

Artículo de Revisión

# Envejecimiento y Fragilidad en el paciente con infección por VIH

Miguel Torralba <sup>1\*</sup>, Irene Bartolomé-Martín <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina interna, Hospital Universitario de Guadalajara, ORCID: 0000-0003-2166-7405

<sup>2</sup> Servicio de Geriátrica; ORCID 0000-0001-5463-4373

\* Autor correspondencia: miguel.torralba@uah.es

Recibido: 20/11/2019; Aceptado: 27/11/2019; Publicado: 29/11/2019

**Resumen:** El presente trabajo aborda el concepto de fragilidad, la epidemiología en población general y en pacientes que viven con infección por VIH (PVCV) y su importancia. Se describen los principales instrumentos que detectan y cuantifican la fragilidad y analiza el impacto que la fragilidad tiene en la morbi-mortalidad. Se estudian cuáles son las estrategias terapéuticas ante la fragilidad haciendo hincapié en la terapia multicomponente. Por último, esta revisión se centra en la fragilidad en el paciente con infección por VIH. Se estudia la prevalencia y las variables asociadas con la fragilidad en esta población específica. Se señalan las dificultades del estudio en este grupo de pacientes dado los problemas metodológicos en el diagnóstico con escalas no validadas y se insiste en la necesidad de una herramienta que de forma rápida permita evaluar la fragilidad para alertar de una comorbilidad, o para iniciar un programa de intervención multidisciplinar.

**Palabras Clave:** HIV, Fragilidad, Función física, Envejecimiento.

**Abstract:** This paper addresses the concept of fragility, epidemiology in the general population and in patients living with HIV infection (PLWH) and its importance. The main instruments that detect and quantify fragility are described. Impact that fragility has on morbidity and mortality are analyzed. Therapeutic strategies on fragility are studied, emphasizing multicomponent therapy. Finally, this review focuses on frailty in patients with HIV infection. The prevalence and variables associated with frailty in this specific population are studied. The difficulties of the study in this group of patients are pointed out given the methodological problems in the diagnosis with non-validated scales and the need for a tool that quickly assesses the fragility to alert a comorbidity, or to start a program of multidisciplinary intervention.

**Key words:** HIV, Frailty, Physical function, CD4/CD8 ratio, Older people.

## 1. Introducción. Fragilidad. Definición, epidemiología e importancia.

La fragilidad se describió como síndrome por primera vez en 2001 [1] y fue validada como índice de riesgo en el Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento en 2005 [2]. La Organización Mundial de la Salud la define como un declive progresivo de los sistemas fisiológicos que resulta en una disminución de la capacidad intrínseca, lo que confiere a la persona un estado de extrema vulnerabilidad a los estresores e incrementa el riesgo de eventos adversos de salud [3]. La capacidad intrínseca es el conjunto de capacidades funcionales, físicas y mentales que tiene el individuo y Cesari y col la han resumido en 5 dominios: locomoción, cognición, vitalidad, estado psicológico y sensorial<sup>4</sup>.

En 2018 el consorcio ADVANTAGE, en su informe sobre estado del arte en prevención y manejo de fragilidad [5], adopta también esta definición. El grupo ADVANTAGE está formado por 33 socios de 22 estados miembros de la Unión Europea y su equipo de coordinación es español. En enero de 2017 se inició la primera acción conjunta sobre prevención y manejo de fragilidad (ADVANTAGE JA) dentro del Tercer Programa Europeo de Salud de la Unión Europea 2014-2020. El objetivo de

ADVANTAGE JA es tratar de implementar políticas sociosanitarias para el manejo de la fragilidad a nivel europeo.

La actuación e investigación sobre envejecimiento y fragilidad es actualmente una prioridad en Europa, como lo demuestran diferentes iniciativas. El Partenariado de Innovación Europeo sobre Envejecimiento Activo y Saludable, tiene como una de sus acciones prioritarias la prevención y diagnóstico precoz del deterioro funcional y cognitivo, con intervenciones dirigidas a la fragilidad. El Programa Marco para la Investigación e Innovación 2014–2020 (Horizon 2020) tiene 6 subprogramas directamente dirigidos a la fragilidad, siendo un ejemplo de ello el grupo ADVANTAGE anteriormente descrito. España aporta datos sobre fragilidad de 6 cohortes longitudinales, el Estudio FRADEA de Albacete [6], el Estudio de Envejecimiento Saludable en Toledo<sup>7</sup>, los Estudios de Peñagrande<sup>8</sup> y Leganés [9] en Madrid, el Estudio Octabaix<sup>10</sup> en Barcelona y el Estudio FRALLE en Lleida<sup>11</sup>.

