



ENVEJECIMIENTO ACELERADO EN PERSONAS CON VIH: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE MECANISMOS MOLECULARES, BIOMARCADORES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS



AUTORA: SOFÍA JIMÉNEZ SANGRADOR

TUTOR: JAIME SANTO DOMINGO MAYORAL

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

CURSO 2024/2025

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. MATERIAL Y MÉTODOS	3
2.1- DISEÑO	3
2.2-ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	4
3. REVISIÓN: MECANISMOS MOLECULARES, BIOMARCADORES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS	4
3.1- INESTABILIDAD GENÓMICA	5
3.2- ACORTAMIENTO DE TELÓMEROS	6
3.3- ALTERACIONES EPIGENÉTICAS	8
3.4- SENESCENCIA CELULAR (INMUNOSENESCENCIA)	9
3.5- DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO	11
3.6- INFLAMACIÓN CRÓNICA (INFLAMMAGING)	14
3.7- DISBIOSIS INTESTINAL	16
4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	16
5. REFERENCIAS	17
6. ANEXOS	21

RESUMEN

Las personas con VIH, incluso recibiendo terapia antirretroviral eficaz, presentan un envejecimiento acelerado respecto a la población general, con mayor riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la edad. Este fenómeno se atribuye principalmente a la inflamación crónica persistente, la activación inmunitaria y la toxicidad de ciertos antirretrovirales. El objetivo de este trabajo es revisar los mecanismos moleculares implicados en el envejecimiento acelerado en personas con VIH, así como los biomarcadores y estrategias terapéuticas emergentes. Para ello, se realizó una revisión narrativa basada en la última actualización sobre las características moleculares y celulares del envejecimiento publicada por López-Otín et al. (*Cell*, 2023), adaptada al contexto del VIH. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo entre enero y mayo de 2025 en bases de datos como PubMed, revisando artículos clave y otras fuentes relevantes. Los resultados muestran que el envejecimiento acelerado en el VIH es un fenómeno multifactorial, donde la inflamación persistente y la disfunción mitocondrial destacan como factores clave, potenciados por la toxicidad de algunos antirretrovirales. Biomarcadores como los relojes epigenéticos emergen como herramientas prometedoras para personalizar el seguimiento clínico. Entre las estrategias terapéuticas emergentes destacan los senolíticos, antioxidantes y precursores de NAD, aunque su aplicación clínica requiere validación adicional. En conclusión, la infección por VIH y su tratamiento impactan directamente sobre los mecanismos que regulan el ritmo de envejecimiento. Comprender estos procesos y la integración de biomarcadores y nuevas terapias es fundamental para mejorar la calidad de vida de esta población.

Palabras clave: *VIH, envejecimiento acelerado, inflamación crónica, biomarcadores, senescencia celular, disfunción mitocondrial, epigenética, senolíticos, TAR.*

ABSTRACT

Patients living with HIV, even when receiving effective antiretroviral therapy, experience accelerated aging compared to the general population, with a higher risk of developing age-related diseases. This phenomenon is mainly attributed to persistent chronic inflammation, immune activation, and the toxicity of certain antiretroviral drugs. This work aims to review the current knowledge on the molecular mechanisms involved in accelerated aging in patients living with HIV, as well as the emerging biomarkers and therapeutic strategies. To this end, a narrative review was conducted based on the latest update on hallmarks of aging published by López-Otín et al. (*Cell*, 2023), adapted to the context of HIV. The literature search was carried out between January and May 2025 using databases such as PubMed, reviewing key articles and other relevant sources. The results show that accelerated aging in HIV is a multifactorial process, in which persistent inflammation and mitochondrial dysfunction stand out as key factors, further exacerbated by the toxicity of some antiretrovirals. Biomarkers such as epigenetic clocks are emerging as promising tools to personalize clinical monitoring. Among the emerging therapeutic strategies, senolytics, antioxidants, and NAD precursors are particularly

noteworthy, although their clinical application still requires further validation. In conclusion, HIV infection and its treatment directly impact the mechanisms that regulate the rate of aging. Understanding these processes and integrating biomarkers and new therapies is essential to improve the quality of life of this population.

Keywords: *HIV, accelerated aging, chronic inflammation, biomarkers, cellular senescence, mitochondrial dysfunction, epigenetics, senolytics, ART.*

1. INTRODUCCIÓN

Los avances significativos en el control del VIH mediante la terapia antirretroviral (TAR) han logrado transformar esta enfermedad, que antes causaba la muerte temprana en la mayoría de los afectados, en una condición crónica manejable con una calidad de vida aceptable. Gracias a estos avances, la esperanza de vida de las personas que viven con VIH ha mejorado notablemente en las últimas décadas, acercándose a la de la población general. Sin embargo, aunque la TAR es eficaz para suprimir la replicación viral, no consigue erradicar completamente el virus debido a la persistencia de reservorios en las células huésped. Esta eliminación incompleta obliga a mantener el tratamiento de por vida y requiere una adherencia estricta para evitar la reactivación y el rebote viral [1].

Un cambio relevante en la epidemiología del VIH es el envejecimiento de la población afectada. En la última década, el porcentaje de pacientes con VIH mayores de 50 años ha aumentado drásticamente en países occidentales. En España, según los datos de 2024 aportados por la Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH en contacto con el Sistema Nacional de Salud, más de la mitad de los pacientes tienen 50 o más años [2]. Este fenómeno se debe principalmente al aumento de la esperanza de vida gracias a la TAR, lo que representa un logro significativo, pero también plantea nuevos desafíos en el manejo clínico de estos pacientes.

Las personas con VIH, incluso aquellas con un adecuado control virológico mediante TAR, presentan una mayor prevalencia y una aparición más temprana de enfermedades típicamente asociadas con el envejecimiento, tales como enfermedad cardiovascular (ECV), osteoporosis, fragilidad, insuficiencia hepática y renal, deterioro cognitivo y cánceres no relacionados con el SIDA. Así, a pesar del éxito en la supresión virológica, las personas con VIH envejecen de forma acelerada, desarrollando comorbilidades relacionadas con la edad y una mayor prevalencia de fragilidad de 10 a 20 años antes que la población general [3]. Este deterioro en la salud general implica que, si bien muchas personas con VIH viven casi tantos años como aquellas sin el virus, lo hacen con una calidad de vida comprometida por el envejecimiento prematuro.

La patogénesis de este envejecimiento acelerado es multifactorial y compleja, atribuyéndose principalmente a tres factores:

- La inflamación sistémica crónica y activación inmunitaria persistente provocadas por el VIH,

que alteran la homeostasis celular y contribuyen a la progresión de enfermedades crónicas. Proteínas virales como gp120, Tat y Vpr contribuyen a esta inflamación persistente [1].

- Los efectos secundarios a largo plazo de la TAR que, si bien ha revolucionado el tratamiento del VIH al reducir drásticamente la mortalidad, también contribuye al envejecimiento prematuro debido a su toxicidad, especialmente a nivel mitocondrial [1]. Este efecto es más pronunciado con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI).
- Factores relacionados con el estilo de vida y comorbilidades previas, incluyendo hábitos nocivos (tabaquismo, consumo de alcohol y drogas) [4], coinfecciones frecuentes (VHB, VHC, CMV) y polifarmacia.

A nivel celular y molecular, el envejecimiento está asociado a la alteración de diferentes procesos, que incluyen: inestabilidad genómica, acortamiento de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis y disfunción mitocondrial, entre otros [5]; muchos de los cuales también están implicados en el envejecimiento acelerado observado en personas con VIH. Diversos estudios han identificado biomarcadores clave para evaluar este envejecimiento prematuro [6], como la edad epigenética (determinada mediante relojes epigenéticos [7]), la longitud telomérica [8] y marcadores de senescencia inmunológica, como p16^{INK4a} [9]. Asimismo, se ha observado un aumento de células T CD8⁺ senescentes y de marcadores de inflamación crónica, incluyendo citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-18), proteína C reactiva (PCR), cistatina C, dímero D y marcadores de activación monocitaria (sCD14, sCD163) [3]. Recientemente, también se han implicado los microARN en este proceso, detectándose niveles elevados de miR-21-5p en personas con VIH, incluso tras un año de TAR [10].

Dado el creciente interés científico en el envejecimiento, el gran impacto del envejecimiento acelerado en la salud de las personas con VIH y el aumento del número de personas mayores con VIH en los últimos años, este Trabajo de Fin de Grado se centrará en revisar la evidencia científica más reciente para responder a la siguiente pregunta de investigación: **¿Cuáles son los mecanismos biológicos responsables del envejecimiento acelerado en personas con VIH, qué biomarcadores permiten caracterizarlo y qué potenciales terapias para su prevención se están explorando?** Abordar esta cuestión no solo permitirá avanzar en el conocimiento biomédico, sino también sentar las bases para desarrollar intervenciones clínicas que mejoren la calidad de vida de esta población, proporcionando así una visión integral del problema y sus posibles soluciones.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1- DISEÑO

Este trabajo consiste en una revisión narrativa de los hallazgos publicados en los últimos años sobre el envejecimiento acelerado en las personas con VIH.

2.2-ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para su elaboración, se utilizó como marco teórico central la última actualización de la revisión publicada por López-Otín et al. en la revista *Cell* (2023) sobre las características celulares y moleculares del envejecimiento, adaptándolas al contexto de la infección por VIH y enfocándose en aquellas con mayor evidencia disponible en este ámbito. A partir de esta referencia, se desarrolló una búsqueda de literatura científica centrada en tres ejes principales interconectados: mecanismos moleculares, biomarcadores y estrategias terapéuticas emergentes.

La búsqueda se realizó de manera no sistemática entre enero y mayo de 2025, debido a la naturaleza exploratoria de esta revisión narrativa. Se emplearon bases de datos como **PubMed**, **Google Scholar**, **Scopus** y revistas especializadas como ***The Lancet HIV***, ***eBioMedicine*** y ***Aging Cell***. Se priorizaron artículos publicados en los **últimos cinco años**, aunque se incluyeron también trabajos más antiguos cuando aportaban información clave sobre mecanismos moleculares o descubrimientos relevantes aún vigentes. Se consideraron estudios originales, revisiones narrativas y guías clínicas en **inglés y español**.

Se revisaron en profundidad entre 8 y 10 artículos científicos, seleccionados por su relevancia temática, actualidad, calidad del contenido, acceso a texto completo (*free full text*) y su contribución directa a los ejes principales del trabajo. El resto de las referencias se utilizó principalmente para complementar y contextualizar la información. Este enfoque permitió una integración flexible de la evidencia, característica de las revisiones narrativas, sin las restricciones de un protocolo sistemático.

