

# **Envejecimiento y VIH**

José R. Blanco

Madrid 9 de mayo de 2013

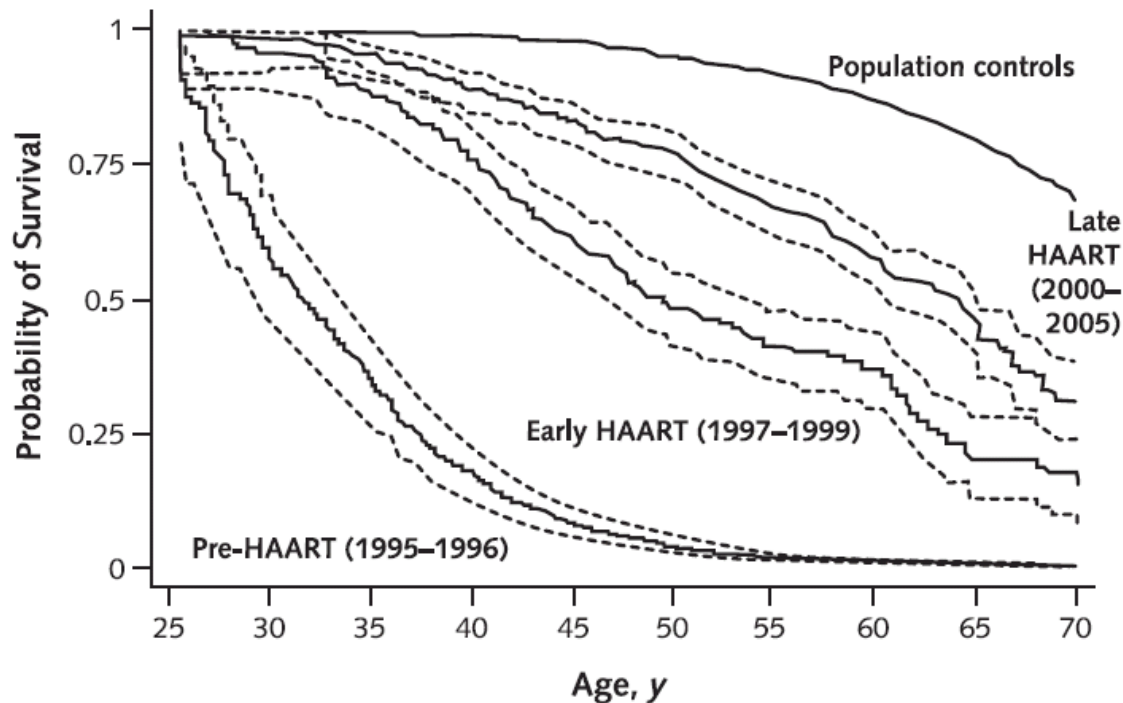
# Mis conflictos de intereses

---

- Abbott
- Abbvie
- Bristol-Myers Squibb
- Boehringer Ingelheim
- Janssen
- Gilead
- GlaxoSmithKline
- MSD
- ViiV

