



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **JIMÉNEZ BRETONES, ZAIDA MARÍA**
D.N.I./PASAPORTE: ****3904G

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420 CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 3/3/2017, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **FÁTIMA BEATRIZ BRAÑAS BAZTÁN // SANTIAGO MOREMO GUILLÉN**.

Sobre el siguiente tema: *BUSQUEDA DEL FENOTIPO DE FRAGILIDAD EN EL PACIENTE MAYOR CON INFECCIÓN CON VIH*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **SOBRESALIENTE**

Alcalá de Henares, 3 de MARZO de 2017

EL PRESIDENTE

Fdo.: A. ALBILLOS

EL SECRETARIO

Fdo.: Juan Carlos López

EL VOCAL

Fdo.: JUAN CARLOS LÓPEZ

Con fecha 29 de marzo de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: Zaida M^e Jiménez Bretón

La Secretaria de la Comisión Delegada

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

El presente informe tiene por objeto informar a la Junta de Gobierno del Hospital General de San Carlos de Guayaquil sobre el estado de los servicios de atención médica y de enfermería en el Hospital General de San Carlos de Guayaquil, en el mes de mayo del 2014.

El presente informe se elaboró en virtud de la resolución de la Junta de Gobierno del Hospital General de San Carlos de Guayaquil, emitida el día 15 de mayo del 2014, en la cual se le encargó al Dr. [Nombre] la realización de un estudio de campo en el Hospital General de San Carlos de Guayaquil, con el fin de determinar el estado de los servicios de atención médica y de enfermería.

El presente informe se elaboró en virtud de la resolución de la Junta de Gobierno del Hospital General de San Carlos de Guayaquil, emitida el día 15 de mayo del 2014, en la cual se le encargó al Dr. [Nombre] la realización de un estudio de campo en el Hospital General de San Carlos de Guayaquil, con el fin de determinar el estado de los servicios de atención médica y de enfermería.



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 29 de marzo, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *JIMÉNEZ BRETONES, ZAIDA MARÍA*, el día 3 de marzo de 2017, titulada *BUSQUEDA DEL FENOTIPO DE FRAGILIDAD EN EL PACIENTE MAYOR CON INFECCIÓN CON VIH*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 31 de marzo de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: JIMÉNEZ BRETONES, ZAIDA MARÍA

Secretario del Tribunal: JUAN JOSÉ BAZTÁN CORTÉS.

Directores de Tesis: FÁTIMA BEATRIZ BRAÑAS BAZTÁN // SANTIAGO MOREMO GUILLÉN



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Búsqueda del fenotipo de fragilidad en el paciente mayor con infección por VIH

Tesis Doctoral presentada por

Zaida M^a Jiménez Bretones

2016



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Búsqueda del fenotipo de fragilidad en el paciente mayor con infección por VIH

Tesis Doctoral presentada por

Zaida M^a Jiménez Bretones

Directora: Dra. Fátima Brañas Baztán

Director/Tutor: Dr. Santiago Moreno Guillén

**Alcalá de Henares
2016**



Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **BÚSQUEDA DEL FENOTIPO DE FRAGILIDAD EN EL PACIENTE MAYOR CON INFECCIÓN POR VIH**, presentada por Dña. **ZAIDA Mª JIMÉNEZ BRETONES**, bajo la dirección de la Dra. Dña. Fátima Brañas Baztán y del Dr. D. Santiago Moreno Guillén, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 10 de noviembre de 2016.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo



D^a. Fátima Brañas Baztán, Doctora en Medicina. Médico Especialista en Geriátria.

D. Santiago Moreno Guillén, Doctor en Medicina. Profesor Titular del Departamento de Medicina en la Universidad de Alcalá de Henares.

Certifican:

Que el presente trabajo de investigación titulado: “Búsqueda del fenotipo de fragilidad en el paciente mayor con infección por el VIH”, ha sido realizado bajo su dirección por D^a. Zaida M^a Jiménez Bretones para optar al Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Alcalá de Henares.

A handwritten signature in grey ink, appearing to read "f. brañas baztán".

V^oB^o del Director

Dra. Fátima Brañas Baztán

A handwritten signature in grey ink, appearing to read "S. Moreno Guillén".

V^oB^o del Director

Dr. Santiago Moreno Guillén

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer a los directores de esta tesis que me hayan guiado por este enriquecedor camino. A la Dra. Fátima Brañas, por mantener la ilusión y la dedicación para enseñarme desde el primer momento. Gracias por mostrarme cómo desarrollar un trabajo de investigación y ayudarme a cada paso. Gracias por transmitirme la pasión necesaria para llevarlo a cabo, porque cada pequeño elemento es importante. Al Dr. Santiago Moreno, por estar siempre dispuesto a ayudar con una sonrisa y una amabilidad difíciles de encontrar, por ser un ejemplo a seguir como médico y persona.

Una persona muy importante en todo este proceso ha sido la Dra. Matilde Sánchez-Conde, a quien quiero agradecer su inestimable ayuda en cada fase de esta tesis y que me enseñara con tanta paciencia el manejo de los pacientes con infección por el VIH en mi rotación de residente en los 4100.

Quiero agradecer también a los equipos de Enfermedades Infecciosas del Hospital Gregorio Marañón y del Hospital Ramón y Cajal, que me han ayudado durante el proceso de recogida de datos, muy especialmente a Marga e Isa, por hacer todo más sencillo y el cariño que me han transmitido. Sin olvidar al Dr. López Bernaldo de Quirós, a la Dra. Miralles, al Dr. Berenguer, al Dr. Parras, a la Dra. Aldámiz, a la Dra. Díez Romero, al Dr. Tejerina, al Dr. Dronda, a la Dra. Pérez Elias, a Paz, Isa y Ester.

A los pacientes que han participado, regalándome su tiempo y experiencias para hacer posible este trabajo.

A todos mis compañeros y amigos de Urgencias y Hospitalización a Domicilio del Hospital Infanta Leonor, por su cariño, su interés, y por el trabajo diario.

A Leire, Gema, Jaime, Lucía y Paloma, por las horas que no les he dedicado, porque aunque a veces estemos lejos los llevo conmigo.

A Javi, por los consejos, por saberme sacar una sonrisa, por ser el mejor compañero.

A mi familia. A mis hermanos, mis amigos de más tiempo, por querer cuidarme desde siempre. Y sobre todo les quiero agradecer a mis padres todo lo que me han enseñado, que estén siempre dispuestos a escuchar y ayudar, su amor incondicional, su confianza plena.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Fragilidad en la población general	1
1.1. Definición y relevancia de la fragilidad.....	1
1.2. Etiopatogenia y Fisiopatología de la fragilidad.....	2
1.3. Modelos de fragilidad	7
1.3.1 Fenotipo de fragilidad de Fried.....	7
1.3.2. Índice de fragilidad por acumulación de Déficits.....	9
1.3.3. Escalas de fragilidad.....	11
1.4. Epidemiología	14
1.4.1. Factores asociados con fragilidad	18
2. Fragilidad en la población con infección por el VIH.....	19
2.1. Envejecimiento de la población con infección por el VIH	19
2.1.1 Epidemiología.....	19
2.1.2. Similitudes entre el efecto de la infección por el VIH y el envejecimiento fisiológico en la población general	21
2.2 Multimorbilidad.....	27
2.2.1. Enfermedad cardiovascular	27
2.2.2. Osteoporosis.....	28
2.2.3. Neoplasia.....	30
2.2.4. Alteración neurocognitiva y psiquiátrica.....	30
2.2.5. Enfermedad renal.....	32
2.2.6. Otros	32
2.3. Polifarmacia	33
2.4. Índice <i>Veterans Aging Cohort Study</i>	34
2.5 Estudio de la fragilidad en la población con infección por el VIH	35
2.5.1 Relevancia de fragilidad en la población con infección por el VIH.....	36
2.5.2 Estudios sobre fragilidad en población VIH.....	36
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
Justificación	47
Hipótesis.....	49
Objetivos	49
MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
1. Diseño del estudio y población.....	53
2. Proceso de recogida de datos.....	53

3. Descripción de las variables.....	54
3.1. Variables predictoras.....	54
3.2. Variables de evaluación.....	62
3.3. Valores analíticos.....	70
4. Análisis estadístico.....	71
RESULTADOS.....	73
1. Características basales y relacionadas con la infección por VIH.....	75
2. Fármacos.....	76
3. Comorbilidad.....	77
4. Salud ósea.....	79
5. Situación Funcional.....	81
6. Situación Mental.....	82
6.1. Valoración cognitiva.....	82
6.2. Valoración del estado de ánimo.....	83
7. Valoración nutricional.....	84
8. Valoración de la situación social.....	85
9. Fragilidad.....	85
DISCUSIÓN.....	89
1. Características basales.....	91
2. Polifarmacia.....	92
3. Comorbilidad.....	92
3.1. Hepatopatía.....	92
3.2. Factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular.....	93
3.4. Neoplasia.....	93
3.5. Otros.....	94
4. Salud ósea.....	94
5. Situación funcional.....	96
6. Situación mental.....	98
7. Valoración nutricional.....	98
8. Valoración de la situación social.....	99
9. Fragilidad.....	100
CONCLUSIONES.....	105
BIBLIOGRAFÍA.....	109
ANEXO.....	123

1. Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G).....	125
2. Índice de VACS.....	127
3. Functional Ambulation Classification (FAC)	129
4. Índice de Barthel (actividades básicas de la vida diaria)	131
5. Short-Form Late-Life Function and Disability Instruments (SF-LLFDI).....	133
6. Short Physical Performance Battery (SPPB)	135
7. Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE).....	137
8. Escala de depresión geriátrica. Geriatric Depression Scale de Yesavage (versión abreviada)	139
9. Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF).....	141
10. Escala de valoración sociofamiliar de Gijón (abreviada y modificada)	143

INTRODUCCIÓN

1. Fragilidad en la población general

1.1. Definición y relevancia de la fragilidad

La fragilidad es un síndrome biológico definido por una pérdida de la reserva funcional y de la homeostasis, que ocurre como resultado de una acumulación de déficits en múltiples sistemas fisiológicos interrelacionados, lo que conduce a que el individuo no pueda responder de forma adecuada a agresiones externas y se encuentre en un estado de vulnerabilidad. Esto supone una mayor predisposición a presentar eventos adversos, daños aparentemente pequeños terminan produciendo cambios en el estado de salud dramáticos y desproporcionados^{1,2,3}.

La mayoría de los condicionantes de la fragilidad están relacionados con el envejecimiento, ya que a medida que una persona envejece va acumulando déficits en múltiples sistemas y es menos resistente a las agresiones externas. Sin embargo, la edad cronológica sólo ofrece un dato aproximado de la vulnerabilidad de los individuos. Algunas personas serán frágiles a los 70 años, mientras que otros lo serán a los 90, lo que demuestra que la disminución de la reserva funcional se produce de forma heterogénea. Esta susceptibilidad varía según la carga genética, el estado de salud y la influencia de factores medioambientales, sociales y del estilo de vida, es decir, la reserva biológica con que llegamos a la vejez va a depender - además de nuestra herencia genética - de cómo hemos vivido^{2,3}.

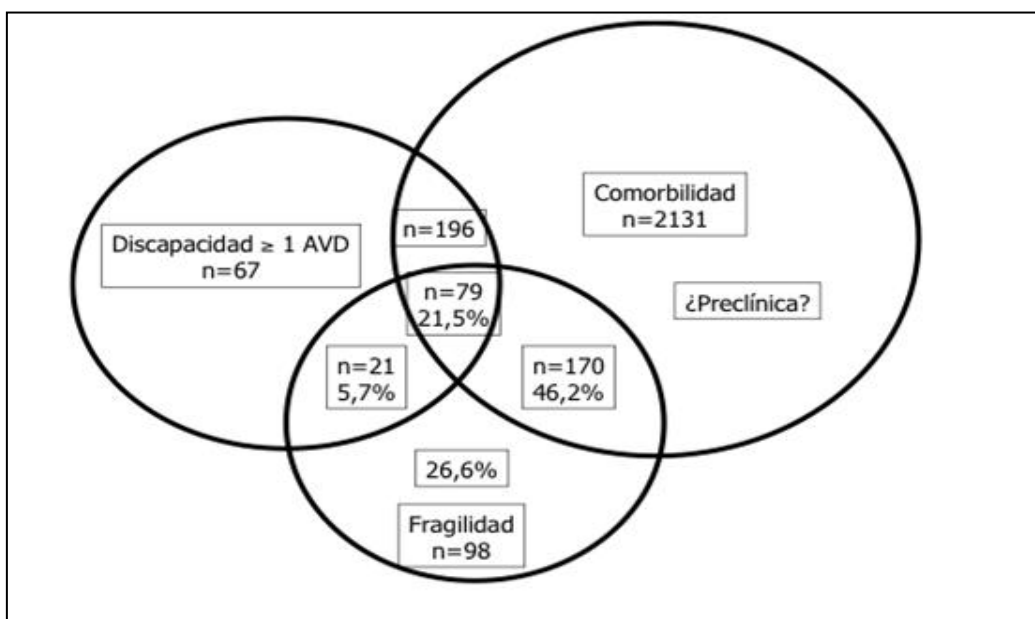
La importancia de la fragilidad radica en que está asociada con un aumento en el riesgo de presentar eventos adversos de salud, incluyendo caídas, pérdida de movilidad, discapacidad, necesidad de cuidados a medio y largo plazo, institucionalización, hospitalización y mortalidad^{1,2,4}. Con un envejecimiento progresivo de la población, estimándose en 2 billones las personas mayores de 65 años para el año 2050, es fundamental saber qué individuos tienen más riesgo de presentar eventos adversos, para planificar los sistemas sanitarios².

El estado de salud en las personas mayores ha sido descrito habitualmente mediante mediciones de comorbilidad, estado mental, o dependencia para la realización de actividades de la vida diaria. Si sólo nos basamos en estos datos podemos pasar por alto a personas que tienen una condición de fragilidad pero que aparentemente son independientes y su situación cognitiva es normal².

Es importante distinguir la fragilidad de otros conceptos como comorbilidad y discapacidad con los que la fragilidad puede relacionarse pero que no son superponibles. Uno de los principales estudios donde se ha investigado la fragilidad, el *Cardiovascular Health Study* (CHS), estudió la relación entre fragilidad, discapacidad y comorbilidad. Los datos obtenidos se muestran en la Figura I1, donde se refleja una concordancia modesta entre estos tres conceptos⁵.

La discapacidad se define como la incapacidad para realizar actividades básicas de la vida diaria, actividades instrumentales o dificultad para la movilidad⁶. La comorbilidad es la presencia de dos o más enfermedades diagnosticadas de forma concurrente en el mismo individuo⁷. De los individuos considerados frágiles en el CHS, un 46% presentaba comorbilidad y sólo un 6% mostraba dificultad para la realización de actividades básicas de la vida diaria⁵. La fragilidad antecede y es predictor de discapacidad; según se observa en el estudio, el aumento en la discapacidad es proporcional al estado de fragilidad presentado⁵.

Figura I1: Relación entre fragilidad, discapacidad y comorbilidad⁵.



Adaptado de: Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype⁵.

1.2. Etiopatogenia y Fisiopatología de la fragilidad

El envejecimiento conlleva un cúmulo de daños a nivel celular y molecular causados por múltiples mecanismos, que no pueden ser reparados^{1,6}. No está claro cuál es el nivel de daño celular necesario para que se produzca una alteración en la función de un órgano. La mayoría tienen sistemas de reserva funcional para compensar los daños

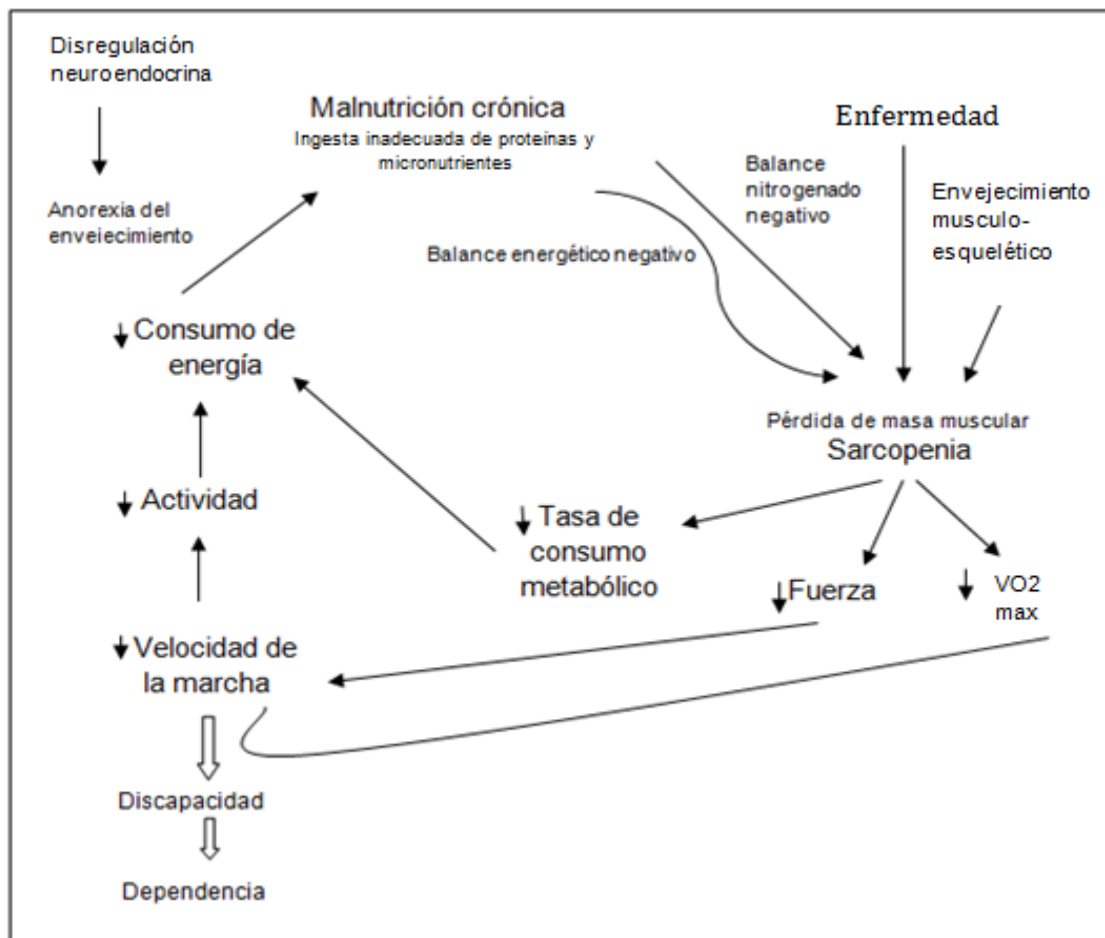
producidos, que se pierden con el envejecimiento¹. El grado de reserva funcional con que llegamos a la vejez es lo que define la presencia o no de fragilidad.

Los principales estudios en los que se ha investigado la definición clínica y epidemiológica de fragilidad siguen dos líneas diferentes, basadas en dos estudios epidemiológicos realizados para el estudio del envejecimiento. De los datos obtenidos en el *Cardiovascular Health Study* (CHS) se creó un fenotipo de fragilidad basado en un ciclo que tiene como bases la disminución en la producción energética en el organismo, la debilidad y la disminución de la actividad física⁵. Por otra parte a partir de la realización del *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA)⁴ se desarrolló un modelo de fragilidad como acumulación de déficits, valorado mediante la cuantificación de signos clínicos, discapacidades, medidas de laboratorio y comorbilidad³.

El constructo fisiopatológico de la fragilidad definido por Fried y Walston en el contexto del CHS, describe un proceso en el que están implicados un menor consumo de energía, una disminución en el consumo de nutrientes y la pérdida de masa muscular, que se relacionan en un ciclo. Existen múltiples maneras de entrar en este círculo, como son la presencia de enfermedades, inmovilidad, depresión y la toma de ciertos fármacos⁸.

El ciclo se desarrollaría de la siguiente manera: el envejecimiento y diversas enfermedades producen sarcopenia, es decir, pérdida de masa muscular y disminución en la calidad funcional del músculo. De forma indirecta va a producir una disminución en la velocidad de la marcha que puede terminar en discapacidad y dependencia. A su vez, esta disminución de la actividad va a producir un menor gasto total de energía que va a influir en la ingesta. Esta disminución de la ingesta se agrava por la anorexia relacionada con la alteración en la regulación neuroendocrina que se produce con el envejecimiento y lleva a una situación de malnutrición crónica que a su vez contribuye al desarrollo de sarcopenia, cerrando el círculo^{4,8}.

Figura I2: Ciclo de Fragilidad de Fried⁵



Adaptado de: Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype⁵.

El ciclo de fragilidad es fundamental para comprender las bases fisiopatológicas de este síndrome. Su desarrollo se basa principalmente en la alteración de la función de los sistemas musculoesquelético, inmune y neuroendocrino^{3,5,8,9}.

Sistema musculoesquelético

La masa muscular alcanza un pico máximo entre la segunda y la tercera décadas de la vida y a partir de entonces se observa un progresivo declinar. La sarcopenia es la pérdida de masa muscular y disminución en la calidad funcional del músculo, la fuerza y la potencia. Los cambios que acontecen con el envejecimiento son: pérdida de unidades motoras, denervación de las fibras, desacoplamiento de la excitación-contracción y enlentecimiento de la activación neuromuscular voluntaria. A nivel molecular se produce una disminución de la síntesis proteica, transición a un metabolismo oxidativo-aeróbico, aumento del estrés celular y apoptosis. Su importancia radica en que estos cambios en la masa muscular conducen a una

limitación funcional que es clave en el desarrollo de la fragilidad^{8,10}. Se asocia con disminución de la velocidad de la marcha, debilidad, agotamiento, caídas, alteración de la termorregulación, disminución de la sensibilidad a la insulina, y peor tolerancia al ejercicio⁸.

De especial importancia en el desarrollo de la sarcopenia es el papel que juega la disminución que se produce con el envejecimiento en los niveles de testosterona, deshidroepiandrosterona, estrógenos, y de la hormona del crecimiento y de su molécula mensajera: el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)¹⁰. Existen además otros factores relacionados como: cambios relacionados con la edad sobre niveles de otras hormonas y de citoquinas, escasa actividad física, hábito tabáquico, consumo de una dieta con poco contenido en proteínas, y déficit de vitamina D. En los hombres se produce de forma más gradual que en las mujeres, por una parte por una mejor situación física de partida, y por otra parte porque la disminución de los niveles de testosterona ocurre de forma más paulatina que la de los estrógenos^{3,8}.

Además de la disminución de la masa magra corporal, en los ancianos se produce un cambio en toda la composición corporal, con aumento de masa grasa, de mayor importancia a nivel visceral, intramuscular y en médula ósea. El aumento de tejido adiposo a esos niveles está asociado con secreción de citoquinas proinflamatorias, que van a ocasionar disfunción endotelial, resistencia a la insulina y fenómenos procoagulantes, todos ellos promotores de la aterosclerosis. Estos cambios también se han visto asociados con el desarrollo de fragilidad, debido a su asociación con inflamación sistémica de bajo grado, y con la producción de estrés oxidativo que ocasiona daños a nivel celular y molecular^{3,11}.

Sistema neuro-endocrino

Con la edad se producen cambios en la respuesta secretora hipotalámica, que van a tener consecuencias sistémicas.

Los niveles de **cortisol** permanecen altos durante más tiempo en la sangre, en parte debido a que se produce una disminución de la sensibilidad del eje para la supresión mediante *feedback*. Esta elevación de niveles de cortisol implica cambios en el organismo: disminución de la masa magra en el organismo, de la densidad mineral ósea, y alteración de la función del sistema inmune. Incluso puede producir una alteración del estado de ánimo, en general síntomas de melancolía y depresión⁸.

En el caso de las **hormonas sexuales**, se produce una disminución en los niveles, principalmente de testosterona, estradiol y de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA)^{8,12}. Esto va a suponer una disminución en la masa muscular y en la densidad mineral ósea.

La **hormona del crecimiento** y su molécula mensajera la IFG-1, juegan un papel clave en el crecimiento, en el desarrollo y en el mantenimiento de la masa magra del organismo. Con la edad se va perdiendo su secreción de forma gradual, lo que se asocia con una disminución en la fuerza muscular, en el rendimiento de las extremidades inferiores y finalmente con el desarrollo de discapacidad^{8,12}.

Se ha observado un menor nivel de hormonas sexuales y de hormona del crecimiento en sujetos frágiles y prefrágiles respecto a individuos robustos. Una disminución en la secreción hormonal global es un importante determinante de fragilidad¹².

Sistema inmune

Por último, la alteración del sistema inmune también es clave en el desarrollo de fragilidad. El envejecimiento está asociado con una compleja remodelación del sistema inmune, que resulta en una disminución de la competencia inmunológica.

Los cambios se producen principalmente a nivel de las poblaciones leucocitarias, una disminución general en las cifras de linfocitos, con predominio de linfocitos T CD8+. Dentro de los linfocitos T CD4+ aumentan los linfocitos T helper 2 (Th2) respecto a los Th1, que secretan mayor cantidad de citoquinas. La pérdida del marcador CD28, que se produce también con el envejecimiento, convierte a los linfocitos en potentes secretoras de citoquinas proinflamatorias. Otros cambios observados son la disminución de la proliferación celular y predominio de células memoria, aunque existe una disminución de la respuesta de anticuerpos de linfocitos B. Estos cambios producen que la respuesta inmune sea principalmente humoral y menos efectiva en comparación con la población más joven. La actividad fagocítica de neutrófilos, macrófagos y *natural killers* también es menor¹.

Esta alteración del sistema inmune coexiste con un estado de inflamación crónica de bajo grado, más frecuente en aquellos individuos con enfermedades crónicas. Es iniciado por diversos estímulos tanto internos como medio ambientales que ponen en marcha la respuesta inmune, produciéndose un aumento de citoquinas proinflamatorias: Interleuquina-1 (IL-1), IL-6, IL-2, Factor de necrosis tumoral α (TNF-

α), Interferón α (INF- α), INF- β . El organismo intenta contrarrestar este proceso mediante la secreción de citoquinas antiinflamatorias: IL-4, IL-10, IL-13, aunque el resultado final es un desequilibrio con predominio de la respuesta proinflamatoria.

Muchas citoquinas tienen receptores neuronales capaces de influir en la actividad secretora del eje hipotálamo-hipofisario. En particular, sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal aumentando los niveles de cortisol, lo que supone una respuesta adaptativa, actuando el cortisol como un agente inmunoregulador y antiinflamatorio, previniendo la activación excesiva del sistema inmune que podría ocasionar daño tisular¹³.

Este estado inflamatorio además de tener repercusión sobre el sistema neuroendocrino, también está asociado con cambios a nivel de la composición corporal. Algunas de estas citoquinas tienen efecto catabólico, se han visto implicadas en el catabolismo del tejido muscular y adiposo, lo que puede contribuir al compromiso nutricional, y a la pérdida de peso y de masa muscular, que caracterizan la fragilidad^{1,14}.

1.3. Modelos de fragilidad

El concepto de fragilidad goza de gran aceptación en la comunidad científica, sin embargo el fenotipo de fragilidad no está todavía resuelto de forma definitiva. De los datos obtenidos en el *Cardiovascular Health Study* (CHS)⁵ Fried y su equipo definieron un fenotipo de fragilidad basado en el ciclo previamente descrito. Existe también un modelo basado en la acumulación de déficits en distintos sistemas - valorado mediante la cuantificación de signos clínicos, discapacidades, medidas de laboratorio y comorbilidad - desarrollado por Rockwood sobre la cohorte del *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA)⁴.

1.3.1 Fenotipo de fragilidad de Fried

El CHS fue diseñado para estudiar la enfermedad cardiovascular en una población de edad igual o superior a 65 años, establecer la importancia de los factores de riesgo tradicionales en su desarrollo y para identificar nuevos factores de riesgo en este grupo de edad. Fue la primera cohorte donde se validó el fenotipo de fragilidad de Fried.

Este fenotipo de fragilidad se identifica por la presencia de 3 o más de los siguientes componentes⁵:

1. Pérdida de peso no intencionada mayor de 10 libras en el último año o una pérdida de peso mayor o igual al 5% del peso previo registrado el año anterior.
2. Debilidad, definida como fuerza de prensión de la mano menor del 20% de la media, ajustado por género e índice de masa corporal. Medida mediante el uso de un dinamómetro.
3. Escasa resistencia al ejercicio, o sensación de fatigabilidad. La forma de medirlo es mediante dos preguntas de la *Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)*.
4. Lentitud, definida como velocidad de la marcha menor del 20% de la media, al caminar una distancia de 15 pies (4,6 metros), ajustado por género y altura.
5. Baja actividad física. Basado en la versión corta del cuestionario *Minnesota Leisure Time Activity*, en el que se pregunta sobre la realización de actividades que suponen un esfuerzo moderado. Se calculó inicialmente una cantidad de kilocalorías consumidas por semana según lo que cada participante refería. El quintil más bajo de actividad física fue registrado para cada género.

Tabla 11. Criterios de fragilidad

Pérdida de peso no intencionada	Mayor de 10 libras ó mayor o igual al 5% del peso previo registrado
Debilidad (fuerza de prensión)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Varones: <ul style="list-style-type: none"> • IMC <24: fuerza ≤29 Kg • IMC 24.1-28: fuerza ≤30 Kg • IMC >28: fuerza ≤32 Kg 2. Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> • IMC ≤23: fuerza ≤17 Kg • IMC 23.1-26: fuerza ≤17.3 Kg • IMC 26.1-29: fuerza ≤18 Kg
Fatigabilidad	<p>¿Cuántos días ha sentido que todo lo que hacía era un esfuerzo? Ocasionalmente (3-4 días) o la mayor parte del tiempo (5-7 días)</p> <p>¿Cuántas veces no ha tenido ganas de hacer nada? Ocasionalmente (3-4 días) o la mayor parte del tiempo (5-7 días)</p>
Lentitud (velocidad de la marcha)	<p>El paciente tarda igual o más de lo indicado en caminar 4,6 metros</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Varones <ul style="list-style-type: none"> Altura <173cm: ≥7 segundos Altura >173cm: ≥6 segundos 2. Mujeres <ul style="list-style-type: none"> Altura <159cm: ≥7 segundos Altura >159cm: ≥6 segundos
Baja actividad física	<p>Consumo de Kcal por semana menor del 20%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: < 383 Kcal/semana • Mujeres < 270 Kcal/semana

Adaptado de: Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype⁵.