En la búsqueda se utilizaron palabras clave como: *HIV*, *accelerated aging*, *inflammaging*, *hallmarks of aging*, *biomarkers*, *epigenetic clocks*, *mitochondrial dysfunction*, *cellular senescence*, *senolytics*, entre otras.

Para la gestión y organización de las referencias bibliográficas se utilizó el gestor Zotero, que permitió almacenar, clasificar y citar las fuentes utilizadas.

3. REVISIÓN: MECANISMOS MOLECULARES, BIOMARCADORES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El envejecimiento es un proceso biológico gradual e intrínseco caracterizado por la acumulación de daños moleculares y celulares que incrementan el riesgo de deterioro funcional, enfermedad y muerte [11]. Esto conlleva una disminución progresiva de las funciones biológicas y de la capacidad de adaptación al estrés, aumentando la susceptibilidad a diversas patologías.

En la última actualización de la revisión publicada en *Cell* en 2023, López-Otín y colaboradores ampliaron de 9 a 12 los *hallmarks* o características distintivas del envejecimiento [5]. Estos son: inestabilidad genómica, acortamiento de telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de

proteostasis, macroautofagia deshabilitada, desregulación de la detección de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre, comunicación intercelular alterada, inflamación crónica y disbiosis. Este trabajo se centrará en los *hallmarks* que han sido más ampliamente estudiados en relación con el VIH y el envejecimiento acelerado, destacando la interdependencia entre ellos y cómo una característica puede influir en otras.

3.1- INESTABILIDAD GENÓMICA

La inestabilidad genómica se debe a la acumulación de mutaciones en el ADN nuclear y mitocondrial causadas tanto por agentes endógenos como exógenos (incluyendo virus como el VIH), así como por la alteración en los mecanismos de reparación de estas mutaciones. Ante un daño en el ADN, la célula desencadena una respuesta al daño del ADN (DDR), en la que participan proteínas sensoras encargadas de detener temporalmente el ciclo celular para facilitar la reparación del material genético. Si la reparación falla, la célula entra en senescencia o apoptosis [12]. En personas con VIH, varios factores contribuyen a este fenómeno, exacerbando el envejecimiento acelerado:

La infección por VIH induce un estado persistente de estrés oxidativo debido a la activación inmune crónica y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que dañan el ADN nuclear y especialmente el ADNmt, más vulnerable por su proximidad a la cadena respiratoria, la falta de histonas protectoras y sistemas de reparación menos eficientes. Las ROS también pueden afectar a las proteínas reparadoras del ADN, comprometiendo aún más la integridad genómica. Uno de los daños más comunes es la modificación directa de las bases nitrogenadas del ADN, causando la formación de **8-oxoguanina**, un marcador de daño oxidativo vinculado a neurodegeneración [13].

Dos proteínas virales juegan un papel fundamental en la generación de inestabilidad genómica por infección de VIH: Vpr y Tat.

Por un lado, Vpr induce un daño directo al ADN nuclear, provocando roturas de cadena simple y doble, fragmentación cromosómica y formación de **micronúcleos** (MN), pequeñas estructuras citoplasmáticas que contienen ADN no integrado al núcleo tras la división celular, considerados biomarcadores de inestabilidad genómica. Normalmente, la autofagia elimina estos MN y evita así la activación de respuestas inflamatorias, pero el VIH puede inhibir este proceso, favoreciendo la acumulación y ruptura de los MN, lo que libera ADN al citoplasma y activa cascadas inflamatorias [14]. Además, Vpr detiene el ciclo celular en la transición G2/M mediante la degradación de CCDC137, lo que impide la reparación adecuada del ADN y activa la vía de respuesta al daño ATR/Chk1 [15]. Esta detención del ciclo favorece la acumulación de daño genómico y potencia la transcripción viral, ya que la región LTR del VIH es más activa en esta fase, promoviendo la replicación viral y la apoptosis de células infectadas.

Por otro lado, se ha demostrado que Tat, proteína reguladora cuya función principal es promover la transcripción viral [16], inhibe directamente la actividad de las sirtuinas SIRT1 y SIRT3, enzimas

desacetilasas dependientes de NAD implicadas en la reparación del ADN, la estabilidad genómica y respuesta al estrés. La inhibición de SIRT1 compromete la reparación del ADN y la función inmune, mientras que la de SIRT3 afecta la función mitocondrial, promoviendo el estrés oxidativo. Estos mecanismos contribuyen a la inestabilidad genética y la neurodegeneración observada en el trastorno neurocognitivo asociado al VIH (HAND) [17]. En este contexto, las sirtuinas se convierten en dianas terapéuticas de interés contra la neurodegeneración. Así, se están explorando estrategias que incluyen el uso de **activadores de sirtuinas** como el resveratrol para contrarrestar su inhibición por Tat. Además, dado que las sirtuinas requieren el cofactor NAD para su funcionamiento, las terapias con **precursores de NAD** (que se abordarán en la sección 3.5) podrían complementar estas estrategias al mejorar la actividad de estas enzimas reparadoras [17].

3.2- ACORTAMIENTO DE TELÓMEROS

Los telómeros son estructuras de ADN no codificante, ubicadas en los extremos de los cromosomas y compuestas por secuencias repetitivas de nucleótidos (TTAGGG en humanos) y proteínas asociadas. Su función es preservar la estabilidad genómica y evitar la pérdida de información genética durante la replicación celular. Sin embargo, la incapacidad de la ADN polimerasa para replicar completamente los extremos cromosómicos provoca su acortamiento progresivo con cada división celular, lo que desencadena senescencia o apoptosis al alcanzar una longitud crítica. La telomerasa, una enzima con actividad de transcriptasa inversa, contrarresta este proceso alargando los telómeros mediante la adición de nuevas repeticiones. Esta enzima se encuentra silenciada en la mayoría de las células somáticas, pero se expresa de forma inducible en células con alta tasa de proliferación, como las del sistema inmunitario (especialmente los linfocitos T activados), permitiendo así mantener su capacidad replicativa durante respuestas inmunes prolongadas [5].

En personas con infección por VIH, el acortamiento natural de los telómeros asociado a la edad se acelera debido a varios factores relacionados tanto con el virus como con su tratamiento.

En primer lugar, la replicación persistente del VIH y la activación inmune crónica aceleran el desgaste telomérico, con una reducción de longitud comparable a la observada tras una década de envejecimiento fisiológico [12]. Los telómeros forman una estructura en bucle (T-loop), estabilizada por proteínas shelterinas, que protege los extremos cromosómicos del reconocimiento como ADN dañado. Sin embargo, si los telómeros se acortan más allá de un umbral crítico, esta estructura se pierde, dejando los extremos cromosómicos desprotegidos y vulnerables a la degradación o a fusiones aberrantes, lo que activa la vía DDR y promueve la senescencia celular [12].

El acortamiento telomérico afecta a linfocitos CD4+ y CD8+ de pacientes infectados con VIH, siendo más pronunciado en los CD8+. Esto se debe a que, al infectar el VIH principalmente a los CD4+, el sistema inmunitario (SI) compensa aumentando la proliferación de los CD8+, lo que provoca un acortamiento progresivo de sus telómeros con cada división celular, acelerando su desgaste. La

longitud telomérica está reconocida como biomarcador de envejecimiento, y se ha demostrado experimentalmente que es significativamente menor en personas con VIH que en la población no infectada, especialmente en fases tempranas tras la seroconversión [8]. Además, para que la telomerasa ejerza su función elongadora sobre los telómeros, su subunidad catalítica hTERT debe ser fosforilada por la quinasa AKT, lo que permite su translocación al núcleo. Se ha demostrado que la proteína Tat del VIH inhibe la actividad de la telomerasa en linfocitos T CD4+ al interferir con la vía de señalización AKT, reduciendo la fosforilación de hTERT y su importación nuclear. Esto impide el mantenimiento de la longitud telomérica y compromete la capacidad replicativa de estas células [18].

A este efecto se suma el impacto de algunos antirretrovirales. La telomerasa es una transcriptasa inversa que añade repeticiones de ADN a los extremos cromosómicos usando su propia plantilla de ARN. Los NRTI (pilares del TAR), pueden ser incorporados por la telomerasa debido a su similitud estructural con los nucleósidos endógenos. Sin embargo, estos fármacos, en su forma activa, al carecer del grupo 3'-hidroxilo libre necesario para la elongación, provocan una terminación prematura de la cadena de ADN, lo que inhibe la actividad de la telomerasa y contribuye al acortamiento telomérico. Este mecanismo se ha demostrado *in vitro*, donde especialmente tenofovir (análogo de adenosina) y abacavir (análogo de guanosina) causan una síntesis truncada de telómeros [19]. En línea con estos hallazgos, estudios recientes muestran que personas con VIH que simplificaron su TAR a un régimen dual con lamivudina (NRTI) más dolutegravir (inhibidor de la integrasa) presentan un aumento significativo en la longitud telomérica frente a quienes continuaron con la triple terapia estándar basada en dos NRTI, como abacavir/lamivudina o emtricitabina/tenofovir [20].

Para contrarrestar el deterioro telomérico, se han explorado estrategias terapéuticas centradas en la activación de la telomerasa. Aunque las investigaciones disponibles en este campo se desarrollaron hace más de una década y no se centraron específicamente en la infección por VIH, sus hallazgos podrían tener aplicaciones relevantes en este contexto. Una de las estrategias más estudiadas es la activación transitoria de la telomerasa mediante **terapia génica**. En modelos murinos, la administración del gen hTERT mediante vectores virales como AAV9 ha demostrado retrasar el envejecimiento, mejorar funciones metabólicas y neuromusculares, y aumentar la longevidad sin incrementar el riesgo de cáncer [21]. De forma complementaria, se han desarrollado alternativas farmacológicas no génicas. **TAT2**, un compuesto derivado de la planta *Astragalus membranaceus*, ha mostrado en estudios preclínicos la capacidad de aumentar la actividad telomerasa en linfocitos T CD8+ procedentes de personas con VIH, enlenteciendo el acortamiento telomérico y reduciendo la replicación viral *in vitro*, efectos que desaparecieron al inhibir la telomerasa [22]. Aunque estas intervenciones no se han evaluado en profundidad en el contexto del VIH, podrían representar líneas terapéuticas a explorar. Combinar estas estrategias con regímenes de TAR que minimicen el uso de NRTI podría ayudar a preservar la actividad telomerasa y la longitud telomérica.