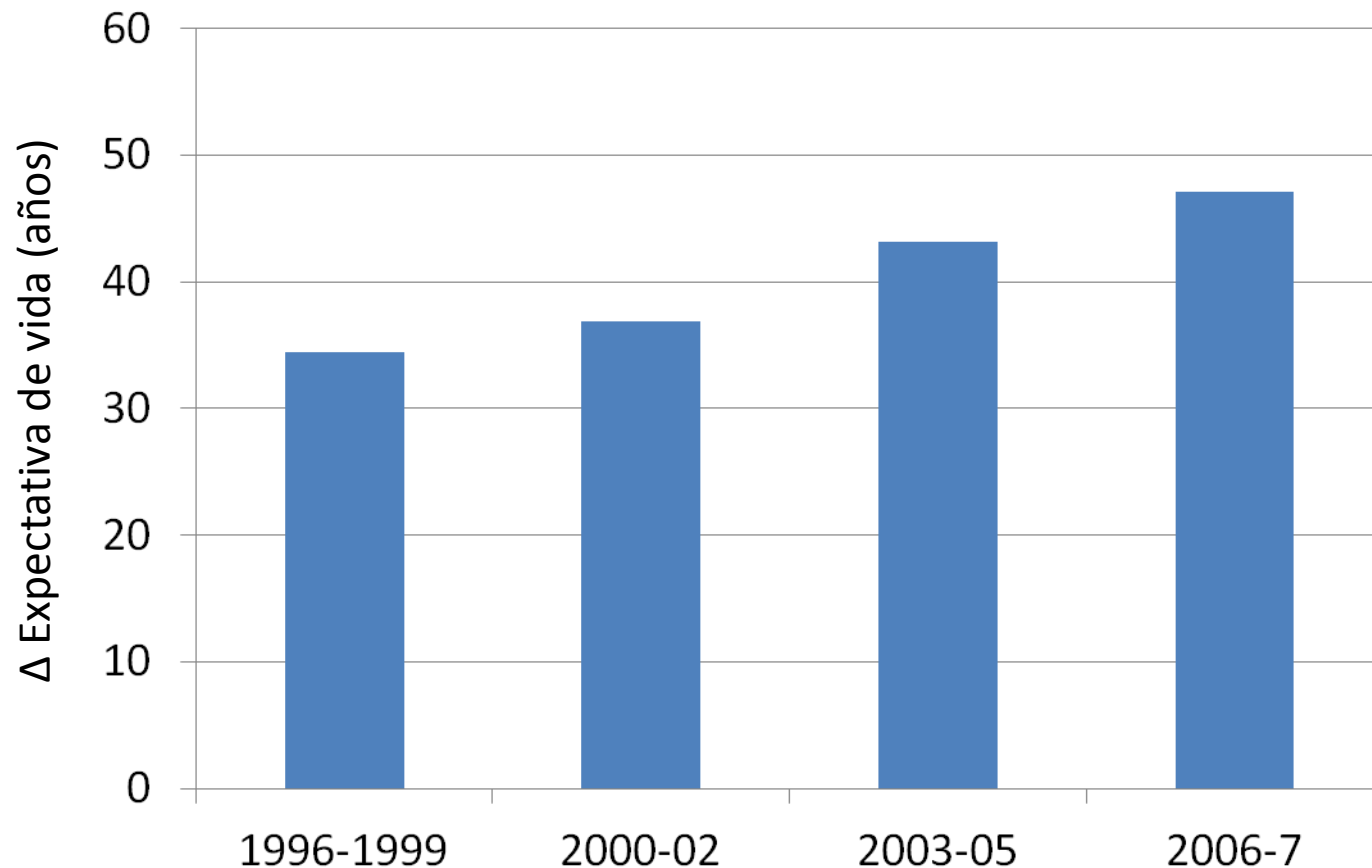
# Tras 12 años de TAR...

- Mejor control de la infección.
- Menor morbi-mortalidad.