Los individuos que cumplen de 3 a 5 factores se consideran frágiles, de 1 a 2 pre-frágiles y aquellos que no cumplen ningún criterio son considerados robustos.

Con un seguimiento a 3 y 5 años se demostró que los individuos frágiles tenían más riesgo de presentar eventos adversos de salud definidos como: caídas, pérdida de funcionalidad, necesidad de hospitalización y mortalidad¹.

Esta es la forma más frecuente de medir fragilidad aunque posteriormente se han propuesto otras definiciones. Muchos investigadores creen necesario incluir valoraciones de la cognición y del estado de ánimo y otros aspectos de la salud mental¹⁵.

1.3.2. Índice de fragilidad por acumulación de Déficits

Rockwood y su equipo definieron un modelo de fragilidad basado en la acumulación de déficits^{1,16}, a partir de los resultados del *Canadian Study of Health and Aging*, estudio diseñado para investigar la epidemiología y la carga económica de la demencia en la población mayor de Canadá. Se realizó en adultos de avanzada edad institucionalizados y residentes en la comunidad.^{1,16}

El modelo de fragilidad basado en la acumulación de déficits se creó con la idea de representar mejor la pérdida de reserva funcional. Para ello se compuso un índice basado en 70 ítems que suponen déficits clínicos, incluyen la presencia y gravedad de enfermedades actuales, la habilidad en la realización de actividades básicas de la vida diaria, y signos físicos y neurológicos obtenidos de la exploración clínica¹⁶. Estos ítems se recogen en la Tabla I2.

La puntuación se calcula como una proporción entre el número total de déficits presentes entre el número total de los posibles ítems que conforman el índice. Por ejemplo, si una persona tiene 20 de los ítems presente, entre el total que son 70: $20/70: 0.28^1$.

Elaboraron una escala de fragilidad con 7 grados¹⁶:

1. Robusto
2. Bien, sin enfermedad
3. Bien, con enfermedad controlada
4. Vulnerable aparentemente

5. Leve dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria
6. Ayuda en las actividades instrumentales y en las actividades básicas de la vida diaria
7. Dependiente o terminal.

Este modelo tiene en cuenta la proporción de déficits más que la naturaleza de los mismos para definir qué individuos están en mayor riesgo de presentar eventos adversos de salud. Aunque cada uno de los déficits de forma individual no supone un claro riesgo, la asociación de déficits contribuye a aumentar el riesgo de mortalidad¹⁷.

Durante el periodo de seguimiento en el CSHA, se confirmó que el índice de fragilidad es una medida eficaz de fragilidad y aporta información predictiva sobre el riesgo de muerte y eventos adversos de salud¹⁶. Una de sus limitaciones es que incluye en el estudio de fragilidad conceptos de discapacidad, que podrían causar confusión, al ser la fragilidad una condición predictora de discapacidad¹⁶.

Un índice de fragilidad puede ser generado a partir de casi cualquier conjunto de variables relacionadas con la salud, con un máximo de 80 ítems. El criterio para que un ítem sea considerado como déficit es que sea adquirido, asociado a la edad y que suponga un riesgo para la salud¹⁷. Para cada individuo, el índice se calcula como el número de ítems dividido entre el número total de ítems considerados en la escala^{1,17}.

Tabla I 2. Listado de ítems que conforman el índice de fragilidad del CSHA

<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en las actividades diarias • Problemas de cabeza y cuello • Pobre tono muscular en cuello • Bradicinesia facial • Problemas para vestirse • Dificultad para bañarse • Problemas con el aseo personal • Incontinencia urinaria • Problemas para usar el retrete • Dificultades volumen • Problemas rectales • Problemas gastrointestinales • Dificultades para cocinar • Problemas para succionar • Problemas para salir solo • Deterioro de la movilidad • Problemas músculo-esqueléticos • Tono disminuido en extremidades • Escasa coordinación en extremidades • Falta de coordinación troncular 	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para mantener la postura • Patrón irregular de la marcha • Caídas • Problemas del estado de ánimo • Sensación de tristeza • Historia de depresión • Sensación de cansancio permanente • Depresión • Cambios en el sueño • Inquietud • Alteración de la memoria • Trastorno de la memoria a corto plazo • Trastorno de la memoria a largo plazo • Cambios en el funcionamiento mental • Inicio de síntomas de deterioro cognitivo • Delirio • Rasgos paranoides • Historia de deterioro cognitivo • Historia familiar de deterioro cognitivo • Alteración de la sensación de vibración • Temblor de reposo • Temblor postural • Temblor de intención 	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de enfermedad de Parkinson • Historia familiar de enfermedad degenerativa • Crisis parciales complejas • Crisis generalizadas • Síncopes • Cefalea • Enfermedad cerebrovascular • Historia de ictus • Historia de Diabetes mellitus • Hipertensión arterial • Pulsos periféricos alterados • Problemas cardiovasculares • Infarto de miocardio • Arritmia • Insuficiencia cardiaca congestiva • Enfermedad pulmonar • Problemas respiratorios • Historia de enfermedad tiroidea • Problemas cutáneos • Enfermedad neoplásica • Trastornos mamarios • Problemas abdominales • Presencia de reflejo de hociqueo • Presencia de reflejo palmomentoniano • Otros problemas médicos
--	--	---

Adaptado de: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people¹⁶.

1.3.3. Escalas de fragilidad

Los modelos descritos por Fried y Rockwood son los que se han empleado de forma habitual en los estudios, pero existen otras formas de medir fragilidad. Una revisión sistemática realizada por Sternberg¹⁸ sobre estudios de fragilidad que emplearon diferentes modelos para su definición, reveló que las categorías valoradas con mayor frecuencia fueron la función física, la movilidad, la velocidad de la marcha y el estado cognitivo.

Existen numerosas escalas para medir fragilidad. A continuación se describen algunas de las principales y las herramientas que las componen¹⁹.

- *Edmonton Frail Scale (EFS)*²⁰: Evalúa nueve dominios: cognición, estado general de salud, independencia funcional, soporte social, uso de medicamentos, nutrición, estado de ánimo, continencia y desempeño funcional. El estado cognitivo se valora mediante el test del reloj²¹, y el desempeño funcional mediante el test *Timed Up and Go*²². La valoración de los otros dominios se basa en preguntas que valoran la percepción propia del paciente sobre estos aspectos.
 - El test del reloj²¹ tiene dos partes; una consiste en que el paciente tiene que dibujar un reloj, con los 12 números y colocar las manecillas marcando las once y diez. La otra consiste en copiar el dibujo de un reloj. Una puntuación por debajo de 6 en la parte realizada por orden del examinador indica deterioro cognitivo.
 - El test *Timed Up and Go*²² consisten en medir el tiempo que el individuo tarda en levantarse de una silla, sin ayuda de los brazos, caminar 3 metros, girar, regresar a la silla y sentarse. Si el tiempo empleado está entre 20-30 segundos se considera un factor de riesgo para caídas y si es mayor de 30 segundos supone un alto riesgo de caídas.
 - El resto de parámetros se evalúa a través de preguntas: percepción propia del estado de salud u hospitalización reciente, necesidad de ayuda para realizar actividades instrumentales de la vida diaria, si cuentan con apoyo de alguien en caso de necesitarlo, número de medicamentos prescritos y cumplimiento, pérdida de peso, estado de ánimo y continencia de esfínteres.
 - Su puntuación máxima es 17 y representa el nivel más elevado de fragilidad. De 0 a 4 se considera robustez, de 5 a 6 aparentemente vulnerable, de 7 a 8 fragilidad ligera, de 9 a 10 fragilidad moderada y 11 o más fragilidad severa.
- *The International Academy Nutrition and Aging (IANA) Task Force*²³, a través de una revisión sistemática de la literatura, se estableció la velocidad de la marcha como una herramienta útil para identificar individuos con mayor riesgo para presentar eventos adversos de salud. Se estableció una distancia de 4 metros para su valoración y como punto de corte una velocidad menor de 0.8 metros por segundo (más de 5 segundos en recorrer 4 metros), como marca de un aumento del riesgo para desarrollar eventos adversos de salud.

- *The Groningen Frailty Indicator*²⁴: Se compone de 15 ítems que evalúan 8 dominios: movilidad, actividad física, visión, audición, pérdida de peso, comorbilidad, estado cognitivo y psicosocial. Se trata de preguntas que el individuo tiene que contestar según su percepción.
 - La movilidad, se divide en 4 ítems: ir a comprar, caminar por los alrededores, vestirse y desvestirse e ir al retrete.
 - La situación psicosocial, consta de 5 preguntas sobre echar de menos a gente, experimentar sensación de vacío, abandono, tristeza, o ansiedad.
 - Una puntuación igual o mayor de 4 se considera fragilidad.
- *The Tilburg Frailty Indicator*²⁵: se trata de un cuestionario de preguntas que tiene que contestar el sujeto evaluado. Consta de una parte A sobre determinantes de fragilidad y una parte B sobre componentes de fragilidad.
 - La parte A consta de 10 preguntas sobre características del individuo: sexo, edad, país de nacimiento, estado civil, nivel educativo, ingresos, percepción del estado de salud. Tener dos o más enfermedades crónicas, haber tenido algún suceso estresante en la vida y estado de satisfacción respecto al medio en que vive.
 - La parte B, que consta de 15 preguntas, se divide a su vez en tres partes:
 - Situación física: sensación de salud, pérdida de peso, dificultad al caminar, mantener el equilibrio, visual, auditiva, pérdida de fuerza en las manos, sensación de cansancio.
 - Estado mental: experimentar problemas de memoria, ser capaz de afrontar los problemas, sentir tristeza y/o ansiedad.
 - Situación social: si viven solos, si echan de menos gente alrededor y si reciben suficiente apoyo de otra gente.
 - La puntuación se basa en la parte B, cuyo punto de corte para considerar fragilidad es 5 de las 15 preguntas que la componen.
- *The Comprehensive Geriatric Assessment Instrument*²⁶ (CGA). Desarrollado dentro del estudio *Mobile Geriatric Assessment Team* (MGAT) sobre individuos frágiles residentes en la comunidad. La CGA se compone de 10 dominios: estado cognitivo, estado de ánimo, comunicación (visión, audición, emisión de lenguaje), movilidad, equilibrio, continencia de esfínteres, capacidad para realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, nutrición y apoyo social. Tiene en cuenta también el número de comorbilidades.

- Cada dominio tiene una puntuación de 0 (sin alteración) a 2 (alteración grave). Se establecen 3 grados: de 0 a 7 medio, de 7 a 13 moderado y mayor o igual a 13 se considera fragilidad.
- El índice fisiológico de Sanders²⁷ se desarrolló en la cohorte del *Cardiovascular Health Study*, al igual que el fenotipo de fragilidad de Fried. Es un índice para valorar comorbilidad según la medición de 5 parámetros relacionados con la función de diferentes órganos. Espesor carotídeo, espirometría, glucemia, cistatina C como marcador sérico de la tasa de filtrado glomerular y cantidad de sustancia blanca cerebral según resonancia magnética nuclear.
 - La puntuación de cada uno de estos 5 parámetros va de 0 a 2, siendo el 0 un estado saludable y el 2 enfermedad crónica. La puntuación máxima es de 10. Se demostró buena correlación con el fenotipo de fragilidad de Fried.

1.4. Epidemiología

La incidencia de fragilidad aumenta con la edad y será más prevalente a medida que la población continúe envejeciendo. Los datos disponibles sobre prevalencia de fragilidad son muy heterogéneos debido en parte al uso de distintos modelos para estudiar la fragilidad y también a las distintas adaptaciones de los modelos en cuanto a las variables incluidas y la forma de analizar los resultados. Los principales trabajos realizados para el estudio de la prevalencia de fragilidad se basan principalmente en el fenotipo de fragilidad creado por Fried⁵ y en el modelo de acumulación de déficits de Rockwood¹⁶ que hemos detallado previamente.

En la cohorte del *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA) utilizando el modelo de acumulación de déficits de Rockwood en adultos de avanzada edad institucionalizados y residentes en la comunidad, se obtuvo una prevalencia del 7% para una franja de edad de 65 a 74 años. Se observó un aumento con la edad, siendo de 17,5% para individuos de 75 a 84 años y del 36,6% para aquellos de edad igual o superior a 85 años²⁸. Este modelo ha sido validado posteriormente en otros estudios, por ejemplo, el *Canadian National Population and Health Survey* (CNPHS)⁴, donde los datos de prevalencia de fragilidad fueron del 22,7% para una población no institucionalizada de edad comprendida entre 65 y 102 años⁴.

En la mayoría de los estudios diseñados para medir la prevalencia de fragilidad, se ha utilizado el fenotipo creado por Fried. Los datos de prevalencia obtenidos de esta forma en los diferentes estudios varían entre un 7 y un 16,3% de la población mayor de 65 años^{3,8}. Este porcentaje aumenta hasta 20-26% en aquellos mayores de 80 años y más de un 32% a partir de los 90 años⁸.

En el *Cardiovascular Health Study* (CHS), donde este modelo fue validado inicialmente, se obtuvieron datos de prevalencia de fragilidad del 7% y del 47% para prefragilidad, en una población mayor de 65 años que vivía en la comunidad⁵. Posteriormente este fenotipo fue validado en otras cohortes como el *Women's Health and Aging Study* WHAS I y WHAS II^{29,30}, dos estudios comunitarios realizados en mujeres residentes en la comunidad de edad igual o superior a 65 años y de 70 a 79 años respectivamente. La prevalencia de fragilidad fue del 11,3%. Hay que tener en cuenta que en este caso se modificaron algunos de los criterios, se incluyó como criterio de pérdida de peso un IMC menor de 18,5kg/m², o pérdida de al menos un 10% del peso a los 60 años y se midió la velocidad de la marcha para una distancia de 4 metros.

Otro estudio donde se evaluó la fragilidad mediante el fenotipo de Fried, fue el *Women's Health Initiative Observational Study* (WHI-OS)³¹, en una población de mujeres, de 65 a 79 años, residentes en Estados Unidos. Los datos de prevalencia para esta población fueron del 16,3%. Los criterios de fragilidad no se midieron directamente, se extrapolaron de los resultados obtenidos en una escala de función física denominada Rand-36 para la valoración de debilidad, lentitud, fatigabilidad y actividad física. La pérdida de peso no intencionada se consideró un criterio de fragilidad si había sido mayor del 5% respecto al peso registrado dos años antes.

En el *San Antonio Longitudinal Study of Aging* (SALSA)³² se comparó la prevalencia de fragilidad (medida mediante los criterios de Fried), entre una población de mejicanos americanos y una población de europeos americanos residentes en distintas zonas de San Antonio (Texas). Se obtuvieron datos del 12,2% para los primeros y del 7,3% para el segundo grupo. En el *Study of Osteoporotic Fractures* (SOF)^{33,34}, uno de los aspectos estudiados fue la fragilidad como factor de riesgo para caídas y fracturas. Para la valoración de fragilidad, se usó el fenotipo de Fried y se comparó con un índice ideado por el grupo de trabajo, compuesto por 3 ítems: pérdida de peso involuntaria, capacidad para levantarse de una silla 5 veces sin usar los brazos y tener baja percepción de energía. Los datos de prevalencia se aportan separados por sexo, siendo del 16% en mujeres y del 13,9% en hombres.

En cuanto a la situación en Europa cabe destacar el estudio SHARE³⁵- *The Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe* – que analiza datos correspondientes al estado de salud y socioeconómico de individuos de edad igual o superior a 50 años no institucionalizados, residentes en varios países europeos: Dinamarca, Suecia, España, Italia, Grecia, Austria, Francia, Alemania, Suiza, Bélgica, Holanda, República Checa, Polonia, Irlanda, Eslovenia. Para el estudio de fragilidad se usó el fenotipo creado por Fried con modificación de algunos criterios, en vez de valorar la pérdida de peso se preguntó sobre disminución del apetito, y no se midió directamente la velocidad de la marcha si no que se basó en preguntas sobre dificultad en la deambulaci3n. Se tuvieron en cuenta variables de salud, funcionales, psicol3gicas, econ3micas y sociales. La prevalencia de fragilidad global fue del 17%, siendo m3s prevalente en Espa3a, Grecia, Italia y Francia.

En algunos pa3ses europeos tambi3n se han llevado a cabo estudios de fragilidad. Por ejemplo, en Italia se realiz3 el *Invecchiare in Chianti (InCHIANTI)*³⁶ con una prevalencia de fragilidad del 11,9% en mujeres y un 8,9% en hombres. Y el *Italian Longitudinal Study of Aging (ILSA)*³⁷ con una prevalencia de fragilidad del 7,6% en una poblaci3n de 65 a 84 a3os. En ambos se emple3 el fenotipo creado por Fried.

En un estudio llevado a cabo en tres ciudades de Francia: Bordeaux, Dijon y Montpellier (*The Three-City Study*)³⁸ para el estudio de la fragilidad en individuos mayores de 65 a3os no institucionalizados, se obtuvo una prevalencia del 7%, bas3ndose en el fenotipo de Fried modificado. La debilidad se valor3 preguntando a los participantes si ten3an dificultad al levantarse de una silla, y la actividad f3sica se evalu3 seg3n si durante la semana los individuos caminaban, hac3an labores de jardiner3a o alg3n tipo de deporte. En Inglaterra, tambi3n se estudi3 la prevalencia de fragilidad en una cohorte correspondiente a un estudio poblacional, el *Hertfordshire Study*³⁹. La forma de valorar la fragilidad fue mediante criterios del fenotipo de Fried. Los datos obtenidos fueron del 8,5% para mujeres y del 4,1% para hombres de 64 a 74 a3os.

En Espa3a se mantiene la heterogeneidad de los datos a pesar de ser poblaciones dentro del mismo pa3s y utilizando los criterios de Fried para definir fragilidad. En el estudio m3s representativo sobre fragilidad en la poblaci3n general en Espa3a, el estudio Fragilidad y Dependencia en Albacete (FRADEA)^{40,41}, los datos de prevalencia son del 7,1% entre individuos independientes y residentes en la comunidad, de edad igual o mayor a 70 a3os, siendo la prevalencia de prefragilidad del 54,28%⁴¹.

La prevalencia obtenida en el estudio Peñagrande⁴², es del 10,3%, para personas de edad igual o superior a 65 años residentes en la comunidad. Y en el Estudio Toledo para un envejecimiento Saludable (ETES)⁴³, la prevalencia es de 8,4% para fragilidad y de un 41,8% para prefragilidad, para una población de edad igual o superior a 65 años tanto institucionalizados como residentes en la comunidad (un 1,9% de los individuos incluidos estaban institucionalizados).

La amplia variabilidad observada en los datos de prevalencia de fragilidad para distintos países y dentro del mismo país en diferentes estudios, se debe a discrepancias metodológicas. No sólo en relación con el uso de un modelo de fragilidad u otro, sino también con que se modifica la forma de medir algunos criterios y su interpretación. En la Tabla I3 se exponen los datos principales de estos estudios.

Tabla I3. Principales estudios de fragilidad

Estudio	Prevalencia de fragilidad	Edad	Medición fragilidad
CSHA	7%	65-74	Índice de fragilidad de Rockwood
	17.5%	75-84	
	36.6%	85	
CNPHS	22.7%	65-102	Índice de fragilidad de Rockwood
WHAS	11.3%	70-79	Criterios de Fried modificados
WHI-OS	16.3%	65-79	Criterios de Fried modificados
SALSA	12.2% origen europeo 7.3% origen mejicano	65-80	Fenotipo Fried
SOF	16% mujeres	≥69	Fenotipo Fried
	13.9% hombres		
SHARE	17%	≥50	Criterios de Fried modificados
InCHIANTI	8.8%		Fenotipo Fried
ILSA	7.6%	65-84	Fenotipo Fried
The Three City Study	7%	>65	Criterios de Fried modificados
Hertfordshire Study	8.5% mujeres	64-74	Fenotipo Fried
	4.1% hombres		
FRADEA	7%	≥70	Fenotipo Fried
Peñagrande	10.3%	≥65	Fenotipo Fried

1.4.1. Factores asociados con fragilidad

Son muchos los factores asociados con fragilidad, algunos de ellos como el deterioro cognitivo^{5,36,39} o los síntomas depresivos^{5,16,39,40}, podrían ser causa o consecuencia del estado de fragilidad.

En la mayoría de los estudios se observa un aumento de prevalencia de fragilidad con la edad^{5,16,35,36,39,40,42,43}, lo que concuerda con que la fragilidad es un constructo intrínsecamente asociado con el envejecimiento. El sexo femenino también se ha visto claramente asociado con fragilidad en muchos estudios^{5,35,36,39}. Algunos aspectos socioeconómicos como una peor situación económica, un nivel de estudios más bajo, y tener escaso apoyo social, también se han visto asociados con fragilidad^{5,8,16,29,36,39,40,43}.

Entre individuos con hábitos tóxicos, consumo alcohol^{39,40} y/o tabaco³⁹ existe mayor prevalencia de fragilidad, así como entre aquellos con mayor carga de comorbilidad. En particular, se ha visto mayor asociación con patología cardiovascular^{5,16,36,39,42}, respiratoria^{5,16,42}, osteoarticular^{5,16,36,39}, neurológica^{16,36,40}, y con enfermedades neoplásicas¹⁶, diabetes^{5,16}, y patología nefrourinaria³⁶.

2. Fragilidad en la población con infección por el VIH

2.1. Envejecimiento de la población con infección por el VIH

La instauración del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) 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 desde la situación inicial en que la atención estaba principalmente centrada en la supervivencia. Actualmente, el objetivo es el manejo de la infección a largo plazo y el abordaje de la comorbilidad asociada^{44,45}.

El envejecimiento de la población con infección por el VIH se debe fundamentalmente a un aumento de la supervivencia. Hoy en día los pacientes con acceso al tratamiento tienen una esperanza de vida cercana a la de la población general, siendo de gran importancia iniciar el tratamiento de forma precoz y asegurar su cumplimiento y continuación⁴⁶. La mortalidad secundaria a eventos definitorios del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha disminuido de forma dramática desde la instauración del TARGA⁴⁵. Las muertes relacionadas con eventos no definitorios de SIDA también han disminuido, aunque de forma menos evidente, por lo que en la actualidad la mortalidad por condiciones crónicas concomitantes tiene mayor peso que la debida a eventos definitorios de SIDA. Se trata de enfermedades típicamente relacionadas con la edad, como cáncer (excluyendo neoplasias definitorias de SIDA), enfermedad cardiovascular, renal, hepática, ósea y neurológica⁴⁴.

Pero el envejecimiento de la población con infección por VIH no sólo es debido al aumento de la supervivencia sino también a un aumento en el número de nuevos diagnósticos en personas mayores de 50 años.

2.1.1 Epidemiología

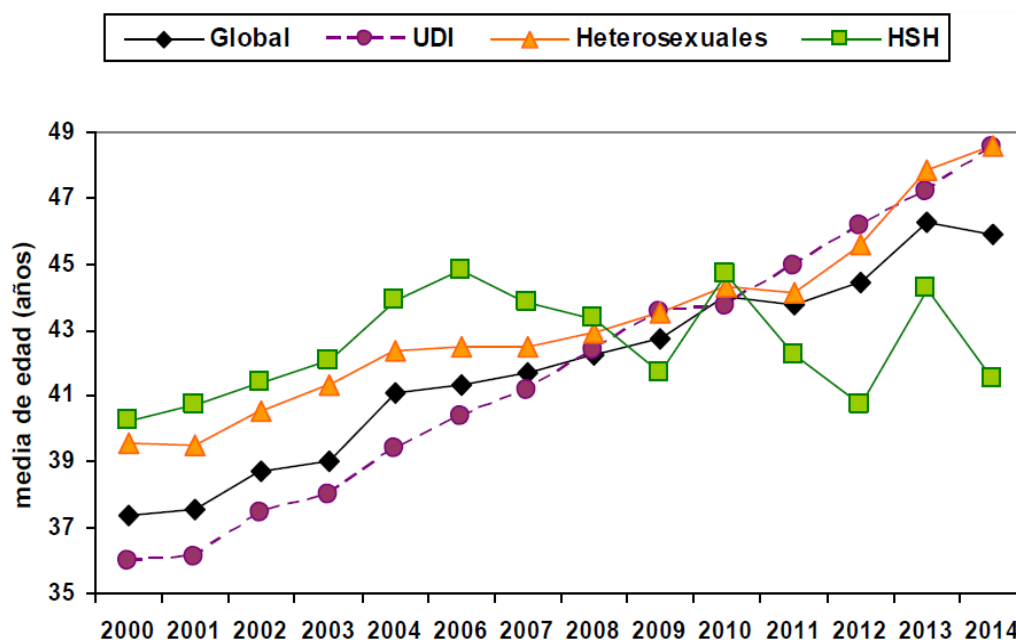
El *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estima que un 10,8% de los 50.000 casos incidentes de infección por VIH que ocurren anualmente en Estados Unidos son en personas de edad igual o superior a 50 años⁴⁷. En EEUU los datos muestran un aumento en el número de individuos con infección por VIH de edad igual o superior a 55 años, de 13,2% en 2006 a 17,1% en 2009. A día de hoy el 50% de las personas que viven con la infección por el VIH son mayores de 50 años⁴⁷ y el modelo predictivo de Smit y colaboradores 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 años⁴⁸.

La *French Hospital Database on HIV* (FHDH-ANRS CO4) también ha registrado un aumento en el porcentaje de individuos infectados de edad igual o superior a 50 años: desde un 8,5% en 1993 a un 42% en 2012 con un 13,8% de mayores de 60 años⁴⁴.

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 2014⁴⁹. No sólo 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 3366 nuevos diagnósticos⁵⁰, siendo el dato más alto de los registrados desde 2008 para ese grupo de edad. En la Figura I3 se muestra un aumento de la media de edad de los individuos con infección por el VIH en los últimos años.

Figura I3. Media de edad de la población con infección por el VIH en España



Extraído de la Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/SIDA en contacto con el Sistema Nacional de Salud 2014

2.1.2. Similitudes entre el efecto de la infección por el VIH y el envejecimiento fisiológico en la población general

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 neuro-cognitiva⁵¹.

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 hiperlipemia⁵¹. Sin embargo, estos factores sólo 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 general⁵¹.

a) 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 tiempo⁵².

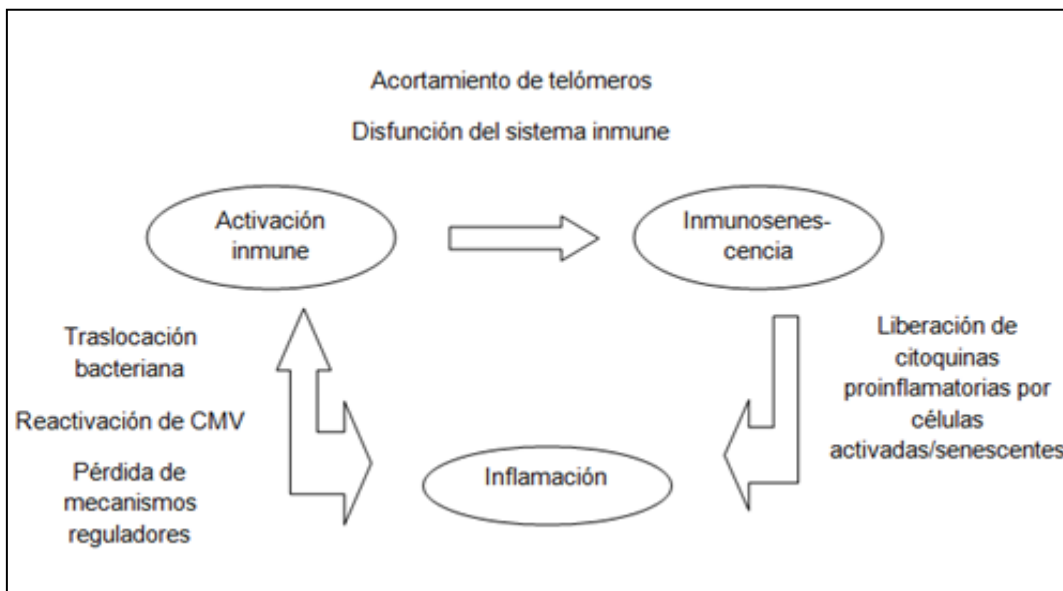
Uno de estos mecanismos reguladores tiene lugar a nivel mitocondrial. Con el envejecimiento, se produce una alteración en la función mitocondrial, contribuyendo al

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 oxidativo⁵².

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 general⁵².

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^{53,54}. En la Figura I4 se muestra la relación entre la activación del sistema inmune, la inmunosenescencia y la inflamación.

Figura I4: Activación del sistema inmune, inmunosenescencia e inflamación.



Adaptado de: Inflammatory Co-morbidities in HIV+ Individuals: Learning Lessons from Healthy Ageing⁵⁵

b) 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 respuestas⁵⁶.

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 características⁵²:

1. Disminución del número y función de las células madre hematopoyéticas.
2. Involución del timo.
3. Disminución de las células T naïve circulantes.
4. Aumento de los linfocitos T memoria, CD28- con limitado potencial proliferativo.
5. Aumento de niveles de citoquinas proinflamatorias incluyendo la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral α .
6. 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 células⁵².

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 inmune⁵².