3.3- ALTERACIONES EPIGENÉTICAS

De acuerdo con el National Human Genome Research Institute (NHGRI), la epigenética se define como "el estudio de los cambios en la función de los genes que son hereditarios y que no se pueden atribuir a alteraciones de la secuencia de ADN" [23]. Las alteraciones epigenéticas juegan un papel crucial en el envejecimiento acelerado y se manifiestan principalmente a través de cambios en la metilación del ADN, modificaciones postraduccionales de histonas, remodelación de la cromatina y expresión de ARN no codificante, como los microARN. Estos cambios convergen en una cascada de disfunción inmune crónica, inflamación y daño tisular prematuro [5].

En cuanto a la **metilación del ADN**, se han identificado patrones anómalos en personas con VIH sin tratar, incluso en fases tempranas de la infección. Un estudio longitudinal publicado en 2023 analizó muestras de 184 personas con VIH participantes del ensayo clínico internacional NEAT001/ANRS143, antes y después de iniciar TAR, identificando 430 posiciones CpG diferencialmente metiladas entre individuos VIH+ pre-TAR y controles sin VIH. Los resultados mostraron patrones de hipometilación en genes relacionados con respuestas inmunitarias y antivirales, especialmente en genes estimulados por interferón (ISG) [24], lo que podría aumentar la expresión de estos genes, contribuyendo potencialmente a un estado de activación inmune crónica. Las alteraciones en la metilación del ADN fueron más pronunciadas en pacientes con mayor inmunosupresión ($CD4 < 200$ células/ μL) y niveles más elevados de carga viral. Tras dos años de TAR exitoso se observó que aproximadamente el 50% de los cambios de metilación del ADN inducidos por el VIH se revirtieron [24], lo que sugiere que el control de la replicación viral mediante el TAR ayuda a restaurar parcialmente el equilibrio epigenético, aunque no lo revierte completamente.

Un avance reciente en el estudio del envejecimiento es el uso de **relojes epigenéticos**, que se basan en el análisis de la metilación del ADN en sitios específicos del genoma conocidos como islas CpG para predecir la "edad biológica" de un individuo [5]. En personas con VIH, se ha demostrado que estos relojes marcan un envejecimiento epigenético más rápido en comparación con la población sin VIH. Un estudio reciente publicado en *The Lancet HIV* mostró que la infección por VIH acelera la edad epigenética según varios relojes, con aceleraciones estadísticamente significativas en Horvath (2,5 años), GrimAge (2,8 años) y PhenoAge (7,3 años) respecto a la edad cronológica [7]. Aunque la TAR puede reducir parcialmente esta aceleración (por ejemplo, de 2,8 a 2,2 años según GrimAge tras dos años de TAR), no revierte completamente los cambios epigenéticos. Además, la aceleración es más pronunciada en personas con $CD4 < 200$ células/ μL y cargas virales > 100.000 copias/ml [7].

Los **microARNs** son moléculas de ARN no codificante claves en la regulación post-transcripcional de genes. En personas con VIH, se ha observado una expresión anómala de ciertos microARNs, especialmente **miR-21-5p**. Un estudio reciente, utilizando técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), mostró niveles circulantes de miR-21-5p elevados en personas con VIH, incluso

tras un año de TAR y en los denominados controladores de élite (pacientes que controlan la infección de forma espontánea sin TAR) [10]. Esto sugiere que la alteración de este microARN está vinculada al estado de inflamación crónica subyacente a la infección por VIH, más que al tratamiento en sí. No obstante, los autores advierten que los controladores de élite eran casi dos décadas mayores que los controles sanos, lo que podría indicar que el aumento en los niveles de miR-21-5p esté influenciado también por el envejecimiento. El miR-21-5p está implicado en la regulación de procesos inflamatorios, estrés oxidativo, apoptosis y fibrosis, promoviendo un ambiente inflamatorio crónico que acelera el envejecimiento celular. Estos hallazgos han llevado a proponerlo como un potencial biomarcador de envejecimiento patológico [10]. El desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a inhibir este microARN, como el antagomir anti-miR-21-5p (disponible comercialmente para investigación [25]), podría ofrecer una vía prometedora para mitigar sus efectos proinflamatorios y profibróticos en el contexto del VIH. De hecho, la eficacia de los antagomires frente a miR-21 ya ha sido demostrada en modelos animales de nefropatía diabética, donde su administración redujo inflamación, fibrosis y daño renal [26]. Sin embargo, este tipo de terapias se encuentran en fases experimentales y, hasta el momento no se han evaluado en modelos de infección por VIH.

3.4- SENESCENCIA CELULAR (INMUNOSENESCENCIA)

La senescencia celular es una respuesta celular al daño agudo o crónico que constituye una ruta alternativa de respuesta a la muerte celular programada y que implica la ausencia de proliferación celular. En humanos, las células senescentes se acumulan de forma progresiva a lo largo de la vida en numerosos tejidos, comprometiendo su función. En concreto, las células del SI son especialmente proclives a experimentar senescencia [5].

El VIH infecta principalmente a los linfocitos T CD4+, reduciendo su número. Como respuesta compensatoria (mencionado en el apartado 3.2), el SI aumenta inicialmente la proliferación de linfocitos T CD8+ y como consecuencia el cociente CD4+/CD8+ se vuelve inferior a 1. Con el tiempo, esta activación inmune persistente conduce a la acumulación de linfocitos T CD8+ diferenciados o senescentes (CD28⁻/CD57⁺) que pierden su capacidad proliferativa (pierden la expresión del receptor coestimulador CD28, fundamental para su activación y expansión), secretan citocinas proinflamatorias, presentan acortamiento acelerado de telómeros, son resistentes a la apoptosis y expresan el marcador de inmunosenescencia CD57 [3]. Así, las células CD8+ senescentes adoptan un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), caracterizado por la liberación de mediadores inflamatorios como IL-6, TNF- α , PCR y marcadores de activación de monocitos y macrófagos como CD14 y CD163 [27]. Aunque estos marcadores disminuyen tras el inicio del TAR, no desaparecen completamente, perpetuando el estado inflamatorio crónico y a su vez induciendo disfunción mitocondrial y exceso de ROS, lo que agrava el daño celular [27].

La proteína **p16INK4a (p16)** es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas CDK4 y CDK6,

que impide la fosforilación de la proteína del retinoblastoma y detiene la progresión del ciclo celular en G1. Este mecanismo antiproliferativo es crucial para evitar la proliferación celular descontrolada, actuando como un mecanismo de supresión tumoral y protección contra daños genómicos. La expresión de esta molécula aumenta con la edad y se considera un biomarcador de senescencia celular y envejecimiento inmunológico [9]. Se ha observado que los niveles de p16 en las células T, especialmente en las CD8+ senescentes, son considerablemente más altos en personas con VIH no tratadas que en controles sanos de la misma edad, lo que refleja un agotamiento inmunológico y la pérdida de capacidad proliferativa y funcional de estas células. Aunque el TAR puede restaurar parcialmente los niveles de p16 en las células T CD4+, no revierte completamente la senescencia en las células T CD8+, lo que refleja un agotamiento posiblemente irreversible de estas células [9].

Un factor adicional que contribuye a la acumulación anómala de células inmunes senescentes en la infección por VIH es la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas. La proteína Tat del VIH regula positivamente genes antiapoptóticos como Bcl-2 en linfocitos T CD4+[16], lo que promueve la supervivencia prolongada de células infectadas, favoreciendo la persistencia del reservorio viral y perpetuando la disfunción inmunitaria característica de la infección [28].

Se ha descrito también que el VIH induce una involución tímica prematura, reduciendo la producción de linfocitos T vírgenes y favoreciendo la acumulación de células memoria agotadas con menor funcionalidad. Esta reducción de la diversidad inmunológica compromete la capacidad de respuesta del SI frente a nuevos patógenos o vacunas, conduciendo a senescencia y apoptosis celular [29].

Entre las terapias emergentes contra la senescencia celular destacan los senolíticos y senomórficos. Los **senolíticos**, como dasatinib, quercetina y venetoclax, son fármacos que eliminan selectivamente células senescentes induciendo su apoptosis [27]. La combinación Dasatinib + Quercetina ha mostrado eficacia en modelos animales envejecidos al reducir el SASP y mejorar la función celular, disminuyendo marcadores como p16, IL-6 y TNF- α en tejido adiposo y mejorando parámetros metabólicos [30]. Por su parte, venetoclax, un inhibidor de Bcl-2 aprobado para el tratamiento de tumores hematológicos, ha demostrado potencial en el VIH al eliminar células infectadas latentes y retrasar el rebote viral en modelos preclínicos y en células humanas de personas VIH *ex vivo* [31]. Así, este fármaco podría tener un efecto dual, no solo reduciendo el reservorio viral, sino también eliminando células inmunes senescentes [27]. Sin embargo, su toxicidad hematológica plantea riesgos en personas inmunodeprimidas, como las que viven con VIH.

Por otro lado, los **senomórficos** son fármacos que modifican el fenotipo inflamatorio de las células senescentes sin eliminarlas [27] y también se han propuesto como potenciales terapias antienvjecimiento en humanos [32]. Entre ellos destacan la rapamicina y sus análogos (como el everolimus), que inhiben la proteína kinasa mTOR, frecuentemente hiperactivada en personas con VIH. Esta kinasa regula procesos como el crecimiento celular, el metabolismo, la secreción de

citocinas proinflamatorias y la autofagia. Su desregulación se ha asociado a varios rasgos del envejecimiento y enfermedades crónicas, incluyendo deterioro inmune, neurodegeneración y enfermedades cardiovasculares [32]. Así, la inhibición de mTOR puede reducir el SASP, promover la autofagia y mitigar el estrés oxidativo, restaurando la homeostasis celular. En pacientes con VIH trasplantados renales, el everolimus se ha asociado con una menor carga del reservorio viral [33], lo que sugiere un potencial beneficio adicional en el control del VIH. Sin embargo, dado su efecto inmunosupresor, su uso en personas inmunodeprimidas implica riesgos como la reactivación de infecciones oportunistas, lo que exige una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

3.5- DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO

Las mitocondrias son orgánulos celulares responsables no solo de la producción de energía en forma de ATP mediante la fosforilación oxidativa, sino también de la regulación de la apoptosis (vía intrínseca mediada por citocromo c y caspasas), de la regulación de la homeostasis celular del calcio y de la señalización redox [1]. Durante la infección por VIH, estas funciones se ven alteradas.