La fragilidad muestra una asociación directa con la edad y es más prevalente en mujeres<sup>12</sup>. Su prevalencia en mayores de 65 años que viven en la comunidad estimada en diferentes estudios internacionales oscila entre el 3,5 y el 27%<sup>12</sup>, dependiendo de la franja de edad. Los datos procedentes de estudios españoles muestran unas cifras similares a éstas [6]. Los estudios sobre incidencia de fragilidad son más escasos y muestran cifras en población geriátrica que oscilan entre un 7 y 15/100 habitantes-año [1,13].

## 2. Herramientas para el estudio de la fragilidad.

Existen numerosas herramientas para realizar el cribado de fragilidad con gran heterogeneidad en su clasificación y en sus habilidades predictivas (Tabla I). Es esencial que a la hora de elegir una herramienta para detectar fragilidad esté validada en nuestro medio y en el nivel asistencial en el que la vamos a utilizar, cuestión que no se encuentra plenamente resuelta en la literatura. En este sentido, el proyecto Frailtools [14] nace para evaluar distintas herramientas para el cribado de fragilidad en distintos entornos y proporcionar el algoritmo adecuado para detectar la fragilidad en cada medio. Es un ambicioso proyecto observacional, longitudinal, prospectivo, multicéntrico e internacional, con coordinación española, cuyos resultados están pendientes de publicar. En el “Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor del ministerio de Sanidad español” [6] se recomienda para el despistaje de fragilidad en Atención Primaria la escala “Short Physical Performance Battery” (SPPB) (Tabla II) y/o la velocidad de la marcha, dejando la escala Frail para los casos en los que no se puedan usar las anteriores. La velocidad de la marcha es la prueba objetiva de evaluación de limitación funcional más frecuente en la bibliografía. En estudios longitudinales ha demostrado capacidad de predecir eventos adversos como hospitalización, fragilidad, caídas, dependencia y mortalidad [15]. Consiste en pedir a la persona que recorra una distancia a su ritmo de marcha habitual o a velocidad máxima. El inicio de la medición puede ser desde una posición estática o en movimiento (marcha lanzada) y el sujeto debe utilizar las ayudas técnicas que use habitualmente (bastón, andador). Aunque los trabajos publicados miden diferentes distancias, parece que la validez queda cuestionada en distancias menores de 4 m, sobre todo en marcha con arranque estático. La velocidad por encima de 1m/seg se considera normal, entre 0,6-0,8 m/seg existe riesgo de sufrir eventos adversos y por debajo de 0,6 m/seg, riesgo de discapacidad [16]. La velocidad de la marcha también puede usarse para monitorización del sujeto, ya que cambios de 0,1 m/seg son clínicamente significativos [17].

Tabla I Herramientas recomendadas por el grupo ADVANTAGE para el despistaje de fragilidad

Nombre de la herramienta	Referencia original	Descripción de la herramienta	Tiempo que requiere	Número de ítems	Equipo especial que se requiere
<b>Clinical Frailty Scale</b>	Roockwood et al. Can Med Assoc J 2005	Descripción del estado de fragilidad por un observador único	5 min	-	Ninguno
<b>Edmonton Frail Scale</b>	Rolfson et al, Age Ageing. 2006	Test Timed up and Go, test de dibujo del reloj y siete preguntas que exploran los dominios de la fragilidad.	<5 min	9	Ninguno
<b>FRAIL Index</b>	Morley et al. J Am Med Dir Assoc. 2008	5 ítems: fatiga, resistencia, deambulación, comorbilidad y pérdida de peso.	<10 min	5	Ninguno
<b>Inter-Frail</b>	Bari et al. J Am Geriatr Soc 2014	1 ítem de discapacidad y 10 de fragilidad (preguntas sí/no)	10 min	11	Ninguno
<b>Sherbrooke Postal Questionnaire</b>	Hebert et al. Age Ageing 1996	Auto-cuestionario de 6 ítems: vive solo, polifarmacia, movilidad, vista, audición, memoria	<5 min	6	Ninguno
<b>Short Physical Performance Battery (SPPB)</b>	Guralnik et al. J Gerontol 1994	3 dimensiones: equilibrio, marcha y fuerza muscular	<10 min	12	Ninguno
<b>Índice del Estudio de Fracturas Osteoporóticas (SOF)</b>	Ensrud et al. Arch Intern Med. 2008	3 ítems: pérdida de peso, reducción del nivel de energía e incapacidad para levantarse de una silla.	<5 min	3	Ninguno

Modificado de "State of the art report on the prevention and management of frailty" [18]