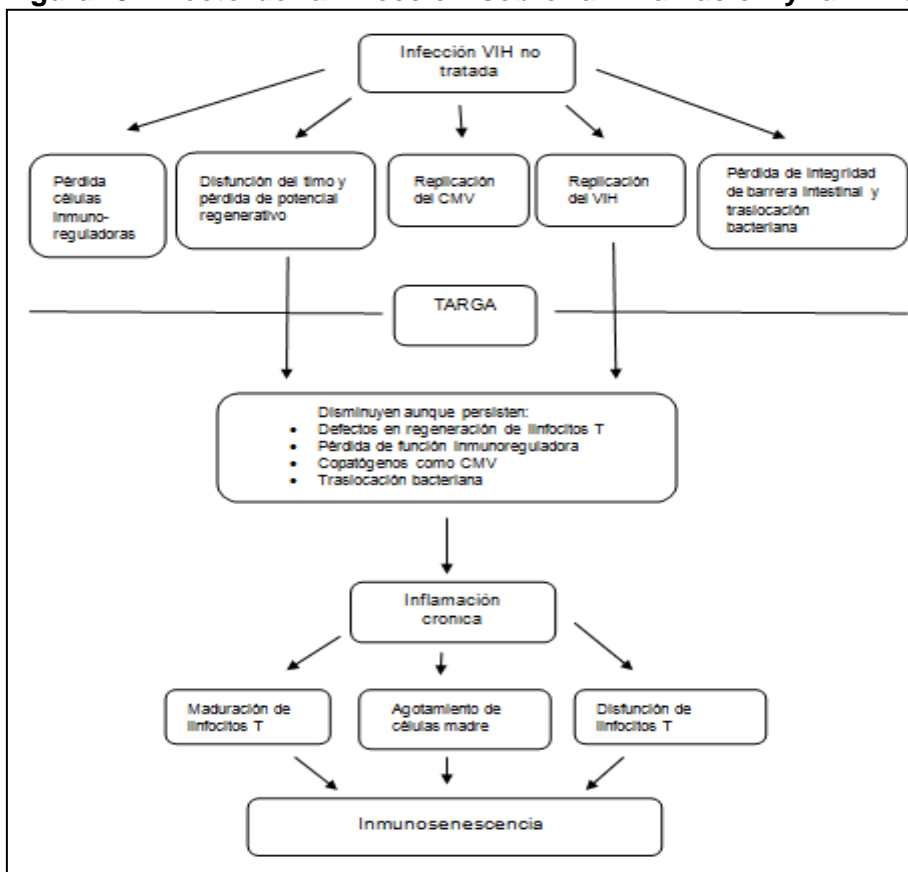
A nivel periférico, los cambios en las **poblaciones linfocitarias** asociados al envejecimiento, son los mismos que se producen en la infección por el VIH. Tras repetidos ciclos de activación y división, los linfocitos T CD8+ se vuelven senescentes y pierden la expresión de la molécula CD28, apareciendo en su superficie CD57. Estos cambios las marcan como células diferenciadas, con menor capacidad para proliferar y con un perfil secretor de citoquinas proinflamatorias^{52,57}. Otros cambios que se producen son la disminución de los linfocitos T CD4+, con predominio de linfocitos T

CD8+, siendo el cociente entre ellos (CD4+/CD8+) menor de 1. Y la disminución de los linfocitos T y B naïve^{52,55,58}.

Estos cambios que se producen, tanto durante el envejecimiento fisiológico como en la infección por el VIH, van a alterar la función del sistema inmune y su capacidad para responder a agresiones externas. Encontraremos mayor susceptibilidad a infecciones, un aumento en la incidencia de cáncer y fenómenos autoinmunes, y una menor respuesta a la vacunación^{59,60}. La menor capacidad del organismo para defenderse ante agresiones externas supone un aumento en el daño molecular en diferentes tejidos, conduciendo a la senescencia y/o a la apoptosis celular⁵².

La alteración del sistema inmune se atribuye a una activación crónica. En el caso del envejecimiento fisiológico en relación con infecciones y agresiones que se producen durante la vida. En el caso de la infección por el VIH la activación crónica del sistema inmune se debe a la persistencia de la replicación viral a nivel de reservorios, a coinfección por otros virus que también pueden tener un estado de replicación crónica (virus de la hepatitis B y C y citomegalovirus) y a la traslocación bacteriana^{55,59,60} como se representa gráficamente en la Figura I5.

Figura I5: Efecto de la infección sobre la inflamación y la Inmunosenescencia.



Adaptado de: HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging⁵²

La coinfección con el citomegalovirus es de gran importancia, por su frecuencia (con tasas de coinfección del 90-100%) y por los cambios que produce a nivel del sistema inmune⁵⁶. Tiene un papel fundamental en la senescencia de los linfocitos T. Al igual que el VIH, produce activación persistente del sistema inmune y cambios en las poblaciones linfocitarias. Su importancia radica también en que puede infectar las células endoteliales, lo que puede ser un paso temprano en la cascada de eventos que conducen a la formación de la placa de ateroma, primer paso de la enfermedad cardiovascular⁵⁹.

La traslocación bacteriana se debe a la pérdida de la barrera intestinal. El VIH produce importantes alteraciones a nivel intestinal. Por un lado, a nivel de las proteínas de unión entre las células, favoreciendo el paso de bacterias y productos de degradación de las bacterias desde la luz intestinal a la sangre e interfiriendo en la absorción de nutrientes. Por otro lado, afectando a los distintos componentes del sistema inmune intestinal, cuya función principal es la de defendernos de los patógenos y tolerar antígenos presentes en la comida y en las bacterias comensales. Todo ello se ve interferido por la infección y no se recupera completamente tras el inicio del tratamiento antirretroviral⁶¹. La traslocación bacteriana implica una elevación en la circulación de los niveles de lipopolisacárido procedentes de los productos de degradación bacteriana. Es capaz de activar la respuesta inmune y mantener un estado proinflamatorio como defensa del organismo, y de activar la cascada de coagulación. La hepatopatía empeora este proceso, por alteración en la producción de factores de la coagulación y por disminución del aclaramiento de lipopolisacárido⁵¹.

c) Estado proinflamatorio

Como consecuencia de la activación crónica del sistema inmune y del daño celular que transforma las células en senescentes, se produce un estado proinflamatorio en los individuos infectados por la infección por el VIH. Otro factor de gran peso para la generación de este estado, es el cambio en la distribución de la grasa corporal que se produce tanto por la infección por el VIH como su tratamiento, con aumento de tejido adiposo a nivel visceral. A ese nivel, el tejido adiposo se convierte en un potente secretor de citoquinas proinflamatorias⁵².

Tanto en individuos de mayor edad como en aquellos con infección por el VIH, se ha observado un aumento de niveles de inflamación. En individuos con infección por el VIH podemos encontrar en sangre periférica niveles de interleuquina 6 de 50-100% mayores que en la población no infectada^{51,55}. Además de otras citoquinas

proinflamatorias como es el factor de necrosis tumoral α y la proteína C reactiva, y marcadores de activación de monocitos y macrófagos como son CD14 y CD163. La mayoría de estos marcadores de inflamación disminuyen con el inicio del tratamiento antirretroviral, pero no desaparecen por completo^{51,52}.

Existe una estrecha relación entre la elevación de marcadores de inflamación en la sangre con un estado procoagulante. Encontramos datos de activación de la cascada de coagulación y niveles elevados de dímero D en individuos con infección por el VIH y en ancianos⁶². La importancia de presentar niveles elevados de estas moléculas proinflamatorias y procoagulantes en el organismo es que están asociadas a largo plazo con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, demencia, fragilidad, discapacidad o muerte^{60,61}. Pequeños aumentos en los niveles de dichos marcadores se relacionan con un aumento importante en el riesgo de desarrollar enfermedades y de mortalidad por cualquier causa^{51,55}.

d) Envejecimiento prematuro

La hipótesis de un envejecimiento prematuro asociado a la infección por el VIH se debe a la alta carga de comorbilidad que se observa en estos pacientes, incluyendo enfermedad cardiovascular, neuropatía, anemia, osteoporosis, hepatopatía e insuficiencia renal. Estas condiciones habitualmente asociadas con el envejecimiento, se producen de forma temprana en los individuos con infección por el VIH, de 10-20 años antes que en la población general^{44,51}.

Esto se debe a la asociación de varios factores: exposición a factores de riesgo nocivos como son el consumo de tabaco o de alcohol, el uso de numerosos fármacos (polifarmacia), la disfunción del sistema inmune y la presencia de un estado proinflamatorio y de hipercoagulabilidad. Estos cambios, producen un agotamiento de las reservas funcionales de los individuos con infección por el VIH de forma precoz, encontrando condiciones asociadas al envejecimiento a edades más tempranas.

El daño a nivel de los distintos órganos va a depender de la cantidad de agresiones ambientales recibida y de la respuesta reparadora del organismo. Algunos individuos con infección por el VIH han recibido mayores tasas de daño extrínseco: consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias, coinfección con otros virus, estrés psico-social, o exposición a fármacos antirretrovirales de primera generación durante largos periodos de tiempo^{51,55}.

La compleja relación entre la infección por el VIH, el tratamiento antirretroviral, el envejecimiento y el desarrollo y tratamiento de múltiples comorbilidades hace que el cuidado completo de los pacientes mayores con infección por VIH, sea un reto⁵⁹.

2.2 Multimorbilidad

La multimorbilidad se define como la presencia de al menos dos condiciones crónicas en un individuo al mismo tiempo. Los adultos con infección por VIH, especialmente aquellos mayores de 50 años, tienen una gran carga de comorbilidades, principalmente enfermedad cardiovascular, dislipemia, diabetes mellitus, neuropatía, deterioro cognitivo, anemia, osteoporosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hepatopatía e insuficiencia renal. Estas condiciones a menudo se encuentran asociadas^{51,63}.

La infección por el VIH puede no ser la condición central o predominante, más aún cuando se trata de individuos con supresión viral desde hace años. Las personas con multimorbilidad toman más fármacos, requieren más intervenciones y precisan más atención médica⁶⁴.

El riesgo de presentar comorbilidades es mayor en las siguientes circunstancias: largo tiempo de evolución de la infección por el VIH, haber recibido tratamiento con fármacos antirretrovirales de primera generación, un nadir bajo de linfocitos T CD4+, mantener un cociente bajo de linfocitos T CD4+/CD8+, presentar carga viral de VIH detectable en sangre, y haber tenido eventos definitorios de SIDA y/o lipodistrofia. Todo ello está implicado con la alteración del sistema inmune y con la presencia de un estado de inflamación crónica⁶⁴.

2.2.1. Enfermedad cardiovascular

La frecuencia de las enfermedades cardiovasculares está claramente aumentada en la población con infección por el VIH. Esto se debe principalmente a que existe mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en esta población, y a la elevación de los niveles de interleuquina 6, proteína C reactiva y dímero D⁵⁵.

La inflamación crónica tiene un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Las citoquinas inflamatorias actúan sobre las células endoteliales

para que expresen receptores de adhesión, lo que promueve la migración de leucocitos, particularmente monocitos. Una vez allí, los monocitos se convierten en células espumosas lo que supone una fase crítica en la producción de la placa de ateroma. Estos monocitos proinflamatorios CD16+, se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y con enfermedad vascular periférica. Se ha visto en estudios realizados in vitro que los monocitos de los individuos con infección por el VIH tienen mayor facilidad para convertirse en células espumosas. La pared arterial es mayor en estos individuos comparados con la población general, aunque de igual tamaño que en individuos con aterosclerosis conocida, sugiriendo un estado previo al desarrollo de enfermedad cardiovascular⁶⁵.

Por otro lado, factores de riesgo cardiovascular establecidos como es el síndrome metabólico (dislipemia, obesidad central, hipertensión arterial y resistencia a la insulina) son frecuentes en la población con infección por el VIH, aumentando esta frecuencia con la edad y con el tiempo de exposición a inhibidores de la proteasa, en particular cuando se usan en regímenes potenciados con ritonavir⁵⁹. Algunos fármacos antirretrovirales han sido asociados de forma independiente con el desarrollo prematuro de enfermedad cardiovascular, en concreto los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Sin embargo, esta asociación no se ha confirmado en estudios posteriores aleatorizados⁶⁵.

2.2.2. Osteoporosis

En adultos con infección por el VIH es muy frecuente observar una baja densidad mineral ósea tanto en columna lumbar como en cabeza femoral⁶⁴. Hasta el 60% de estos individuos tienen osteopenia y hasta el 15% osteoporosis densitométrica, cifras mucho más elevadas que en la población general⁴⁷.

La causa de una baja densidad mineral ósea en individuos con infección por el VIH es multifactorial, en parte debida a factores de riesgo clásicos asociados a osteopenia y osteoporosis, y en parte por efecto del virus y de alguno de los fármacos antirretrovirales⁶⁵. Los factores más relevantes son: raza caucásica, sexo femenino, bajo índice de masa corporal, edad avanzada, tabaco, uso de corticoides, infección por el virus de la hepatitis C, tiempo de infección por el VIH y exposición a estavudina o a tenofovir⁶⁶.

La exposición al tratamiento antirretroviral afecta directa e indirectamente a la densidad mineral ósea (DMO). Se ha demostrado que existe una asociación entre el

inicio de la terapia antirretroviral y una pérdida clínicamente relevante (hasta un 4%) de densidad mineral ósea, siendo mayor si el tratamiento se inicia con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos y/o con inhibidores de la proteasa. Los regímenes que contienen tenofovir se acompañan de pérdidas de masa ósea incluso mayores. Los cambios de tratamiento en pacientes con carga viral suprimida se asocian con cambios más pequeños en la densidad mineral ósea, normalmente asociados con uso de tenofovir⁶⁷.

El propio virus también tiene un efecto importante sobre la pérdida de densidad mineral ósea, al aumentar el recambio óseo, se asocia con elevaciones en los niveles circulantes de marcadores de resorción y formación ósea^{65,67}. Existen dos mecanismos que pretenden explicar este aumento del recambio óseo en la infección por el VIH. El primero se basa en la acción del VIH sobre el metabolismo óseo: por la acción directa del virus sobre la función de osteoblastos y osteoclastos y/o indirectamente mediante el estado de inflamación creado. Estudios realizados in vitro han demostrado que proteínas del VIH como la gp120 y la Vpr pueden estimular la actividad de los osteoclastos. Por otra parte, las citoquinas proinflamatorias incluyendo el factor de necrosis tumoral y la interleuquina 6 incrementan la producción del ligando activador del receptor NFκB (RANKL) que promueve la actividad de los osteoclastos. La activación inmune también contribuye a esta acción ya que los linfocitos T y B activados producen gran cantidad de RANKL⁶⁵.

El segundo mecanismo se basa en la exposición a factores de riesgo habitualmente asociados con el desarrollo de osteoporosis: tabaco, índice de masa corporal bajo, malnutrición, hipogonadismo y déficit de vitamina D, tanto por falta de aporte como por insuficiencia renal. Puede estar asociado a hiperparatiroidismo secundario, lo que conlleva un aumento en el recambio óseo que puede exacerbar la osteoporosis⁶⁶.

La consecuencia principal de presentar una baja densidad mineral ósea es un aumento en el riesgo de fracturas, más frecuente en individuos mayores o con mayor riesgo de caídas por cualquier motivo⁶⁶. Los adultos con infección por el VIH tienen tasas de fracturas por fragilidad un 35% más altas que en la población general después de ajustar por factores de riesgo tradicionalmente asociados con osteoporosis⁶⁸. Un estudio realizado en Estados Unidos por Triant y colaboradores obtuvo datos de prevalencia de fracturas por fragilidad del 2,87 por 100 personas comparado con 1,77 por 100 personas en el grupo control de individuos no infectados. La tasa de fracturas estaba elevada tanto en hombres como en mujeres, encontrando

más diferencia con el grupo control en los hombres de 40 a 60 años y en las mujeres menores de 50 años⁶⁹.

2.2.3. Neoplasia

Un alto porcentaje de la población con infección por el VIH presenta cánceres no definitorios de SIDA, que ocurren a edades más tempranas de la vida, comparado con la población general. En especial aquellos asociados en los que en su patogénesis se encuentra implicada una infección crónica como son el cáncer de canal anal, el carcinoma vaginal, el linfoma de Hodgkin, y el hepatocarcinoma. En menor medida, aunque con un riesgo mayor que en la población general, cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma epidermoide de orofaringe, leucemia, adenocarcinoma colorrectal, y renal^{51,52}.

Este aumento de prevalencia se encuentra incluso entre individuos con adecuada respuesta al tratamiento que han alcanzado la supresión virológica y tienen una adecuada recuperación inmune. El tipo de enfermedades neoplásicas observadas en la población con infección por el VIH es similar al que presentan individuos en tratamiento inmunosupresor tras un trasplante, por lo que es lógico pensar que en el origen de este tipo de cánceres está la disfunción inmune⁵².

Algunos de ellos tienen un claro componente infeccioso en su patogénesis que podemos prevenir, por ejemplo, tratando la coinfección por los virus de la hepatitis, o haciendo controles para el tratamiento de lesiones precoces producidas por el virus del papiloma humano. También se deben promover estilos de vida saludables, evitar el uso de tabaco, alcohol⁴⁷.

2.2.4. Alteración neurocognitiva y psiquiátrica

Entre la población con infección por el VIH también se ha encontrado una alta prevalencia de enfermedades psiquiátricas y alteración neurocognitiva, incluso tras ajustar por factores de confusión sociodemográficos y factores de riesgo de comportamiento como es el uso de alcohol o drogas⁴⁷.

2.2.4.1. Alteración neurocognitiva

El efecto nocivo del VIH sobre el sistema nervioso central y periférico se produce desde el inicio de la infección. El tratamiento efectivo muchas veces revierte este daño, aunque a veces persiste cierto grado de enfermedad residual. No queda claro si

esto es debido a que los fármacos no penetran bien en el sistema nervioso central, lo que permite que se mantenga una replicación viral de bajo grado, o si se debe a un estado de inflamación residual⁵².

Después de ajustar por factores de confusión como son recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad, carga viral, recuento de linfocitos T CD4+, los pacientes mayores tienen un riesgo 3 veces mayor de tener demencia asociada con la infección por el VIH⁵⁹.

Se han descrito tres grados de afectación cognitiva por el VIH: forma asintomática, afectación moderada y demencia. En todas ellas se detecta dificultad para realización de actividades de la vida diaria que será mayor según el grado de afectación. Es requisito fundamental que estas dificultades no puedan ser explicadas por comorbilidades que interfieran la independencia funcional⁷⁰. Con la instauración del TARGA, se ha observado una disminución en la prevalencia de la afectación neurocognitiva, principalmente en relación con el desarrollo de demencia, persistiendo, sin embargo, tasas de hasta 40-56% para las formas moderada y asintomática⁷⁰. La forma más frecuente de afectación neurocognitiva es la asintomática (hasta el 70% de los casos), que se caracteriza por no interferir en la actividad diaria habitual. Su importancia radica en que los individuos que la presentan tienen mayor riesgo de progresar a formas más avanzadas de deterioro neurocognitivo, siendo fundamental su detección precoz⁷¹.

2.2.4.2. Trastornos psiquiátricos

Vivir con una enfermedad crónica, altamente estigmatizada, puede exacerbar o desencadenar trastornos del ánimo. La depresión es el trastorno mental más frecuente entre los individuos con infección por el VIH, afectando de un 20 a un 30% de los pacientes⁷². Muchas veces está infradiagnosticada y por lo tanto, muchos pacientes que lo necesitan no tienen un tratamiento específico para estos síntomas⁷².

En un estudio realizado por Bing y colaboradores⁷³, se estudió la prevalencia de trastornos psiquiátricos en una población con infección por el VIH. Las escalas empleadas identificaban síntomas de depresión mayor, distimia, trastorno de ansiedad generalizada y ataques de pánico, encontrando que cerca de la mitad de los individuos estudiados tenía alguno de estos trastornos psiquiátricos. En este estudio se tuvo en cuenta también la relación con el uso de drogas, siendo cercano al 40%, encontrando

una asociación frecuente, sin profundizar en el efecto que tienen estos trastornos sobre el uso de drogas ni viceversa⁷³.

Los trastornos del estado de ánimo, en especial la depresión, y el trastorno de ansiedad son importantes condicionantes para la percepción de calidad de vida en relación con la salud. En la población con infección por el VIH supone una carga extra, debido a que la propia infección es un factor de peor percepción de calidad de vida en relación con la salud⁷⁴.

Además, los trastornos psiquiátricos se han visto asociados con una alteración del funcionamiento social, mental y físico, con dificultad para realización de actividades diarias⁷⁴. En especial los síntomas depresivos, juegan un importante papel en el desarrollo de pérdida funcional y desarrollo de discapacidad y dependencia en estos pacientes⁷⁰.

2.2.5. Enfermedad renal

El daño renal parece directamente relacionado con la replicación viral⁵², siendo uno de los principales sistemas afectados en la población que envejece con la infección por el VIH^{51,60}. Las tasas de enfermedad renal van desde un 18% en individuos menores de 40 años hasta 33% en mayores de 60 años⁷⁵.

El riesgo de desarrollar enfermedad renal aumenta con la edad y es más alto en individuos de raza negra. Este riesgo será aún mayor en relación con la depleción de linfocitos T CD4+, la supresión incompleta de copias de RNA del virus, la replicación viral en el tejido renal y el uso de tenofovir en los regímenes de tratamiento⁶⁰.

2.2.6. Otros

Hepatopatía. Los individuos con infección por el VIH también tienen un riesgo de hepatopatía mayor que la población general⁶⁰. Es una importante causa de mortalidad en esta población, siendo factores predictores de mortalidad la edad, recuentos bajos de linfocitos T CD4+, uso de drogas vía intravenosa, replicación del VIH no controlada, coinfección con virus de la hepatitis B y/o C. La progresión de la enfermedad es mayor en coinfectados por los virus de la hepatitis B y/o C. A pesar de que algunos de los tratamientos antirretrovirales pueden tener toxicidad hepática, el efecto beneficioso sobre la disminución de la carga viral y el aumento de linfocitos T CD4+ tiene más peso que los efectos adversos⁶⁰.

Afectación pulmonar. Datos observacionales indican que la infección por el VIH por sí misma está asociada con tasas aumentadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de hipertensión pulmonar en análisis ajustados por edad, raza, años de consumo de tabaco, uso de drogas vía intravenosa y de alcohol⁶⁰.

2.3. Polifarmacia

Como se ha expuesto anteriormente, los individuos con infección por el VIH tienen una mayor carga de comorbilidades y en consecuencia necesitan distintos fármacos para cada una de estas condiciones, lo que unido a la toma de fármacos antirretrovirales, genera una situación de polifarmacia. Polifarmacia es el uso concomitante de múltiples fármacos, normalmente cinco o más. Está asociada con peor adherencia al tratamiento, interacciones y reacciones adversas a medicamentos, y a largo plazo se relaciona con mayor riesgo de caídas, fracturas por fragilidad, hospitalización y demencia^{54,76}.

En relación a la polifarmacia en el paciente con infección por VIH es especialmente importante el alto riesgo de interacciones farmacológicas. Las interacciones más relevantes suelen ser las farmacocinéticas, que dan lugar a modificación de concentraciones, debido a que afectan al metabolismo. Los fármacos antirretrovirales son sustratos de varios sistemas enzimáticos que actúan en el metabolismo de múltiples medicamentos. Pueden comportarse como inductores y/o inhibidores de los mismos. La inducción producirá una disminución de las concentraciones del otro fármaco, pudiendo disminuir su eficacia. Mientras que la inhibición ocasionará un aumento de las concentraciones con mayor riesgo de toxicidad.

El sistema metabólico más importante es el citocromo P450 (CYP) y su principal isoenzima el CYP3A4. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y los inhibidores de la proteasa son tanto inhibidores como inductores del CYP. El ritonavir es un potente inhibidor de CYP 3A4 y 2D6, que metabolizan cerca del 70% de todos los fármacos que tienen metabolismo vía CYP450⁷⁶.

La afectación en la función hepática y renal, a menudo presente en los individuos con infección por el VIH, puede alterar el metabolismo y la eliminación de los fármacos y hay más riesgo de que aumente la toxicidad. Además, el consumo de alcohol, tabaco y fármacos psicoactivos empeoran la adherencia y aumenta el riesgo de interacciones⁵⁴.

En un estudio sobre polifarmacia realizado por Holtzman en una cohorte de individuos con infección por el VIH, se observó una gran proporción de pacientes mayores con prescripción de 5 o más tratamientos no-antirretrovirales. El 7% de los pacientes tenía al menos una combinación de fármacos antirretrovirales y no-antirretrovirales contraindicada y el 33% una combinación de moderado-alto riesgo de interacción. En las prescripciones contraindicadas frecuentemente estaba implicado el uso de inhibidores de la proteasa, estatinas (simvastatina y lovastatina) y benzodiazepinas⁷⁶. En otro estudio de polifarmacia con los datos del *Swiss HIV Cohort Study*, encontraron que en el 2% de los pacientes se había hecho una prescripción contraindicada, frecuentemente con uso de midazolam implicado. En el 59% se había hecho una prescripción que aunque no estaba contraindicada requería ajuste de dosis o monitorización estrecha para evitar interacciones⁷⁶.

Es importante crear regímenes de medicación simplificados, y evaluar el riesgo/beneficio de cada fármaco pautado. Hay muchas circunstancias en las que es inevitable prescribir fármacos con potencial riesgo de interacción, especialmente en pacientes con escasas opciones de tratamiento de la infección por el VIH o de las comorbilidades. Las interacciones no son siempre clínicamente significativas y los médicos prescriptores deben estar atentos a estas interacciones y monitorizar a los pacientes de forma estrecha o realizar ajustes de dosis.

2.4. Índice *Veterans Aging Cohort Study*

El *Veterans Aging Cohort Study* (VACS) puso de relevancia el impacto que tienen la carga de comorbilidad y el uso de fármacos en la población con infección por el VIH. Se trata de un estudio longitudinal prospectivo observacional sobre una cohorte de veteranos de guerra con infección por el VIH y no infectados con atención en centros médicos para veteranos en Estados Unidos⁷⁷.

Basándose en los resultados obtenidos en el estudio *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy* (SMART), donde se observó una considerable morbimortalidad debida a eventos no SIDA y su asociación con una alteración en la función inmune, se ideó un índice en el que se tuvieron en cuenta biomarcadores relacionados con la infección por el VIH y otros no relacionados directamente con la infección pero sí con la inmunodeficiencia y con un estado de inflamación crónica y daño orgánico,

estudiando la relación de estos factores con la mortalidad por cualquier causa. La primera población donde fue validado fue en la cohorte VACS⁷⁸.

Se emplearon marcadores conocidos de daño orgánico: daño hepático, renal, hematológico. Para la valoración hepática se utilizó el índice de fibrosis FIB 4, que se calcula usando la siguiente fórmula: $(\text{edad} \times \text{GOT (U/L)}) / (\text{plaquetas} \times 10^9 \times \sqrt{\text{GPT (U/L)}})$. Un valor menor de 1,45 excluye fibrosis. Un valor mayor de 3.25 se corresponde con fibrosis significativa (F3-F4)⁷⁹. Para la valoración del daño renal se usó el aclaramiento de creatinina. Se tuvo en cuenta la presencia de anemia y la hepatopatía crónica por coinfección con VHB o VHC. Además se tuvo en cuenta la edad y biomarcadores de la infección por el VIH como el recuento de linfocitos T CD4+ y la carga viral. Encontraron que los marcadores no relacionados con la infección por el VIH aportaban información independiente para estimar el riesgo de mortalidad por cualquier causa en esta población, demostrando así la capacidad de este índice como predictor de mortalidad⁷⁸.

Se probó su validez externa en la *North American AIDS Cohort Collaboration (NA-ACCORD)*, un estudio de colaboración entre Estados Unidos y Canadá sobre individuos con infección por el VIH demostrando su capacidad para predecir mortalidad entre individuos con la infección por el VIH residentes en Norteamérica⁸⁰. También se ha probado su validez externa en el *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC)*, un estudio internacional con la participación de 6 cohortes de individuos con infección por el VIH en ciudades de Norteamérica y de Europa⁸⁰.

El índice de VACS, se asocia con el riesgo de mortalidad por cualquier causa, con hospitalización y con empeoramiento de la situación funcional^{77,78,80,81}. Se ha propuesto como medida de fragilidad, al ser una medida del deterioro de los sistemas y de vulnerabilidad⁵³.

2.5 Estudio de la fragilidad en la población con infección por el VIH

Desde que la infección por el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica en la mayoría de los casos, la fragilidad ha crecido en importancia entre estos pacientes⁸². La activación del sistema inmune y la existencia de un estado de inflamación crónica se ven implicados en el deterioro de distintos sistemas fisiológicos, que persiste a

pesar de una adecuada supresión de la replicación viral. De forma progresiva, se produce en el organismo una pérdida de reserva funcional, de homeostasis y de capacidad para reaccionar ante agresiones externas, lo que ha hecho de la fragilidad un importante campo de estudio del estado de salud en esta población.

En los últimos años están aumentando los datos sobre fragilidad en individuos con infección por el VIH, observando un aumento de frecuencia respecto a población no infectada^{53,54,58} y un desarrollo precoz, adelantándose de 10 a 15 años respecto a la población general (65 años), al igual que ocurre con muchas condiciones asociadas al envejecimiento^{56,58}.

2.5.1 Relevancia de fragilidad en la población con infección por el VIH

Datos emergentes^{54,56,60,65,82} confirman que la fragilidad es una condición más frecuente en la población con infección por el VIH que en no infectados y que presentar criterios de fragilidad se asocia con eventos adversos de salud en el futuro como progresión de la enfermedad, desarrollo de comorbilidad o muerte⁵³.