En condiciones fisiológicas, las mitocondrias generan ROS como subproductos naturales del metabolismo celular, debido a la fuga de electrones desde la cadena de transporte electrónico, que reaccionan con el oxígeno molecular. En concentraciones controladas, estas ROS cumplen funciones beneficiosas, como la defensa frente a patógenos y la señalización intracelular. Sin embargo, durante la infección por VIH, la alteración de la función de la cadena respiratoria mitocondrial aumenta la fuga de electrones y la producción de ROS más allá de los niveles fisiológicos, generando un estado de estrés oxidativo que daña lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, incluyendo el ADNmt [1]. A su vez, el daño acumulado en el ADNmt provoca mutaciones que deterioran la eficiencia de la cadena respiratoria, lo que reduce la capacidad de síntesis de ATP. A pesar de que las células incrementan el consumo de oxígeno para compensar el déficit energético, la producción de ATP sigue siendo insuficiente, lo que deriva en un agotamiento energético progresivo que favorece la activación de vías apoptóticas [1]. Además, los mecanismos de reparación del ADNmt (que dependen de proteínas codificadas por el genoma nuclear), pueden verse comprometidos durante la infección por VIH, perpetuando el daño mitocondrial [1]. Esta serie de eventos moleculares compromete tanto la integridad como la función mitocondrial en células infectadas con VIH.

Un estudio reciente en personas con VIH y supresión virológica evidenció un aumento significativo en los niveles de ROS, especialmente superóxido (O_2^-), junto con alteraciones en los sistemas antioxidantes endógenos. En concreto, el estudio mostró un incremento compensatorio de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD), enzima encargada de eliminar O_2^- . Estos hallazgos reflejan un desequilibrio redox que podría contribuir tanto al estrés oxidativo persistente como a la activación de vías inflamatorias, especialmente de tipo neuroinflamatorio [34].

Por otro lado, durante la infección por VIH, las células T CD4+ infectadas experimentan una reprogramación metabólica hacia una mayor glucólisis y fosforilación oxidativa, facilitando la replicación viral al aportar energía y precursores biosintéticos necesarios para la producción de nuevos viriones. Este proceso, mediado en parte por la sobreexpresión del transportador de glucosa GLUT1, se asocia a un aumento de la actividad mitocondrial, elevando la producción de ROS y contribuyendo al daño oxidativo y al deterioro inmunológico característico de la infección por VIH[35].

El VIH contribuye directamente a esta disfunción mitocondrial mediante diversas proteínas virales:

- gp120, una glicoproteína de la envoltura viral esencial para la entrada del virus en la célula, induce la despolarización de la membrana mitocondrial, promoviendo la liberación de citocromo c y activando la vía intrínseca de la apoptosis [1]. Además, gp120 contribuye al aumento de ROS y altera los procesos de fusión y fisión mitocondrial a través de la modulación de la expresión de proteínas como Mfn1 y Drp1 [36].
- Tat interfiere en la vía intrínseca de la apoptosis, activando mediadores proapoptóticos (FasL, Bax, caspasa 8, TRAIL y citocromo c) y aumenta la generación de ROS [1].
- Vpr interfiere con la función de la mitofusina 2 (Mfn2). La alteración de la actividad de Mfn2 compromete la fusión mitocondrial, provocando fragmentación excesiva de las mitocondrias. Este hecho dificulta la función óptima de la red mitocondrial, impidiendo el intercambio de componentes esenciales entre ellas y contribuyendo a la apoptosis intrínseca [36].
- Nef inhibe la mitofagia (eliminación autofágica de mitocondrias dañadas), favoreciendo así la acumulación de mitocondrias disfuncionales y aumentando aún más los niveles intracelulares de ROS [1].

Estudios recientes destacan el papel de la serina hidroximetiltransferasa 2 (**SHMT2**) en la disfunción mitocondrial inducida por VIH. Esta enzima, clave en el metabolismo de la serina, es importante en la protección de la función mitocondrial y en la prevención de inmunosenescencia. La disminución de SHMT2 en linfocitos T CD8+ infectados por VIH, eleva los niveles de ROS y altera la producción de GSH, agravando el estrés oxidativo y favoreciendo la senescencia celular [37].

En conjunto, la infección por VIH genera un círculo vicioso: el exceso de ROS daña el ADNmt, lo que altera progresivamente la función mitocondrial, y esta disfunción potencia aún más la producción de ROS. La incapacidad para eliminar o reparar eficazmente las mitocondrias dañadas (por la inhibición de la mitofagia y el fallo en los mecanismos de reparación) conduce al agotamiento energético, la apoptosis celular y el deterioro progresivo de la función inmunitaria.

Por otro lado, se ha observado que la exposición prolongada a la TAR aumenta los efectos adversos mitocondriales previamente atribuidos exclusivamente a la infección por VIH. La TAR combina diferentes clases de fármacos que actúan en las distintas fases del ciclo viral, incluyendo la entrada, fusión, transcripción inversa, integración en el genoma del huésped y liberación del virus. Entre los

fármacos disponibles, los NRTI son los más tóxicos a nivel mitocondrial [1], ya que inhiben la ADN polimerasa gamma (Pol- γ), enzima esencial para la replicación y mantenimiento del ADNmt. Como resultado, se produce una acumulación de ADNmt dañado, una disminución en el número de copias de ADNmt y una interrupción global de las funciones mitocondriales. Además, los NRTI alteran la translocación de ATP/ADP y reducen la expresión de citocromo c oxidasa, provocando fallos en la fosforilación oxidativa. Esto se traduce en deficiencias en la cadena respiratoria, reducción de ATP y alteraciones del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$). A su vez, estas alteraciones favorecen una liberación excesiva de ROS, lo que aumenta el estrés oxidativo y agrava la disfunción mitocondrial [38]. Aunque otras clases de antirretrovirales como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la integrasa (INI) no afectan directamente a Pol- γ , también contribuyen a la disfunción mitocondrial a través del aumento del estrés oxidativo, daño en los complejos respiratorios y reducción de la masa mitocondrial. No se ha descrito toxicidad mitocondrial asociada a los inhibidores de la fusión ni a los antagonistas de correceptores, lo que sugiere que estos podrían ser alternativas más seguras a priorizar dentro de los esquemas terapéuticos [1].

Estudios *in vitro* realizados en leucocitos de pacientes sin VIH tratados con PrEP (profilaxis preexposición), que incluye esquemas con dos NRTI usados también en TAR, como tenofovir y emtricitabina, han sugerido que estos compuestos pueden inducir disfunción mitocondrial incluso en ausencia del virus. En células derivadas de estos pacientes se observó una reducción de la capacidad respiratoria y de la masa mitocondrial, junto con un aumento de la producción de ROS. Estos hallazgos apuntan a que la disfunción mitocondrial inducida por la TAR no depende exclusivamente de la presencia del virus, sino que es un efecto intrínseco del propio tratamiento [39].

El aumento sostenido de ROS derivado de la disfunción mitocondrial inducida por VIH y TAR, desempeña un papel clave en la activación endotelial. Esta activación se asocia con alteraciones en la cadena respiratoria y en la homeostasis del calcio mitocondrial, que parecen estar mediadas por los sitios de contacto mitocondria-retículo endoplasmático (MERC). Además, el óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador regulado por la enzima eNOS, puede verse comprometido, reduciendo su biodisponibilidad y favoreciendo un entorno proaterogénico. Esta cascada de eventos favorece una disfunción endotelial precoz, propia del desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y explica el mayor riesgo de infarto agudo de miocardio observado en personas con VIH [36].

Entre las estrategias terapéuticas emergentes en este contexto, los **precursores de NAD** (nicotinamida adenina dinucleótido) han despertado un interés creciente. El NAD es un cofactor clave en las reacciones redox de la cadena respiratoria, en la producción de ATP y, como se comentó en el apartado 3.1, es esencial para la actividad de enzimas involucradas en la reparación del ADN y la respuesta al estrés oxidativo. En la infección por VIH, la sobreexpresión de CD38, uno de los

principales consumidores celulares de NAD, reduce significativamente sus niveles. Este hecho, a su vez, altera la producción de ATP, agravando la disfunción mitocondrial y el agotamiento energético [40]. La restauración de los niveles de NAD se ha propuesto como terapia antienvjecimiento, ya que ha demostrado mejorar la reparación del ADN, la función mitocondrial y la resistencia celular al estrés, así como reducir la inflamación [41]. Un estudio reciente en ratones humanizados con VIH ha revelado que la administración de nicotinamida mononucleótido (NMN), un precursor de NAD, mejora el efecto terapéutico de la TAR al potenciar la reconstitución inmune de los linfocitos CD4+[42]. Este hallazgo sugiere que estos compuestos podrían representar una terapia prometedora para combatir tanto la inmunodeficiencia persistente como el envejecimiento acelerado en esta población.

Otras estrategias propuestas para reducir el estrés oxidativo en el contexto del VIH incluyen el uso de antioxidantes como la N-acetilcisteína, la vitamina E y MitoQ. Este último, una forma modificada de coenzima Q10 con afinidad mitocondrial, ha mostrado efectos prometedores en modelos preclínicos. En un estudio reciente con ratones humanizados infectados con VIH y tratados con TAR, la administración de MitoQ durante dos meses aumentó los niveles de ADNmt en órganos clave como cerebro, corazón e hígado, en comparación con los ratones que solo recibieron TAR [43], lo que sugiere un potencial efecto terapéutico de MitoQ sobre la disfunción mitocondrial.

3.6- INFLAMACIÓN CRÓNICA (INFLAMMAGING)

Los diferentes mecanismos descritos, como el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, conducen a la apoptosis en diversos tipos celulares, liberándose el contenido intracelular, incluidos fragmentos de ADNmt, al espacio extracelular. Estos fragmentos actúan como patrones moleculares asociados a daño celular (DAMP), que son reconocidos por receptores del sistema inmune como los tipo Toll, desencadenando la activación del **inflammasoma NLRP3**, un complejo proteico mediado por la caspasa-1 que promueve la producción de citoquinas proinflamatorias como **IL-1 β** e **IL-18** [44]. Este proceso perpetúa un estado de inflamación crónica que se ha asociado con daño neuronal y ECV. La inflamación persistente puede llevar a una forma de apoptosis altamente inflamatoria conocida como piroptosis, caracterizada por la ruptura de la membrana celular, la liberación explosiva de citoquinas y el reclutamiento masivo de células inmunitarias al foco inflamatorio, incluidos linfocitos CD4+ sanos, lo que amplifica el daño tisular y contribuye a perpetuar la infección sistémica [44]. El inflammasoma NLRP3 podría ser una diana terapéutica prometedora en el contexto del VIH, ya que su inhibición con compuestos como **MCC950** ha demostrado reducir la neuroinflamación y la piroptosis en modelos murinos de VIH, lo que podría disminuir la inflamación crónica asociada a la infección y limitar el daño celular y el deterioro de la función inmunológica en estos pacientes [45].