**Tabla II** Short Performance Physical Battery (SPPB) [19]

<b>Test de equilibrio.</b>		
<i>*Equilibrio con pies juntos</i>	<i>*Equilibrio en semitándem</i>	<i>*Equilibrio en tándem</i>
Se mantiene 10 s: 1 p.	Se mantiene 10 s: 1 p.	Se mantiene 10 s: 2 p.
Se mantiene <10 s: 0 p.	Se mantiene <10 s: 0 p.	Se mantiene 3-9,99 s: 1 p.
No lo consigue: 0 p.	No lo consigue: 0 p.	No lo consigue o <3s: 0 p.
<b>Test de marcha.</b> Deambulaci3n 4 metros (desde posici3n est1tica).		
No puede hacerlo: 0 p.		
>8,7 s: 1 p.		
6,21-8,7 s: 2 p.		
4,82-6,2 s: 3 p.		
<4.82 s: 4 p.		
<b>Test de fuerza.</b> Levantarse de una silla 5 veces con brazos en cruz sin ayudarse con los miembros superiores.		
No puede hacer la prueba o m1s de 60 s: 0.		
≥ 16,7 s- 60 s: 1 p.		
13,7- 16,6 s: 2 p.		
11,2 - 13,6 s: 3 p.		
≤ 11,1 s: 4 p.		

p. Punto. La escala va de 0-12 puntos (siendo 0 la peor puntuaci3n y 12 la mejor.)

En cuanto al diagn3stico de fragilidad (Tabla ), las dos escalas m1s empleadas a nivel mundial son el fenotipo de fragilidad de Fried [1] y el 1ndice de fragilidad de Rockwood y Mitnitsky [20]. En el a1o 2017 se publican los Criterios Estandarizados de Fragilidad [21]; validaci3n en poblaci3n espa1ola por Alonso y col del fenotipo de Fried (Tabla Tabla V). Esta versi3n presenta mejor capacidad predictiva que la escala original en poblaci3n espa1ola para mortalidad, discapacidad incidente y hospitalizaci3n. Otra herramienta diagn3stica de fragilidad validada en poblaci3n espa1ola es la Frailty Trait Scale (FTS) [22]. 1sta mostr3 ser mejor que el fenotipo de Fried para predecir mortalidad en personas mayores de 80 a1os y hospitalizaci3n en personas entre 65 y 80 a1os en nuestra poblaci3n.

**Tabla III** Herramientas recomendadas por el grupo ADVANTAGE para el diagnóstico de fragilidad

Nombre de la herramienta	Referencia original	Descripción de la herramienta	Tiempo que requiere	Número de ítems	Equipo especial que se requiere
<b>Índice de Fragilidad de déficits acumulativos</b>	Mitnitsky et al. Sci World J. 2001	Basado en la acumulación de número de problemas de salud	20-30 min	>30	Ninguno
<b>Fenotipo de fragilidad</b>	Fried et al. Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001	5 ítems: pérdida de peso, baja actividad física, fatiga crónica autorreferida, velocidad de la marcha, debilidad muscular	< 10 min	5	Dinamómetro
<b>Frailty Trait Scale (FTS)</b>	García-García et al. J Am Med Dir Assoc. 2014	Siete dimensiones: energía, equilibrio, nutrición, actividad, sistema nervioso, vascular, debilidad muscular, resistencia y velocidad de la marcha.	20 min	12	Albúmina y dinamómetro

Modificado de "State of the art report on the prevention and management of frailty" [18]

**Tabla IV** Fenotipo de Fragilidad de L. P. Fried [1]

	POSITIVO	NEGATIVO
<b>Pérdida de peso</b> no intencionada en el último año mayor de 4,5 kg o mayor del 5% del peso previo en el último año.	SI	NO
<b>Baja energía y resistencia</b> ¿Sentía que todo lo que hacía suponía un esfuerzo en la última semana? ¿Sentía que no podía ponerse en marcha en la última semana?	La mayor parte del tiempo  Muy a menudo (3-4 días)	Nunca  Algunas veces (1-2 días)
<b>Velocidad de la marcha.</b> Tarda más de lo indicado en caminar 4,6 m Hombres: altura ≤ 173 cm ≥ 7 s altura > 173 cm ≥ 6 s Mujeres: altura ≤ 159 cm ≥ 7 s altura > 159 cm ≥ 6 s	SÍ	NO
<b>Fuerza prensora</b> menor de: Hombres IMC ≤ 24.....≤ 29 IMC 24,1-26....≤ 30 IMC 26,1-28....≤ 30 IMC > 28.....≤ 32 Mujeres IMC ≤ 23.....≤ 17 IMC 23,1-26.....≤ 17,3 IMC 26,1-29.....≤ 18 IMC > 29.....≤ 21	SÍ	NO
<b>Bajo nivel de actividad física:</b> Kilocalorías gastadas por semana usando el MLTAQ, estratificado por sexo. Hombres < 383 kcal/semana Mujeres < 270 kcal/semana	SÍ	NO

MLTAQ: Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire.

La escala va de 0-5 puntos. 0 puntos se consideran al paciente robusto, 1-2, prefrágil y 3-5 frágil. En el ítem baja energía, cualquier respuesta positiva a una de las dos preguntas ya computa como 1 punto.