Actualmente, una gran mayoría de la población con infección por el VIH ha alcanzado una adecuada recuperación inmune y supresión de la carga viral. El recuento de linfocitos T CD4+ o de la carga viral en sí mismos no van a ser adecuados marcadores de vulnerabilidad. La fragilidad, al ser un predictor de comorbilidad y de discapacidad, es una buena herramienta para identificar a aquellos individuos que se encuentran en situación de mayor riesgo, su estudio permite revelar déficits que pueden pasar desapercibidos en la práctica clínica habitual, por ejemplo, alteraciones de la marcha que son factor de riesgo para caídas y desarrollo de discapacidad. Al detectar estas alteraciones de forma precoz podremos actuar sobre ellas, permitiendo organizar los cuidados de estos pacientes y medir el impacto de la enfermedad y del tratamiento en el sistema de salud^{53,58}.

2.5.2 Estudios sobre fragilidad en población VIH

En la mayoría de los estudios en los que se ha investigado la fragilidad en la población con infección por el VIH, se ha utilizado el fenotipo creado por Fried⁸²⁻⁸⁸. Sin embargo, hasta el momento no se ha identificado cual es la manera más exacta para medir fragilidad en esta población, qué factores habría que tener en cuenta para identificar a individuos que están en situación de riesgo aumentado para presentar efectos adversos de salud.

En los estudios realizados se ha visto que existen factores de riesgo comunes para el desarrollo de fragilidad entre la población general y los individuos con infección por el VIH: menor nivel de estudios, peor situación económica, presencia de comorbilidades, malnutrición y obesidad central y elevación de niveles de marcadores de inflamación como IL-6, y dímero D^{82,86,87}. Pero también hay factores específicos de la infección como son la cifra de linfocitos T CD4+ y la carga viral de VIH^{86,87}.

2.5.2.1 *The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)*

Uno de los primeros estudios en los que se observó un desarrollo precoz de fragilidad entre la población infectada por el VIH fue el realizado por Desquilbet a partir de una cohorte de hombres que tienen sexo con hombres (HSM) con infección por VIH: *the Multicenter AIDS Cohort Study*. Se trata de un estudio diseñado para definir las características de la infección por el VIH en una población de HSM residentes en Estados Unidos con edad ≥ 18 años, comparados con un grupo control de HSM no infectados. La inclusión de pacientes se realizó en tres periodos 1984-1985, 1987-1991 y 2001-2003. El estudio de fragilidad se realizó en 2004, en un segundo tiempo, de forma que adaptaron el fenotipo de fragilidad de Fried a los datos que tenían disponibles. No se pudo realizar la valoración de la fuerza y la velocidad de la marcha se estimó según la dificultad que presentaban al recorrer distancias determinadas⁸².

El estudio de fragilidad se realizó en un subgrupo de personas incluidas en la cohorte MACS que en 1994 habían contestado las preguntas del cuestionario sobre la calidad de vida *The Self-administred Short Form (SF)-36 quality-of-life*. La prevalencia de fragilidad fue de un 13,9% en los individuos con infección por el VIH, frente a un 1,5% en no infectados, ajustando los datos para evitar que el uso de TARGA interfiriera los resultados⁸². En el grupo de personas con la infección por el VIH se demostró asociación de la fragilidad con la duración de la infección, con una cifra de linfocitos T CD4+ menor de 350, con una cifra de copias de RNA del virus mayor de 4,69log en sangre y con la presencia de eventos definitorios de SIDA⁸². En estudios llevados a cabo posteriormente en esta cohorte, demostraron que la cifra de linfocitos T CD4+, era un factor predictivo independiente para el desarrollo de fragilidad⁸³ y que la presencia de fragilidad era un marcador de mal pronóstico, asociado a la aparición eventos definitorios de SIDA y a mortalidad⁸⁴.

Recientemente, se han publicado resultados de este grupo. Se seleccionó una muestra de individuos incluidos en la cohorte MACS que hubieran tenido al menos una visita de estudio entre octubre de 2007 y septiembre de 2011. Se midió la fragilidad

aplicando los cinco criterios de fragilidad tal y como los definió Fried. En caso de haber tenido más de una visita se comparó si había cambios en los datos de fragilidad obtenidos en ambas. Se tuvo en cuenta la comorbilidad de los pacientes, observando una relación entre la fragilidad y la presencia de síntomas depresivos, coinfección por el virus de la hepatitis C, hábito tabáquico, historia de diabetes e insuficiencia renal⁸⁵. El factor más claramente asociado fue la presencia de síntomas depresivos con una OR de 2,94 (IC95%).

2.5.2.2 Women's Interagency HIV Study (WHIS)

La cohorte *Women's Interagency HIV Study*, diseñada para investigar la evolución de la infección por el VIH en mujeres residentes en distintas ciudades de Estados Unidos, también incluía un grupo control de mujeres no infectadas. Para el estudio de fragilidad se midieron los criterios que conforman el fenotipo de Fried⁸⁶.

La prevalencia de fragilidad en las mujeres no infectadas fue del 8%, siendo del 12% en aquellas mujeres con infección por el VIH con eventos definitorios de SIDA, y del 20% en mujeres con infección por el VIH con recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 100 cel/mL⁸⁶. En comparación con las no infectadas, las mujeres con cifras de linfocitos T CD4+ <100 cel/mL y con cociente bajo entre linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+, tenían una prevalencia 2.7 veces mayor⁸⁶.

2.5.2.3. The AIDS linked to the IntraVenous Experience (ALIVE)

Se evaluó la fragilidad en una cohorte de individuos con historia de haber consumido drogas por vía parenteral, individuos con infección por el VIH y no infectados, residentes en Estados Unidos y con una media de edad de 48 años. Para el estudio de fragilidad se usó el fenotipo creado por Fried, modificando el criterio correspondiente a la realización de actividad física, en el que los participantes comunicaban si tenían limitaciones físicas y el criterio correspondiente a la pérdida involuntaria de peso, medido como una pérdida de peso mayor o igual al 5% respecto a la visita anterior del estudio⁸⁷.

Encontraron una prevalencia de fragilidad del 12,4% en la población estudiada. La infección por el VIH se asociaba con un 66% más de probabilidad de presentar fragilidad. En un análisis más detallado, se demostró que tener un recuento de linfocitos T CD4+ <350 cel/mL junto con carga viral detectable se asociaba con la presencia de fragilidad de forma significativa⁸⁷.

2.5.2.4. *The Observational Study of the Consequences of the Protease Inhibitor Era (SCOPE)*

El *Observational Study of the Consequences of the Protease Inhibitor Era*⁸⁸ es un estudio observacional de adultos infectados por el VIH, de edad mayor o igual a 18 años, en varias situaciones clínicas: 1) carga viral <2000 copias sin tomar tratamiento antirretroviral, 2) carga viral indetectable con recuento de linfocitos T CD4+ menor de 350 en los últimos 12 meses tomando un régimen estable de tratamiento antirretroviral, 3) individuos pendientes de iniciar tratamiento antirretroviral, independientemente del recuento de linfocitos y de la carga viral, 4) individuos sin tratamiento antirretroviral por 10 años o más, con recuento de linfocitos T CD4+ mayor de 500, independientemente de la carga viral.

Dentro de esta cohorte se seleccionó un grupo de individuos de edad ≥ 50 años con carga viral indetectable y con buen cumplimiento terapéutico y se estudió en ellos síndromes geriátricos y los factores asociados⁸⁸. Además de valorar la presencia de fragilidad mediante los criterios de Fried, se evaluaron caídas, incontinencia urinaria, movilidad y funcionalidad, afectación de los órganos de los sentidos, deterioro cognitivo y depresión. La prevalencia de fragilidad fue del 9%. La presencia de estos síndromes geriátricos se vio asociada con un nadir bajo de linfocitos T CD4+ y con la multimorbilidad⁸⁸.

2.5.2.5. *Modena HIV Metabolic Clinic (MHMC)*

La cohorte de la MHMC⁸⁹ se creó para evaluar los cambios metabólicos que ocurren durante la evolución de la infección por el VIH. Uno de los proyectos llevados a cabo fue el desarrollo de un índice para medir fragilidad en la población con infección por el VIH, más cercano al modelo de acumulación de déficits creado por Rockwood para el estudio de fragilidad⁸⁹.

El modelo creado se compone de 37 variables relacionadas con déficits de salud, incluyendo signos y síntomas de enfermedades, medidas de laboratorio y datos aportados por los pacientes. En la primera visita las puntuaciones iban de 0,00 a 0,63, con una media de 0,31 +/- 10 y la mediana de 0,30. En visitas sucesivas se observó un aumento de puntuación con la edad, hasta un 1,8% por cada año de edad⁸⁹. Se observó que la definición de fragilidad mediante este modelo estaba asociada con un aumento en el desarrollo de comorbilidad y de mortalidad⁸⁹.

2.5.2.6. Otros

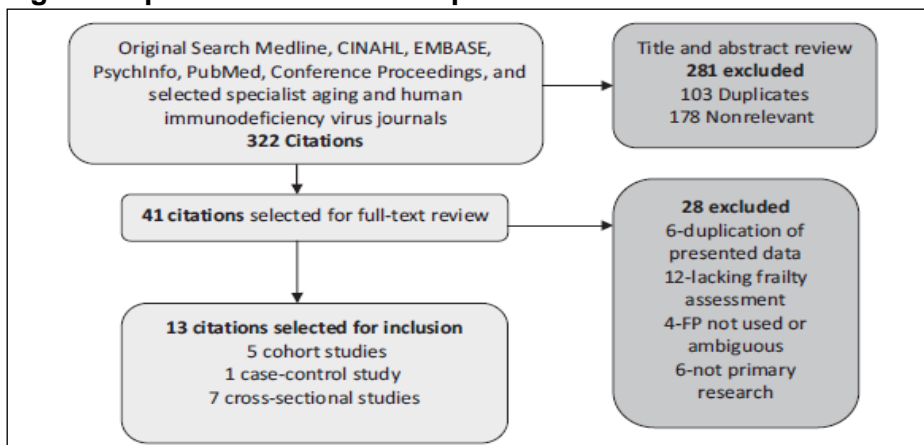
Önen y colaboradores realizaron un estudio transversal en el que se incluyeron individuos de edad mayor o igual a 18 años que estaban en seguimiento por tener infección por el VIH en Washington⁹⁰. Usaron los criterios de fragilidad de Fried para el estudio de fragilidad y valoraron también la presencia de comorbilidades, el estado cognitivo y de ánimo. Encontraron una prevalencia de fragilidad del 9% en la población estudiada, con una media de edad de 41 años⁹⁰.

Pathai y colaboradores llevaron a cabo un estudio en Sudáfrica en individuos mayores de 30 años (con una edad media de 41 años). Incluyeron individuos no infectados como grupo control. También utilizaron los criterios de Fried para el estudio de fragilidad. La prevalencia de fragilidad entre los individuos con infección por el VIH fue del 19,4% frente al un 13,3% en no infectados⁹¹.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de los estudios existentes sobre fragilidad en la población con infección por el VIH, con la intención de definir la prevalencia y los factores predictores de fragilidad⁹². Los criterios de selección fueron que la investigación hubiera sido realizada de forma directa y que la fragilidad se definiera según el fenotipo de Fried o adaptaciones de estos criterios. La selección se realizó por dos revisores de forma independiente. En el proceso inicial de búsqueda se encontraron 322 citas: 275 de bases de datos y 47 obtenidas de búsqueda bibliográfica, revistas y actas de congresos. De estas, 103 estaban duplicadas, 178 fueron excluidas tras la revisión del título o el resumen por alejarse del objetivo de la búsqueda y 41 se seleccionaron para la lectura del texto completo. De esta segunda selección, 6 se eliminaron por estar duplicadas, 12 por falta de evaluación de fragilidad y 4 porque la fragilidad no se había medido según los criterios de Fried, quedando finalmente 13 artículos, como se muestra en la Figura 16.

De los 13 estudios incluidos, cinco fueron estudios de cohortes, cuatro de ellos realizados en la cohorte MACS y uno fue un estudio tipo caso-control. 7 fueron transversales. Para valorar la calidad se usó la Newcastle-Ottawa Scale.

Figura I6: proceso de selección para la revisión sistemática.



Systematic Review of Prevalence and Predictors of Frailty in Individuals with Human Immunodeficiency Virus⁹².

Tabla I3: Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática⁹²

Autor, año, país	Población	Forma de medir fragilidad
Althoff, 2013, Estados Unidos	Cohorte MACS (HSH) (incluye grupo control)	Prospectivo Criterios de Fried modificados
Desquilbet, 2007, Estados Unidos	Cohorte MACS (HSH) (incluye grupo control)	Retrospectivo Fenotipo de Fried adaptado
Desquilbet, 2009, Estados Unidos	Cohorte MACS (HSH)	Retrospectivo Fenotipo de Fried adaptado
Desquilbet, 2011, Estados Unidos	Cohorte MACS (HSH)	Retrospectivo Fenotipo de Fried adaptado
Erlandson, 2012, Estados Unidos	Individuos VIH+ de 45 a 65	Prospectivo Criterios de Fried modificados
Greene, 2014, Estados Unidos	Individuos VIH+ de 50 años	Prospectivo Índice de Fried
Ianas, 2012, Estados Unidos	Muestra seleccionada de una población VIH+ ≥18 años	Prospectivo Criterios de Fried modificados
Önen, 2009, Estados Unidos	Muestra seleccionada de una población VIH+ ≥18 años	Prospectivo Criterios de Fried modificados
Pathai, 2013, Suráfrica	Población VIH+ >30 (incluye grupo control)	Prospectivo Criterios de Fried modificados
Piggott, 2013, Estados Unidos	Cohorte ALIVE (UDVP) (incluye grupo control)	Prospectivo Criterios de Fried modificados
Sandkovsky, 2013, Estados Unidos	Estudio piloto. Un grupo de 20-39 años, otro ≥50	Prospectivo Criterios de Fried modificados
Terzian, 2009, Estados Unidos	Cohorte WHIS (mujeres) (incluye grupo control)	Prospectivo Criterios de Fried modificados
Davila-De la Llavre, 2013, Méjico	Estudio comunitario, población VIH+ ≥50	Prospectivo Índice de Fried

Adaptado de: Systematic Review of Prevalence and Predictors of Frailty in Individuals with Human Immunodeficiency Virus⁹².

La prevalencia de fragilidad se midió de dos formas. Para los datos presentados sobre una única medición la prevalencia registrada varía de un 5% en el estudio de México a un 28,6% en la cohorte MACS. En los estudios realizados en la cohorte MACS, en los que se han llevado a cabo sucesivas valoraciones de fragilidad, se pudo calcular la prevalencia usando por una parte, el número total de individuos en el denominador, encontrándose en un rango desde 13,9% a 28,6% y por otra parte, usando las visitas totales por persona, disminuyendo la prevalencia a un rango de 5,4% a 12%.

Las sucesivas valoraciones llevadas a cabo a lo largo del tiempo en la cohorte MACS, permiten detectar la disminución en la prevalencia de fragilidad tras la introducción del TARGA. La prevalencia en términos de personas-visitas disminuyó desde 7.6% en 1994-1995 a 4.5% en 2000-2005. Sin embargo, en la última evaluación de la cohorte, realizada desde 2007 a 2011, incluyendo en este caso los criterios de Fried no modificados, la prevalencia es de 12% de las visitas y del 28.6% de los individuos.

La infección por el VIH es uno de los predictores de fragilidad encontrados. Cinco de los estudios valorados contaba con un grupo control, de forma que al comparar se observa una mayor prevalencia en el grupo con infección por el VIH, en el primer estudio realizado en la cohorte MACS se observó una prevalencia del 12% en individuos con infección y un 9% en no infectados. Posteriormente, en la cohorte ALIVE, la infección por el VIH tenía una OR de 1,66 (IC95% 1,24-2,21) y en el estudio realizado en Suráfrica una OR del 2,14 (IC95% 1,35-4,58).

La edad también se ha visto asociada con un aumento en la fragilidad en la población con infección por el VIH, al igual que ocurre en la población general. En la cohorte MACS un aumento de 10 años en la edad se asociaba con un aumento significativo en el aumento de fragilidad (OR 1,61, IC95% 1,21-2,15), lo que también se observa en el estudio surafricano.

La comorbilidad también se asocia con la presencia de fragilidad, principalmente, los trastornos psiquiátricos, el deterioro cognitivo, la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus y un índice de masa corporal bajo. Dentro de los trastornos psiquiátricos, el que más se asocia con fragilidad es la depresión. La coinfección con hepatitis C sólo se ha visto asociada en el estudio de lanas y sólo en aquellos de edad igual o mayor a 50 años.

En cuanto a factores socioeconómicos como son el nivel de estudios, la etnia y los ingresos, no se han visto consistentemente asociados con fragilidad en los diferentes estudios.

Los factores relacionados con la infección por el VIH asociados a fragilidad son el recuento de linfocitos T CD4+, la carga viral y la presencia de eventos definitorios de SIDA. El recuento de linfocitos T CD4+ es el factor más consistentemente asociado con fragilidad relacionado con la infección por el VIH. En la cohorte MACS un recuento de 100 tiene una OR de 2,80 (IC95% 1,97-3,98) y un recuento de 200 una OR de 1,98 (IC95% 1,57-2,50). Esta relación también se observa en el estudio de lanas con una prevalencia del 43,5% en aquellos con un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200.

La asociación de la carga viral con la fragilidad es algo menor, observándose asociación únicamente en los datos de la cohorte MACS antes del inicio del TARGA. Y la asociación de SIDA con fragilidad se ha observado sólo en el estudio de Erlandson.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Justificación

La población con infección por el VIH está envejeciendo gracias al aumento de la supervivencia conseguido tras la instauración del tratamiento antirretroviral de gran actividad⁴⁷, y al incremento en los nuevos diagnósticos en personas mayores de 50 años, que suponen el 20% del total de nuevos casos^{93,94}. Es decir, los pacientes con infección por el VIH están envejeciendo con la infección y/o adquiriéndola a edades avanzadas de la vida. Se estima que en el año 2020 más del 50% de las personas con infección por el VIH tendrán 50 años o más^{47,93}. Existen muchas similitudes entre el envejecimiento fisiológico y la acción que la infección por el VIH produce en el organismo a distintos niveles: cambios inmunológicos, aumento de la prevalencia de comorbilidades y fragilidad^{52,59,60,95}.

La fragilidad en la población general es un buen marcador para identificar a individuos en riesgo de presentar eventos adversos en salud. Antecede a la discapacidad y se puede prevenir, por lo que detectar pacientes frágiles supone detectar personas en riesgo de tener un peor estado de salud sobre el que poder actuar. En los últimos años varios estudios han demostrado que existe una asociación entre la infección por el VIH y la aparición precoz del fenotipo de fragilidad si bien los estudios realizados hasta el momento adolecen de limitaciones importantes:

- Proceden de estudios epidemiológicos no diseñados para estudiar fragilidad siendo sus objetivos principales: el estudio del comportamiento de la infección por el VIH en subgrupos poblacionales, el riesgo de fracturas por fragilidad ósea, o el riesgo de mortalidad^{78,80,96-98}.
- Son poblaciones que no representan a la totalidad de pacientes con infección por el VIH: hombres que tiene sexo con hombres⁸²⁻⁸⁵, mujeres⁸⁶, veteranos de guerra^{77,78,80,81}, usuarios de drogas vía parenteral⁸⁷.
- En general, utilizan un fenotipo de fragilidad adaptado pues se trata de estudios retrospectivos en los que alguno de los criterios de Fried no fue medido en su momento. No es por tanto el fenotipo de fragilidad de Fried sino un fenotipo adaptado, fenotipo-like⁸²⁻⁸⁷.

Por tanto el fenotipo de fragilidad específico en la población de individuos mayores con infección por el VIH está pendiente de definir. Definirlo permitiría detectar un grupo de pacientes sobre los que realizar una intervención precoz evitando potencialmente eventos adversos en salud.

Hipótesis

La población mayor con infección por el VIH es un grupo poblacional en riesgo de fragilidad a edades más tempranas que la población general⁹⁹, y por lo tanto pensamos que la prevalencia de fragilidad en la población de edad mayor o igual a 55 años con infección por el VIH es elevada.

Por las condiciones especiales de esta población, creemos que la prevalencia de los diferentes síndromes geriátricos debe ser igualmente elevada.

Objetivos

1. Objetivo principal: Conocer la prevalencia del síndrome de fragilidad definido según los criterios de fragilidad de Fried en la población con infección por VIH de edad mayor o igual a 55 años.
2. Objetivos secundarios:
 - a. Conocer las características funcionales, mentales, nutricionales y sociales de los pacientes con infección por VIH con edad mayor o igual a 55 años de una cohorte española a través de la Valoración Geriátrica Integral.
 - b. Analizar los factores funcionales, mentales, nutricionales, sociales y de la infección por el VIH que puedan estar asociados con fragilidad en este grupo poblacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio de cohortes transversal. Se ha llevado a cabo en dos hospitales universitarios de Madrid: el hospital Gregorio Marañón y el hospital Ramón y Cajal. Los criterios de inclusión fueron: infección por el VIH confirmada, edad igual o superior a 55 años en el momento de inclusión en la cohorte y tener un seguimiento regular en las consultas de Enfermedades Infecciosas de dichos hospitales. El único criterio de exclusión fue tener una discapacidad que afectara a los miembros inferiores y que limitara la marcha pero ningún paciente tuvo que ser excluido por este motivo. Los pacientes fueron incluidos consecutivamente entre junio de 2014 y junio de 2015. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de los dos hospitales. Todos los pacientes fueron informados y firmaron el consentimiento informado.

2. Proceso de recogida de datos

La recogida de datos se realizó mediante:

- revisión de la historia clínica de todos los pacientes para datos demográficos, comorbilidades, información relacionada con la infección por VIH y fármacos.
- entrevista personal y exploración física a cada paciente incluyendo una valoración geriátrica integral: funcional, mental, nutricional y social.

Se registraron valores analíticos básicos que se describen más adelante, en el apartado correspondiente, siendo válidas aquellas determinaciones realizadas 3 meses antes o después de la visita.

3. Descripción de las variables

3.1. Variables predictoras

3.1.1. Variables sociodemográficas

3.1.1.1. Edad

Todos los participantes en el estudio tenían una edad igual o superior a 55 años en el momento de la primera visita.

La mayoría de los estudios de fragilidad en la población general marcan los 65 años de edad como límite inferior en sus poblaciones de estudio^{5,36,40}. En la población con infección por el VIH donde se ha demostrado la aparición de condiciones relacionadas con la edad al menos 10 años antes que en individuos no infectados⁹⁹, la fragilidad aparecería a una edad igual o superior a 55 años, es decir, 10 años antes que en la población general, razón por la que se decidió incluir pacientes con edad de 55 años o mayor.

3.1.1.2. Sexo

3.1.1.3. Nivel educativo

Se describieron 4 categorías según el grado de formación adquirido por el paciente:

- Analfabeto: no saber leer ni escribir.
- Nivel básico de estudios: haber completado la enseñanza primaria.
- Bachillerato: haber terminado el bachillerato.
- Estudios universitarios: haber cursado estudios universitarios.

3.1.2. Estilo de vida

3.1.2.1. Hábito tabáquico

Definido como ser o no ser fumador activo en el momento de inclusión en el estudio, independientemente del número de cigarrillos/día consumidos y del tiempo durante el cual haya sido fumador.

3.1.2.2. Hábito enólico

Se categorizó como bebedor a aquel paciente con un consumo de riesgo definido como mayor o igual a 3 unidades de alcohol al día, en el momento de inclusión en el estudio, independientemente del tiempo durante el que haya tenido este tipo de consumo de alcohol.

Una unidad corresponde a 8-10 gramos de alcohol y es equivalente a una cerveza, un vaso de vino o 30 mililitros (mL) de alcohol destilado.

3.1.3. Variables relacionadas con la infección por el VIH

3.1.3.1. Fecha de diagnóstico

Fecha de confirmación de la infección por VIH (Western-blot positivo).

3.1.3.2. Edad de VIH

Edad del paciente en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH.

3.1.3.3. Práctica principal de riesgo para la infección por el VIH

Las prácticas de riesgo se categorizaron de la siguiente manera:

- Usuarios de drogas vía parenteral (UDVP).
- Relaciones heterosexuales.
- Relaciones homosexuales, incluyendo en este grupo las relaciones bisexuales.
- No disponible. El factor de riesgo no es conocido o reconocido por el paciente. También se ha incluido en este grupo un paciente cuyo factor de riesgo fue una transfusión sanguínea.

3.1.3.4. Estadio de la infección por el VIH más avanzado durante la evolución de la enfermedad

Utilizando la clasificación de la infección por VIH para adultos y adolescentes (mayores de 13 años) propuesta por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que entró en vigor en enero de 1993.

En la Tabla M1 se recoge esta clasificación. En las tablas M2 y M3 se definen primero las enfermedades no definitorias de SIDA pero relacionadas con la infección por el VIH que definen la categoría B (tabla M2) y a continuación las enfermedades definitorias de SIDA que definen la categoría C (tabla M3).

Tabla M1. Clasificación de la infección por el VIH propuesta por el CDC

Categorías según la cifra de Linfocitos T CD4+ (cel/ μ L)	Categorías clínicas		
1. >500 (>29%)	A1	B1	C1
2. 200-499 (14-28%)	A2	B2	C2
3. <199 (<14%)	A3	B3	C3

Categoría A: Infección primaria, infección crónica asintomática, linfadenopatía generalizada persistente. Categoría B: Pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no definitorias de SIDA, pero relacionadas con la infección por VIH. Categoría C: Enfermedades definitorias de SIDA según clasificación del CDC de 1993.

Tabla M2. Enfermedades no definitorias de SIDA pero relacionadas con la infección por el VIH (Categoría B)

Angiomatosis bacilar
Candidiasis oral
Candidiasis vulvovaginal persistente, o mala respuesta al tratamiento
Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma in situ
Fiebre ($\geq 38,5$) y diarrea de más de 1 mes de evolución
Leucoplasia oral vellosa
Herpes zoster (2 episodios o 1 que afecte a más de 1 dermatoma)
Púrpura trombocitopénica idiopática
Listeriosis
Enfermedad inflamatoria pélvica
Neuropatía periférica

Tabla M3. Enfermedades definitorias de SIDA.

Candidiasis esofágica	Linfoma inmunoblástico
Carcinoma de cérvix invasivo	Linfoma cerebral primario
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	Toxoplasmosis cerebral
Criptococosis extrapulmonar	Tuberculosis pulmonar
Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes	Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
Infección por el virus del herpes simple*	Infección por otras micobacterias**
Retinitis por citomegalovirus (CMV)	Neumonía recurrente
Enfermedad visceral por CMV	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> diferentes de <i>S. tify</i>	Infección por <i>M. avium-intracellulare</i> o <i>M. kansasii</i> **
Histoplasmosis diseminada***	Coccidioidomicosis diseminada***
Encefalopatía por VIH	Isosporidiasis crónica (> 1 mes)
Sarcoma de Kaposi	Síndrome de wasting

*Causante de una úlcera mucocutánea de > 1 mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración. ** Diseminada o extrapulmonar. ***En una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares.

3.1.3.5. Nadir de linfocitos T CD4+

El recuento más bajo de linfocitos T CD4+ registrado durante la evolución de la infección desde el momento del diagnóstico hasta el momento actual expresado como células/mililitro (cel/mL).

3.1.3.6. Acme de carga viral

La cifra más alta de copias de ácido ribonucleico (ARN) de VIH detectada desde el momento en el que fue confirmada la infección y fue posible su determinación en el laboratorio expresada como logaritmo copias/mL.

3.1.3.7. Linfocitos T CD4 actuales (con TAR)

El recuento actual de linfocitos T CD4+ expresado como células/mL, tomando como válidos datos obtenidos 3 meses antes o después de la visita.

3.1.3.8. Carga viral actual

El número de copias/mL de ARN de VIH expresado como logaritmo, siendo válidos los análisis de carga viral realizados 3 meses antes o después de la visita.

3.1.3.9. Cociente de linfocitos T CD4+/CD8+

Cálculo del cociente de la cifra de linfocitos T CD4+ entre la cifra de linfocitos T CD8+ en una determinación realizada 3 meses antes o después de la visita.

3.1.3.10. Fecha de inicio de TARGA

Años que lleva el paciente en tratamiento antirretroviral de gran actividad (combinación de 3 fármacos).

3.1.4. Fármacos

3.1.4.1. Número total de fármacos

Se consideró polifarmacia la toma de 6 o más fármacos diferentes⁷⁶.

3.1.4.2. Consumo de psicofármacos

Se registró si el paciente consumía fármacos antidepresivos, neurolépticos, benzodiazepinas o hipnóticos.

3.1.5. Comorbilidad

Se ha registrado la comorbilidad de dos maneras: mediante datos aportados por el paciente o recogidos de la historia clínica sobre procesos crónicos que se mantenían en el momento actual o enfermedades pasadas. Y también mediante el uso de la escala de comorbilidad *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric* (CIRS-G)¹⁰⁰ con el fin de cuantificar los problemas médicos, como se describe a continuación.

3.1.5.1. Procesos reportados por los pacientes y/o recogidos de la historia clínica:

Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, presencia o no de valvulopatía, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hipertensión pulmonar, hiperplasia benigna de próstata, enfermedad neoplásica

actual (en el momento de la valoración o dentro de los últimos 5 años) o pasada (si ha ocurrido hace más de 5 años), linfoma, hepatopatía, patología osteoarticular, patología psiquiátrica, insuficiencia renal crónica, ictus.

3.1.5.2. Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G)¹⁰⁰.

Se trata de una escala que cuantifica los problemas médicos actuales o pasados. Cada una de las patologías se engloba dentro de una categoría según el aparato implicado y se le otorga una puntuación según la gravedad de 0 (sin problema) a 4 (problema extremadamente severo que requiere de atención médica inmediata o insuficiencia orgánica terminal, o severa alteración en la función)¹⁰⁰. El modelo se incluye en el Anexo I.