Además, el VIH causa un daño considerable en el intestino, desencadenando una inflamación persistente que aumenta la permeabilidad gastrointestinal. Desde el inicio de la infección, el virus se concentra en este tejido e induce la pérdida de linfocitos Th17 en la lámina propia, un subtipo

especializado de linfocitos T CD4+ productores de IL-17 e IL-22, esenciales para mantener la función de barrera mucosa [46]. Su desaparición compromete la secreción de defensinas, el reclutamiento de neutrófilos y la producción de proteínas clave para la integridad de las uniones intercelulares, como claudinas y ocludinas, lo que provoca atrofia de las vellosidades, debilita la barrera intestinal y favorece la translocación microbiana. Así, productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS), un patrón molecular asociado a patógenos (PAMP), pasan al torrente sanguíneo y la afectación se vuelve sistémica, contribuyendo a la inflamación crónica y la disfunción metabólica. Este fenómeno no solo interfiere en la absorción de nutrientes, sino que los PAMP son reconocidos por receptores como TLR4 en monocitos y macrófagos, que al detectar el LPS se activan y producen citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α), perpetuando el estado inflamatorio persistente. Además, este mecanismo eleva los niveles de sCD14, un marcador soluble de activación monocitaria [3].

Por otro lado, la acumulación excesiva de ROS en personas con VIH no solo daña las mitocondrias, sino que también activa factores de transcripción inflamatorios como NF- κ B, que induce la expresión de genes proinflamatorios como TNF- α e IL-6 [47]. En este contexto, la **metformina**, fármaco utilizado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, ha mostrado propiedades antiinflamatorias al reducir la producción de citocinas proinflamatorias. El mecanismo parece estar mediado por la inhibición de NF- κ B a través de la activación de AMPK. Ante estas evidencias, se ha sugerido la metformina como tratamiento complementario al TAR para atenuar la inflamación crónica en personas con VIH [48].

El sistema del complemento también juega un papel relevante. El fragmento C5a interactúa con su receptor C5aR1 en macrófagos, formando heterodímeros con CCR5 que facilitan la entrada del VIH y amplifican la inflamación mediante la liberación de citocinas como IL-6 y TNF- α . Así, el bloqueo de C5aR1 podría reducir tanto la integración viral como la producción de citocinas inflamatorias, sugiriendo su potencial como diana terapéutica dual contra la infección y el envejecimiento acelerado. Además, se han detectado niveles elevados de **C5** en pacientes con VIH, incluso bajo TAR efectiva, lo que plantea su posible utilidad como biomarcador para predecir el riesgo de comorbilidades relacionadas con la inflamación asociada al envejecimiento prematuro en pacientes con VIH [49].

Además, la inflamación persistente se asocia con un estado procoagulante en pacientes con VIH, evidenciándose niveles elevados de **dímero D** (un marcador de hipercoagulabilidad) y activación persistente de la cascada de coagulación en individuos infectados, similares a los observados en personas de edad avanzada. Esta disfunción vascular conlleva una mayor propensión a eventos trombóticos, vinculándose a largo plazo con un mayor riesgo de ECV, deterioro cognitivo, fragilidad, y muerte [3]. Así, se ha identificado un aumento de marcadores de inflamación crónica en personas con VIH. Entre ellos destacan además de las citocinas proinflamatorias y el dímero D, la **PCR** (marcador de inflamación sistémica relacionado con disfunción endotelial), la **cistatina C** (indicador precoz de daño renal asociado a enfermedad renal y cardiovascular), la **β 2-microglobulina** (liberada

durante la destrucción celular, vinculada a activación linfocitaria crónica) y marcadores de activación monocitaria como **sCD14** (asociado a traslocación intestinal) y **sCD163** (indicativo de activación crónica de macrófagos y estrés del sistema reticuloendotelial) [3].

Por último, aunque ya abordado en el apartado 3.4, cabe señalar que la acumulación de células senescentes con fenotipo SASP también contribuye de forma importante a perpetuar la inflamación crónica, cerrando así el círculo patogénico que conecta inmunosenescencia e inflamación [27].

3.7- DISBIOSIS INTESTINAL

La disbiosis intestinal es un desequilibrio en la composición y función de la microbiota, caracterizado por alteraciones en las comunidades microbianas. Esto genera disfunción inmunitaria y aumenta la permeabilidad intestinal, comprometiendo la capacidad del organismo para mantener la homeostasis. Como se mencionó en el apartado 3.6, el VIH destruye los linfocitos CD4+ Th17 de la lámina propia intestinal (productores de IL-17), esenciales para la integridad de la barrera mucosa, lo que favorece la traslocación microbiana [46]. La IL-17 regula la expresión de péptidos antimicrobianos que modulan la microbiota, y su pérdida (observada en modelos murinos) provoca alteraciones microbianas que exacerban la inflamación sistémica. Así, en personas con VIH, se han documentado aumentos en familias bacterianas proinflamatorias como *Enterobacteriaceae* (con alta propensión a translocarse) y disminuciones en familias como *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, importantes productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato, que refuerzan las uniones estrechas epiteliales de la barrera intestinal y poseen propiedades antiinflamatorias [50].

Los cambios en la dieta y el uso de probióticos (como *Lactobacillus*) y prebióticos (como inulina) han mostrado beneficios limitados en la modulación de la microbiota intestinal en personas con VIH, sin evidencias sólidas de mejora en biomarcadores inflamatorios [51]. Recientemente el trasplante de microbiota fecal (TMF) ha surgido como una posible vía terapéutica [52]. La reintroducción de comunidades bacterianas beneficiosas como *Faecalibacterium* (productora de butirato), que compiten con patógenos, reduce la translocación de LPS y refuerza la barrera intestinal. En un estudio reciente con muestra limitada (30 pacientes), el TMF con donantes seleccionados por altos perfiles de *Faecalibacterium* y butirato en personas con VIH bajo TAR logró reducir los niveles de 46 proteínas inflamatorias (incluyendo IL-6 y TNF- α), además de promover un perfil bacteriano menos inflamatorio [52].

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los hallazgos recopilados en esta revisión respaldan la idea de que el envejecimiento acelerado en personas con VIH es un fenómeno multifactorial, influido tanto por la infección viral como por el TAR.

A nivel molecular, la evidencia muestra una implicación clara de diversos mecanismos vinculados a las características distintivas del envejecimiento, como la inestabilidad genómica, el acortamiento

telomérico, las alteraciones epigenéticas, la disfunción mitocondrial, la senescencia celular, la inflamación crónica y la disbiosis intestinal. Entre todos ellos, destacan especialmente la inflamación persistente y la disfunción mitocondrial como factores clave, ya que conectan y potencian muchos de los procesos degenerativos asociados al envejecimiento acelerado. Por otra parte, la toxicidad inducida por algunos antirretrovirales, especialmente los NRTI, plantea un dilema terapéutico. Aunque su uso ha sido crucial para controlar la infección y mejorar la esperanza de vida, su asociación con la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la alteración de la función de la telomerasa sugiere la necesidad de considerar alternativas más seguras, como los inhibidores de integrasa o nuevos esquemas menos tóxicos.

A nivel clínico, la identificación de biomarcadores de envejecimiento biológico, como los relojes epigenéticos, emerge como una herramienta prometedora para estratificar el riesgo y personalizar el seguimiento de los pacientes con VIH. Su uso podría permitir seleccionar a personas con mayor riesgo de envejecimiento acelerado y aplicar intervenciones preventivas o terapéuticas dirigidas, así como monitorizar la respuesta a nuevas estrategias, optimizando así el manejo clínico.

Entre las intervenciones emergentes destacan las terapias senolíticas, senomórficas y antioxidantes. Asimismo, recientemente se ha propuesto el uso de precursores de NAD⁺ para mejorar la función mitocondrial, reducir la inflamación crónica y potenciar la recuperación inmunológica, aunque su aplicación clínica aún requiere validación adicional en esta población. Además, la posible interacción de estas terapias con el TAR y la heterogeneidad de la población con VIH destacan la necesidad de estudios específicos sobre su seguridad y eficacia antes de su implementación clínica.

Esta revisión presenta algunas limitaciones. Aunque se revisaron estudios relevantes y recientes, gran parte de la evidencia proviene de modelos preclínicos, muchos de ellos con un tamaño muestral pequeño, lo cual restringe la capacidad de establecer relaciones causales sólidas y limita la generalización de los resultados. Además, la selección bibliográfica se vio condicionada por el acceso abierto y la disponibilidad de textos completos.

En conclusión, comprender los mecanismos moleculares del envejecimiento acelerado en el VIH es clave para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, abrir nuevas líneas de investigación y avanzar hacia una medicina más personalizada. La integración de biomarcadores y el desarrollo de nuevas terapias podrían representar un avance significativo en la atención clínica de esta población. Además, no deben descuidarse las intervenciones sobre el estilo de vida, ya que el abandono del tabaco, el alcohol y las drogas, la práctica regular de actividad física y el control del peso corporal contribuyen decisivamente a mitigar la inflamación crónica y las comorbilidades asociadas.

5. REFERENCIAS

1. Schank M, Zhao J, Moorman JP, Yao ZQ. The Impact of HIV- and ART-Induced Mitochondrial Dysfunction in Cellular Senescence and Aging. *Cells* 2021;10:174.