Además de su obvia relación con la salud individual, la fragilidad también se presenta como un problema de salud pública debido al elevado consumo de recursos, tanto de los pacientes frágiles, como de aquellos que evolucionan a la discapacidad. Está demostrado que los pacientes clasificados como frágiles presentan mayor gasto sanitario comparados con los clasificados como robustos [27].

#### 4. Estrategias terapéuticas

Es fundamental recordar el carácter potencialmente reversible de la fragilidad. La intervención sobre este síndrome debe basarse en una valoración integral del paciente. Como estrategia de prevención, existen unas recomendaciones generales básicas como son el abandono de hábito tabáquico y del consumo de alcohol, vida activa y dieta mediterránea. El abordaje de la fragilidad ha de ser multifactorial y multidimensional, actuando sobre los problemas detectados en la valoración. El grupo ADVANTAGE ya mencionado propone una serie de recomendaciones basadas en la evidencia científica (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**):

- Alta evidencia (IA y IB):
  - Adaptar los objetivos terapéuticos de las comorbilidades del paciente al estado de fragilidad. Por ejemplo, los objetivos de glucemia en los pacientes diabéticos o las cifras tensionales en los hipertensos.
  - Prescribir ejercicio multicomponente adaptado a capacidad funcional. Es el gran pilar en el tratamiento de la fragilidad. Debe ser de intensidad moderada, en sesiones de 30-45 minutos, al menos tres veces por semana e incluir ejercicio de fuerza (ejercicio multicomponente se refiere a trabajo de resistencia, equilibrio, flexibilidad y aeróbico). El ejercicio de fuerza debe realizarse en series de 8 a 12 repeticiones al 30-70% de la capacidad máxima. La prescripción debe reevaluarse de forma periódica (cada 8-12 semanas) para adaptarla a la nueva capacidad funcional. Se ha demostrado con numerosos estudios que el ejercicio gana efectividad cuando se realiza de forma dirigida y no en el domicilio. También se han demostrado los beneficios de que este ejercicio tenga un carácter grupal, pues se incrementa la confianza del sujeto y la motivación para realizarlo [28]. Existen numerosos recursos para la prescripción de ejercicio físico, como, por ejemplo, la guía Vivifrail. Esta guía expone un programa de ejercicio físico multicomponente para personas por encima de los 70 años para manejo de la fragilidad. El proyecto Vivifrail es un proyecto europeo que se enmarca en la Estrategia de Promoción de la Salud y Calidad de Vida en la Unión Europea. En España está siendo diseminado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, así como por diferentes entidades autonómicas. Todos sus materiales, incluida la guía de prescripción de ejercicio, están disponibles en la página web [www.vivifrail.com](http://www.vivifrail.com).
  - Intervención nutricional. Se debe evaluar el estado nutricional del paciente. El aporte mínimo diario de proteínas debe oscilar entre 1 y 1.2 gramos por kilogramo de peso durante el período de recuperación funcional.
- Evidencia moderada (nivel II):
  - Administrar vitamina D si los niveles plasmáticos son menores de 30ng/dl. Se prefiere la administración diaria a dosis de 800-1000 UI que la mensual o quincenal en dosis más altas.
  - Minimizar la polifarmacia. Revisar las prescripciones potencialmente inapropiadas.

**Tabla VI** Resumen de manejo de fragilidad

- Valoración integral multidimensional para desarrollar un programa de intervención y cuidados personalizado.
- Ejercicio físico multicomponente adaptado a capacidad funcional 2-3 veces por semana de intensidad moderada.
- Valoración e intervención nutricional (según escala MNA).
- Aplicación de herramientas para minimizar el riesgo de prescripciones potencialmente inapropiadas (Criterios de Beers, STOPP-START o Criterios de Laroche).
- Considerar suplementación con vitamina D a pacientes con déficit.
- En pacientes con índice de masa corporal por encima de 35 Kg/m<sup>2</sup> valorar conseguir pérdida de peso de 0.5-1 kg por semana o el 8% de su peso inicial durante seis meses para conseguir un índice de masa corporal entre 30 y 35 kg/m<sup>2</sup>. Siempre combinado con actividad física.

Modificado de "State of the art report on the prevention and management of frailty" [18]

El reconocimiento de la fragilidad como síndrome proporciona un marco conceptual para las relaciones entre envejecimiento, enfermedad, susceptibilidad individual, discapacidad y dependencia, permitiendo reconocer y gestionar a las personas en riesgo de discapacidad [29]. Tiene un alto poder predictivo para la discapacidad en personas mayores de 65 años y es capaz de predecir otros eventos adversos de salud, independientemente de la carga de comorbilidad [26,27,29]. Estas características, unidas a su potencial reversibilidad, hacen de la fragilidad un objetivo clínico importante, convirtiéndose en un instrumento poderoso en la práctica clínica diaria.