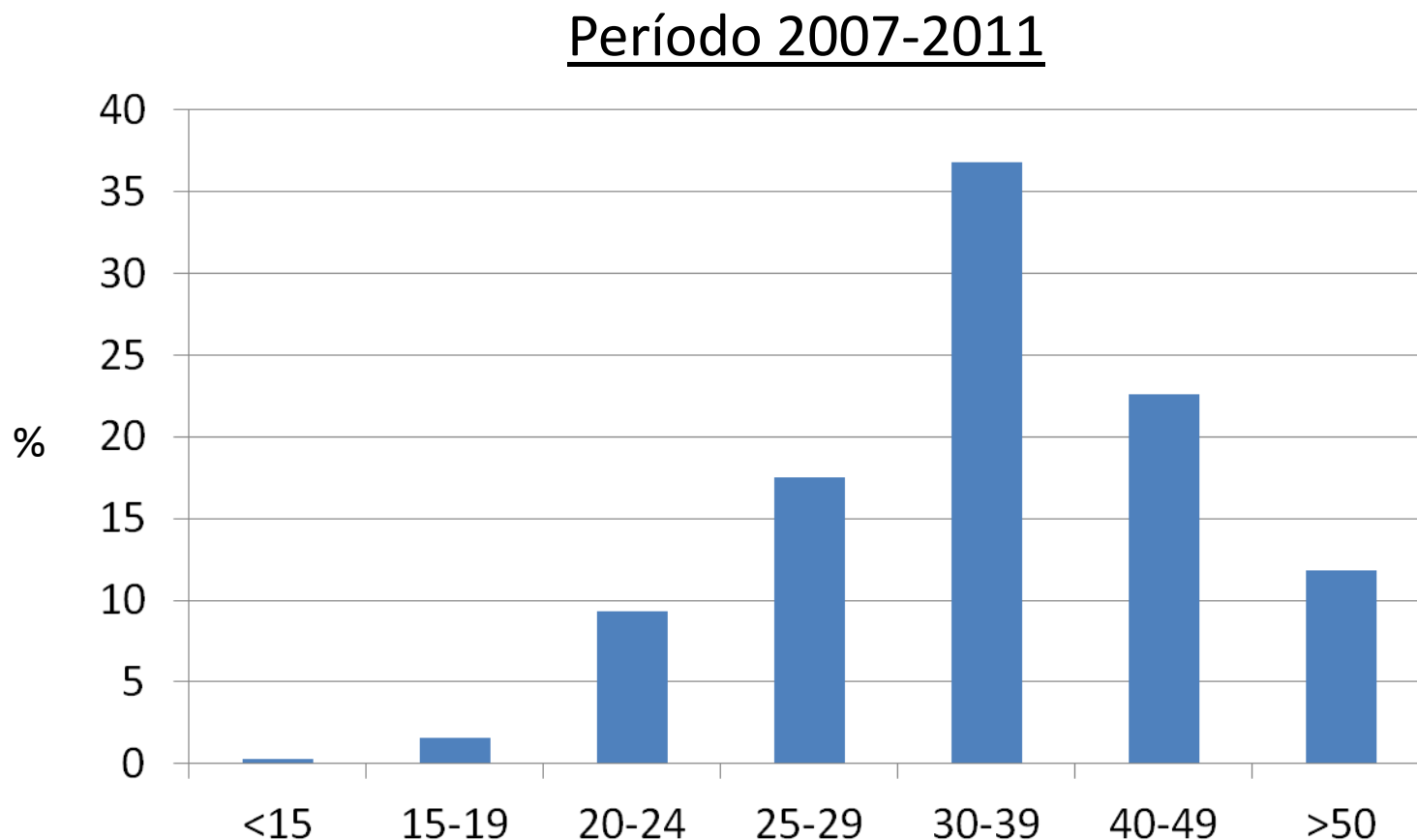
# Aumento de la esperanza de vida

- Aumento de la expectativa de vida (dx a los 20 años).



# Aumento de la edad de los nuevos dx VIH

- Mediana de edad de 35 años.



# Age won't protect you from **AIDS**

More than 8,000 New Yorkers over 50 years old have been diagnosed with AIDS.

