos T CD4+ y la carga viral en sí mismos no son suficientes como marcadores de vulnerabilidad. Detectar fragilidad en estos pacientes se está demostrando como una buena herramienta para identificar a aquellos pacientes mayores con infección por VIH en situación de vulnerabilidad clínica²⁷.

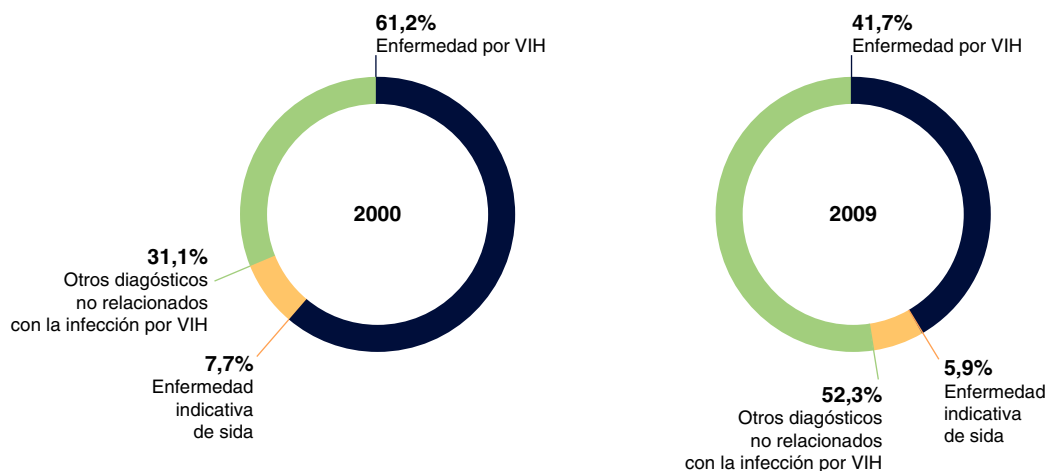


Figura 1. Diagnóstico principal de altas por fallecimiento de pacientes con infección por VIH (2000-2009). Reproducida con permiso de SiHealth. Tomada de Rojo A, Arratibel P, Bengoa R; Grupo Multidisciplinar de Expertos en VIH. El VIH en España, una asignatura pendiente. 1.ª ed. España: The Institute for Health and Strategy (SiHealth); 2018. Fuente: Área de vigilancia del VIH y conductas de riesgo, 2013¹⁵.

La prevalencia de fragilidad en la población con VIH mayor es elevada, entre el 7,5 y el 19% según las series, y superior a la que presenta la población general que vive en la comunidad al menos 10 años mayor (7%), al igual que –como ya hemos expuesto– ocurre con otras enfermedades asociadas con el envejecimiento^{25,26}.

El primer estudio español sobre fragilidad en población mayor con infección por VIH se publicó recientemente²⁸ y observó una prevalencia de fragilidad entre personas mayores que viven con VIH 2 veces mayor que lo descrito previamente en la población general española no infectada de ≥ 70 años (el 15,4% frente al 7,1%). Presentar síntomas depresivos multiplicaba por 9 el riesgo de ser frágil y el cociente CD4/CD8 se asociaba de forma independiente e inversa con el riesgo de fragilidad.

Lo más relevante es que la fragilidad es reversible si se detecta de forma precoz. La detección de fragilidad y la valoración de la función física son una buena herramienta para abordar a cada paciente mayor con infección por VIH según sus necesidades, respetando su heterogeneidad, priorizando los cuidados de los más vulnerables y diseñando estrategias para un mejor uso y mayor rendimiento de los recursos del sistema sanitario.

Conclusión

Gracias al TAR, la infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica. La población que vive con la infección está envejeciendo y las personas mayores de 50 años representan ya cerca de la mitad de las personas que viven con VIH en el mundo. Además, a pesar de un óptimo control virológico, envejecen de forma prematura, lo que se manifiesta en una menor y más lenta recuperación inmunológica, y en la aparición de comorbilidades relacionadas con la edad y de fragilidad de forma temprana. La población mayor con infección por VIH es una población heterogénea, con distintos estados de salud y distintas necesidades. Detectar fragilidad puede ser una herramienta útil para individualizar el abordaje, especialmente en los más vulnerables. Todo ello hace que el paciente mayor con infección por VIH sea un paciente complejo que requiere un abordaje específico y multidisciplinario.

Fuentes de financiación

Este suplemento ha sido patrocinado por ViiV Healthcare.