### 5. Fragilidad en el paciente con infección por VIH.

Hasta ahora hemos definido la fragilidad, su epidemiología, importancia, las herramientas que se utilizan para su diagnóstico y el abordaje terapéutico. Sin embargo, hay que subrayar, que los estudios de fragilidad se realizan básicamente y de forma mayoritaria en población mayor o envejecida y casi siempre por encima de 65-75 años. Pero ¿y los pacientes que viven con infección por VIH (PVCV)? Lo cierto es que, tras la introducción del tratamiento antirretroviral combinado, la mortalidad de los PVCV desciende bruscamente [30]. Las enfermedades crónicas asociadas a la edad emergen de forma progresiva como causas de discapacidad o muerte en los pacientes tratados con antirretrovirales. Algunas de estas patologías son más prevalentes e incidentes en PVCV como la cardiopatía isquémica, enfermedades metabólicas u osteoporosis. Además, globalmente los pacientes presentan mayor consumo de fármacos, mayor consumo de tabaco, alcohol, y drogas no legalizadas [31,32]. Muchos pacientes además han requerido fármacos antirretrovirales con gran toxicidad que actualmente no se prescriben y los han tomado por años o décadas (AZT, DDI, DDC, D4T, inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos de primera generación).

Se cree que el envejecimiento, la pérdida de reserva funcional, la vulnerabilidad y la fragilidad están incrementadas en los pacientes con infección por VIH [33]. La prevalencia de fragilidad se incrementa con la edad en la población general, sin embargo, esta fragilidad se adelanta en los pacientes que viven con la infección por VIH aproximadamente una década [34]. El fenotipo de fragilidad se asocia con múltiples consecuencias adversas para la salud y de forma independiente se asocia con morbilidad y mortalidad en PVCV [35,36]. Estudios previos han demostrado una asociación entre fragilidad y peores resultados en salud en pacientes con infección por VIH como el deterioro neurocognitivo, el síndrome de caídas o la discapacidad [37-39]. Aún así, el papel que juega la fragilidad como predictor independiente del desarrollo de diversas enfermedades crónicas específicas no está aún bien consolidado. De tal forma que la fragilidad puede ser causa y consecuencia de diversas patologías. Algunos estudios, sin embargo, han demostrado asociaciones

entre la fragilidad basal y a las 48 semanas con eventos clínicos específicos como una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, osteoporosis/osteopenia e incluso mortalidad en PVCV [40]. Por tanto, no es solo que los pacientes diabéticos, deprimidos, con cardiopatía isquémica u osteoporóticos se asocian a la fragilidad, sino que una mayor fragilidad inicial puede facilitar dichas comorbilidades y una menor resiliencia a diversos estresores que pueden conducir a su vez a una mayor morbi-mortalidad.

En Europa aproximadamente el 50% de los PVCV atendidos en consultas externas tienen ya más de 50 años [41]. Sin embargo, en nuestra experiencia solo un 9% tienen más de 65 años (datos propios no publicados) y un 2% más de 75 años [41]. Cuando queremos estudiar la fragilidad en esta población, existe mucha variabilidad de fenotipos, ya que existen subgrupos de pacientes con excelente estado de salud y forma física (figura 1) y otros que han padecido infecciones oportunistas en el pasado y han sufrido además efectos secundarios importantes de los fármacos antirretrovirales más tóxicos.



**Figura 1.** Paciente con infección por VIH (51 años)

No está claro, cómo estudiar la fragilidad en el paciente con infección por VIH. Además de los instrumentos clásicos comentados en el punto 2, existen otras muchas escalas de: depresión, de nutrición, de deterioro cognitivo, de calidad de vida o de dolor [42] que se asocian con la fragilidad. En muchos estudios sobre fragilidad no se realizan todas estas escalas, lo que puede sesgar en análisis multivariantes las variables que de forma independiente se asocian a fragilidad. Es importante señalar que los instrumentos de medida para evaluar la fragilidad no están validados en pacientes con infección por VIH y aún menos en pacientes entre 50-65 años [43].

Diversas cohortes han analizado la prevalencia del fenotipo de fragilidad en pacientes con infección por VIH. La cohorte MACS [34] encuentra una prevalencia de fenotipo de fragilidad entre un 4,5-7,6%. Este fenotipo se asocia con un deterioro inmunológico más grave y una mayor carga viral. Los pacientes en triple terapia tienen además menos marcadores de activación inflamatoria (IL-6, TNF-alfa) [34,44] y menos tasa de fragilidad que aquellos tratados en monoterapia o que provienen de la era pre-HAART (“Highly active antiretroviral therapy”). Varios grupos estiman diversas prevalencias de fragilidad, aunque estas no son fácilmente comparables debido a las diferentes edades de los sujetos en las distintas cohortes. No obstante, en general son mayores de un 10% [45-48]. Una cohorte de dos centros universitarios en Madrid reporta una prevalencia de fragilidad de un

15,4% y un 52,1% de prefrágiles en PVCV mayores de 55 años. Estas prevalencias son muy elevadas e incluso son superiores a cohortes generales de pacientes no VIH mayores de 65 años [1,49]. Los factores asociados al fenotipo de fragilidad en un análisis multivariante en esta cohorte madrileña fueron la presencia de síndrome depresivo y un bajo cociente de linfocitos T CD4/CD8. A pesar de que el 100% de los pacientes tenían un Barthel >95%, hasta un 20% presentaban lentitud en la marcha y un 50% mostraban un SPPB menor o igual a 9 puntos [48]. Llama la atención que estas cifras se observan en pacientes con excelente situación inmunológica y carga viral indetectable.