To prevent HIV infection:

- Use a condom every time you have sex.
- Don't shoot drugs. Sharing works can spread AIDS.

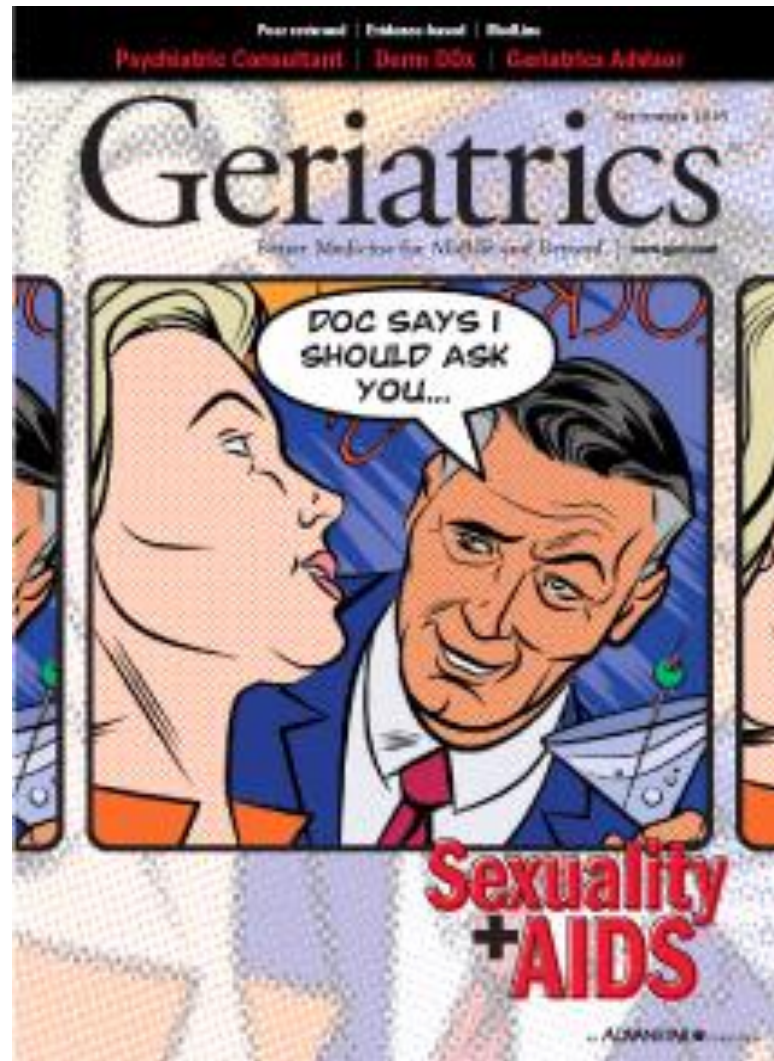
*It's not how old you are... it's what you do that matters.*



HIV prevention is a lifelong job.