La puntuación final se divide en 5 apartados:

- Número de categorías: número total de categorías de las que se recogen en las que se ha obtenido una puntuación de 1 o mayor.
- Puntuación total: total de puntos obtenido, incluyendo aquellas categorías en las que la puntuación se ha obtenido de dos o más patologías.
- Índice de severidad: definido como el cociente entre la puntuación total entre el número de categorías con puntuación mayor o igual a 1.
- Número de categorías con puntuación 3: las categorías en las que la puntuación haya sido 3.
- Número de categorías con puntuación 4: el número de categorías en las que la puntuación haya sido 4.

3.1.5.3. Índice de VACS

El índice de VACS se basa en la asociación tanto de marcadores relacionados con la infección por el VIH, como de marcadores de afectación orgánica asociados con inmunodeficiencia e inflamación crónica. Incorpora los siguientes datos: edad, recuento de linfocitos CD4+, carga viral, hemoglobina, filtrado glomerular, cálculo de FIB-4 y presencia de serología positiva para el VHC. Dependiendo de cada valor se asigna una puntuación. La puntuación total obtenida estima el riesgo de mortalidad por cualquier causa⁷⁸. El FIB-4, que es uno de los datos necesarios para el índice de VACS, es un medidor de fibrosis hepática⁷⁹. Para su cálculo se usa la siguiente fórmula: $(\text{edad} \times \text{GOT (U/L)}) / (\text{plaquetas} (10^9 \times \sqrt{\text{GPT (U/L)})})$. Un valor menor de 1,45

excluye fibrosis. Un valor mayor de 3,25 se corresponde con fibrosis significativa (F3-F4).

La puntuación que se otorga a cada uno de los parámetros para el cálculo del índice de VACS se adjunta en el anexo I, figura 2. Es posible obtenerlo mediante la calculadora disponible en la web: <http://vacs.med.yale.edu>, que también nos dará el riesgo de mortalidad a 5 años.

3.1.5.4. Coinfección por otros virus

- Virus de la hepatitis B (VHB): detección del Antígeno de superficie marcador de infección por VHB activa (HBsAg).
- Virus de la hepatitis C (VHC): detección de anticuerpos contra el VHC.
- Citomegalovirus (CMV): serología positiva para citomegalovirus.

3.1.6. Variables relacionadas con la salud ósea

3.1.6.1 Índice de FRAX

La herramienta FRAX[®] ha sido desarrollada por la OMS para evaluar el riesgo de fractura en pacientes entre 50-90 años de edad. Se basa en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral. Los algoritmos de FRAX[®] calculan la probabilidad de fractura a 10 años, proporcionando la probabilidad de fractura de cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes a 10 años (fractura clínica vertebral, antebrazo, cadera u hombro)¹⁰¹ considerándose un riesgo alto de cualquier fractura osteoporótica si éste es > al 20% y riesgo alto de fractura de cadera en los próximos 10 años si el riesgo es > al 3%.

Es posible calcularlo mediante una herramienta desarrollada por la Universidad de Sheffield disponible en el siguiente enlace: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>.

Los factores que se tienen en cuenta para su cálculo se exponen a continuación.

3.1.6.2. Antecedentes de fracturas osteoporóticas:

Antecedente de fracturas por fragilidad de cadera, vértebras, extremidad proximal del húmero y extremidad distal del radio (Colles).

3.1.6.3. Antecedentes familiares de fractura de cadera:

Si el padre o la madre del paciente habían sufrido o no fractura de cadera.

3.1.6.4. Menopausia precoz:

Menopausia a una edad menor de 45 años.

3.1.6.5. Consumo de glucocorticoides:

Tratamiento con glucocorticoides en el momento actual o haberlos tomado durante más de tres meses a una dosis de 5mg de prednisolona al día o más (o dosis equivalente de otros corticosteroides).

3.1.6.6. Osteoporosis secundaria:

Si entre los antecedentes personales del paciente se registraba alguna de las siguientes causas de osteoporosis secundaria: Diabetes mellitus tipo I, artritis reumatoide, osteogénesis imperfecta del adulto, hipogonadismo o menopausia prematura (<45 años), malnutrición o malabsorción crónicas, enfermedad hepática crónica, o hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo.

3.1.6.7. Densidad Mineral Ósea:

Medición de la densidad mineral ósea en cuello femoral y columna lumbar mediante densitometría ósea. Esta técnica determina la densidad ósea a esos niveles mediante la absorciometría de rayos X de doble energía.

La densitometría ósea aporta los siguientes datos:

- Contenido mineral óseo expresado en gramos.
- Densidad mineral ósea (DMO) expresada en gramos por centímetro cuadrado.
- T-Score: número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo.
- Z-Score: número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la densidad mineral ósea en la población de la misma edad y sexo.

Se usa el valor del T-Score como referencia para el diagnóstico de osteoporosis¹⁰²:

1. Normal: DMO entre +1 y -1 desviaciones estándar (DE) del promedio de población adulta joven.
2. Osteopenia: DMO entre -1 y -2.5 DE del promedio de población adulta joven.
3. Osteoporosis: DMO bajo -2.5 DE del promedio de población adulta joven.
4. Osteoporosis grave: DMO bajo 2.5 DE del promedio de población adulta joven y una o más fracturas osteoporóticas.

3.1.6.8. Fármacos relacionados con el metabolismo óseo

Se registró si el paciente estaba en tratamiento con suplementos de calcio y/o vitamina D y si tomaban fármacos específicos para el tratamiento de la osteoporosis como bifosfonatos u osteoformadores.

3.2. Variables de evaluación

3.2.1. Fragilidad

La fragilidad se ha definido según los criterios de Fried⁵. Los pacientes fueron considerados frágiles cuando tenían al menos tres de los cinco criterios, pre-frágiles si tenían 1 o 2 criterios y robustos cuando no cumplían criterios de fragilidad⁵. Se definen a continuación cada uno de los criterios de fragilidad:

3.2.1.1. Nivel de actividad física medido como consumo de kilocalorías por semana:

Basado en la versión corta del cuestionario *Minnesota Leisure Time Activity*, en el que se pregunta sobre la realización de actividades que suponen un esfuerzo moderado: caminar, cortar el césped, realizar labores de jardinería, trotar, montar en bicicleta, bailar, practicar aeróbic, jugar al golf, jugar al tenis, nadar⁵.

El cálculo de kilocalorías (Kcal) consumidas por semana se realiza mediante un algoritmo estandarizado y se estratifica por sexo. Se consideran frágiles aquellos individuos con un consumo de Kcal por semana menor del 20%, lo que supone un consumo menor a 383 Kcal/semana en hombres y menor a 270 Kcal/semana en mujeres⁸ lo que equivale a realizar menos o igual de la actividad física recomendada: para varones 2 horas y 30 minutos y para mujeres 2 horas. En nuestro estudio realizamos la pregunta:

¿Realiza el paciente semanalmente menos o igual de la actividad física recomendada?

- Hombres: 2 horas y 30 minutos
- Mujeres: 2 horas

Una respuesta afirmativa es un criterio de fragilidad (realizar menos o igual de la actividad física recomendada).

3.2.1.2. Baja energía y resistencia

De acuerdo a los criterios de Fried se evaluó mediante autovaloración del agotamiento basado en dos preguntas de la escala *Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)*^{5,103}.

En la última semana:

- ¿Cuántos días ha sentido que todo lo que hacía era un esfuerzo?
SI: ocasionalmente (3-4 días) o la mayor parte del tiempo (5-7 días) / NO
- ¿Cuántas veces no ha tenido ganas de hacer nada?
SI: ocasionalmente (3-4 días) o la mayor parte del tiempo (5-7 días) / NO

Si la respuesta a las dos preguntas es afirmativa se considera un criterio de fragilidad. Se cuenta un punto tanto si es ocasionalmente como si es la mayor parte del tiempo.

3.2.1.3. Pérdida de peso no intencionada

De acuerdo con los criterios de Fried se realizó la siguiente pregunta:

En el último año, ¿ha perdido más de 4,5 kilogramos (10 libras en el cuestionario original) de forma involuntaria (sin hacer dieta ni ejercicio)?

Una respuesta afirmativa es un criterio de fragilidad⁵.

Si tenemos datos del peso del año anterior, se calcularía la diferencia. Una pérdida de peso de al menos el 5% del peso previo de forma involuntaria, se considera un criterio de fragilidad⁵.

3.2.1.4. Debilidad

Medición de la fuerza prensora de la mano dominante mediante uso del “dinamómetro Jamar”. El valor obtenido se ajusta por género e índice de masa corporal (IMC) para

determinar a los individuos frágiles. A continuación se describen los valores que se consideran criterio de fragilidad:

3. Varones:

- IMC <24: fuerza \leq 29 Kg
- IMC 24,1-28: fuerza \leq 30 Kg
- IMC >28: fuerza \leq 32 Kg

4. Mujeres:

- IMC \leq 23: fuerza \leq 17 Kg
- IMC 23,1-26: fuerza \leq 17,3 Kg
- IMC 26,1-29: fuerza \leq 18 Kg

3.2.1.5. Lentitud

Medida como el tiempo que tarda el individuo en recorrer 15 pies, correspondiente a una distancia de 4,6 metros. Se ajusta por género y altura en centímetros (cm). A continuación se describen los valores que se consideran criterio de fragilidad:

3. Varones

- Altura <173cm: \geq 7 segundos
- Altura >173cm: \geq 6 segundos

4. Mujeres

- Altura <159cm: \geq 7 segundos
- Altura >159cm: \geq 6 segundos

3.2.2. Situación funcional

La situación funcional del paciente se valoró mediante escalas de valoración funcional que aportan información sobre la situación basal funcional del paciente con información obtenida del propio paciente y mediante la exploración funcional realizada en el momento de la visita.

Todas las escalas se recogen en el Anexo.

3.2.2.1. *Functional Ambulation Classification (FAC)*¹⁰⁴:

Es una herramienta de valoración de la capacidad de deambulación. Consta de 6 categorías ordenadas, que oscilan desde el 0 (marcha nula o con ayuda de dos

personas) al 5 (es capaz de salvar escaleras). También se ha tenido en cuenta la necesidad de usar alguna ayuda técnica.

3.2.2.2. Índice de Barthel (IB)¹⁰⁵:

Este índice consta de diez parámetros que miden las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). Valora la capacidad de una persona para realizar de forma dependiente o independiente diez actividades básicas de la vida diaria (ABVD): comer, movilizaciones, realizar el aseo personal, ir al retrete, subir y bajar escaleras y mantener el control de esfínteres. Su puntuación varía entre 0 (completamente dependiente) y 100 (completamente independiente). Cada una de las actividades evaluadas consta de entre 2 y 4 categorías de respuesta, con intervalos de 5 puntos de diferencia en función del tiempo empleado y la necesidad de ayuda para llevarla a cabo. Los puntos de corte más frecuentemente empleados son 60 (dependencia leve-moderada) y 40 (dependencia moderada-grave).

3.2.2.3. *Short-Form Late-Life Function and Disability Instruments (SF-LLFDI)*¹⁰⁶:

Es una escala para medir la percepción personal de dificultad para la realización de diversas actividades. La SF-LLFDI es una versión abreviada del Late-Life Function and Disability Instruments (LLFDI). Está compuesta por tres subescalas, una de función y dos de discapacidad.

- Subescala de función. Consta de 15 preguntas sobre actividades cotidianas que se le formulan a cada individuo. Cada una puntúa desde 5 (no le cuesta nada) a 1 (no puede realizarlo). El rango oscila entre 75 (no existe limitación funcional) hasta 15 (máxima limitación funcional).
- Subescalas de discapacidad. Constan de 8 preguntas que se repiten, una evalúa la frecuencia con el sujeto realiza esa actividad, la otra la dificultad que le supone.
 - Frecuencia: la puntuación de cada pregunta va desde 5 (muy a menudo) a 1 (nunca).
 - Dificultad: el rango de puntuación va de 5 (no le cuesta nada) a 1 (no puede hacerlo).

En cada una de ellas la puntuación máxima es de 40 (ninguna discapacidad) y la mínima de 8 (gran discapacidad).

La puntuación total de la SF-LLFDI oscila entre 31 como peor funcionalidad posible y 155 como la mejor posible.

3.2.2.4. Short Physical Performance Battery (SPPB)¹⁰⁷:

La escala SPPB es una batería compuesta por tres pruebas de observación directa para valorar el equilibrio, la velocidad de la marcha y la fuerza en miembros inferiores.

1. Equilibrio, se divide en 3 pruebas consecutivas:
 - En la primera, el paciente debe permanecer con los pies juntos 10 segundos. Si lo consigue obtiene un punto.
 - En la segunda, el paciente debe permanecer en posición de semi-tandem durante 10 segundos. Si lo consigue obtiene otro punto.
 - La última consiste en permanecer en posición de tándem durante 10 segundos. Si lo consigue suma 2 puntos más.

La puntuación total que se puede obtener al superar los 3 pasos es de 4 puntos.

2. Velocidad de la marcha

La velocidad de la marcha se mide en metros/segundo en un recorrido de 4 metros:

- < 4,82 segundos: 4 puntos.
- 4,82 – 6,20 segundos: 3 puntos.
- 6,21 – 8,70 segundos: 2 puntos.
- > 8,70 segundos: 1 punto.
- Si no es capaz de realizarlo: 0 puntos.

3. Fuerza en miembros inferiores

- El paciente debe levantarse de la silla estando sentado sin apoyarse con los brazos. Si no es capaz la puntuación es 0. Si es capaz debe repetirlo 5 veces. La puntuación obtenida varía según el tiempo que tarda en realizarlo:
 - Menos de 11,19 segundos: 4 puntos.
 - De 11,20 a 13,69 segundos: 3 puntos.
 - De 13,70 a 16,69 segundos: 2 puntos.
 - Más de 16,70 segundos: 1 punto.
 - Si no es capaz de completar las 5 veces o tarda más de 60 segundos la puntuación es de 0.

La puntuación total del SPPB varía de 0 a 12. El punto de corte de 9 define la presencia de cierto grado de deterioro funcional. Cambios de 1 punto son estadística y clínicamente significativos para predecir deterioro funcional¹⁰⁸.

3.2.3. Situación mental

3.2.3.1 Situación cognitiva

La valoración cognitiva se realizó mediante el *Mini-Mental State Examination* (MMSE)¹⁰⁹ y el test del reloj²¹.

3.2.3.1.1. MMSE¹⁰⁹

Consta de 30 ítems agrupados en 7 secciones:

- 1) Orientación temporal: se compone de 5 preguntas sobre la fecha, el día, el mes, la estación y el año. Cada una puntúa 0 (error) o 1 (acierto). La puntuación será de 0 a 5.
- 2) Orientación espacial: preguntas referentes al sitio en el que tiene lugar la exploración, la planta, la ciudad, la provincia y la nación. Se puntúa de la misma forma.
- 3) Fijación: evalúa la capacidad para retener a muy corto plazo 3 palabras no relacionadas, y el grado de alerta y atención. Se considera válido el primer intento de repetirlas. El orden de las respuestas no se puntúa. Si no responde correctamente al primer intento se repiten aunque no puntúe.
- 4) Concentración: una de las dos opciones: Restar desde 100 de 7 en 7 o bien deletrear la palabra "MUNDO" al revés. Se puntúa 1 por cada respuesta correcta hasta un máximo de 5 puntos.
- 5) Memoria: se pide al paciente que recuerde las 3 palabras aprendidas en la sección de fijación. Se obtiene un punto por cada palabra, sin tener en cuenta el orden.
- 6) Lenguaje:
 - a) Nominación: capacidad para reconocer y nombrar 2 objetos comunes: un bolígrafo y un reloj que se muestran. Cada respuesta correcta puntúa con un punto.
 - b) Repetición: capacidad para repetir una frase: "ni sí, ni no, ni peros". Si repite la frase de forma clara se puntúa con 1 punto.

- c) Comprensión: evalúa la capacidad para atender, comprender y ejecutar una tarea en 3 pasos: “coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa”. La puntuación máxima es de 3 puntos.
- d) Lectura: capacidad para leer y comprender una frase sencilla: “cierre los ojos” que se presenta en una hoja. Se acepta como respuesta correcta (1 punto) si la persona cierra los ojos.
- 7) Praxia visuoespacial
- a) Lectura: capacidad para escribir una frase coherente. La puntuación será de 1 si la frase es comprensible y contiene sujeto, verbo y predicado. Se deben ignorar los posibles errores ortográficos y gramaticales.
- b) Dibujo: copiar 2 pentágonos entrelazados. Se puntuará con un 1 cuando el dibujo realizado presente 2 figuras de 5 lados cada una, entrelazándose para formar una figura de 4 lados.

La puntuación total es de 30. La puntuación que corresponde a deterioro cognitivo varía según los años de escolarización:

- Para individuos analfabetos una puntuación menor de 18.
- Para individuos que no han completado estudios primarios una puntuación por debajo de 21.
- Para individuos que han completado estudios primarios o más una puntuación menor de 24.

3.2.3.1.2. El test del reloj²¹:

Valora también la situación cognitiva y se realiza de la siguiente manera: se le pide al paciente que dibuje un círculo en un papel blanco, imaginando que es un reloj y tiene que poner los 12 números y colocar las manecillas marcando las once y 10.

Puntúa de la siguiente manera:

- Número 12 situado arriba: 3 puntos.
- Escribir los 12 números: 2 puntos.
- Dibujar dos agujas 2 puntos.
- Dibujar la hora correcta 2 puntos.

La puntuación varía de 0 a 9. De 0 a 3 se corresponde con un deterioro cognitivo severo. De 4 a 6 deterioro cognitivo moderado. De 7 a 9 cognición normal.

3.2.3.2. Estado afectivo

La valoración afectiva se realizó mediante un método de despistaje de depresión: el test de Yesavage abreviado o *Short-Geriatric Depression Scale (S-GDS)*¹¹⁰. Consta de 15 preguntas sobre el estado de ánimo. El paciente tiene que escoger la respuesta más adecuada sobre cómo se ha sentido en las últimas 2 semanas. SI/NO

Una puntuación de 0 a 4 se considera normal. Una puntuación entre 5 y 9 indica presencia de síntomas de depresivos. La puntuación mayor a 9 sugiere depresión establecida. El diagnóstico debe ser confirmado evaluando los criterios DSM-V de los diferentes trastornos depresivos.

3.2.4. Valoración Nutricional

La valoración de la situación nutricional se realizó mediante la escala *Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)*¹¹¹ y mediante el registro de medidas antropométricas.

3.2.4.1. Medidas antropométricas

- Peso actual medido en kilogramos
- Altura actual medida en centímetros
- Perímetro abdominal medido en centímetros
- Cálculo de índice de masa corporal: peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado: medido en kg/m².
- Pérdida de peso en el último año no intencionada mayor a 4,5 kg o al 5% de su peso habitual.

3.2.4.2. Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)¹¹¹:

Se trata de una escala para valorar el riesgo de malnutrición, consta de los siguientes apartados:

- 1) ¿Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?
- 2) Pérdida de peso reciente (<3 meses).
- 3) Movilidad
- 4) ¿Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?

- 5) Problemas neuropsicológicos
- 6) Índice de masa corporal.

El valor total varía de 0 a 14 puntos.

- Una puntuación entre 0 a 7 se corresponde con una situación de malnutrición.
- De 8 a 11 existe riesgo de malnutrición.
- De 12 a 14 puntos el estado nutricional es normal.

3.2.5. Valoración de la situación social

Se realizó mediante la escala socio-familiar de Gijón abreviada y modificada¹¹², que se divide en tres secciones:

1. Situación familiar: con quien vive el paciente.
2. Relaciones y contactos sociales: con quien se relaciona y si sale de casa.
3. Apoyos red social: si necesita algún tipo de apoyo social y si lo recibe.

Cada uno de los apartados puntúa de 1 a 5, con una puntuación máxima de 15 y mínima de 3.

- Una puntuación menor o igual a 7 puntos indica buen apoyo social.
- Una puntuación de 8 a 9 constituye una situación intermedia.
- Una puntuación mayor o igual a 10 corresponde a deterioro social severo con alto riesgo de institucionalización.

3.3. Valores analíticos

Se realizó una analítica básica a todos los pacientes con hemograma (serie roja, leucocitos y plaquetas) y bioquímica incluyendo iones, perfil renal, perfil hepático y niveles de glucosa en ayunas. Además se realizaron determinaciones de metabolismo óseo: calcio (corregido), fósforo, niveles de 25 hidroxivitamina D (vitamina D3) y paratohormona (PTH), así como perfil lipídico y perfil nutricional.

4. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, las características de los participantes se han presentado como frecuencias (porcentajes) para variables categóricas, medias (intervalo de confianza) para variables continuas distribuidas de forma normal, y medianas (rango intercuartílico) para variables continuas con distribución no normal.

Las variables continuas fueron comparadas usando test de variables independientes. El test de Mann-Whitney fue usado para aquellas variables con distribución no normal o cuando el tamaño de la muestra fue pequeño. La asociación entre variables cualitativas fue medida usando el test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando los grupos fueron muy pequeños.

Se llevó a cabo un análisis mediante regresión multivariante de Cox para determinar las variables predictoras independientes de fragilidad, con aquellas variables que se habían visto relacionadas con fragilidad en el análisis univariante realizado previamente.

RESULTADOS

1. Características basales y relacionadas con la infección por VIH.

Se incluyeron en el estudio un total de 117 pacientes con infección por el VIH de edad igual o superior a 55 años. En la Tabla R1.a se describen los datos sociodemográficos.

Tabla R1.a. Características basales

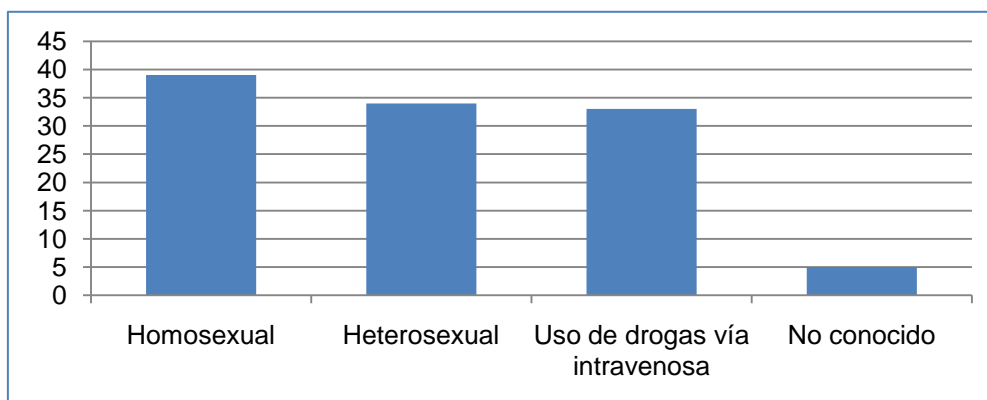
Número de pacientes	117
Sexo: hombres/mujeres (% hombres)	94/23 (80,3)
Media de edad (IC) años	61,4 (54-81)
Media de edad al diagnóstico (IC) años	43,8 (25-76)
Nivel educativo n (%)	
• Analfabeto	0
• Educación primaria	41 (35,0)
• Bachillerato	49 (41,9)
• Estudios universitarios	27 (23,1)

El 80,3% de los individuos incluidos eran hombres. La edad media en el momento de inclusión en la cohorte fue de 61,4 años siendo la edad media al diagnóstico de infección por el VIH 43,8 años.

En cuanto al nivel de estudios, 1 de cada cuatro había cursado estudios universitarios, y el 35% habían finalizado únicamente estudios primarios.

El grupo de riesgo más frecuente para la adquisición de la infección por el VIH fue el de las relaciones sexuales sin protección (65,7%) siendo las más frecuentes las relaciones homosexuales. En la Figura R1 se exponen estos datos.

Figura R1. Prácticas de riesgo para adquirir la infección



Respecto a la situación clínica e inmunoviológica basal de los pacientes, que se describe en la Tabla R1.b, cabe destacar el bajo nadir de linfocitos T CD4+ y que en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH un 62,4% de los pacientes presentaba una infección oportunista. En el momento de inclusión en el estudio todos los pacientes estaban en tratamiento antirretroviral y todos los pacientes menos uno presentaban cifras indetectables de carga viral del VIH. Se trata de una mujer con pobre adherencia al tratamiento y que no resultó ser frágil.

Tabla R1.b Situación clínica e inmunoviológica

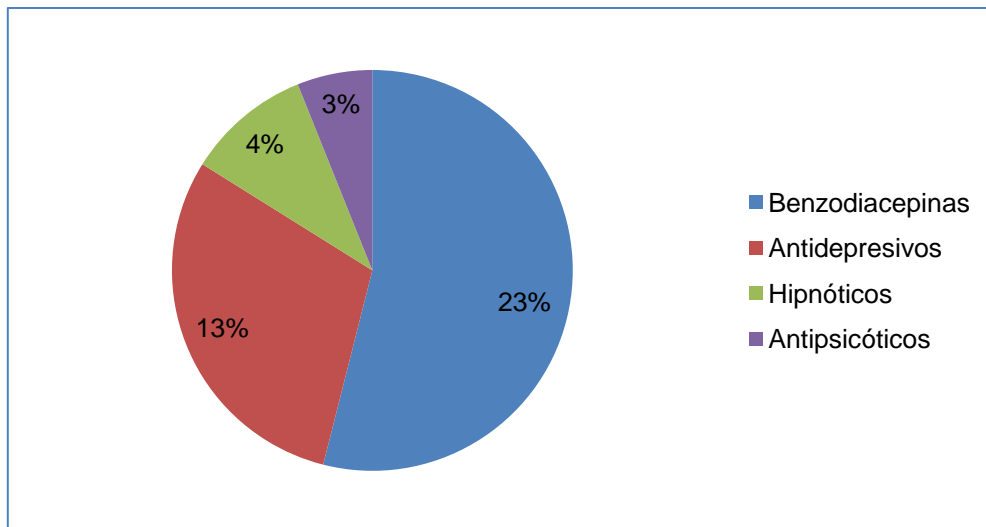
IO ^a al diagnóstico de la infección n (%)	73/115 (62,4)
Estadio CDC^b n (%)	
• A	42 (36,5)
• B	18 (15,4)
• C	55 (46,5)
Nadir células CD4+/μL Mediana (RIQ)	156 (2-672)
Carga viral basal log/mL Mediana (RIQ)	4,8 (0,00-49)
Recuento actual de linfocitos T CD4+ cel/μL, mediana (RIQ)	638 (144-1871)
Recuento actual de carga viral de VIH log copias/mL, mediana (RIQ)	<37 (<37-<37)
Cociente actual de linfocitos CD4/CD8, mediana (RIQ)	0,79 (0,00-3,62)

a: IO: infección oportunista. b: CDC: Centers for Disease Control and Prevention

2. Fármacos

A continuación se exponen los datos correspondientes al uso de medicamentos, incluidos los fármacos antirretrovirales. La media de fármacos por paciente fue de 5,52 (1-16). Cerca de la mitad de los pacientes, 55 (46,9%) cumplían criterios de polifarmacia tomando 6 o más fármacos distintos y 17 (14,7%) pacientes tomaban 9 o más fármacos diferentes. En la Figura R2 se expone el consumo de psicofármacos.

Figura R2. Psicofármacos



3. Comorbilidad

En la Tabla R3.a se describen las comorbilidades registradas mediante datos aportados por los pacientes o recogidos en la historia clínica. Las más frecuentes fueron la enfermedad hepática crónica (37,6%) y el hábito tabáquico (37,6%).

Se observó una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre la población estudiada. Casi un tercio de los pacientes presentaron dislipemia e hipertensión arterial (29,1% y 28,2% respectivamente). La siguiente en frecuencia fue la *Diabetes mellitus* tipo 2 que afectaba al 18,8% de los pacientes incluidos.

De los pacientes estudiados 12 (10,3%) habían presentado enfermedad oncológica en el pasado (al menos 5 años antes del momento de la inclusión) y 3 (2,6%) en el momento de inclusión o en un periodo de tiempo menor de 5 años al momento de la inclusión en la cohorte.

En cuanto a los trastornos psiquiátricos, 12 (10,3%) pacientes presentaban o habían presentado en algún momento, síntomas depresivos y 3 (2,6%) tenían alguna enfermedad psiquiátrica de otra categoría, por ejemplo trastorno bipolar.

Se han incluido en este apartado los resultados correspondientes al cálculo del índice de VACs y el riesgo de mortalidad por cualquier causa a 10 años según los datos obtenidos de su cálculo. La puntuación media obtenida fue de 30 puntos. El riesgo de

mortalidad a 10 años por cualquier causa calculado mediante el índice de VACs fue 14,1% de media.

Tabla R3.a Comorbilidad

Hábitos tóxicos n (%)	
Hábito tabáquico actual	44 (37,6)
Alcohol (3 unidades o más/día)	4 (3,4)
Enfermedad cardiovascular n (%)	
Hipertensión	33 (28,2)
Enfermedad coronaria	11 (9,4)
Fibrilación auricular	5 (4,3)
Valvulopatía	4 (3,4)
Ictus	1 (0,9)
Enfermedad respiratoria n (%)	
EPOC ^a	10 (8,5)
Asma	3 (2,6)
Hipertensión pulmonar	3 (2,6)
Enfermedad endocrinológica n (%)	
Dislipemia	34 (29,1)
Diabetes mellitus tipo 2	22 (18,8)
Hepatopatía crónica n ^o (%)	
Coinfección VHC ^b	46 (40,0)
Coinfección VHB ^c	3 (2,5)
Patología osteoarticular n ^o (%)	
Hipertrofia benigna de próstata n ^o (%)	11 (9,4)
Enfermedad renal crónica n ^o (%)	
	8 (6,8)
Enfermedad oncológica n ^o (%)	
Neoplasia en el pasado (>5 años)	12 (10,3)
Neoplasia actual (<5 años)	3 (2,6)
Linfoma	3 (2,6)
Depresión n ^o (%)	
	12 (10,3)
Otra patología psiquiátrica n ^o (%)	
	3 (2,6)
Índice de VACs	
Índice de VACs puntuación media (IC)	30,01 (0-103)
Riesgo de mortalidad a 10 años media (IC)	14,1% (1,8-74)

Puntuación en la escala CIRS-G	3,70 (0-8)
Número total de categorías media (IC)	6,07 (0-20)
Puntuación total media (IC)	1,60 (0-3,3)
Severidad media (IC)	29
Número de categorías en nivel 3	0
Número de categorías en nivel 4	

^aEPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ^bVHC: coinfección por el virus de la hepatitis C, detección de anticuerpos anti-VHC. ^cVHB: coinfección por el virus de la hepatitis B, detección del Antígeno HBs. ^dVACS: Veterans Aging Cohort Study.