En base a estas cohortes, se discute si existe un envejecimiento acentuado con mayor número de enfermedades y polifarmacia o bien un envejecimiento acelerado con sujetos que presentan comorbilidades que se anticipan en 10 a 15 años a controles de la misma edad cronológica [31,50,51]. Lo que es importante es considerar que la cohorte global de la población con infección por VIH está envejeciendo dada la disminución dramática de mortalidad. Los grandes síndromes geriátricos como el síndrome de caídas, la incontinencia urinaria, la pérdida de las funciones sensoriales o el deterioro cognitivo y en suma la fragilidad está incrementándose notablemente [52]. Sin embargo, muchos pacientes geriátricos (>75 años) con infección por VIH, a pesar de mayor polifarmacia, y mayor comorbilidad, presentan cifras similares de CD4 y porcentaje de CV indetectable que los pacientes no geriátricos (50-75 años) [41]. Esto implica que el estudio inmunoviroológico de por sí no señala específicamente qué pacientes son frágiles. Los pacientes viejos pueden tener excelentes cifras de CD4 y una carga viral indetectable y aún así ser frágiles.

Como hemos apuntado en la primera parte de nuestro trabajo, para identificar qué sujetos muestran fenotipo de fragilidad y qué pacientes se muestran vulnerables a diferentes “estresores” (IAM, fractura de cadera, fallecimiento de la pareja), son necesarios instrumentos específicos y validados en cohortes de pacientes con infección por VIH y en pacientes entre 50-65 años. La fragilidad debería por tanto ser otro elemento más a evaluar en nuestros pacientes. Antaño, la CV y los linfocitos CD4 eran los mejores predictores de mortalidad en nuestros pacientes. ¿Qué variables serán ahora las que más valor aportarán a la hora de un pronóstico a nuestros pacientes? La edad sin duda es una de ellas. La inflamación (TNF-IL6, D-dímeros, PCR) [53] o quizá el cociente CD4/CD848 [54].

Giovanni Dolci [1], Jovana Milic [3], Federica Carli [1], Cristina Mussini [1] podrían ser otros o por qué no la epigenética [55]. Quizá, pruebas de esfuerzo sencillas como la velocidad de la marcha, el SPPB o los test de depresión de Yesavage, test nutricionales (mini nutritional assessment-MNA), o fenotipos o índices de fragilidad aporten mucha más información pronóstica que los clásicos CD4 y CV. Sea como sea, debemos identificar con mayor exactitud y precisión, entre nuestros PVCV, aquellos que son más vulnerables.

Una vez diagnosticada la fragilidad, debemos buscar qué ha podido precipitar este estado. ¿un cuadro depresivo?, ¿una neoplasia?, ¿un hipotiroidismo?, ¿Un exceso de hipotensores o de antidiabéticos?, ¿consumo de benzodiazepinas crónico?, etc. Si no existe una causa aparente entran en juego medidas generales que ya comentamos anteriormente. En cuanto a estrategias terapéuticas, debemos enfatizar, las que ya se han mostrado eficaces en población geriátrica no VIH, especialmente el abandono del tabaco y estimular el ejercicio físico. Además, debemos fomentar la deprescripción de fármacos con baja utilidad terapéutica, especialmente en aquellos que ya están polimedicados. Otro objetivo es abandonar fármacos que tienen toxicidades escasas pero que pueden ser relevantes en estos pacientes como el tenofovir disoproxil fumarato (asociado a insuficiencia renal u osteoporosis), el abacavir (asociado en algunas cohortes a cardiopatía isquémica) o fármacos antirretrovirales potenciados (que conducen a interacciones con otros fármacos) [56]. A los objetivos clásicos del 90-90-90, (90% diagnosticados,90% tratados y 90% con carga viral indetectable) se ha sumado recientemente otro 90 más y es que el 90% de nuestros pacientes con infección por VIH tengan una buena calidad de vida. Identificar a pacientes frágiles o vulnerables y proveer del mejor consejo sanitario para recuperar su fortaleza física, psíquica y social es una de las metas actuales de los médicos que trabajamos en el ampo de la infección por VIH [33].