2. Centro Nacional de Epidemiología - Instituto de Salud Carlos III / División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis L. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2024. Análisis de la evolución 2009-2024. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.
3. Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2018;53:105-10.
4. Pfefferbaum A, Zahr NM, Sassoon SA, Kwon D, Pohl KM, Sullivan EV. Accelerating and Premature Aging Characterizing Regional Cortical Volume Loss in Human Immunodeficiency Virus Infection: Contributions from Alcohol, Substance Use, and Hepatitis C Co-Infection. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:844-59.
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 2023;186:243-78.
6. Rodés B, Cadiñanos J, Esteban-Cantos A, Rodríguez-Centeno J, Arribas JR. Ageing with HIV: Challenges and biomarkers. *eBioMedicine* [Internet] 2022 [citado 2025 feb 26];77. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00080-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00080-9/fulltext)
7. Esteban-Cantos A, Rodríguez-Centeno J, Barruz P, Alejos B, Saiz-Medrano G, Nevado J, et al. Epigenetic age acceleration changes 2 years after antiretroviral therapy initiation in adults with HIV: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. *Lancet HIV* 2021;8:e197-205.
8. Leung JM, Fishbane N, Jones M, Morin A, Xu S, Liu JC, et al. Longitudinal study of surrogate aging measures during human immunodeficiency virus seroconversion. *Aging (Albany NY)* 2017;9:687-97.
9. Pereira Ribeiro S, Milush J, Cunha-Neto E, Kallas E, Kalil J, D. Passero LF, et al. p16INK4a Expression and Immunologic Aging in Chronic HIV Infection. *PLoS One* 2016;11:e0166759.
10. Meseguer-Donlo J, Soldado-Folgado J, Du J, González-Mena A, Blasco-Hernando F, Cañas-Ruano E, et al. HIV infection is associated with upregulated circulating levels of the inflammaging miR-21-5p. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2023;56:931-8.
11. World Health Organization. Envejecimiento y salud [Internet]. [citado 2025 may 4];Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
12. Grosso TM, Alcamí J, Arribas JR, Martín M, Sereti I, Tarr P, et al. HIV and aging, biological mechanisms, and therapies: What do we know? *AIDS Rev* 2022;25:79-86.
13. Ellis RJ, Moore DJ, Sundermann EE, Heaton RK, Mehta S, Hulgán T, et al. Nucleic acid oxidation is associated with biomarkers of neurodegeneration in CSF in people with HIV. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e902.
14. Ellwanger JH, Kulmann-Leal B, Ziliotto M, Chies JAB. HIV Infection, Chromosome Instability, and Micronucleus Formation. *Viruses* 2023;15:155.
15. Zhang F, Bieniasz PD. HIV-1 Vpr induces cell cycle arrest and enhances viral gene expression by depleting CCDC137. *Elife* 2020;9:e55806.
16. Cafaro A, Schietroma I, Sernicola L, Belli R, Campagna M, Mancini F, et al. Role of HIV-1 Tat Protein Interactions with Host Receptors in HIV Infection and Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2024;25:1704.
17. Figarola-Centurión I, Escoto-Delgadillo M, González-Enríquez GV, Gutiérrez-Sevilla JE, Vázquez-Valls E, Torres-Mendoza BM. Sirtuins Modulation: A Promising Strategy for HIV-Associated Neurocognitive Impairments. *Int J Mol Sci* 2022;23:643.
18. Comandini A, Naro C, Adamo R, Akbar AN, Lanna A, Bonmassar E, et al. Molecular mechanisms involved in HIV-1-Tat mediated inhibition of telomerase activity in human CD4(+) T lymphocytes. *Mol Immunol* 2013;54:181-92.

19. Hukezalie KR, Thumati NR, Côté HCF, Wong JMY. In Vitro and Ex Vivo Inhibition of Human Telomerase by Anti-HIV Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) but Not by Non-NRTIs. *PLoS One* 2012;7:e47505.
20. Lombardi F, Sanfilippo A, Fabbiani M, Borghetti A, Ciccullo A, Tamburrini E, et al. Blood telomere length gain in people living with HIV switching to dolutegravir plus lamivudine versus continuing triple regimen: a longitudinal, prospective, matched, controlled study. *J Antimicrob Chemother* 2023;78:2315-22.
21. Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F, et al. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med* 2012;4:691-704.
22. Fauce SR, Jamieson BD, Chin AC, Mitsuyasu RT, Parish ST, Ng HL, et al. Telomerase-Based Pharmacologic Enhancement of Antiviral Function of Human CD8+ T Lymphocytes. *J Immunol* 2008;181:7400-6.
23. National Human Genome Research Institute. Epigenética [Internet]. [citado 2025 may 2];Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Epigenetica>
24. Esteban-Cantos A, Rodríguez-Centeno J, Silla JC, Barruz P, Sánchez-Cabo F, Saiz-Medrano G, et al. Effect of HIV infection and antiretroviral therapy initiation on genome-wide DNA methylation patterns. *EBioMedicine* 2023;88:104434.
25. hsa-miR-21-5p antagomir [Internet]. MedchemExpress.com [citado 2025 may 2];Available from: <https://www.medchemexpress.com/hsa-mir-21-5p-antagomir.html>
26. Dhas Y, Arshad N, Biswas N, Jones LD, Ashili S. MicroRNA-21 Silencing in Diabetic Nephropathy: Insights on Therapeutic Strategies. *Biomedicines* 2023;11:2583.
27. Szaniawski MA, Spivak AM. Senotherapeutics for HIV and aging. *Curr Opin HIV AIDS* 2020;15:83-93.
28. Chandrasekar AP, Cummins NW, Badley AD. The Role of the BCL-2 Family of Proteins in HIV-1 Pathogenesis and Persistence. *Clin Microbiol Rev* 2019;33:e00107-19.
29. Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. *Immun Ageing* 2020;17:2.
30. Islam MT, Tuday E, Allen S, Kim J, Trott DW, Holland WL, et al. Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age. *Aging Cell* 2023;22:e13767.
31. Arandjelovic P, Kim Y, Cooney JP, Preston SP, Doerflinger M, McMahon JH, et al. Venetoclax, alone and in combination with the BH3 mimetic S63845, depletes HIV-1 latently infected cells and delays rebound in humanized mice. *Cell Rep Med* 2023;4:101178.
32. Lee DJW, Hodzic Kuerec A, Maier AB. Targeting ageing with rapamycin and its derivatives in humans: a systematic review. *Lancet Healthy Longev* 2024;5:e152-62.
33. Henrich TJ, Schreiner C, Cameron C, Hogan LE, Richardson B, Rutishauser RL, et al. Everolimus, an mTORC1/2 inhibitor, in ART-suppressed individuals who received solid organ transplantation: A prospective study. *Am J Transplant* 2021;21:1765-79.
34. Spooner RK, Taylor BK, Moshfegh CM, Ahmad IM, Dyball KN, Emanuel K, et al. Neuroinflammatory profiles regulated by the redox environment predicted cognitive dysfunction in people living with HIV: A cross-sectional study. *eBioMedicine* 2021;70:103487.
35. Rodriguez NR, Fortune T, Hegde E, Weinstein MP, Keane AM, Mangold JF, et al. Oxidative phosphorylation in HIV-1 infection: impacts on cellular metabolism and immune function. *Front Immunol* 2024;15:1360342.

36. Hinton AO, N'jai AU, Vue Z, Wanjalla C. Connection Between HIV and Mitochondria in Cardiovascular Disease and Implications for Treatments. *Circ Res* 2024;134:1581-606.
37. Zhang QS, Wang JN, Yang TL, Li SY, Li JQ, Liu DN, et al. SHMT2 regulates CD8+ T cell senescence via the reactive oxygen species axis in HIV-1 infected patients on antiretroviral therapy. *eBioMedicine* 2025;112:105533.
38. Blagov AV, Sukhorukov VN, Guo S, Zhang D, Popov MA, Orekhov AN. Impaired Mitochondrial Function in T-Lymphocytes as a Result of Exposure to HIV and ART. *Cells* 2023;12:1072.
39. Bowman ER, Cameron C, Richardson B, Kulkarni M, Gabriel J, Kettelhut A, et al. In Vitro Exposure of Leukocytes to HIV Preexposure Prophylaxis Decreases Mitochondrial Function and Alters Gene Expression Profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;65:e01755-20.
40. Gnoni ML. Unveiling the Nexus of CD38 Overactivation, NAD⁺ Depletion, and Mitochondrial Dysfunction in Immunological Failure Among Virologically Suppressed HIV Patients. *Norton Healthcare Medical Journal [Internet]* 2024 [citado 2025 may 16];1. Available from: <https://doi.org/10.59541/001c.118564>
41. Iqbal T, Nakagawa T. The therapeutic perspective of NAD⁺ precursors in age-related diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2024;702:149590.
42. Mo Y, Yue M, Yim LY, Zhou R, Yu C, Peng Q, et al. Nicotinamide mononucleotide impacts HIV-1 infection by modulating immune activation in T lymphocytes and humanized mice. *eBioMedicine* 2023;98:104877.
43. Song S, Satta S, Sharma MB, Hugo C, Kossyvakis A, Sen Roy S, et al. Mitoquinone Mesylate and Mitochondrial DNA in End Organs in Humanized Mouse Model of Chronic Treated Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Infect Dis* 2023;228:59-63.
44. Xia C, Zhang X, Harypursat V, Ouyang J, Chen Y. The role of pyroptosis in incomplete immune reconstitution among people living with HIV : Potential therapeutic targets. *Pharmacol Res* 2023;197:106969.
45. He X, Yang W, Zeng Z, Wei Y, Gao J, Zhang B, et al. NLRP3-dependent pyroptosis is required for HIV-1 gp120-induced neuropathology. *Cellular and Molecular Immunology* 2019;17:283.
46. Ouyang J, Yan J, Zhou X, Isnard S, Harypursat V, Cui H, et al. Relevance of biomarkers indicating gut damage and microbial translocation in people living with HIV. *Front Immunol* 2023;14:1173956.
47. Ivanov AV, Valuev-Elliston VT, Ivanova ON, Kochetkov SN, Starodubova ES, Bartosch B, et al. Oxidative Stress during HIV Infection: Mechanisms and Consequences. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:8910396.
48. Zaongo SD, Chen Y. Metformin may be a viable adjunctive therapeutic option to potentially enhance immune reconstitution in HIV-positive immunological non-responders. *Chin Med J (Engl)* 2023;136:2147-55.
49. Vujkovic-Cvijin I, Sortino O, Verheij E, Wit FW, Kootstra NA, Sellers B, et al. The Complement Pathway Is Activated in People With Human Immunodeficiency Virus and Is Associated With Non-AIDS Comorbidities. *J Infect Dis* 2021;224:1405-9.
50. Vujkovic-Cvijin I, Somsouk M. HIV and the gut microbiota: composition, consequences, and avenues for amelioration. *Curr HIV/AIDS Rep* 2019;16:204-13.
51. Brechley JM, Serrano-Villar S. From dysbiosis to defense: harnessing the gut microbiome in HIV/SIV therapy. *Microbiome* 2024;12:113.
52. Díaz-García C, Moreno E, Talavera-Rodríguez A, Martín-Fernández L, González-Bodí S, Martín-Pedraza L, et al. Fecal microbiota transplantation alters the proteomic landscape of inflammation in HIV: identifying bacterial drivers. *Microbiome* 2024;12:214.