La media de puntuación total en la *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric* fue de 6,07, siendo el índice de severidad medio de 1,6. Ninguno de los pacientes presentaba ninguna patología categorizada como grado 4 de severidad.

4. Salud ósea

Se describe en este apartado todo lo relacionado con la salud ósea: factores de riesgo, riesgo estimado de fracturas por fragilidad y consumo de fármacos relacionados con el metabolismo óseo. En la Tabla R4.a se presentan los datos de frecuencia de los factores de riesgo de fracturas por fragilidad que se han utilizado para el cálculo del riesgo estimado de fracturas a 10 años a través del índice de FRAX[®] cuyos resultados se exponen en la Tabla R4.b.

Otros datos que se han tenido en cuenta para evaluar la salud ósea han sido la determinación de niveles de calcio y vitamina D. Un 5% de los individuos estudiados presentaba niveles de vitamina D correspondientes a hipovitaminosis severa y uno de cada 3 (31,6%) presentaba niveles subóptimos como se puede ver en la Figura R4.

También se han recogido datos relacionados con la toma de suplementos de calcio, vitamina D o de ambos asociados así como la toma de fármacos específicos para la osteoporosis ya sean antirresortivos u osteoformadores. El 39,3% de los pacientes estaban en tratamiento con suplementos de calcio y/o vitamina D y tan solo un 4,3% estaban en tratamiento con fármacos específicos para la osteoporosis.

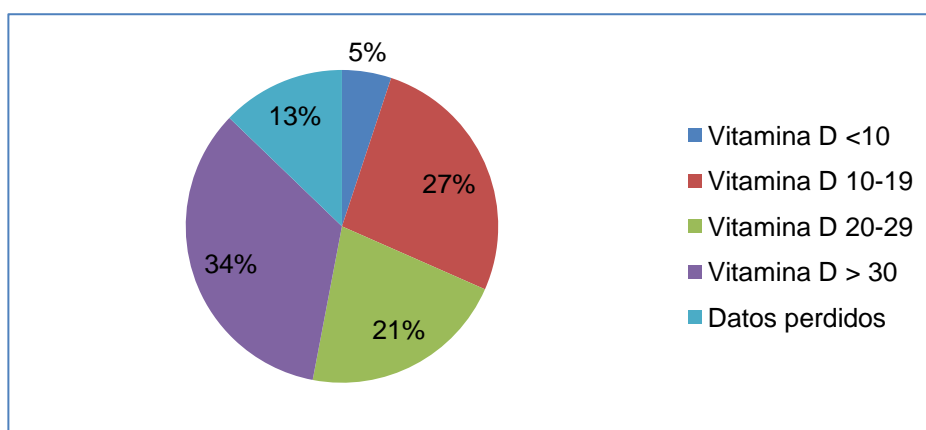
Tabla R4.a Factores de riesgo de fracturas por fragilidad

Hábito tabáquico actual n (%)	44 (37,6)
Alcohol (3 unidades o más/día) n (%)	4 (3,4)
Fracturas osteoporóticas previas n (%)	6 (5,1)
Padres con fractura de cadera n (%)	19 (16,2)
Menopausia precoz n (%)	19/23 (82,6)
IMC n (%)	
• IMC <25	65 (55,6)
• IMC 25-29	36 (30,8)
• IMC >29	16 (13,7)
DMO en cabeza femoral por densitometría n (%)	
• Normal	19/58 (32,7)
• Osteopenia	25/58 (43,1)
• Osteoporosis	14/58 (24,1)
• Paciente sin densitometría	59 (50,4)

Tabla R4.b Riesgo estimado de fracturas por fragilidad mediante el índice de FRAX®

Riesgo de fractura OP mayor media (IC)	4,8 (1,2-23)
• Riesgo de fractura OP mayor <10%	105 (89,7)
• Riesgo de fractura OP mayor 10-20%	11 (9,4)
• Riesgo de fractura OP mayor >20%	1 (0,9)
Riesgo de fractura de cadera media (IC)	1,5 (0,1-11)
• Riesgo de fractura de cadera >3%	19 (16,2)

Figura R4. Niveles de vitamina D



5. Situación Funcional

Cabe destacar que ninguno de los pacientes incluidos en el estudio tenía dificultad para la deambulaci3n, siendo todos ellos independientes para la marcha en llano y escaleras (FAC 5) as3 como aut3nomos para la realizaci3n de todas las actividades b3sicas de la vida diaria (ABVD) obteniendo todos ellos la m3xima puntuaci3n (100) en el 3ndice de Barthel.

La situaci3n funcional de los pacientes se midi3 mediante la medici3n de la velocidad de la marcha, y las escalas SF-LLFDI y SPPB. La media de velocidad de la marcha fue de 1,1 metros por segundo. Pr3cticamente 1 de cada 3 (29,3%) era capaz de recorrer 1-1,2 metros por segundo y 1 de cada 5, el 21%, ten3a una velocidad de la marcha menor al valor de referencia de 0,8 metros por segundo. Los resultados detallados se expresan en la Tabla R5.

Para las escalas de funcionalidad, la puntuaci3n media obtenida fue de 131,76 en la escala de funcionalidad *Short-form late-life function and disability instrument function subscale*, siendo en la *Short Physical Performance Battery* de 9,14 (4-12). M3s de la mitad de los pacientes (56,3%) tuvieron una puntuaci3n menor o igual a 9 en la SPPB, como se muestra en la Tabla R5, lo que significa que tienen deterioro funcional y est3n en riesgo de presentar discapacidad.

Tabla R5. Situación funcional

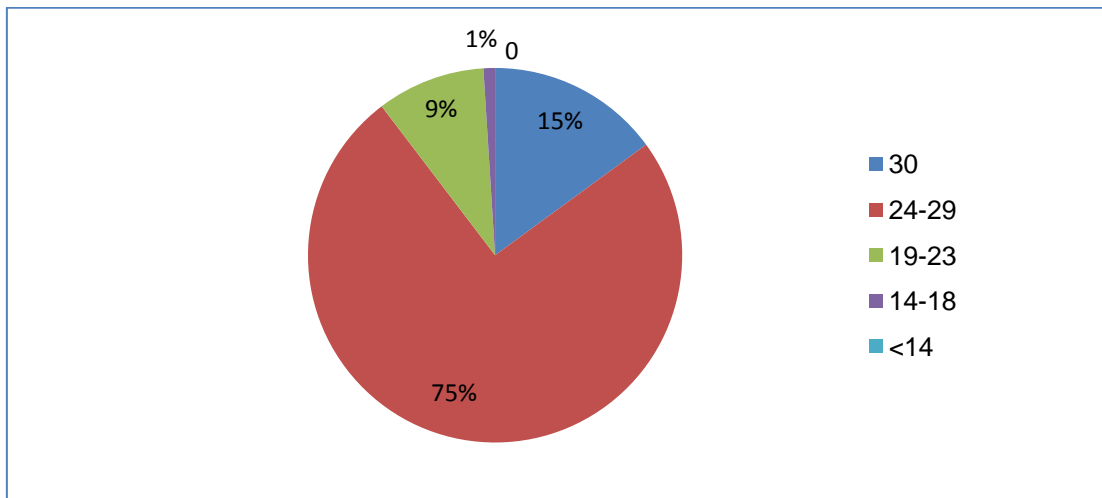
Velocidad de la marcha en m/s media(IC)	1,1 (0,48-2,5)
Velocidad de la marcha n (%)	
<0,4 m/s	0
0,4 - <0,6 m/s	6 (5,3)
0,6 - <0,8 m/s	18 (15,7)
0,8 - <1,0 m/s	18 (15,7)
1,0 - <1,2 m/s	34 (29,3)
1,2 - <1,4 m/s	16 (14,0)
≥ 1,4 m/s	24 (17,6)
Puntuación total SF-LLFDI media (IC)	131,76 (79-154)
Puntuación en la escala de función media (IC)	65,5 (44-75)
Puntuación en la escala de discapacidad media (IC)	
• Subescala de frecuencia	30,85 (15-40)
• Subescala de limitación	35,52 (19-40)
Puntuación total SPPB media (IC)	9,14 (4-12)
SPPB n (%)	
≤3	0
4-7	21 (17,9)
8-9	45 (38,4)
>9	51 (43,7)

6. Situación Mental

6.1. Valoración cognitiva

La valoración de la situación cognitiva se realizó mediante el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y el test del reloj. La mayoría de los pacientes (74,4%) obtuvieron una puntuación comprendida entre 24 y 29 en el MMSE, como se muestra en la Figura 6.a. Un 10,25% de los pacientes obtuvieron una puntuación por debajo de 24, lo que implica cierto grado de deterioro cognitivo. En el test del reloj la puntuación media fue de 8,62.

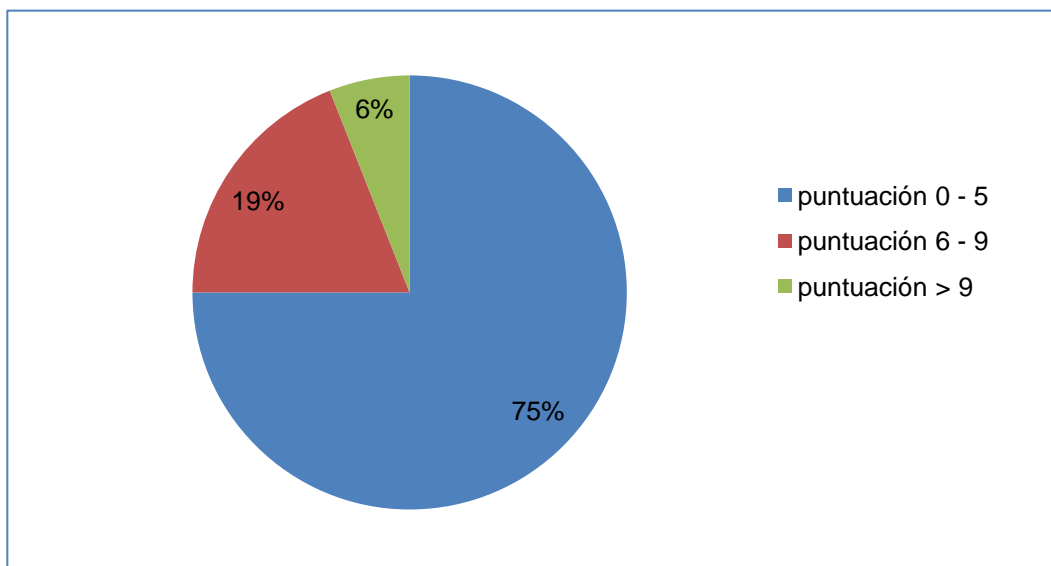
Figura R6.a MMSE



6.2. Valoración del estado de ánimo

Para la valoración del estado de ánimo se empleó la escala Short Form *Geriatric Depression Scale* de Yesavage. La puntuación media fue de 3,38 (0-13). Hasta un 25% de los individuos tuvo una puntuación mayor o igual a 6 lo que indica presencia de síntomas de depresión. Los resultados se muestran en la Figura 6.b.

Figura R6.b. GDS-SF



7. Valoración nutricional

La valoración del estado nutricional de los pacientes se realizó mediante la medición del IMC y mediante el *Mini Nutritional Assessment Short Form* (MNA-SF). Los resultados registrados del IMC se expresan en la Figura R7.a, y los correspondientes a la MNA-SF en la Figura R7.b. La puntuación media obtenida en la MNA-SF fue de 12,38. Uno de cada cuatro pacientes obtuvieron una puntuación menor o igual a 11, lo que indica riesgo de malnutrición.

Figura R7.a. IMC

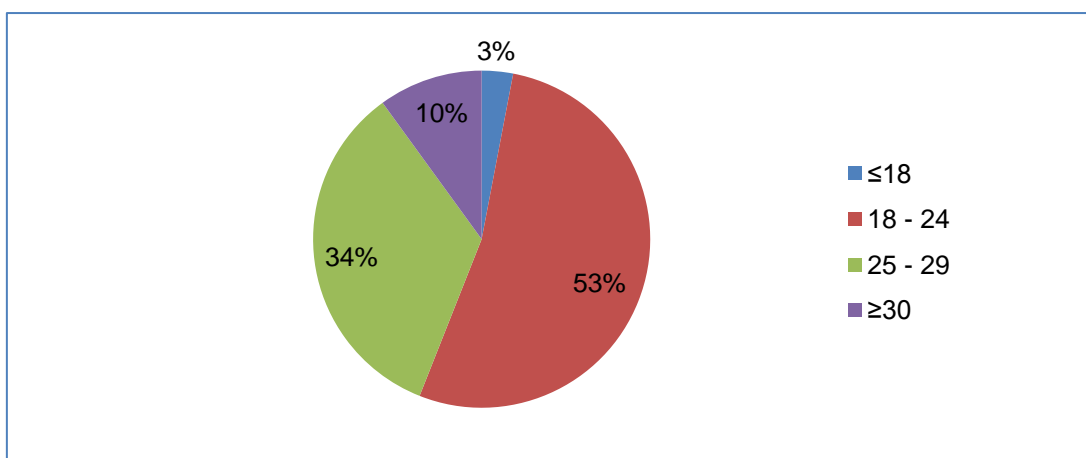
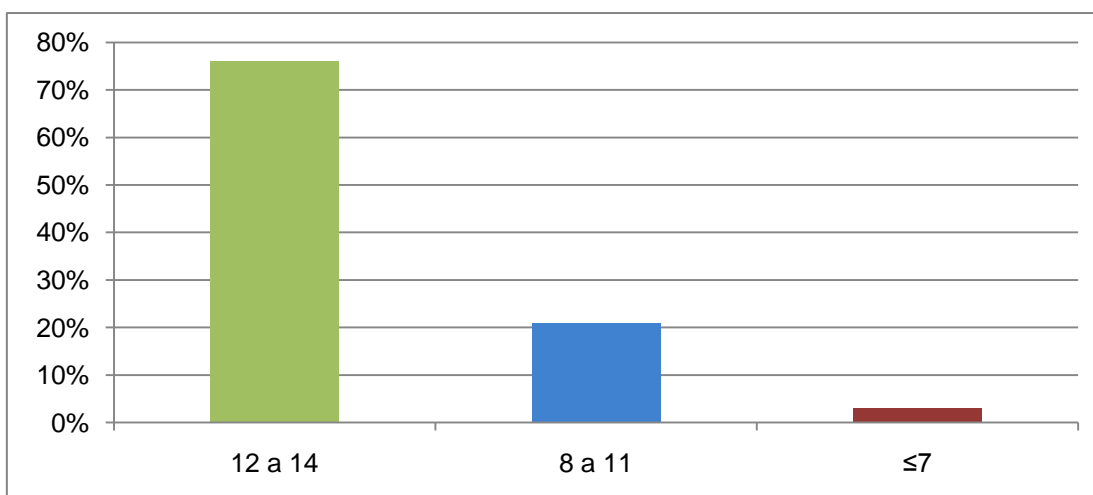


Figura R7.b. MNA-SF



8. Valoración de la situación social

Desde el punto de vista de la situación social, valorada mediante la escala de Gijón, tan sólo dos pacientes (1,7%) se encontraban en situación de riesgo social alto. 5 (4,3%) de los pacientes en una situación intermedia y la mayoría, 110 (94%) no estaban en situación de riesgo social.

9. Fragilidad

En la Figura R9 se recogen los resultados de la medición de fragilidad según el índice de Fried. La prevalencia de fragilidad en nuestro estudio fue del 15,4%, y de prefragilidad del 52,1%. Tan sólo 1 de cada 3 era considerado robusto según el índice de Fried.

El criterio de fragilidad encontrado con más frecuencia en esta población fue la debilidad. En un 31,7% de los pacientes la fuerza de prensión de la mano estaba por debajo de lo establecido para su índice de masa corporal. El criterio de fragilidad que encontramos con menos frecuencia fue la pérdida de peso involuntaria (4,5kg de peso o 5% del previo) en el último año. La frecuencia de cada uno de los criterios de fragilidad se expresa en la Figura R9.b.

Figura R9.a. Prevalencia de fragilidad según el índice de Fried

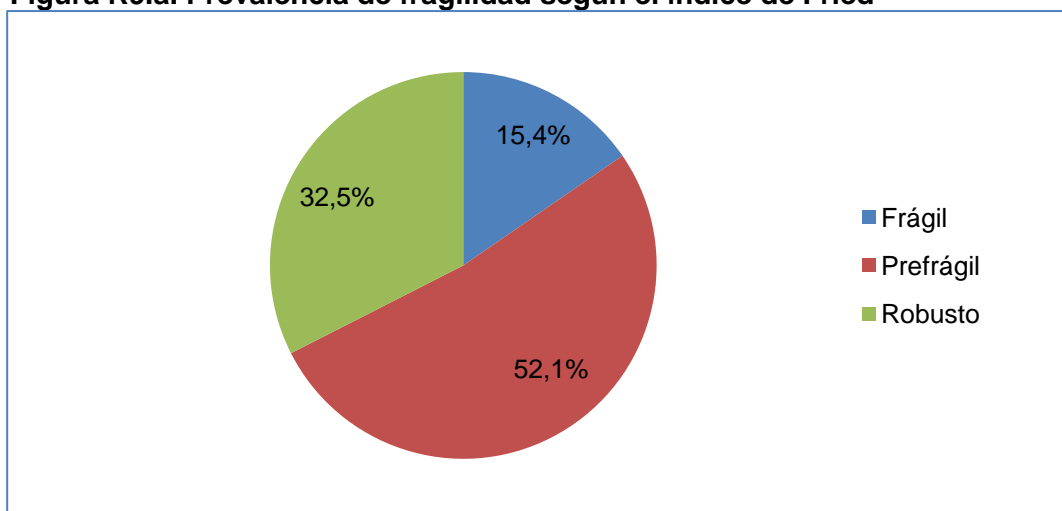
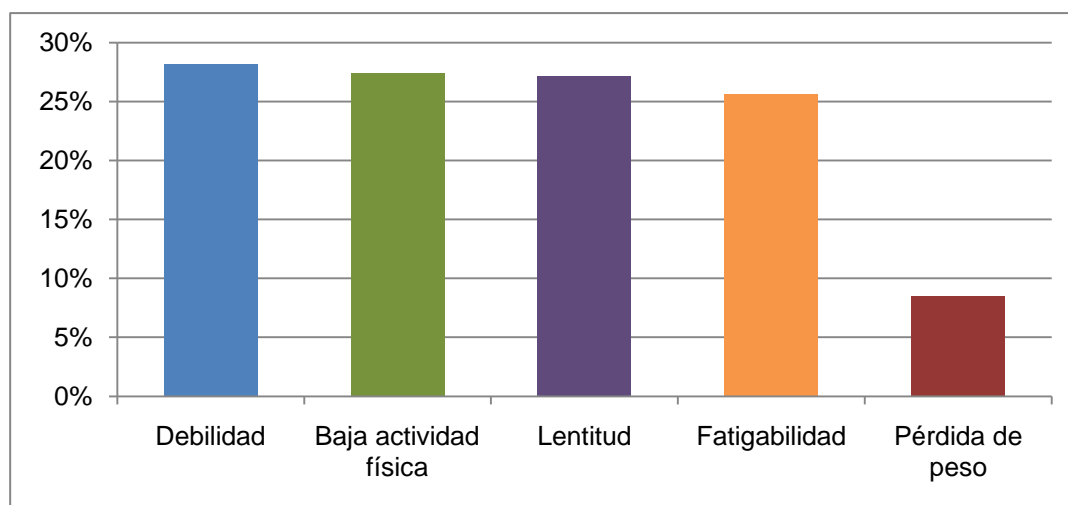


Figura R9.b. Criterios de fragilidad según el índice de Fried



Además del estudio de la prevalencia de fragilidad en esta población y la distribución por frecuencia de los criterios de fragilidad, se ha realizado un análisis univariante y multivariante de los factores que se asocian con la presencia de fragilidad.

En el análisis univariante se encontró asociación de la fragilidad con una puntuación en el MMSE en el rango de 19 a 23 ($p=0,05$), con una puntuación en el test de Yesavage al menos de 6 puntos ($p=0,002$), con hepatopatía crónica ($p=0,03$) y con niveles bajos de albúmina en sangre ($p=0,004$) y asociación inversa con el cociente bajo de linfocitos T CD4+/CD8+ ($p=0,03$). En la Tabla R9 se describen los factores asociados a fragilidad.

No se encontró asociación con otros factores estudiados: género, educación, prácticas de riesgo para adquirir la infección, edad al diagnóstico, duración de la infección, nadir y recuento actual de linfocitos T CD4+, niveles máximos de copias de RNA del virus en plasma, estadio B o C según la clasificación del CDC, exposición a fármacos en monoterapia o biterapia en los años 1980-1990, situación social, consumo perjudicial de alcohol, uso de benzodiazepinas, polifarmacia, presencia de comorbilidad específica (dislipemia, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad osteoarticular, enfermedad neoplásica pasada o actual, cardiopatía isquémica, valvulopatía, fibrilación auricular, ictus, hipertrofia benigna prostática, EPOC, asma, hipertensión pulmonar, enfermedad renal crónica, enfermedad psiquiátrica), severidad de comorbilidad según la escala CIRS-G, puntuación en el índice de VACS y en el FIB-4, y niveles de vitamina D.

Tabla R9. Factores asociados con fragilidad en el análisis univariante y multivariante

Factor	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Puntuación <6 en GDS	5,26 (1,83-15,1)	0,002	9,20 (2,17-39,05)	0,003
Puntuación 19-23 en el MMSE	3,75 (0,97-14,4)	0,05	3,39 (0,48-23,85)	0,21
Cociente CD4/CD8	0,24 (0,06-0,9)	0,03	0,11 (0,02-0,61)	0,01
Albúmina (gr/dL)	0,15 (0,04-0,54)	0,04	0,19 (0,03-1,00)	0,051
Hepatopatía crónica	3,14 (1,11-8,85)	0,03	2,80 (0,73-10,74)	0,1

En el análisis multivariante se encontró que una puntuación ≥ 6 en la SF-GDS multiplicaba por 9 el riesgo de ser frágil (OR [95%CI], 9,20 [2,17– 39,05]) y que el cociente CD4/CD8 alto es un factor protector frente a fragilidad (OR [95%CI], 0,11 [0,02- 0,61]).

DISCUSIÓN

Este estudio se ha desarrollado para medir la prevalencia de fragilidad y para evaluar funcional, mental y nutricionalmente a una población con infección por el VIH de edad igual o mayor a 55 años. Hemos encontrado una alta prevalencia de fragilidad (15,2%) y un alto riesgo de presentar síndromes geriátricos en este grupo poblacional.

1. Características basales

Tener una edad igual o superior a 55 años fue criterio de inclusión en el estudio. El motivo de elegir la edad de 55 años se fundamenta en el envejecimiento prematuro que ocurre en las personas con infección por VIH, observando en ellas la aparición precoz de comorbilidades asociadas al envejecimiento que se presentan con 10 años de antelación con respecto a la población general⁴⁴. Por lo tanto, podríamos afirmar que un paciente de 55 años con infección por el VIH es biológicamente comparable a un individuo de 65 años no infectado, siendo ésta la edad adoptada en la mayoría de los estudios de fragilidad en la población general como límite inferior en sus poblaciones de estudio^{5,28,31}.

La edad media en nuestro estudio fue de 61 años, siendo la edad media al diagnóstico de la infección de 44 años, de forma que una gran parte de los individuos habían contraído la infección por el VIH al menos 17 años antes del momento de inclusión. La mayoría de los pacientes incluidos partían de una situación clínica inicial de inmunosupresión, con un 62,4% de individuos que habían presentado una infección oportunista al diagnóstico y un 46% que habían estado clasificados como estadio C de la enfermedad, lo que concuerda con la mayoría de los trabajos publicados, en los que la situación de inmunosupresión al diagnóstico, es más grave en la población diagnosticada a una edad mayor¹¹³⁻¹¹⁵.

A pesar de estos datos, la situación inmunoviológica de los pacientes – todos ellos en tratamiento antirretroviral - en el momento de inclusión en el estudio demuestra una buena respuesta al tratamiento con una cifra media de linfocitos T CD4+ de 638 cel/mL y una carga viral indetectable en un 99,1% de los pacientes incluidos. La recuperación inmune, sin embargo, no es completa al ser la mediana del cociente entre linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+ menor de 1 (0,79), lo que demuestra que a pesar de una adecuada recuperación virológica con supresión de las copias de RNA del VIH circulantes, la función del sistema inmune no se restablece por completo, situación que se ha descrito también en estudios anteriores^{113,116-118}.

2. Polifarmacia

El consumo medio de fármacos por paciente en nuestro estudio fue de 5,52 y cerca del 50% de los pacientes cumplían criterios de polifarmacia con 6 o más fármacos prescritos. Esta prevalencia de polifarmacia concuerda con lo publicado previamente^{54,119,120}. En el estudio de Holtzman⁷⁶ realizado en una cohorte de individuos con infección por el VIH, un 74% de pacientes de edad igual o superior a 50 años tenía prescritos 5 o más fármacos, incluyendo tratamiento antirretroviral. En este grupo etario la mediana del número de fármacos consumidos a diario fue de 7 (rango intercuantílico 4-10)⁷⁶. La polifarmacia se asocia con peor adherencia al tratamiento, interacciones y reacciones adversas a medicamentos, y a largo plazo en la población mayor se relaciona con mayor riesgo de caídas, fracturas por fragilidad, hospitalización y demencia^{54,76,120}.

3. Comorbilidad

La comorbilidad en la población con infección por el VIH se ha estudiado ampliamente en la cohorte VACS (*Veterans Aging Cohort Study*)⁷⁷, siendo una adecuada población de referencia con la que podemos comparar los datos obtenidos.

3.1. Hepatopatía

En nuestra población de estudio la enfermedad concomitante más frecuente fue la enfermedad hepática crónica (37,6%). Uno de los estudios sobre comorbilidad en la cohorte VACS realizado por Goulet y colaboradores¹²¹ mostraba datos de prevalencia de enfermedad hepática del 17% en el grupo de población de 50 a 59 años y del 7% en aquellos de edad igual o superior a 60 años, considerando enfermedad hepática como estadio final de hepatopatía, cirrosis descompensada y coinfección con virus de la hepatitis B y/o C. En nuestro caso se consideró la hepatopatía crónica establecida en cualquiera de los estadios, considerado la coinfección por los virus de hepatitis en diferente apartado.

En la muestra de individuos estudiada, el 40% presentaba coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC). Esta condición es muy frecuente, debido a que comparten vías de transmisión. En la cohorte VACS la prevalencia de coinfección por el VHC fue del 18%¹²², algo menos de la mitad que en nuestro estudio, lo que podría estar influido por

la diferencia de prevalencia global en ambas poblaciones de origen. Estados Unidos se encuentra en una zona de baja prevalencia, con un 1,3% (IC 95% 1,1-1,6) de la población infectada por el VHC, mientras que España se encuentra en una zona con una prevalencia del 2,4% (IC 95% 2,2-2,7)¹²³.

3.2. Factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular

Presentan gran relevancia en nuestra población de estudio los factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, hipertensión arterial y *diabetes mellitus*, con datos de prevalencia del 29,1%, 28,2% y 18,8% respectivamente. Comparado con los datos de la cohorte VACS, los datos fueron similares⁶². La dislipemia, desglosada en elevación de colesterol LDL e hipertrigliceridemia, tuvo una prevalencia del 11,2 y 22,7%, la hipertensión arterial del 32,5% y la diabetes mellitus del 19,5%.

Una de las condiciones más frecuentes entre la población con infección por el VIH es la enfermedad cardiovascular^{51,56,99}. En nuestro estudio los datos de prevalencia fueron de 9,4% para enfermedad coronaria, y un 0,9% para ictus. Se tuvieron en cuenta datos correspondientes a fibrilación auricular (4,3%) y afectación valvular (3,4%). El estudio sobre comorbilidad en la cohorte VACS al que nos hemos referido anteriormente¹²¹ arrojó datos de prevalencia de enfermedad vascular del 11%, incluyendo enfermedad coronaria, ictus, y enfermedad vascular periférica.

3.4. Neoplasia

En nuestro estudio, un 10% de los pacientes incluidos habían presentado enfermedad oncológica en el pasado (al menos 5 años antes del momento de la inclusión) y cerca de un 3% la presentaban en el momento de inclusión o en un periodo de tiempo menor a 5 años en el momento de inclusión en la cohorte.

En la mayoría de los estudios que tienen en cuenta la comorbilidad en la población con infección por el VIH una carga importante es debida a la enfermedad neoplásica^{52,60,124}. Las neoplasias definitorias de SIDA (carcinoma de cérvix invasivo, linfoma no-Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central y sarcoma de Kaposi) han disminuido de forma importante en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad^{124,125}. Sin embargo, en el caso de las neoplasias no definitorias de SIDA, esta disminución no ha sido tan evidente, persistiendo un aumento de la prevalencia respecto a la población general¹²⁵. En especial aquellos en los que en su patogénesis se encuentra implicada una infección crónica como son el cáncer de canal

anal, el carcinoma vaginal, el linfoma de Hodgkin, y el hepatocarcinoma. Pero también otros sin relación con infecciones en su patogénesis: cáncer de pulmón, melanoma, carcinoma de orofaringe, leucemia, adenocarcinoma gástrico, cáncer de testículo, renal y sarcomas^{124,125}. Esto es debido a un aumento de factores de riesgo en esta población, como son el consumo de tabaco y alcohol, a la alteración en la función del sistema inmune y a un estado de inflamación crónica que produce daños a nivel molecular y celular^{125,126}.