**Conflictos de Intereses:** M. Torralba ha recibido financiación para asistencia a congresos o financiación por ponencias o conferencias en distintos Hospitales o congresos por parte de las siguientes firmas de industrias farmacéuticas: ABVVIE®, BMS®, Gilead®, Janssen-Cilag® MSD®, ViiV®. Aun así, los patrocinadores no han tenido ningún papel en la escritura del manuscrito y en la decisión de su publicación.

**Irene Bartolomé-Martín** no declara conflicto de intereses.

## Referencias Bibliográficas

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2001;56:M146-56.
2. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Canadian Medical Association Journal* 2005;173:489-95.
3. Organization WH. *World report on ageing and health* 2015.
4. Cesari M, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J, et al. Evidence for the Domains Supporting the Construct of Intrinsic Capacity. *The Journals of Gerontology: Series A* 2018;73:1653-60.
5. Ángel Rodríguez-Laso MÁCM, Inés García Sánchez, Leocadio Rodríguez Mañas, Roberto Bernabei, Branko Gabrovec, Anne Hendry, Aaron Liew, Rónán O’Caoimh, Regina Roller-Wirnsberger, Eleftheria Antoniadou, Ana María Carriazo, Lucia Galluzzo, Josep Redón, Tomasz Targowski, on behalf of all ADVANTAGE Joint Action partners. State of the art report on the prevention and management of frailty: ADVANTAGE; 2018.
6. (SEGG) PASSEdGyG, Andalucía JMEACAd, (AEC) RJVAdEC, et al. Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor estrategia de promoción de la salud y prevención en el SNS. In: Gobierno de España. Ministerio de Sanidad SSeIDgdsp, calidad e innovación, ed.2014
7. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, et al. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. *The Toledo Study for Healthy Aging. The journal of nutrition, health & aging* 2011;15:852-6.
8. Alcalá MV, Puime AO, Santos MT, Barral AG, Montalvo JL, Zunzunegui MV. [Prevalence of frailty in an elderly Spanish urban population. Relationship with comorbidity and disability]. *Aten Primaria* 2010;42:520-7.
9. Fernandez-Bolaños M, Otero Á, Zunzunegui MV, et al. SEX DIFFERENCES IN THE PREVALENCE OF FRAILTY IN A POPULATION AGED 75 AND OLDER IN SPAIN. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008;56:2370-1.
10. Formiga F, Ferrer A, Chivite D, Montero A, Sanz H, Pujol R. Utility of geriatric assessment to predict mortality in the oldest old: the Octabaix study 3-year follow-up. *Rejuvenation research* 2013;16:279-84.
11. Jurschik P, Nunin C, Botigue T, Escobar MA, Lavedan A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey. *Archives of gerontology and geriatrics* 2012;55:625-31.
12. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *European journal of internal medicine* 2016;31:3-10.
13. Zheng Z, Guan S, Ding H, et al. Prevalence and Incidence of Frailty in Community-Dwelling Older People: Beijing Longitudinal Study of Aging II. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016;64:1281-6.
14. Checa-Lopez M, Oviedo-Briones M, Pardo-Gomez A, et al. FRAILTOOLS study protocol: a comprehensive validation of frailty assessment tools to screen and diagnose frailty in different clinical and social settings and to provide instruments for integrated care in older adults. *BMC Geriatr* 2019;19:86.
15. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *The journal of nutrition, health & aging* 2009;13:881-9.
16. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *Jama* 2011;305:50-8.
17. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people--results from the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:1675-80.
18. Ángel Rodríguez-Laso MÁCM, Inés García Sánchez, Leocadio Rodríguez Mañas, et al, on behalf of all ADVANTAGE Joint Action partners. . State of the art report on the prevention and management of frailty.

19. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction of Mortality and Nursing Home Admission. *Journal of gerontology* 1994;49:M85-M94.
20. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *TheScientificWorldJournal* 2001;1:323-36.
21. Alonso Bouzon C, Carnicero JA, Turin JG, Garcia-Garcia FJ, Esteban A, Rodriguez-Manas L. The Standardization of Frailty Phenotype Criteria Improves Its Predictive Ability: The Toledo Study for Healthy Aging. *Journal of the American Medical Directors Association* 2017;18:402-8.
22. Garcia-Garcia FJ, Carcaillon L, Fernandez-Tresguerres J, et al. A new operational definition of frailty: the Frailty Trait Scale. *Journal of the American Medical Directors Association* 2014;15:371.e7-.e13.
23. Soysal P, Isik AT, Carvalho AF, et al. Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence. *Maturitas* 2017;99:66-72.
24. Calvani R, Marini F, Cesari M, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2015;6:278-86.
25. Vellas B, Cesari M, Li J. White book on frailty. 2017. IAGG GARN Google Scholar 2017.
26. Abizanda P, Romero L, Sanchez-Jurado PM, Martinez-Reig M, Gomez-Arnedo L, Alfonso SA. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: the FRADEA study. *Maturitas* 2013;74:54-60.
27. Bock J-O, König H-H, Brenner H, et al. Associations of frailty with health care costs—results of the ESTHER cohort study. *BMC health services research* 2016;16:128.
28. Casas Herrero A, Cadore EL, Martinez Velilla N, Izquierdo Redin M. Physical exercise in the frail elderly: an update. *Revista espanola de geriatria y gerontologia* 2015;50:74-81.
29. Rodriguez-Mañas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. *The Lancet* 2015;385:e7-e9.
30. Palella FJ DK, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. . Declining morbidity and mortality in an ambulatory HIV-infected population. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
31. Guaraldi G OG, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011 53:1120-6.
32. Rodger AJ LR, 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 (London, England)* 2013;27:973-9.
33. Erlandson KM, Karris MY. HIV and Aging: Reconsidering the Approach to Management of Comorbidities. *Infectious disease clinics of North America* 2019;33:769-86.
34. Desquilbet L JL, 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.
35. Lang PO MJ, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 2009;55:539-49.
36. Guaraldi G BT, Zona S, Stentarelli C, Carli F, Malagoli A, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *AIDS (London, England)* 2015;29:1633-41.
37. Erlandson KM PJ, Abdo M, Robertson K, Ellis RJ, Koletar SL, et al. Frailty, Neurocognitive Impairment, or Both in Predicting Poor Health Outcomes Among Adults Living with HIV. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018.
38. Tassiopoulos K AM, Wu K, Koletar SL, Palella FJ, Jr., Kalayjian R, et al. Frailty is strongly associated with increased risk of recurrent falls among older HIV-infected adults: a prospective cohort study. *AIDS (London, England)* 2017.
39. Erlandson KM AA, Jankowski CM, Duong S, MaWhinney S, Kohrt WM, et al. Risk factors for falls in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:484-9.
40. Kelly SG WK, Tassiopoulos K, Erlandson KM, Koletar SL, Palella FJ. Frailty is an independent risk factor for mortality, cardiovascular disease, bone disease and diabetes among aging adults with HIV. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019;69 (8):1370-6.
41. Allavena C, Hanf M, Rey D, et al. Antiretroviral exposure and comorbidities in an aging HIV-infected population: The challenge of geriatric patients. *PloS one* 2018;13:e0203895.
42. Petit N, Enel P, Ravaux I, et al. Frail and pre-frail phenotype is associated with pain in older HIV-infected patients. *Medicine* 2018;97:e9852.

43. Franconi I, Theou O, Wallace L, et al. Construct validation of a Frailty Index, an HIV Index and a Protective Index from a clinical HIV database. *PloS one* 2018;13:e0201394.
44. Piggott DA VR, Mehta SH et al. Frailty, inflammation, and mortality among persons aging with HIV infection and injection drug use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:1542–7.
45. Rees HC IV, McCracken P, Smith S, Georgescu A, Zangeneh T, Mohler J, Klotz SA. Measuring frailty in HIV-infected individuals. Identification of frail patients is the first step to amelioration and reversal of frailty. *J Vis Exp* 2013;77.
46. Erlandson KM AA, Jankowski CM, Duong S, Mawhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. Comparison of functional status instruments in HIV-infected adults on effective antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2012;13 (6):324-34.
47. Gustafson DR, Shi Q, Thurn M, et al. Frailty and Constellations of Factors in Aging HIV-infected and Uninfected Women--The Women's Interagency HIV Study. *The Journal of frailty & aging* 2016;5:43-8.
48. Branäs F, Jimenez Z, Sanchez-Conde M, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing* 2017;46:522-6.
49. Abizanda P Sn-JP, Romero L et al. . Prevalence of frailty in a Spanish elderly population: the Frailty and Dependence in Albacete Study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1356–9.
50. Smit M BK, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, de Wolf F, Hallett TB. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15 (7):810-8.
51. Pathai S BH, Landay AL, High KP. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:833–42.
52. Greene M CK, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, Cenzer IS, Martin J, Deeks SG. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:161-7.
53. Fukui SM, Piggott DA, Erlandson KM. Inflammation Strikes Again: Frailty and HIV. *Current HIV/AIDS reports* 2018;15:20-9.
54. Guaraldi G ZS, Silva AR, Menozzi M, Dolci G, Milic J, Carli F, Mussini C. The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. *PloS one* 2019;14 (2).
55. Sánchez-Conde M R-CJ, Drona F, López JC, Jiménez Z, Berenguer J, Pérez-Elías MJ, Moreno S, Rodés B, Brañas F. Frailty phenotype: a clinical marker of age acceleration in the older HIV-infected population. *Epigenomics* 2019;11 (5):501-9.
56. Nozza S, Malagoli A, Maia L, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPP0 cohort study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2017;72:2879-86.



© 2019 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.