6. ANEXOS

Anexo 1. Listado de abreviaturas

- **AAV9** – Adenovirus asociado tipo 9 (Adeno-Associated Virus serotype 9)
- **ADN** – Ácido desoxirribonucleico (DNA: Deoxyribonucleic Acid)
- **ADNmt** – Ácido desoxirribonucleico mitocondrial (mtDNA: Mitochondrial DNA)
- **AGCC** – Ácidos grasos de cadena corta (SCFA: Short-Chain Fatty Acids)
- **AKT** – Proteína quinasa B (Protein Kinase B)
- **AMPK** – Proteína quinasa activada por AMP (AMP-activated Protein Kinase)
- **ATP** – Adenosín trifosfato (Adenosine Triphosphate)
- **ATR** – Ataxia Telangiectasia and Rad3 related (Proteína quinasa implicada en la respuesta al daño del ADN)
- **Bax** – Proteína proapoptótica (Bcl-2-associated X protein)
- **Bcl-2** – Proteína antiapoptótica (B-cell lymphoma 2)
- **Caspasa** – Enzima clave en la vía apoptótica (Caspase; ej. caspase 1, caspase 8)
- **CCR5** – Receptor de quimiocinas CC tipo 5 (CC Chemokine Receptor 5)
- **CD** – Cluster of Differentiation (familia de proteínas de superficie celular; ej. CD4+, CD8+, CD14, CD16, CD28, CD38, CD57)
- **CD4+** – Linfocito T cooperador (Cluster of Differentiation 4 positive T cell)
- **CD8+** – Linfocito T citotóxico (Cluster of Differentiation 8 positive T cell)
- **CD14** – Marcador de monocitos (Cluster of Differentiation 14)
- **CD16** – Marcador de células NK y monocitos (Cluster of Differentiation 16)
- **CD28** – Receptor coestimulador en linfocitos T (Cluster of Differentiation 28)
- **CD38** – Enzima y marcador de activación celular (Cluster of Differentiation 38)
- **CD57** – Marcador de senescencia en linfocitos T (Cluster of Differentiation 57)
- **CDK4/6** – Quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6)
- **CCDC137** – Coiled-Coil Domain Containing 137 (proteína implicada en el ciclo celular)
- **C5** – Componente 5 del sistema del complemento (Complement component 5)
- **C5a** – Fragmento activado del componente 5 del complemento (Complement component 5a)
- **C5aR1** – Receptor 1 de C5a (C5a receptor 1)
- **CMV** – Citomegalovirus (Cytomegalovirus)
- **CpG** – Región del ADN donde un nucleótido de citosina está seguido por uno de guanina (Cytosine-phosphate-Guanine site)
- **DAMP** – Patrones moleculares asociados a daño celular (Damage-Associated Molecular Patterns)

- **DDR** – Respuesta al daño del ADN (DNA Damage Response)
- **Drp1** – Proteína implicada en la fisión mitocondrial (Dynamin-related protein 1)
- **$\Delta\Psi_m$** – Potencial de membrana mitocondrial (Mitochondrial membrane potential)
- **ECV** – Enfermedad cardiovascular (Cardiovascular disease)
- **eNOS** – Óxido nítrico sintasa endotelial (Endothelial nitric oxide synthase)
- **FasL** – Ligando de Fas (Fas Ligand)
- **GSH** – Glutatión reducido (Reduced glutathione)
- **gp120** – Glicoproteína de la envoltura del VIH (Glycoprotein 120)
- **HAND** – Trastorno neurocognitivo asociado al VIH (HIV-Associated Neurocognitive Disorder)
- **hTERT** – Telomerasa transcriptasa inversa humana (human Telomerase Reverse Transcriptase)
- **IL** – Interleucina (familia de citocinas; ej. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, IL-22)
- **INI** – Inhibidores de la integrasa (Integrase Inhibitors)
- **Inflamasoma NLRP3** – Complejo proteico de reconocimiento de daño (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 inflammasome)
- **IP** – Inhibidores de la proteasa (Protease Inhibitors)
- **ISG** – Genes estimulados por interferón (Interferon-Stimulated Genes)
- **LPS** – Lipopolisacárido (Lipopolysaccharide)
- **LTR** – Repetición larga terminal (Long Terminal Repeat)
- **MERC** – Sitios de contacto mitocondria-retículo endoplasmático (Mitochondria-Endoplasmic Reticulum Contact sites)
- **Mfn1/Mfn2** – Mitofusinas 1 y 2 (Mitofusin 1 and 2)
- **miR** – microARN (microRNA)
- **MitoQ** – Ubiquinona mitocondrial (mitochondria-targeted coenzyme Q)
- **MN** – Micronúcleos (Micronuclei)
- **mTOR** – Diana de rapamicina en mamíferos (Mammalian Target of Rapamycin)
- **NAD⁺** – Nicotinamida adenina dinucleótido (Nicotinamide adenine dinucleotide)
- **Nef** – Proteína viral del VIH (Negative Regulatory Factor)
- **NGS** – Secuenciación de nueva generación (Next-Generation Sequencing)
- **NF- κ B** – Factor nuclear kappa B (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
- **NNRTI** – Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)
- **NO** – Óxido nítrico (Nitric oxide)

- **NLRP3** – Receptor tipo NOD de la familia de pirina (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3)
- **NRTI** – Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (Nucleoside reverse transcriptase inhibitors)
- **O₂⁻** – Anión superóxido (Superoxide anion)
- **PAMP** – Patrones moleculares asociados a patógenos (Pathogen-Associated Molecular Patterns)
- **PCR** – Proteína C reactiva (C-reactive protein)
- **p16^{INK4a}** – Inhibidor de quinasas dependientes de ciclina 4^a (Inhibitor of Cyclin-Dependent Kinase 4a)
- **Pol-γ** – ADN polimerasa gamma (DNA polymerase gamma)
- **PrEP** – Profilaxis preexposición (Pre-exposure prophylaxis)
- **ROS** – Especies reactivas de oxígeno (Reactive Oxygen Species)
- **SASP** – Fenotipo secretor asociado a senescencia (Senescence-Associated Secretory Phenotype)
- **SHMT2** – Serina hidroximetiltransferasa 2 (Serine hydroxymethyltransferase 2)
- **SIRT** – Sirtuinas (Sirtuins)
- **SI** – Sistema inmunitario (Immune system)
- **SOD** – Superóxido dismutasa (Superoxide dismutase)
- **sCD14** – Marcador soluble de activación monocitaria (Soluble Cluster of Differentiation 14)
- **sCD163** – Marcador soluble de activación de macrófagos (Soluble Cluster of Differentiation 163)
- **TAR** – Terapia antirretroviral (Antiretroviral therapy)
- **Tat** – Proteína viral transactivadora de la transcripción (Trans-Activator of Transcription)
- **Th17** – Subtipo de linfocito T CD4⁺ productor de IL-17 (T helper 17 cells)
- **TLR4** – Receptor tipo Toll 4 (Toll-like receptor 4)
- **TMF** – Trasplante de microbiota fecal (Fecal microbiota transplantation)
- **T-loop** – Estructura en bucle de los telómeros (Telomere loop)
- **TNF-α** – Factor de necrosis tumoral alfa (Tumor necrosis factor alpha)
- **TRAIL** – Ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TNF-related apoptosis-inducing ligand)
- **VHB** – Virus de la hepatitis B (Hepatitis B virus)
- **VHC** – Virus de la hepatitis C (Hepatitis C virus)
- **VIH** – Virus de la inmunodeficiencia humana (Human immunodeficiency virus)
- **Vpr** – Proteína viral reguladora (Viral protein regulatory)

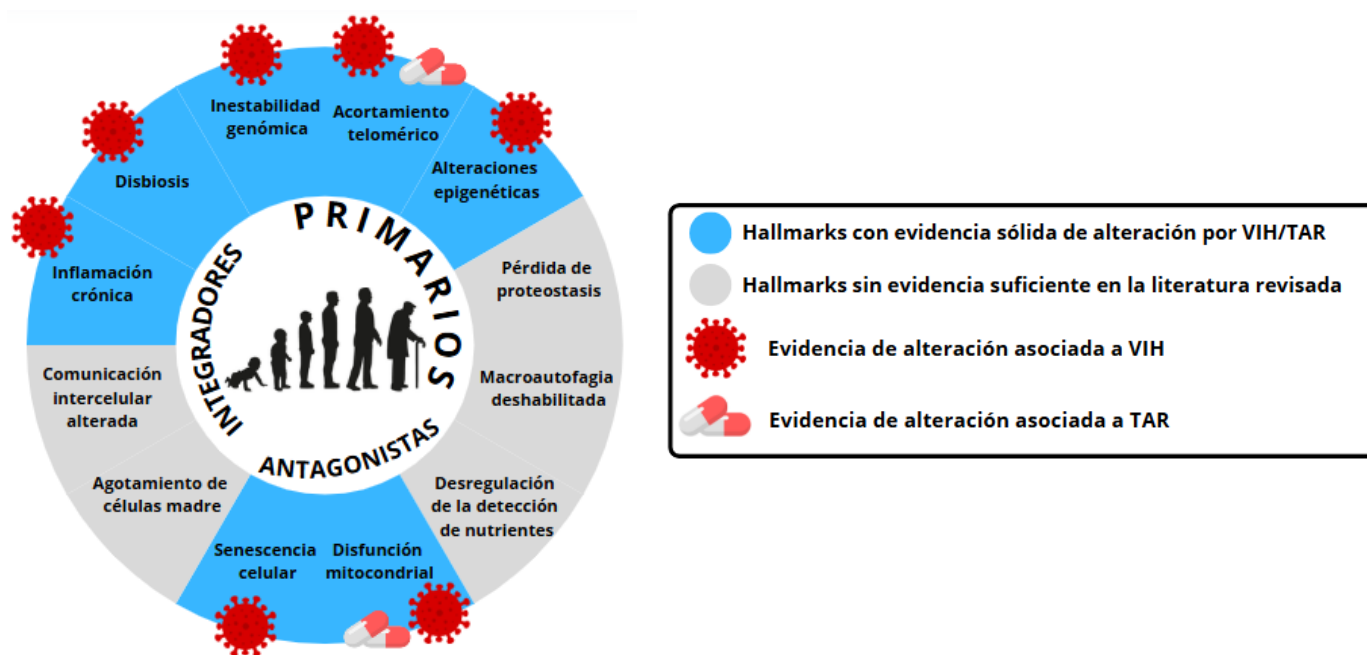
Anexo 2. Infografía: características distintivas del envejecimiento en el contexto del VIH.