3.5. Otros

Enfermedad psiquiátrica. En nuestra población sólo un 5% tenían un trastorno depresivo establecido, aunque más del 20% de los pacientes presentaban síntomas depresivos. Un 2,6% sufrían otro tipo de enfermedad psiquiátrica, por ejemplo trastorno bipolar. En la cohorte VACS, en los grupos de edad de 50-59 y ≥ 60 años un 19 y un 9% respectivamente presentaban síntomas depresivos y/o trastorno bipolar¹²¹.

Enfermedad renal. El daño renal parece directamente relacionado con la replicación viral⁵², siendo uno de los principales sistemas afectados en la población que envejece con la infección por el VIH^{51,60}. En nuestro estudio los datos de prevalencia para enfermedad renal crónica fueron del 6,8%. En la cohorte VACS, del 17 y del 7% respectivamente para los grupos de edad de 50-59 y 60 años (incluyendo datos de insuficiencia renal, fallo renal agudo y glomerulonefritis)¹²¹.

Enfermedad pulmonar. La prevalencia global de enfermedad pulmonar en nuestro estudio fue de 13,7% (8,5% para EPOC, 2,6% para asma y 2,6% para hipertensión pulmonar). La prevalencia de enfermedad pulmonar en la cohorte VACS fue de 11 y 16% para los grupos de edad de 50-59 y 60 años. La enfermedad pulmonar consideraba en este caso datos de EPOC, asma, hipertensión pulmonar, bronquiectasias, alveolitis, y enfermedades intersticiales pulmonares¹²¹.

4. Salud ósea

En adultos con infección por el VIH es muy frecuente observar una baja densidad mineral ósea (DMO) tanto en columna lumbar como en cabeza femoral, lo que aparece documentado en numerosos artículos^{66,127,128,129}. Hasta el 60% de los individuos con infección por el VIH tienen osteopenia y hasta el 15% osteoporosis

densitométrica, cifras mucho más elevadas que en la población general^{47,129}. La consecuencia principal de presentar una baja densidad mineral ósea es un aumento en el riesgo de fracturas⁶⁶. Los adultos con infección por el VIH tienen tasas de fracturas por fragilidad un 35% más altas que en la población general después de ajustar por factores de riesgo tradicionalmente asociados con osteoporosis⁶⁸. En nuestro estudio, el riesgo de fracturas osteoporóticas, fue calculado mediante el índice de FRAX[®]. En la población estudiada, el riesgo a 10 años de presentar una fractura mayor osteoporótica (vertebra, húmero, muñeca o cadera) fue de media del 4,8%. Uno de cada 10 individuos presentaron un riesgo entre el 10-20% y tan sólo en un paciente el riesgo fue mayor del 20%. En un 16,2% de la población, el riesgo de fractura de cadera fue mayor del 3%. El índice de FRAX predice el riesgo de presentar cualquier fractura osteoporótica y específicamente fractura de cadera a 10 años. Un riesgo mayor al 20% para cualquier fractura osteoporótica y un riesgo del 3% a 10 años de presentar una fractura de cadera sugiere la consideración de la indicación de tratamiento antiosteoporótico dentro de una valoración global¹⁰¹.

Probablemente el riesgo de fracturas se encuentre subestimado ya que en el cálculo del índice de FRAX[®] no se ha considerado la infección por el VIH como una causa de osteoporosis secundaria. En alguno de los estudios realizados sobre este aspecto⁶⁸, el índice de FRAX[®] parece estimar a la baja el riesgo de fracturas en la población con infección por el VIH, de forma que para obtener un resultado más exacto se propuso añadir la infección por el VIH como causa de osteoporosis secundaria al introducir los datos para calcular el índice de FRAX[®], aunque no conste en el listado de condiciones que se tienen en cuenta habitualmente⁶⁸.

Las guías de la *European AIDS Clinical Society* (EACS) recomiendan una cuantificación de la DMO mediante densitometría ósea en mujeres postmenopáusicas y en hombres de edad ≥ 50 años, especialmente aquellos con factores de riesgo para fracturas osteoporóticas. También recomiendan el uso del FRAX[®] en individuos con infección por el VIH de edad igual o superior a 40 años¹²⁸. En nuestro estudio se había realizado densitometría al 50% de los pacientes incluidos. A nivel nacional, en el documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH del grupo de expertos del grupo de estudio del SIDA (GeSIDA) se recomienda realizar densitometría en: 1) varones de edad ≥ 40 años y mujeres premenopáusicas ≥ 40 años en los cuales la evaluación del riesgo de fracturas mediante FRAX[®] estime un riesgo de fractura elevado. 2) Adultos de cualquier edad con factores de riesgo para presentar fractura por fragilidad: uso de glucocorticoides, historia de fractura de

fragilidad, elevado riesgo de caídas. 3) mujeres postmenopáusicas. 4) varones de edad ≥ 50 años. Y repetirla en 10 años si la DMO es normal o está ligeramente disminuida ($t < -1,5DE$), al cabo de 5 años si existe osteopenia moderada ($t\text{-score } -1,5$ y $-1,99DE$) y en 1-2 años si $t\text{-score } < -2,5DE$ ¹³⁰.

Otro dato que se ha tenido en cuenta para evaluar la salud ósea ha sido la determinación de niveles de vitamina D. Un 5% de los individuos estudiados presentaba hipovitaminosis D severa ($<10\text{ng/ml}$) y uno de cada 3 (31,6%) presentaba niveles subóptimos de vitamina D (10-19ng/ml), lo que está en consonancia con la situación de déficit de vitamina D no solo en la población con infección por el VIH si no en la población general de España y el resto de países occidentales y en vías de desarrollo¹³¹.

La evaluación de la salud ósea es muy importante en esta población, debido al elevado riesgo de fracturas por fragilidad, que puede ocasionar discapacidad y dependencia.

5. Situación funcional

A pesar de que todos los pacientes incluidos en nuestro estudio eran capaces de caminar de forma independiente y todos ellos realizaban todas las actividades básicas de la vida diaria de forma autónoma, una importante proporción de pacientes (20%) presentaba una velocidad de la marcha lenta, menor de 0,8m/s. Este hallazgo es de gran relevancia debido a que la velocidad de la marcha ha demostrado ser un importante predictor de eventos adversos en salud como deterioro funcional, discapacidad y mortalidad, especialmente en personas mayores sin limitaciones funcionales, que es la situación de los pacientes evaluados¹³². En un estudio realizado por Studenski y colaboradores¹³⁴, sobre la relación entre la velocidad de la marcha y la supervivencia, se demostró que una velocidad de la marcha menor a 0,8 m/s se asociaba con una disminución de la esperanza de vida respecto a la esperada para personas de la misma edad y sexo, con una hazard ratio de 0,88 (IC95% 0,87-0,90) por cada disminución de 0,1m/s. En nuestra población esto implicaría que un 20% de los pacientes estudiados estaría por debajo de la media en cuanto a la esperanza de vida.

La velocidad de la marcha se ha sugerido como una herramienta útil para definir el enfoque y los objetivos terapéuticos de acuerdo con la esperanza de vida de los pacientes. De hecho, la fragilidad y el estado funcional medido mediante la velocidad de la marcha están cambiando el enfoque para grupos específicos, como es el caso de los pacientes con enfermedad cardiovascular^{135,136}. Algunos investigadores han propuesto la medición de la velocidad de la marcha para estratificar el riesgo quirúrgico en pacientes mayores con enfermedad cardiovascular y así, que la velocidad de la marcha sirva de herramienta para elegir entre distintos tratamientos - cirugía frente a recambio valvular percutáneo para pacientes con estenosis aórtica por ejemplo¹³⁷ - en función del riesgo.

Al encontrar un alto porcentaje de individuos en nuestro estudio con una velocidad de la marcha lenta, por debajo de la media, parece razonable realizar su medición de forma rutinaria en pacientes mayores con infección por el VIH para identificar a aquellos con mayor riesgo de pérdida funcional, hospitalización y mortalidad y así establecer grupos de pacientes con diferentes objetivos terapéuticos.

Otro hallazgo importante sobre la situación funcional de estos pacientes es que más de la mitad de los pacientes (56,3%) tenía una puntuación menor de 9 en la *Short Physical Performance Battery* (SPPB). Esto significa que presentan deterioro funcional y están en riesgo de desarrollar discapacidad. Previamente ya se había demostrado una asociación independiente entre la infección por el VIH y una disminución de la capacidad física¹³⁸, aunque en menor proporción que la encontrada en nuestro estudio. Hay que tener en cuenta que nuestra población es diez años mayor que la población del estudio al que nos referimos que tenía una edad media de 51 años. En este estudio, además, se observó durante el seguimiento a 5 años una asociación entre una puntuación igual o menor a 10 en el SPPB con mayor mortalidad por cualquier causa¹³⁸. Otro estudio anterior, realizado por Erlandson y colaboradores, también evaluó la situación funcional en pacientes con infección por VIH mediante el uso de la escala SPPB, comprobando su utilidad para detectar deterioro funcional previo a discapacidad en esta población¹³⁹.

El hecho de que más de la mitad de los pacientes de nuestro estudio estén en riesgo de desarrollar discapacidad es preocupante, pero detectarlo plantea la oportunidad de realizar una intervención. Incluir en la práctica clínica habitual una valoración de la función física en pacientes mayores con infección por el VIH, permite identificar a personas con un estado preclínico de discapacidad que podrían beneficiarse de una intervención precoz para recuperar o restaurar su situación funcional.

6. Situación mental

En relación con el estado cognitivo, un 10% de la población estudiada tenía una puntuación en el *Mini-mental State Examination* (MMSE) menor de 24 puntos, lo que implica cierto grado de deterioro cognitivo, que no se acompaña de interferencia en la realización de actividades habituales. Esta es la definición de deterioro cognitivo asintomático o *Asymptomatic Neurocognitive Impairment* (ANI), que es el trastorno más frecuente entre los que componen la afectación cognitiva por el VIH (HIV-associated neurocognitive disorders (HAND))⁷⁰. La importancia de presentar una forma asintomática de afectación neurocognitiva radica en que los individuos en que se detecta tienen de 2 a 6 veces más riesgo de progresar a formas más avanzadas de deterioro neurocognitivo⁷¹, siendo fundamental su detección precoz, dada la alta probabilidad para desarrollar en un futuro demencia no asociada al VIH^{71,140,141}.

Es muy probable que si no se realiza una evaluación de la situación cognitiva de forma específica dentro de una valoración geriátrica integral, esta alteración cognitiva pase desapercibida. De hecho, ninguno de los pacientes que obtuvieron una puntuación baja en el MMSE en nuestro estudio, habían sido diagnosticados previamente de deterioro cognitivo.

En cuanto a la valoración del trastorno del ánimo, un 25% de los individuos obtuvo una puntuación mayor o igual a 6 en la escala *Geriatric Depression Scale de Yesavage*, lo que indica que 1 de cada 4 pacientes de nuestra población presentaba síntomas de depresión. La depresión es el trastorno mental más frecuente entre los individuos con infección por el VIH, afectando de un 20 a un 30% de los pacientes⁷². Muchas veces está infradiagnosticada y por lo tanto, muchos pacientes que lo necesitan no tienen un tratamiento específico para estos síntomas⁷². Se ha observado que los síntomas depresivos juegan un importante papel en el desarrollo de pérdida funcional y desarrollo de discapacidad y dependencia en estos pacientes¹⁴².

7. Valoración nutricional

Uno de cada cuatro pacientes de nuestro estudio estaba en riesgo de presentar malnutrición, con una puntuación menor o igual a 11 en el *Mini Nutritional Assessment Short Form* (MNA-SF). La alteración del estado nutricional tiene un alto poder

predictivo sobre la mortalidad y la pérdida funcional durante el curso de la infección por el VIH¹⁴³.

La forma clásica de valorar el estado nutricional en la población con infección por el VIH ha sido mediante el registro del peso. En los últimos años se ha demostrado la utilidad de medidas antropométricas, como el cálculo del índice de masa corporal o el uso de DEXA para estudiar la composición corporal y la distribución grasa. Estas herramientas se combinan con la medición de parámetros bioquímicos como niveles de proteínas séricas, micronutrientes y lípidos y con la evaluación de la ingesta diaria de nutrientes para tener una valoración completa del estado nutricional de estos pacientes¹⁴³.

El MNA-SF ha demostrado ser una buena herramienta para identificar a personas mayores en riesgo de malnutrición, que se pueden beneficiar de la realización de estudios más precisos sobre déficits nutricionales y así llevar a cabo intervenciones para restaurar un estado nutricional normal¹¹¹. Se compone de preguntas sencillas que pueden ser contestadas de forma rápida, por lo que podría ser incluido dentro de las exploraciones citadas para valorar el estado nutricional.

8. Valoración de la situación social

La mayoría de los individuos incluidos en el estudio contaban con una buena situación social. La valoración, realizada mediante la escala de Gijón, reveló que dos (1,7%) de los pacientes se encontraban en situación de riesgo social alto y 5 (4,3%) en una situación intermedia. Esta herramienta ha demostrado su utilidad para la detección de riesgo social en pacientes ancianos¹¹². Estos resultados puede estar influidos en parte por la edad media de nuestra población, y en parte por la situación de independencia funcional de los pacientes, que hace que no precisen de apoyo social, tanto si viven solos como si están acompañados.

9. Fragilidad

De especial importancia dentro de los resultados del estudio, pues era el objetivo principal, es el hallazgo de una alta prevalencia de fragilidad de acuerdo con criterios bien aceptados. Existe una gran variabilidad respecto a los datos de prevalencia de fragilidad en la población general. Esto es debido a diferencias de edad y género en las poblaciones estudiadas y al empleo de diferentes métodos y criterios para definir la fragilidad. La mayoría de los autores han utilizado adaptaciones de los criterios de fragilidad definidos por Fried^{5,33,34,36-43,82-87,90,91}.

La prevalencia de fragilidad encontrada en nuestro estudio, definida mediante los criterios de Fried fue del 15,4%, el doble de la prevalencia de fragilidad en población general > 65 años – 7% - obtenida por Fried a partir del *Cardiovascular Health Study*, el estudio más representativo y el primero en el que se definió la fragilidad. Lo mismo ocurre respecto al estudio más representativo sobre fragilidad en la población general en España, el estudio FRADEA, con datos de prevalencia del 7,1% entre individuos de edad igual o mayor a 70 años independientes y residentes en la comunidad⁴⁰.

En comparación con otros estudios realizados en España en población general de edad igual o mayor a 65 años, la prevalencia de fragilidad obtenida en nuestro estudio es también mayor. Los datos en el estudio Peñagrande fueron del 10,3%⁴². Y los correspondientes al Estudio Toledo para un envejecimiento Saludable (ETES)⁴³, fueron de 8,4% para fragilidad, teniendo en cuenta que un 1,9% de los individuos incluidos estaban institucionalizados.

Por todo ello podemos afirmar que la prevalencia de fragilidad definida mediante los criterios de Fried fue más alta en individuos con infección por el VIH de edad igual o superior a 55 años que la observada en individuos no infectados de edad al menos 10 años mayor.

En cuanto a estudios realizados en población con infección por el VIH, la prevalencia es 2/3 mayor que la encontrada en la cohorte MACS (9,1%) en el grupo de individuos con infección por el VIH de edad mayor o superior a 55 años⁸². Si bien este estudio se realizó en un subgrupo de pacientes, incluyendo únicamente hombres que tienen sexo con hombres y los criterios de fragilidad se adaptaron a los datos disponibles. Este estudio no se diseñó inicialmente para el estudio de fragilidad, sino que se realizó en un segundo tiempo, de forma que adaptaron el fenotipo creado por Fried. No hubo

datos sobre la valoración de la fuerza y la velocidad de la marcha se estimó según la dificultad que presentaban al recorrer distancias determinadas.

Lo mismo ocurre con los datos de fragilidad obtenidos en la cohorte WHIS. La prevalencia de fragilidad fue del 12% para mujeres con infección por el VIH y presencia de eventos definitorios de SIDA y hasta del 20% para aquellas con una cifra de linfocitos T CD4+ <100 cel/mL⁸⁶, comparado con una prevalencia de un 8% para las mujeres incluidas en el estudio sin infección por el VIH. La edad media de las mujeres incluidas fue de 41 años para las mujeres con infección por el VIH y de 38 para aquellas no infectadas⁸⁶.

Nuestros datos están cercanos a los datos obtenidos en el estudio de fragilidad en la cohorte ALIVE, donde la prevalencia obtenida fue del 12,3% para fragilidad y del 62,1% para prefragilidad. Al igual que los estudios anteriores también se trata de un subgrupo de pacientes con infección por el VIH, en este caso individuos usuarios de drogas vía parenteral. La media de edad fue algo menor, de 49 años, y para medir fragilidad se realizó una adaptación de los criterios de Fried, la realización de actividad física se valoró preguntando a los participantes si tenían limitaciones físicas y el criterio correspondiente a la pérdida involuntaria de peso, fue medido como una pérdida de peso mayor o igual al 5% respecto a la visita anterior del estudio⁸⁷.

Nuestros datos son superiores a los datos de prevalencia obtenidos en el estudio SCOPE⁸⁸ y en el realizado por Önen⁹⁰ y colaboradores, donde la prevalencia de fragilidad fue del 9%. Dentro del estudio SCOPE sí se seleccionó un grupo de individuos de edad ≥ 50 años, mientras que en el estudio de Önen se incluyeron individuos a partir de los 18 años, con una edad media de 41 años. En ambos se usaron los criterios de fragilidad de Fried.

Con los estudios que tenemos hasta el momento la prevalencia de fragilidad en la población por VIH no es comparable dada la heterogeneidad de los grupos, la focalización en subgrupos específicos y la adaptación de los criterios de fragilidad. En la revisión sistemática sobre fragilidad en la población con infección por el VIH publicada recientemente⁸⁶, también se pone de manifiesto esta heterogeneidad. De los 13 estudios seleccionados para la revisión, cuatro de ellos habían sido realizados en la cohorte MACS. Los datos de prevalencia de fragilidad en los estudios varían entre un 5 y un 28,6%.

Al igual que en nuestra población de estudio, en esta revisión sistemática la infección por el VIH se asocia con el desarrollo de fragilidad. Cinco de los estudios valorados contaba con un grupo control de personas no infectadas, en el que la prevalencia de fragilidad era menor respecto a la prevalencia de fragilidad del grupo con infección por el VIH. Por ejemplo, en el estudio inicial realizado en la cohorte MACS, la prevalencia fue del 12% en individuos con infección y un 9% en no infectados. Posteriormente, se confirmó esta asociación en la cohorte ALIVE, en la que la infección por el VIH podía ser considerada como factor de riesgo de fragilidad con una OR de 1,66 (IC95% 1,24-2,21) y en el estudio realizado en Suráfrica con una OR del 2,14 (IC95% 1,35-4,58).

Respecto a las condiciones asociadas con fragilidad, en nuestro estudio fueron factores predictores de fragilidad la presencia de síntomas depresivos definidos como una puntuación ≥ 6 en la GDS-SF, multiplicando por 9 el riesgo de presentar fragilidad y la tasa de linfocitos CD4/CD8, siendo éste un factor protector frente a fragilidad con una OR 0,11 [0,02-0,61]). La depresión también ha demostrado ser un factor predictor de fragilidad en uno de los estudios realizado en la cohorte MACS, con un aumento de 3,17 veces en el riesgo de fragilidad entre los individuos con infección por el VIH que presentaban depresión⁸⁵. En el estudio de fragilidad realizado por Önen y colaboradores⁹⁰ se observó un aumento de síntomas depresivos entre individuos con fragilidad, un 54% de personas frágiles tenían síntomas de depresión frente a un 17% de personas no frágiles con síntomas depresivos, siendo esta relación significativa ($p < 0,001$).

En cuanto al efecto protector frente a fragilidad del cociente de linfocitos T CD4+/CD8+ nuestros datos concuerdan con lo descrito en la cohorte WHIS⁸⁶ y en el estudio de Önen⁹⁰. En la cohorte WHIS, en las mujeres con infección por el VIH con un cociente de linfocitos T CD4+/CD8+ $< 0,29$ la razón de prevalencia de fragilidad fue de 1,76 (IC 95% 1,38-5,35) respecto al grupo control, aunque este aumento de prevalencia no persistía en el modelo ajustado. En el estudio de Önen, el cociente de linfocitos T CD4+/CD8+ era menor en individuos frágiles ($p = 0,07$).

En estudios previos se observa una asociación entre el desarrollo de fragilidad y una peor situación inmunológica, expresada mayoritariamente como el recuento de linfocitos T CD4+, que en nuestro estudio no se ha encontrado. En la cohorte MACS, se vio que el desarrollo de fragilidad estaba asociado de forma independiente con una cifra de linfocitos T CD4+ menor de 350⁸². De igual manera, en la cohorte WHIS también se encontró esa asociación con cifras de linfocitos T CD4+ < 100 ⁸⁶, y en la cohorte ALIVE la prevalencia de fragilidad fue mayor en pacientes con recuentos bajos

de linfocitos T CD4+⁸⁷. En el estudio realizado por Önen un recuento de linfocitos T CD4+ <200 también se asoció con fragilidad⁹⁰. En nuestro estudio, sin embargo, no hemos encontrado asociación de fragilidad con la situación inmunológica, probablemente porque los individuos incluidos tienen una mejor situación inmune. En el estudio ALIVE la mediana de linfocitos T CD4+ en el momento de inclusión era de 296 (RIQ 165-475) mientras que en nuestro estudio era de 638 (144-1871). Y en el estudio de Önen un 19,6% de los individuos tenían una cifra de linfocitos T CD4+ <200 cel/ μ L, mientras que en nuestro estudio sólo un 1,7% de los pacientes tenían cifras de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 cel/ μ L.

Otro de los factores frecuentemente asociado a fragilidad en los estudios citados es la presencia de comorbilidad^{82,88-90}, que sin embargo, en nuestro estudio no se ha visto asociado con fragilidad, probablemente porque se trate de procesos bien controlados que no condicionan la calidad de vida de estos individuos, aunque habría que valorar este aspecto en visitas sucesivas. Tampoco se ha visto relación con la duración de la infección, a diferencia de lo que ha observado en la cohorte MACS⁸².

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que es importante tener en cuenta. En primer lugar, el tamaño de la muestra ha podido limitar algunos análisis. Los resultados de los factores asociados con fragilidad en el análisis multivariante podrían haber sido diferentes si la muestra hubiera sido mayor. En segundo lugar, se trata de un estudio transversal, donde no podemos establecer causalidad. En tercer lugar, no se ha incluido un grupo control de individuos no infectados, por lo que los datos se han comparado con los existentes para la población general obtenidos en estudios previos. Sin embargo, estos resultados se han comparado con dos de los mayores estudios que han usado los criterios de fragilidad de Fried (no un fenotipo adaptado) en individuos mayores residentes en la comunidad, ambos con resultados similares sobre la prevalencia de fragilidad a pesar de que uno fue realizado en Estados Unidos y el otro en España.

El principal argumento a favor de este estudio es que se trata de una población representativa de los individuos con infección por el VIH atendidos en la práctica clínica habitual. No se focaliza en un grupo concreto de individuos con infección por el VIH, se han incluido tanto hombres como mujeres, con cualquier factor de riesgo para adquirir la infección. De forma que estos datos podrían ser extrapolados a la población con infección por el VIH de edad igual o mayor a 55 años.

El estudio de fragilidad se ha llevado a cabo mediante la medición de los criterios que componen el fenotipo de Fried, sin adaptaciones, de igual manera que los estudios poblacionales con los que se ha comparado. Sin que se puedan atribuir las diferencias observadas en la prevalencia de fragilidad a una forma distinta de medirla.

Se ha llevado a cabo una valoración integral de estos pacientes, teniendo en cuenta su situación funcional, cognitiva, afectiva, nutricional y social, la carga de comorbilidad y el uso de medicamentos. De esta manera, se han identificando problemas de funcionalidad, cognición y afectación del estado de ánimo que no son evidentes con las exploraciones realizadas en la práctica clínica habitual.

Este estudio continúa con dos fases de seguimiento con el objetivo de analizar si este fenotipo de fragilidad predice la aparición de efectos adversos de salud, o si otros criterios deberían ser incluidos para definir de forma más precisa la fragilidad en individuos mayores con infección por el VIH.

Nuestros resultados sostienen que los individuos de edad igual o superior a 55 años, infectados por el VIH presentan una alta prevalencia de fragilidad y de algunos síndromes geriátricos (polifarmacia, alteración funcional, deterioro cognitivo y depresión). El adecuado manejo y tratamiento de estos pacientes requiere un enfoque específico, global y multidisciplinario con la estrecha colaboración de especialistas en enfermedades infecciosas y geriatría.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con infección por VIH de edad igual o mayor a 55 años tienen una importante carga de comorbilidad, principalmente hepatopatía crónica, factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular y osteoporosis.
2. La mitad de los pacientes mayores con infección por VIH tienen polifarmacia, con un consumo de 6 o más fármacos de forma concomitante.
3. La prevalencia de fragilidad - siguiendo de forma estricta los criterios de fragilidad de Fried - en los pacientes mayores con infección por VIH es elevada, siendo de un 15.2% lo que supone el doble de lo descrito en población general 10 años mayor. Más de la mitad de los pacientes se encuentran en situación de prefragilidad.
4. La presencia de síntomas depresivos es factor predictor de fragilidad en este grupo poblacional multiplicando por 9 el riesgo de ser frágil.
5. El ratio alto de Linfocitos T CD4/CD8 es factor protector frente fragilidad.
6. Un alto porcentaje de los pacientes mayores con infección por VIH – más de la mitad - a pesar de ser autónomos para las ABVD y para la marcha presentan o están en riesgo de presentar deterioro funcional.
7. Una significativa proporción de los pacientes tiene una velocidad de la marcha por debajo de 0,8m/s lo que indica que están por debajo de la expectativa de vida estimada para su edad.
8. Al realizar una valoración de la situación mental de los pacientes mayores con infección por VIH se detectan problemas de salud que no estaban diagnosticados, como la presencia de depresión o deterioro cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752-61.
2. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:731-7.
3. García-García FJ, Larión JL, Rodríguez-Mañas L. Fragilidad: un fenotipo en revisión. *Gac Sanit*. 2011;25:51-8.
4. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-Year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:681-7.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56.
6. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: An Emerging Geriatric Syndrome. *Am J Med*. 2007;120:748-53.
7. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255-63.
8. Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am*. 1999;83:1173-94.
9. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2333-41.
10. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan G, et al. Sarcopenia: Its Assessment, Etiology, Pathogenesis, Consequences and Future Perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:433-50.
11. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, Body Mass Index, and Abdominal Obesity in Older People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:377-81.
12. Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple Hormonal Deficiencies in Anabolic Hormones Are Found in Frail Older Women: The Women's Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:243-8.
13. Sergio G. Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): Anti-inflamm-aging remodelling of inflamm-aging, from robustness to frailty. *Inflamm Res*. 2008;57:558-63.
14. Roche K, Walston JD, Huang Y, et al. Measuring systemic inflammatory regulation in older adults: evidence and utility. *Rejuvenation Res*. 2009;12:403-10.
15. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, et al. Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62-7.

16. Rockwood K, Song K, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-95.
17. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty Defined by Deficit Accumulation and Geriatric Medicine Defined by Frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27:17-26.
18. Sternberg SA, Schwartz AW, Karunanathan S, et al. The identification of Frailty: A systematic Literature Review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2129-38.
19. Theou O, Brothers TD, Peña FG, et al. Identifying Common Characteristics of Frailty Across Seven Scales. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:901-6.
20. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006;35:526-9.
21. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Gay J, et al. The “clock drawing test” in healthy elderly people. *Rev Neurol*. 1996;24:1525-8.
22. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up&Go”: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:142-8.
23. Abellan VKG, Rolland Y, Bergman H, 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. *J Nutr Health Aging* 2008;12:29-37.
24. Schuurmans H, Steverink N, Lindenberg S, et al. Old or frail: What tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:M962-5.
25. Gobbens RJJ, van Assen MALM, Luijkx KG, Schols JMGA. The Predictive Validity of the Tilburg Frailty Indicator: Disability, Health Care Utilization, and Quality of Life in a Population at Risk. *Gerontologist*. 2012;52:619-31.
26. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a Frailty Index from a Standardized Comprehensive Geriatric Assessment. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1929-33.
27. Sanders JK, Boudreau RM, Fried LP, et al. Measurement of Organ Structure and function enhances understanding of the physiological basis of frailty: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1581-8.
28. Rockwood K, Howlett SE, MacKnight C, et al. Prevalence, Attributes, and Outcomes of Fitness and Frailty in Community-Dwelling Older Adults: Report From the Canadian Study of Health and Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:1310-17.
29. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of Frailty: Characterization in the Women’s Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:262-66.

30. Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, et al. Initial Manifestations of Frailty Criteria and the Development of Frailty Phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:984-90.
31. Woods NF, LaCroix A, Gray SL, et al. Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1321-30.
32. Espinoza SE, Hazuda HP. Frailty in older Mexican-American and European-American adults: is there an ethnic disparity? *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1744-9.
33. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:744-51.
34. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, et al. A comparison of Frailty Indexes for the Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Mortality in Older Men. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:492-8.
35. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:675-81.
36. Cesari M, Leeuwenburgh C, Laurentani F, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1142-8.
37. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, et al. Frailty Syndrome and all-cause mortality in demented patients: the Italian Longitudinal Study of Aging. *Age (Dordr)*. 2011;34:507-17.
38. Ávila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, et al. Frailty Among Community-Dwelling Elderly People in France: The Three-City Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1089-96.
39. Syddall H, Roberts HC, Evandrou M, et al. Prevalence and correlates of frailty among Community-Dwelling older men and women: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age and Ageing* 2009;39:197-203.
40. Abizanda P, López-Torres J, Romero L, et al. Fragilidad y dependencia en Albacete (estudio FRADEA): razonamiento, diseño y metodología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46:81-8.
41. Abizanda P, Gómez-Pavón J, Martín I, Baztán JJ. Detección y prevención de la fragilidad: una nueva perspectiva de prevención de la dependencia en las personas mayores. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:713-9.
42. Castell MV, Otero A, Sánchez MT, et al. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad. *Aten Primaria*. 2010;42:520-7.