To learn more, call  
**1-800-541-AIDS**

New York State Health Department



# ¿Qué es ser mayor?

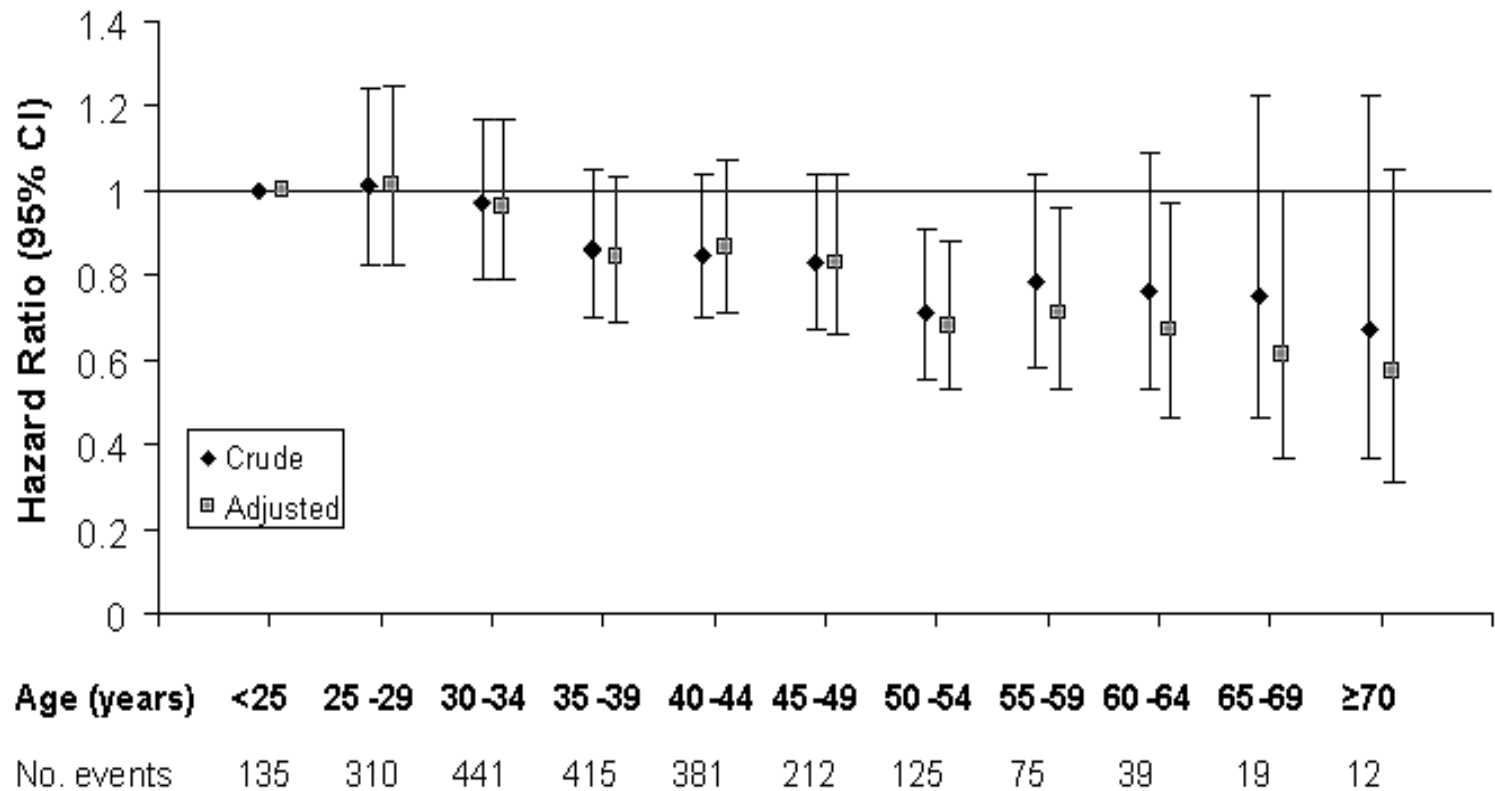


1972



2012

# ¿Qué es ser mayor?

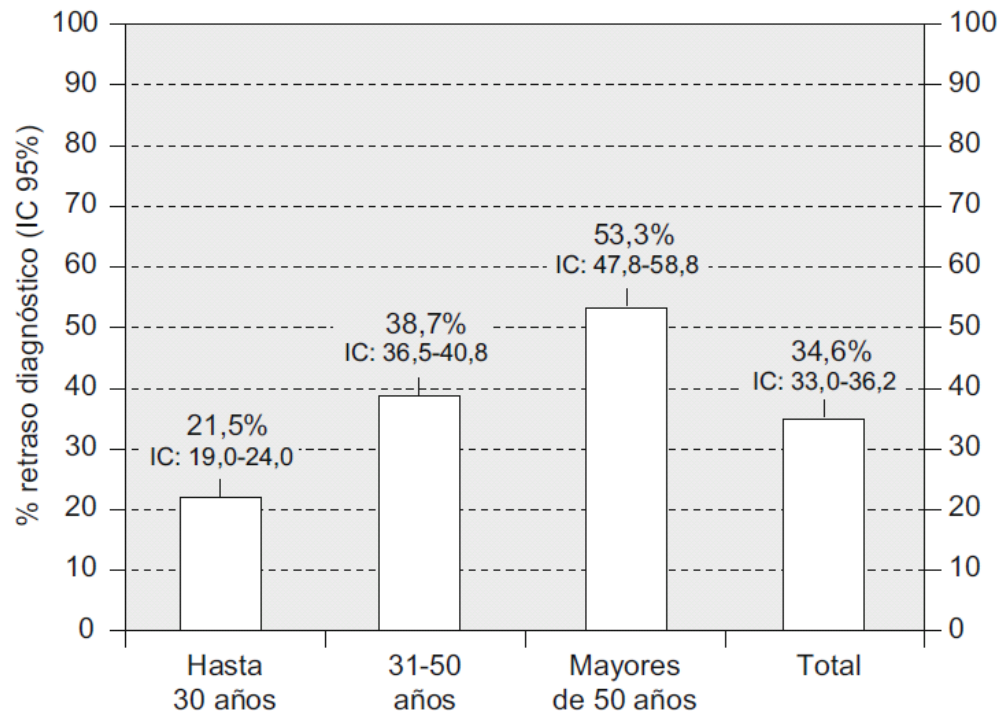




**Epidemiología**

# Retrato del paciente “mayor” dx de VIH

- Varón.
- Vía sexual.
- Retraso diagnóstico.