La presente infografía es de elaboración propia y constituye una adaptación visual de la figura central publicada por López-Otín y colaboradores en su revisión más reciente sobre las características distintivas del envejecimiento (2023). En dicha revisión, los autores destacan que el envejecimiento no debe entenderse como la suma de procesos aislados, sino como una red interdependiente de mecanismos celulares y moleculares. Como señalan, la alteración de un solo elemento clave del envejecimiento genera efectos en cascada sobre otros componentes, lo que subraya su naturaleza sistémica e interconectada. Siguiendo esta lógica, el diseño circular representa la visión integral del envejecimiento como un proceso dinámico, multifactorial y estrechamente interrelacionado, en el que distintos mecanismos pueden amplificarse mutuamente.

La clasificación de las características del envejecimiento en primarias, antagonistas e integradoras responde a su función dentro del proceso:

- **Primarios:** Son los desencadenantes iniciales del daño celular, como la inestabilidad genómica, el acortamiento de telómeros o las alteraciones epigenéticas. Representan la causa principal de los procesos degenerativos relacionados con la edad.
- **Antagonistas:** Se originan como respuestas adaptativas frente al daño primario, pero si se vuelven crónicas o desreguladas, pueden resultar perjudiciales. Incluyen la senescencia celular, la disfunción mitocondrial y la desregulación de la detección de nutrientes.
- **Integradores:** Reflejan la consecuencia acumulada y convergente del daño previo, afectando funciones clave como la comunicación intercelular o la homeostasis del microbioma. Integran y amplifican los efectos del envejecimiento a nivel de organismo.

En esta versión adaptada, se han incorporado símbolos de un virus y de unas pastillas para representar gráficamente qué características del envejecimiento presentan evidencia de alteración asociada a la infección por VIH o la TAR, según la literatura revisada (como se indica en la leyenda). Es importante señalar que la ausencia de estos símbolos en otros mecanismos no implica que el VIH o el TAR no los alteren, sino que, de acuerdo con la bibliografía consultada, los efectos más estudiados y documentados en el contexto del VIH se centran principalmente en los señalados en la figura.



Anexo 3. Tabla resumen de biomarcadores y estrategias terapéuticas asociados a los mecanismos de envejecimiento acelerado en VIH.

La siguiente tabla, de elaboración propia, recoge los principales biomarcadores y estrategias terapéuticas asociados a los mecanismos de envejecimiento acelerado en personas con VIH, según la literatura científica revisada para la realización de este trabajo.

MECANISMO MOLECULAR	BIOMARCADORES	ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS	REFERENCIAS
Inestabilidad genómica	• 8-oxoguanina ↑ • Micronúcleos (MN) ↑	• Activadores de sirtuinas (resveratrol) • Precursores de NAD+	[Ellis et al., 2020], [Ellwanger et al., 2023], [Figarola-Centurión et al., 2022]
Acortamiento telomérico	• Longitud telomérica ↓	• Terapia génica con hTERT • Activadores de la telomerasa (TAT 2) • Regímenes TAR con menos NRTI	[Leung et al., 2017], [Bernardes de Jesus et al., 2012], [Fauce et al., 2008]
Alteraciones epigenéticas	• Relojes epigenéticos • MiR-21-5p ↑	• Antagomires (anti-miR-21-5p)	[Esteban-Cantos et al., 2021], [Meseguer-Donlo et al., 2023], [Dhas et al., 2023]
Senescencia celular (inmunosenescencia)	• CD57+ ↑ • CD4+/CD8+ ↓ • p16^{INK4a} ↑	• Senolíticos (dasatinib, quercetina, venetoclax) • Senomórficos (rapamicina, everolimus)	[Jiménez et al., 2018], [Pereira Ribeiro et al., 2016], [Szaniawski & Spivak, 2020], [Islam et al., 2023]
Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo	• ADNmt libre en plasma ↑ • ROS ↑ • SHMT2 ↓	• Precursores de NAD+ (NMN) • Antioxidantes (N-acetilcisteína, vitamina E, MitoQ) • Optimización del TAR	[Spooner et al., 2021], [Zhang et al., 2025], [Iqbal & Nakagawa, 2024], [Song et al., 2023]
Inflamación crónica (inflammaging)	• IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-18 ↑ • PCR, dímero D, cistatina C, β2-microglobulina ↑ • Marcadores de activación monocitaria (sCD14, sCD163) ↑ • C5 ↑	• Inhibidores del inflamasoma NLRP3 (MCC950) • Metformina (inhibición NF-κB) • Bloqueo de C5aR1 • Intervenciones sobre el estilo de vida	[Jiménez et al., 2018], [Xia et al., 2023], [Zaongo & Chen, 2023], [Vujkovic-Cvijin et al., 2021]
Disbiosis intestinal	• LPS ↑ • sCD14 ↑ • AGCC (butirato) ↓	• Probióticos/prebióticos • Trasplante de microbiota fecal (TMF)	[Vujkovic-Cvijin & Somsouk, 2019], [Brenchley & Serrano-Villar, 2024], [Díaz-García et al., 2024]

Legenda: ↑: aumento según la literatura revisada; ↓: disminución según la literatura revisada



ENVEJECIMIENTO ACELERADO EN PERSONAS CON VIH: MECANISMOS MOLECULARES, BIOMARCADORES Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Autora: Sofía Jiménez Sangrador Tutor: Jaime Santo Domingo Mayoral



Universidad de Valladolid

Departamento de
Bioquímica y Biología Molecular
y Fisiología

1. INTRODUCCIÓN



Las personas con VIH, incluso recibiendo terapia antirretroviral (TAR) eficaz, muestran un envejecimiento acelerado respecto a la población general, con mayor riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la edad. Este fenómeno se atribuye principalmente a la inflamación crónica persistente, la activación inmunitaria y la toxicidad de ciertos antirretrovirales.

2. OBJETIVO



Revisar el conocimiento actual sobre los **mecanismos moleculares** implicados en el envejecimiento acelerado en personas con VIH, así como los **biomarcadores** y **estrategias terapéuticas emergentes**.

3. METODOLOGÍA

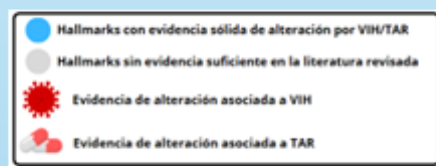


- Revisión narrativa basada en la última actualización sobre los mecanismos moleculares y celulares del envejecimiento (López-Otín et al., *Cell*, 2023), adaptada al contexto VIH.
- Búsqueda no sistemática (enero-mayo 2025) en bases de datos como PubMed y en revistas especializadas (*The Lancet HIV*, *eBioMedicine*, *Aging Cell*).
- Se priorizaron artículos de los últimos 5 años, con acceso libre a texto completo, en inglés y español.
- Palabras clave: *HIV*, *accelerated aging*, *inflammaging*, *hallmarks of aging*, *biomarkers*, *epigenetic clocks*, *mitochondrial dysfunction*, *cellular senescence*, *senolytics*.

4. RESULTADOS



Figura 1. Adaptación visual de las características del envejecimiento



MECANISMO MOLECULAR	BIOMARCADORES	ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
Inestabilidad genómica	• 8-oxoguanina ↑ • Micronúcleos (MN) ↑	• Activadores de sirtuinas (resveratrol) • Precursores de NAD+
Acortamiento telomérico	• Longitud telomérica ↓	• Terapia génica con hTERT • Activadores de la telomerasa (TAT 2) • Regímenes TAR con menos NRTI
Alteraciones epigenéticas	• Relojes epigenéticos • MiR-21-5p ↑	• Antagomires (anti-miR-21-5p)
Senescencia celular (inmunosenescencia)	• CD57+ ↑ • CD4+/CD8+ ↓ • p16^INK4a ↑	• Senolíticos (dasatinib, quercetina, venetoclax) • Senomórficos (rapamicina, everolimus)
Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo	• ADNmt libre en plasma ↑ • ROS ↑ • SHMT2 ↓	• Precursores de NAD+ (NMN) • Antioxidantes (N-acetilcisteína, vitamina E, MitoQ) • Optimización del TAR
Inflamación crónica (inflammaging)	• IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-18 ↑ • PCR, dímero D, cistatina C, β2-microglobulina ↑ • Marcadores de activación monocitaria (sCD14, sCD163) ↑ • C5 ↑	• Inhibidores del inflammasoma NLRP3 (MCC950) • Metformina (inhibición NF-κB) • Bloqueo de C5aR1 • Intervenciones sobre el estilo de vida
Disbiosis intestinal	• LPS ↑ • sCD14 ↑ • AGCC (butirato) ↓	• Probióticos/prebióticos • Trasplante de microbiota fecal (TMF)

Tabla 1. Resumen de biomarcadores y estrategias terapéuticas asociadas a los mecanismos de envejecimiento acelerado en VIH

5. CONCLUSIONES

- El envejecimiento acelerado en el VIH es un proceso **multifactorial** con base molecular compleja, influido tanto por la infección como por la TAR.
- A nivel molecular, destacan la **inflamación crónica** y la **disfunción mitocondrial** como mecanismos clave.
- Algunos antirretrovirales (especialmente **NRTI**) pueden agravar este proceso, lo que justifica la búsqueda de esquemas más seguros.
- Biomarcadores como los **relojes epigenéticos** ofrecen herramientas prometedoras para personalizar el seguimiento clínico.
- Aunque muchas estrategias terapéuticas están aún en fase experimental, su desarrollo podría beneficiar especialmente a esta población, junto con intervenciones sobre el estilo de vida.

6. BIBLIOGRAFÍA

- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 2023;186:243-78.
- Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. La infección por VIH como causa de envejecimiento acelerado y fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2018;53:105-10.
- Schank M, Zhao J, Moorman JP, Yao ZQ. The Impact of HIV- and ART-Induced Mitochondrial Dysfunction in Cellular Senescence and Aging. *Cells* 2021;10:174.