



## REVISIÓN

## La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad



Zaida Jiménez<sup>a</sup>, Matilde Sánchez-Conde<sup>b</sup> y Fátima Brañas<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Geriatria, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2017

Aceptado el 4 de abril de 2017

#### Palabras clave:

VIH  
Envejecimiento  
Fragilidad  
Personas mayores

### R E S U M E N

La población con infección por VIH está envejeciendo debido al aumento de la supervivencia gracias al tratamiento antirretroviral y al aumento de casos nuevos en personas mayores de 50 años. A pesar de un buen control inmunoviroológico tras el tratamiento, el VIH provoca por diferentes vías un estado de inflamación crónica con cambios en el sistema inmunológico similares a los que tienen lugar con el envejecimiento fisiológico dando como resultado el envejecimiento precoz del sistema inmune o inmunosenescencia. Esta inmunosenescencia tiene su manifestación clínica en un aumento de la prevalencia de comorbilidades asociadas a la edad no asociadas al VIH y en un aumento de la prevalencia de fragilidad a edades más tempranas que en la población general. El paciente con infección por VIH es biológicamente mayor de lo que su edad cronológica indica y presenta problemas propios de las personas mayores como la fragilidad que deben ser abordados.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### HIV infection as a cause of accelerated aging and frailty

#### A B S T R A C T

The HIV-infected population is aging due to the success of combination antiretroviral therapy, which prolongs survival, as well as the growing number of newly diagnosed cases in adults 50 years old and over. HIV-infected individuals suffer from an accelerated aging due to the persistent and chronic activation of the immune system that leads to immune exhaustion and accelerated immunosenescence, even when on optimal immuno-virological control treatment. The clinical expression of the immunosenescence state is an increased prevalence of aging-related non-HIV associated comorbidities and a rising prevalence of frailty occurring earlier than in the general population. Thus, HIV-infected patients are biologically older than their chronological age, and they suffer from aging-related problems, such as frailty, which should be assessed.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

HIV  
Aging  
Frailty  
Older adults

### Introducción

La instauración del tratamiento antirretroviral de gran actividad ha supuesto un aumento en la esperanza de vida de los pacientes con infección por el VIH permitiendo a los individuos convivir con la infección como con una enfermedad crónica. El escenario ha

cambiado radicalmente desde el inicio de la pandemia. El objetivo principal no es ya solo la supervivencia. La población con infección por VIH está envejeciendo y por eso el abordaje de estos pacientes hoy trasciende el control de la infección y el manejo del tratamiento antirretroviral, sus efectos adversos y posibles interacciones e incluye el manejo de la infección a largo plazo, el abordaje de la comorbilidad asociada y problemas asociados a la edad como la fragilidad y los síndromes geriátricos<sup>1,2</sup>.

A día de hoy el 50% de las personas que viven con la infección por el VIH son mayores de 50 años<sup>3</sup> y el modelo predictivo de Smit

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fbranas@gmail.com](mailto:fbranas@gmail.com) (F. Brañas).

et al. estima que para el año 2030 la edad media de la población con la infección habrá aumentado de 43,9 (basándose en datos de 2010) a 56,6 años y, el 73% de las personas con infección por VIH serán mayores de 50 años, siendo el 39%  $\geq$  65 años<sup>4</sup>. En España, según los datos aportados por la Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida en contacto con el Sistema Nacional de Salud, se observa un aumento progresivo del grupo de individuos de 50 años o más, desde un 7,7% en el año 2000 hasta un 36,1% en 2014<sup>5</sup>. No solo es mayor el número de individuos en esa franja de edad que conviven con la infección, también se ha detectado un aumento de nuevos diagnósticos. Según el Registro Nacional de casos de sida, los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en individuos de 50 años o más fue del 13,7% en 2014, de un total de 3.366 nuevos diagnósticos<sup>6</sup>, siendo el dato más alto de los registrados desde 2008 para ese grupo de edad.

Este envejecimiento de la población con infección por el VIH se debe fundamentalmente a un aumento de la supervivencia y al diagnóstico de nuevos casos en personas mayores de 50 años. Hoy en día los pacientes con acceso al tratamiento tienen una esperanza de vida cercana a la de la población general<sup>7</sup> y las condiciones crónicas concomitantes típicamente relacionadas con la edad como causa de muerte<sup>1</sup> tienen mayor peso que los eventos definitorios de sida.

### Similitudes entre el efecto de la infección por el VIH y el envejecimiento fisiológico

Los individuos que envejecen con la infección por el VIH tienen ciertas particularidades. El tratamiento antirretroviral no restaura la salud por completo, incluso en pacientes con adecuada respuesta al tratamiento, existe un aumento de prevalencia de comorbilidades no asociadas al VIH sino relacionadas con la edad, como la enfermedad cardiovascular, el cáncer, la insuficiencia renal, la hepatopatía, la osteopenia y osteoporosis y también la afectación neurocognitiva<sup>8</sup>.