43. García-García FJ, Gutiérrez G, Alfaro-Acha A, et al. The Prevalence of Frailty Syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Health Aging. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:852–6.
44. Costagliola D. Demographics of HIV and Aging. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9:294-301.
45. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372:293-9.
46. Losina E, Schackman BR, Sadownik SN, et al. Racial and sex disparities in life expectancy losses among HIV-infected persons in the United States: impact of risk behavior, late initiation, and early discontinuation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009;49:1570–8.
47. Brooks JT, Buchacz K, Gebo KA, Mermin J. HIV infection and older americans: the public health perspective. *Am J Public Health* 2012;102:1516-26.
48. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:810-8.
49. Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/SIDA. Resultados de la evolución 2000-2014. Plan nacional sobre SIDA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <http://www.msssi.gob.es>.
50. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2015. Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro nacional de casos de SIDA. Plan nacional sobre SIDA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <http://www.msssi.gob.es>.
51. Deeks SG, Lewin SR and Havlir DV. The ends of AIDS: HIV Infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525-33.
52. Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141-55.
53. Brothers TD, Rockwood K. Biologic aging, frailty, and age-related disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9:412-8.
54. Vigouroux C, Bastard JP, Capeau J. Emerging clinical issues related to management of multiorgan comorbidities and polypharmacy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9:371-8.
55. Hearps AC, Martin GE, Rajasuriar R, Crowe SM. Inflammatory Co-morbidities in HIV+ Individuals: Learning Lessons from Healthy Ageing. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11:20-34.
56. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a Model of Accelerated or Accentuated Aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:833-42.

57. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol.* 2012;24:501-6.
58. Chirch LM, Hasham M, Kuchel GA. HIV and aging: a clinical journey from Koch's postulate to the chronic disease model and the contribution of geriatric syndromes. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9:405-11.
59. Tsoukas C. Immunosenescence and aging in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9:398-404.
60. Kirk JB, Goetz MB. Human Immunodeficiency Virus in an Aging Population, a Complication of Success. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:2129-38.
61. Wang H, Kotler DP. HIV enteropathy and aging: gastrointestinal immunity, mucosal epithelial barrier, and microbial translocation. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9:309-16.
62. Armah KA, McGinnis K, Baker J, et al. HIV Status, Burden of Comorbid Disease, and Biomarkers of Inflammation, Altered Coagulation, and Monocyte Activation. *Clin Infect Dis.* 2012;55:126-36.
63. Hunt PW. HIV and Aging: emerging research issues. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9:302-8.
64. Boyd CM, Lucas GM. Patient-centered care for people living with multimorbidity. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9:419-27.
65. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, et al. Association of Functional Impairment with Inflammation and Immune Activation in HIV Type1-Infected Adults Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2013;208:249-59.
66. Mallon PWG. HIV and bone mineral density. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:1-8.
67. Mallon PWG. Aging with HIV: osteoporosis and fractures. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9:428-35.
68. Yin MT, Shiao S, Rimland D, et al. Fracture prediction with modified FRAX in older HIV+ and HIV- men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72:513-20.
69. Triant VA, Brown TT, Lee H, et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3499-504.
70. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010;75:2087-96.
71. Grant I, Franklin DR Jr, Deutsch R, et al. Asymptomatic HVI-associated neurocognitive impairment increases risk for symptomatic decline. *Neurology.* 2014;82:2055-62.

72. Pence BW, O'Donnell JK, Gaynes BN. Falling through the cracks: The gaps between depression prevalence, diagnosis, treatment, and response in HIV care. *AIDS*. 2012;13:656-8.
73. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:721-8.
74. Sherbourne CH, Hays RD, Fleishman JA, et al. Impact of psychiatric conditions on health-related quality of life in persons with HIV infection. *Am J Psychiatry*. 2000;157:248-54.
75. Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C. Multimorbidity and functional status assessment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9:386-97.
76. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, et al. Polypharmacy and Risk of Antiretroviral Drug Interactions Among the Aging HIV-Infected Population. *J Gen Intern Med*. 2013;28:1302-10.
77. Justice AC, Dombrowski E, Conigliaro J, et al. Veterans Aging Cohort Study (VACS): Overview and Description. *Med Care*. 2006;44:13-24.
78. Justice AC, McGinnis KA, Skanderson M, et al. Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of non-HIV biomarkers. *HIV Med*. 2010;11:143-51.
79. Vallet-Pichard A, Mallet V, Verkarre V, et al. FIB-4: an inexpressive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46:32-6.
80. Tate JP, Justice AC, Hughes MD, et al. An Internationally Generalizable Risk Index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27:563-72.
81. Justice AC, Modur SP, Tate JP, et al. Predictive Accuracy of the Veterans Aging Cohort Study Index for Mortality With HIV Infection: A North American Cross Cohort Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:149-63.
82. Desquilbet K, Jacobson LP, Fried LP, 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.
83. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50:299-306.
84. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. A Frailty-Related Phenotype Before HAART Initiation as an Independent Risk Factor for AIDS or Death After HAART Among HIV-Infected Men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66:1030-8.

85. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, 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.
86. Terzian AS, Holman S, Nathwani N, et al. Factors Associated with Preclinical Disability and Frailty among HIV-Infected and HIV-Uninfected Women in the Era of cART. *J Womens Health*. 2009;18:1965-74.
87. Pigott DA, Muzaale AD, Mehta SH, et al. Frailty, HIV Infection, and Mortality in an Aging Cohort of Injection Drug Users. *PLoS One*. 2013;8.
88. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric syndromes in Older HIV-Infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:161-7.
89. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *AIDS*. 2015;29:1633-41.
90. Önen NF, Agbebi A, Shacham E, et al. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. *J Infect*. 2009;59:346-52.
91. Pathai S, Gilbert C, Weiss HA, et al. Frailty in HIV-infected adults in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:43-51.
92. Levett TJ, Cresswell FV, Malik MA, et al. Systematic Review of Prevalence and Predictors of Frailty in Individuals with Human Immunodeficiency Virus. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1006-14.
93. HIV and Aging. UNAIDS. A special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic.2013.
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20131101_JC2563_hiv-and-aging_en_0.pdf
94. HIV Surveillance Special Report. Behavioral and Clinical Characteristics of Persons Receiving Medical Care for HIV Infection-Medical Monitorin Project, United States, 2011. HIV Surveillance Special Report 10.
<http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/#special>.
95. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, et al. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Infect Dis*. 2014;210:1-10.
96. Justice AC, Freiberg MS, Tracy R, et al. Does an index composed of clinical data reflect effects of inflammation, coagulation, and monocyte activation on mortality among those aging with HIV? *Clin Infect Dis* 2012;54:984-94.
97. Justice AC, Modur S, Tate JP, et al. Predictive accuracy of the veterans aging cohort study index for mortality with HIV infection: a north american cross cohort analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:149-63.

98. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Physiologic Frailty and Fragility fracture in HIV-Infected male veterans. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1498-504.
99. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1120-6.
100. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:130-7.
101. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385-97.
102. Assessment of fracture risk and its applications of screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series. *Osteoporos Int*. 1994;4:368-81.
103. Orme J, Reis J, Herz E. Factorial and discriminative validity of the Center for Epidemiological Studies depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol*. 1986;42:28-33.
104. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR, et al. Clinical gait assessment in the neurologically impaired. Reliability and meaningfulness. *Phys Ther*. 1984;64:35-40.
105. Mahoney FY, Barthel DW. Functional Evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
106. Abizanda P, López-Jiménez M, López-Torres J, et al. Validation of the Spanish version of the Short-Form Late-Life Function and Disability Instrument. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:893-9.
107. 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. *J Gerontol*. 1994;49:M85-94.
108. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Cogger-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*. 1995;332:556-61.
109. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
110. Martínez de la Iglesia J, Onís MC, Dueñas R. Versión Española del Cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *MEDIFAM*. 2002;12:620-30.
111. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M366-72.

112. Miralles R, Sabartés O, Ferrer M, et al. Development and validation of an instrument to predict probability of home discharge from a Geriatric Convalescence Unit in Spain. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:252-7.
113. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, 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.
114. Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, et al. Definition of Advanced Age in HIV Infection: Looking for an Age Cut-Off. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28:1000-6.
115. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
116. Torti C, Prosperi M, Motta D, et al. Factors influencing the normalization of CD4+ T-cell count, percentage and CD4+/CD8+ T-cell ratio in HIV-infected patients on long-term suppressive antiretroviral therapy. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:449-58.
117. Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, et al. The CD4:CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. *HIV Med*. 2014;15:40-9.
118. Leung V, Gillis J, Raboud J, et al. Predictors of CD4:CD8 ratio normalization and its effect on health outcomes in the era of combination antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2013;8.
119. Moore HN, Mao L, Oramasionwu CU. Factors associated with polypharmacy and the prescription of multiple medications among persons living with HIV (PLWH) compared to non-PLWH. *AIDS Care*, 2015;27:1443-8.
120. Gleason L, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749-63.
121. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, et al. Do Patterns of Comorbidity Vary by HIV Status, Age, and HIV Severity? *Clin Infect Dis* 2007;45:1593-601.
122. Goulet JL, Fultz SL, McGinnis KA, Justice AC. Relative prevalence of comorbidities and treatment contraindications in HIV-mono-infected and HIV/HCV-co-infected veterans. *AIDS*. 2005;19:S99-105.
123. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection; New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV and Seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-42.
124. Grulich AE, Li Y, McDonald A, et al. Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS*. 2002;16:1155-61.
125. Silverberg MJ, Abrams DI. AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies: cancer occurrence in the antiretroviral therapy era. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:446-51.

126. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59-67.
127. Cotter AG, Sabin CA, Simelane S, et al. Relative contribution of HIV infection, demographics and body mass index to bone mineral density. *AIDS*. 2014;28:2051-60.
128. Compston J. HIV Infection and osteoporosis. *Bonekey Rep*. 2015;4:636.
129. Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for Evaluation and Management of Bone Disease in HIV. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1242-51.
130. Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH (Mayo 2016) GeSIDA. <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-osteoporosis.pdf>
131. Pinzone MR, Di Rosa M, Malaguarnera M, et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1218-32.
132. Vermeulen J, Neyens JC, van Rosum E, et al. Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using physical frailty indicators: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2011;11:33.
133. Cesari M, Kritchevsky SB, Pennix BW, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1675-80.
134. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA*. 2011;305:50-8.
135. Lo AX, Donnelly JP, Bittner V, et al. Impact of gait speed and instrumental activities of daily living on all-cause mortality in adults ≤ 65 years with heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115:797–801.
136. Weidung B, Boström G, Toots A, et al. Blood pressure, gait speed, and mortality in very old individuals: A population-based cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:208–14.
137. Chen M. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:44-56.
138. Greene M, Covinsky K, Astemborski J, et al. The relationship of physical performance with HIV disease and mortality. *AIDS*. 2014;28:2711–9.
139. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, et al. Comparison of functional status instruments in HIV-infected adults on effective antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2012;13:324–34.
140. Sheppard DP, Ludicello JE, Bondi MW, et al. Elevated rates of mild cognitive impairment in HIV disease. *J Neurovirol*. 2015;21:576–84.

141. Mateen FJ, Mills EJ. Aging and HIV-related cognitive loss. *JAMA*. 2012;308:349–50.
142. Heaton RK, Marcotte TD, Mindt MR, et al. The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10:317–31.
143. Knox TA, Zafonte-Sanders M, Fields-Gardner C, et al. Assessment of nutritional status, body composition, and human immunodeficiency virus-associated morphologic changes. *Clin Infect Dis*. 2003;36:S63–8.

ANEXO

1. Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)

Escriba una breve descripción del problema médico que justifica la puntuación otorgada en la línea que sigue a cada categoría.

Estrategia de puntuación

0 Sin problema

1 Problema actual leve o en el pasado problema significativo

2 Discapacidad moderada, o movilidad que requiere tratamiento de primera línea

3 Discapacidad constante/severa o problemas crónicos de difícil control

4 Problema extremadamente severo que requiere de atención inmediata o insuficiencia orgánica terminal, o severa alteración de la función.

Puntuación

Cardiaco	
Vascular	
Hematopoyético	
Respiratorio	
Ojos, oídos, nariz, garganta y laringe	
Gastrointestinal superior	
Gastrointestinal inferior	
Hígado	
Renal	
Genitourinario	
Musculoesquelético/Tegumentario	
Neurológico	
Endocrino/metabólico y mamario	
Enfermedad psiquiátrica	

Número total de categorías endosadas:

Puntuación total:

Índice de severidad (puntuación total/total de categorías endosadas):

Número de categorías en el nivel tres de severidad:

Número de categorías en el nivel cuatro de severidad:

2. Índice de VACS

Parámetro	Puntuación
Edad (años)	
<50	0
50-64	12
≥65	27
Recuento CD4 (cel/mm³)	
≥500	0
350-499	6
200-349	6
100-199	10
50-99	28
<50	29
Carga viral (copias/mL)	
<500	0
500-1x10 ⁵	7
≥1x10 ⁵	14
Hemoglobina (g/dL)	
≥14	0
12-39	10
10-11,9	22
<10	38
FIB-4	
<1,45	0
1,45-3,25	6
>3,25	25
FG (mL/min)	
≥60	0
45-59,9	6
30-44,9	8
<30	26
Infección por VHC	5

3. Functional Ambulation Classification (FAC)

	Marcha
0	No camina o lo hace con ayuda de dos personas
1	Camina con gran ayuda de una persona
2	Camina con ligero contacto físico de una persona
3	Camina con supervisión
4	Camina independiente en llano, no salva escaleras
5	Camina independiente en llano y salva escaleras

4. Índice de Barthel (actividades básicas de la vida diaria)

<p>Alimentación <u>10. Independiente:</u> capaz de utilizar cualquier instrumento necesario; come en un tiempo razonable; capaz de desmenuzar la comida, usar condimentos, extender la mantequilla, etc., por sí solo. <u>5. Necesita ayuda:</u> por ejemplo, para cortar, extender la mantequilla, etc. <u>0. Dependiente:</u> necesita ser alimentado.</p>	<p>Retrete <u>10. Independiente:</u> entra y sale solo. Es capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa, vaciar y limpiar la cuña. Capaz de sentarse y levantarse sin ayuda. Puede utilizar barras de soporte. <u>5. Necesita ayuda</u> para mantener el equilibrio, quitarse o ponerse la ropa o limpiarse. <u>0. Dependiente:</u> incapaz de manejarse sin asistencia mayor.</p>
<p>Lavado (baño) <u>5. Independiente:</u> capaz de lavarse entero; puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja por todo el cuerpo. Incluye entrar y salir de la bañera sin estar una persona presente. <u>0. Dependiente:</u> necesita alguna ayuda.</p>	<p>Traslado sillón-cama <u>15. Independiente:</u> no necesita ayuda. Si utiliza silla de ruedas, lo hace independientemente. <u>10. Mínima ayuda:</u> incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física. <u>5. Gran ayuda:</u> capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia para entrar o salir de la cama. <u>0. Dependiente:</u> necesita grúa o alzamiento completo por dos personas. Incapaz de permanecer sentado.</p>
<p>Vestido <u>10. Independiente:</u> capaz de ponerse, quitarse y fijar la ropa. Se ata los zapatos, abrocha los botones, etc. Se coloca el braguero o el corsé si lo precisa. <u>5. Necesita ayuda:</u> pero hace al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable. <u>0. Dependiente:</u> incapaz de manejarse sin asistencia mayor.</p>	
<p>Aseo <u>5. Independiente:</u> realiza todas las tareas personales (lavarse las manos, la cara, peinarse, etc.). Incluye afeitarse y lavarse los dientes. No necesita ninguna ayuda. Incluye manejar el enchufe si la maquinilla es eléctrica. <u>0. Dependiente:</u> necesita alguna ayuda.</p>	<p>Deambulación <u>15. Independiente:</u> puede usar cualquier ayuda (prótesis, bastones, muletas, etc.), excepto andador. La velocidad no es importante. Puede caminar al menos 50m o equivalente sin ayuda o supervisión. <u>10. Necesita ayuda:</u> supervisión física o verbal, incluyendo instrumentos u otras ayudas para permanecer de pie. Deambula 50 m. <u>5. Independiente en silla de ruedas:</u> propulsa su silla de ruedas al menos 50m. Gira esquinas solo. <u>0. Dependiente:</u> requiere ayuda mayor.</p>
<p>Deposición <u>10. Continente,</u> ningún accidente: si necesita enema o supositorios se arregla por sí solo. <u>5. Accidente ocasional:</u> raro (menos de una vez por semana), o necesita ayuda para el enema o los supositorios. <u>0. Incontinente.</u></p>	
<p>Micción <u>10. Continente,</u> ningún accidente: seco día y noche. Capaz de usar cualquier dispositivo (catéter). Si es necesario, es capaz de cambiar la bolsa. <u>5. Accidente ocasional:</u> menos de una vez por semana. Necesita ayuda con los instrumentos <u>0. Incontinente.</u></p>	<p>Escalones <u>10. Independiente:</u> capaz de subir y bajar un piso de escaleras sin ayuda o supervisión, aunque utilice barandilla o instrumentos de apoyo. <u>5. Necesita ayuda:</u> supervisión física o verbal. <u>0. Dependiente:</u> necesita alzamiento (ascensor) o no puede salvar escalones.</p>

Puntuación máxima del índice de Barthel:100 puntos

Resultado	Grado de dependencia
<20	Dependencia total
20-40	Dependencia grave
40-60	Dependencia moderada
≥60	Dependencia leve
100	Independiente

5. Short-Form Late-Life Function and Disability Instruments (SF-LLFDI)

Short-form late-life function and disability instrument function subscale

¿Cuánto le cuesta?	Nada	Muy poco	Algo	Mucho	No puede
Subir y bajar un piso sin pasamanos	5	4	3	2	1
Subir escaleras llevando algo en las manos	5	4	3	2	1
Caminar 1.5km (descansando si lo necesita)	5	4	3	2	1
Subir y bajar 3 pisos de un edificio	5	4	3	2	1
Correr 800m	5	4	3	2	1
Entrar y salir de un coche	5	4	3	2	1
Agacharse	5	4	3	2	1
Andar por su casa	5	4	3	2	1
Subir y bajar de un taburete (como un escalón)	5	4	3	2	1
Coger o levantar una silla de cocina	5	4	3	2	1
Tirar un cubo de agua grande	5	4	3	2	1
Abrir un paquete sólo con las manos	5	4	3	2	1
Sostener un vaso lleno de agua con una mano	5	4	3	2	1
Usar utensilios comunes (de cocina)	5	4	3	2	1
Desenroscar la tapa de un bote sólo con las manos (sin ayuda de ningún utensilio)	5	4	3	2	1

Short-form late-life function and disability instrument disability questions and frequency and limitation subscales

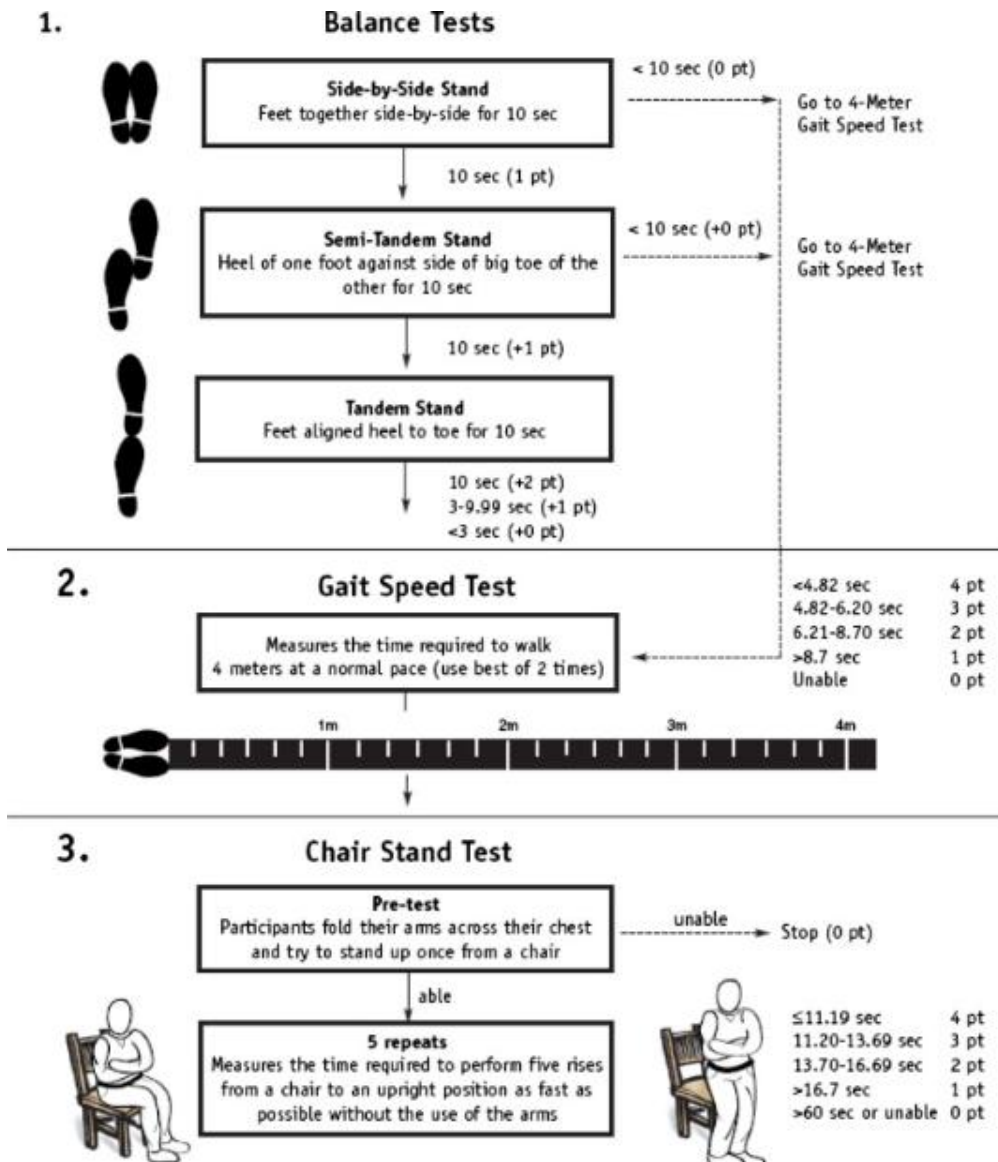
	¿Con qué frecuencia?				
	Muy a menudo	A menudo	Algunas veces	Casi nunca	Nunca
Organiza comidas o reuniones con familiares o amigos en su casa	5	4	3	2	1
Sale a lugares públicos	5	4	3	2	1
Visita a familiares y amigos en sus casas	5	4	3	2	1
Viaja fuera de su ciudad (incluye dormir fuera)	5	4	3	2	1
Realiza recados cercanos	5	4	3	2	1
Prepara y sirve comidas	5	4	3	2	1
Llevar las cuentas de la casa	5	4	3	2	1
Se ocupa del aseo personal	5	4	3	2	1

	¿Cuánto le cuesta hacerlo?				
	Nada	Muy poco	Algo	Mucho	No puede
Organiza comidas o reuniones con familiares o amigos en su casa	5	4	3	2	1
Sale a lugares públicos	5	4	3	2	1
Visita a familiares y amigos en sus casas	5	4	3	2	1
Viaja fuera de su ciudad (incluye dormir fuera)	5	4	3	2	1
Realiza recados cercanos	5	4	3	2	1
Prepara y sirve comidas	5	4	3	2	1
Llevar las cuentas de la casa	5	4	3	2	1
Se ocupa del aseo personal	5	4	3	2	1

Puntuación del SF-LLFDI: La puntuación total de la SF-LLFDI oscila entre 31 como peor funcionalidad posible y 155 como la mejor posible.

- Subescala de función. El rango oscila entre 75 (no existe limitación funcional) hasta 15 (máxima limitación funcional).
- Subescalas de discapacidad. En cada una de ellas la puntuación máxima es de 40 (ninguna discapacidad) y la mínima de 8 (gran discapacidad).

6. Short Physical Performance Battery (SPPB)



Puntuación máxima SPPB: 12

Puntuación y clasificación:

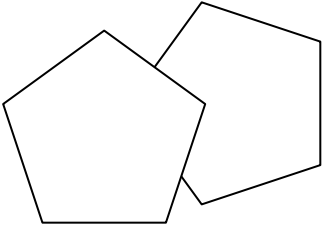
0-3: Limitación grave

4-6: Limitación moderada

7-9: Limitación leve

10-12: Sin limitaciones

7. Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE)

Orientación temporal		
Día	0	1
Fecha	0	1
Mes	0	1
Estación	0	1
Año	0	1
Orientación espacial		
Hospital o lugar	0	1
Planta	0	1
Ciudad	0	1
Provincia	0	1
Nación	0	1
Fijación		
Repita estas 3 palabras hasta aprenderlas:		
Papel	0	1
Bicicleta	0	1
Cuchara	0	1
Concentración (sólo una de las 2 opciones)		
a) Restar desde 100 de 7 en 7	0	1 2 3 4 5
b) Deletree la palabra "MUNDO" al revés	0	1 2 3 4 5
Memoria		
¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes?	0	1 2 3
Lenguaje		
Mostrar un bolígrafo, ¿qué es esto?	0	1
Repetirlo con el reloj	0	1
Repita esta frase: "ni sí, ni no, ni peros"	0	1
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa	0	1 2 3
Lea esto y haga lo que dice: CIERRE LOS OJOS	0	1
Escriba una frase:	0	1
Copie este dibujo:		
		

Total =

Años de escolarización =

Deterioro cognitivo:

< 18 puntos en analfabetos

<21 puntos en escolaridad baja (no estudios primarios)

< 24 puntos en escolaridad alta (estudios primarios o más)

8. Escala de depresión geriátrica. Geriatric Depression Scale de Yesavage (versión abreviada).

Instrucciones:

Interrogar al paciente acerca de las siguientes cuestiones y escoger la respuesta más adecuada sobre cómo se ha sentido en las últimas 2 semanas.

Marcar con un círculo la respuesta escogida y al final sumar la puntuación.

Si el Mini-Mental de Folstein es ≤ 14 puntos, la aplicación de la escala puede no ser valorable.

	SI	NO
¿Está usted básicamente satisfecho con su vida?	0	1
¿Ha abandonado muchas de sus actividades e intereses?	1	0
¿Siente que su vida está vacía?	1	0
¿Se aburre a menudo?	1	0
¿Está usted animado casi todo el tiempo?	0	1
¿Tiene miedo de que le vaya a pasar algo malo?	1	0
¿Está usted contento durante el día?	0	1
¿Se siente desamparado o abandonado?	1	0
¿Prefiere quedarse en casa o en la habitación en vez de salir y hacer cosas nuevas?	1	0
¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
¿Cree que es estupendo estar vivo?	0	1
¿Se siente usted inútil tal como está ahora?	1	0
¿Se siente lleno de energía?	0	1
¿Cree que su situación es desesperada?	1	0
¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que usted?	1	0

Puntuación total =

Puntuación ≥ 5 indica probable depresión.

El diagnóstico se debe confirmar evaluando los criterios DSM-IV de los diferentes trastornos depresivos

9. Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)

Cribaje

- A. ¿Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?**
0 = ha comido mucho menos
1 = ha comido menos
2 = ha comido igual
- B. Pérdida reciente de peso (<3 meses)**
0 = pérdida de peso > 3kg
1 = no lo sabe
2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
3 = no ha habido pérdida de peso
- C. Movilidad**
0 = de la cama al sillón
1 = autonomía en el interior
2 = sale del domicilio
- D. ¿Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?**
0 = si
2 = no
- E. Problemas neuropsicológicos**
0 = demencia o depresión grave
1 = demencia moderada
2 = sin problemas psicológicos
- F. Índice de masa corporal (IMC = peso/(talla)² en kg/m²)**
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

Evaluación del cribaje (máx. 14 puntos)

12 - 14 puntos: estado nutricional normal

8 - 11 puntos: riesgo de malnutrición

0 - 7 puntos: malnutrición

10. Escala de valoración sociofamiliar de Gijón (abreviada y modificada)

Situación familiar:

1. Vive con pareja y/o familia sin conflicto.
2. Vive con pareja de similar edad.
3. Vive con pareja y/o familia y/o otros, pero no pueden o quieren atenderlo.
4. Vive solo, hijos y/o familiares próximos que no cubren todas las necesidades.
5. Vive solo, familia lejana, desatendido, sin familia.

Relaciones y contactos sociales:

1. Mantiene relaciones sociales fuera del domicilio.
2. Sólo se relaciona con familia/vecinos/otros, sale de casa.
3. Sólo se relaciona con familia, sale de casa.
4. No sale de su domicilio, recibe familia o visitas (> 1 por semana).
5. No sale del domicilio, ni recibe visitas (<1 por semana).

Apoyos red social:

1. No necesita ningún apoyo.
2. Recibe apoyo de la familia y/o vecinos.
3. Recibe apoyo social formal suficiente (centro de día, trabajador/a familiar, vive en residencia, etc.).
4. Tiene soporte social pero es insuficiente
5. No tiene ningún soporte social y lo necesita.

Puntuación:

≤7 puntos: situación social buena (bajo riesgo institucionalización).

8-9 puntos: situación intermedia

≥10 puntos: deterioro social severo (alto riesgo institucionalización).