Conflicto de intereses

La autora Fátima Brañas ha recibido financiación para investigación de MSD y honorarios por participación en reuniones de asesoría o simposios como ponente de MSD y ViiV Healthcare.

La autora Marisa García declara que no tiene conflicto de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

La autora Amaya Azcoaga ha recibido honorarios por su participación en reuniones de asesoría de ViiV Healthcare.

El autor Antonio Antela ha recibido ayudas a la investigación u honorarios por su participación en reuniones de asesoría, simposios o ensayos clínicos de Abbvie, BMS, Gilead Sciences, Janssen, MSD y ViiV Healthcare.

Bibliografía

- Lozano de León-Naranjo F. Envejecimiento prematuro y comorbilidades relacionadas con la edad en los pacientes con infección por el VIH. *Revista Multidisciplinar del Sida. Monográfico* 2014. 2014;1(3): octubre 2014. Disponible en: <http://www.revistamultidisciplinardelsida.com/wp-content/uploads/6/04/Fernando-Lozano-Monografico-.pdf>.
- Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y 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; no-

- viembre de 2016. Disponible en: https://http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2016.pdf.
- Blanco JR, Jarrin I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28:1000-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2014; vol. 26. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-us.pdf>.
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:810-8.
- Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida. Resultados 2015. Análisis de la evolución 2000- 2015. Centro Nacional de Epidemiología- Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la salud y Epidemiología. Madrid; 2016. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_Encuesta_hospitalaria_2015_def.pdf.
- Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet.* 2013;382:1525-33.
- Branas F, Berenguer J, Sanchez-Conde M, Lopez-Bernaldo de Quiros JC, Miralles P, Cosin 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.
- 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;53:1120-6.
- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG). Documento de Consenso sobre edad avanzada e Infección por el VIH 2015. Noviembre 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>.
- Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141-55.
- Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1787-97.
- Wong C, Gange SJ, Moore RD, Justice AC, Buchacz K, Abraham AG, et al. Multimorbidity among persons living with human immunodeficiency virus in the United States. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1230-8.
- Lazar R, Kersanske L, Xia Q, Daskalakis D, Braunstein SL. Hospitalization Rates Among People With HIV/AIDS in New York City, 2013. *Clin Infect Dis.* 2017;65:469-76.
- Área de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Morbimortalidad hospitalaria en pacientes con VIH ingresados en los hospitales del SNS. Análisis del CMBD 2000-2009. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2013. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/INFORME_CMBD_2000_2009_def.pdf.
- Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gomez FJ, Compaired-Turlan V, Rabanaque-Hernandez MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging.* 2016;11:1149-57.
- Bastida C, Grau A, Marquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martinez E, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Farm Hosp.* 2017;41:618-24.
- Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:447-53.
- Acquah R, Graham H, Winter A. Quantifying polypharmacy in a large HIV-infected cohort. *HIV Med.* 2015;16:583-4.
- Torres TS, Cardoso SW, Velasco LS, Veloso VG, Grinsztajn B. Incidence rate of modifying or discontinuing first combined antiretroviral therapy regimen due to toxicity during the first year of treatment stratified by age. *Braz J Infect Dis.* 2014;18:34-41.
- Zhou S, Martin K, Corbett A, Napravnik S, Eron J, Zhu Y, et al. Total daily pill burden in HIV-infected patients in the southern United States. *AIDS patient care and STDs.* 2014;28:311-7.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2014. (United Nations publication, Sales No. E.14.XI.7). Disponible en: https://http://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf.
- Monge S, Alejos B, Dronda F, Del Romero J, Iribarren JA, Pulido F, et al. Inequalities in HIV disease management and progression in migrants from Latin America and sub-Saharan Africa living in Spain. *HIV Med.* 2013;14:273-83.
- Tsoukas C. Immunosenescence and aging in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9:398-404.
- Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, Detels R, Phair JP, Li X, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:189-98.
- Piggott DA, Muzale AD, Mehta SH, Brown TT, Patel KV, Leng SX, et al. Frailty, HIV infection, and mortality in an aging cohort of injection drug users. *PLoS One.* 2013;8:e54910.
- Jimenez Z, Sanchez-Conde M, Branás F. [HIV infection as a cause of accelerated aging and frailty]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53:105-10.
- Branas F, Jimenez Z, Sanchez-Conde M, Dronda F, Lopez-Bernaldo de Quiros JC, Perez-Elias MJ, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing.* 2017;46:522-6.