Inicialmente se pensaba que esto era debido a que en esta población suele darse una mayor exposición a factores de riesgo como el consumo de tabaco, alcohol y otros tóxicos que producen daños a nivel molecular y celular. A esto se suma la toma de determinados fármacos antirretrovirales que tienen efecto nocivo sobre algunos sistemas, como por ejemplo, a nivel del riñón, o a nivel de la distribución grasa, produciendo lipoatrofia periférica y acumulación central, que se relacionan con el desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes e hiperlipemia<sup>8</sup>. Sin embargo, estos factores solo explican en parte el aumento de prevalencia de enfermedades no asociadas al VIH y asociadas al envejecimiento. Cada vez hay más datos que indican que existe una mayor concentración de marcadores de inflamación en individuos con la infección por el VIH correctamente tratados, respecto a controles no infectados. Estos marcadores de inflamación son el reflejo de una activación crónica del sistema inmune que –como detallaremos más adelante– está asociada con el desarrollo de numerosas enfermedades, incluso con un aumento en la mortalidad por cualquier causa, como se ha visto en los individuos de mayor edad en la población general<sup>8</sup>.

#### Bases biológicas del envejecimiento

El envejecimiento es un proceso complejo. En última instancia se trata de una acumulación de daños a nivel molecular como son entre otros: mutaciones del ADN, acortamiento de los telómeros, alteración en la síntesis y estabilización de las proteínas y los lípidos. Estas alteraciones son inicialmente controladas por mecanismos genéticos de reparación y mantenimiento, que disminuyen el daño celular, pero su activación prolongada hace que estos mecanismos de regulación dejen de funcionar con el tiempo<sup>9</sup>.

Uno de estos mecanismos reguladores tiene lugar a nivel mitocondrial. Con el envejecimiento, se produce una alteración en la función mitocondrial, contribuyendo al envejecimiento celular tanto por la liberación de radicales libres de oxígeno como por la activación de la proteína p53 implicada en procesos de apoptosis. Algunos fármacos antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos) inhiben la síntesis mitocondrial, produciendo liberación de ADN mitocondrial con potencial daño oxidativo<sup>9</sup>.

Los cambios en el sistema inmune, el estado proinflamatorio y la exposición a tóxicos ambientales y al tratamiento antirretroviral producen un daño genómico y mitocondrial en los individuos con infección por el VIH comparable al que se produce durante el envejecimiento fisiológico en la población general<sup>9</sup>.

Cuando el nivel de acumulación de alteraciones moleculares es elevado o bien la célula ha pasado por múltiples ciclos de división, se convierte en senescente, deja de dividirse y secreta citoquinas proinflamatorias, que promueven un estado crónico de inflamación, que a su vez puede generar daño molecular y celular. La senescencia celular se traduce en una afectación del tejido del que forma parte y finalmente en una alteración de la función de los distintos órganos. La disfunción de algunos sistemas contribuye a la vulnerabilidad en otros<sup>10,11</sup>. En la figura 1 se muestra la relación entre la activación del sistema inmune, la inmunosenescencia y la inflamación.

#### Inmunosenescencia

La inmunosenescencia se define como una limitación de la función inmune derivada de cambios asociados con el envejecimiento en células relacionadas con inmunidad innata y adaptativa y a un desequilibrio entre las dos respuestas<sup>12</sup>. Como cualquier órgano, el sistema inmune experimenta cambios característicos a medida que los individuos se hacen mayores. Comparado con los individuos de menor edad, el sistema inmune de las personas de edad avanzada está marcado por las siguientes características<sup>9</sup>:

- Disminución del número y función de las células madre hematopoyéticas.
- Involución del timo.
- Disminución de las células T naïve circulantes.
- Aumento de los linfocitos T memoria, CD28- con limitado potencial proliferativo.
- Aumento de niveles de citoquinas proinflamatorias incluyendo la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .
- Disminución del cociente de linfocitos T CD4+/CD8+.

La disminución de las células madre hematopoyéticas que se produce con el envejecimiento se debe a un excesivo recambio, daños ambientales, exposición a estrés oxidativo y acumulación de alteraciones genéticas. En la infección por el VIH también disminuye esta producción, además de por los mecanismos descritos anteriormente, por la capacidad de infectar directamente estas células o bien alterar el microambiente donde se encuentran, afectando a la síntesis de nuevas células<sup>9</sup>. Tanto el envejecimiento fisiológico como la infección por el VIH se asocian con una pérdida de función del timo, lo que puede contribuir de forma teórica a la disfunción inmune<sup>9</sup>. A nivel periférico, los cambios en las poblaciones linfocitarias asociados al envejecimiento, son los mismos que se producen en la infección por el VIH. Tras repetidos ciclos de activación y división, los linfocitos T CD8+ se vuelven senescentes y pierden la expresión de la molécula CD28, apareciendo en su superficie CD57. Estos cambios las marcan como células diferenciadas, con menor capacidad para proliferar y con un perfil secretor de citoquinas proinflamatorias<sup>9,13</sup>. Otros cambios que se producen son la disminución de los linfocitos T CD4+, con predominio de linfocitos

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5139287>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5139287>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)