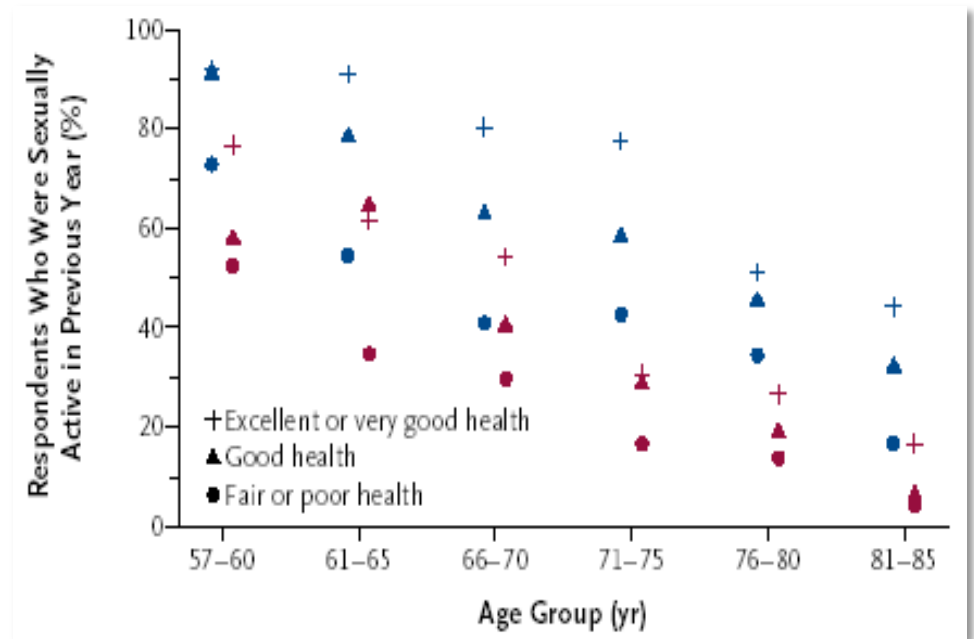


# ¿Por qué ese retraso?

---

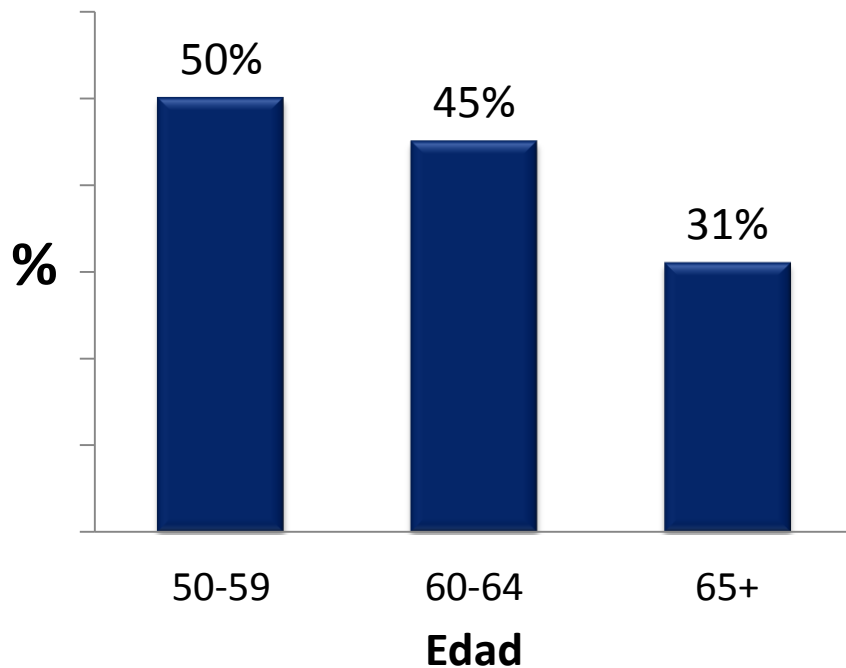
- Suelen ser consideradas personas asexuadas.
- Clínica inespecífica (deterioro neurocognitivo...).
- Miedo a preguntar.
- Negación del riesgo por parte del paciente.
- **Pérdida de oportunidades diagnósticas:** en un estudio (EE.UU.) los pacientes diagnosticados de forma tardía habían acudido como media **2,5 veces** a algún servicio sanitario en los 6 últimos años (MMWR 2006).

# Actividad sexual en las personas mayores

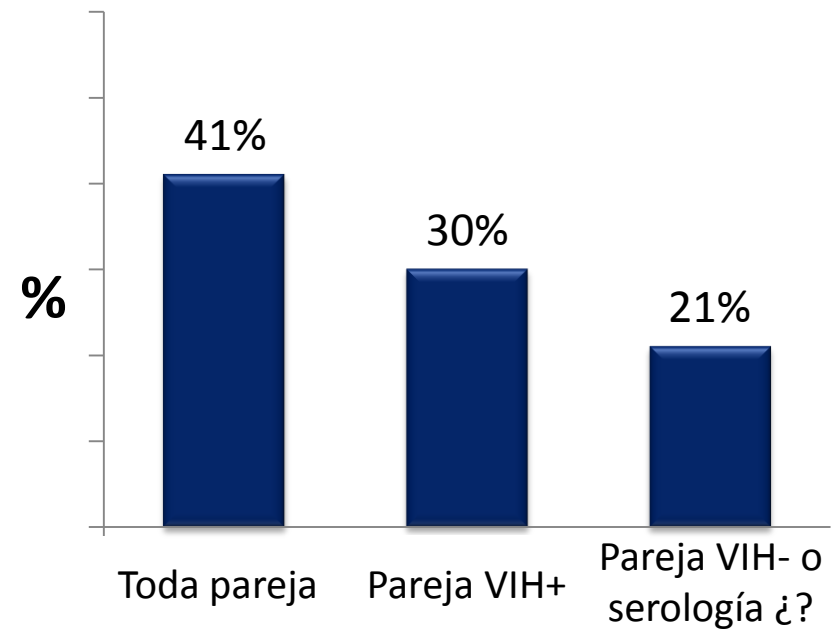


# Actividad sexual en mayores VIH+

## Actividad sexual 3 meses previos

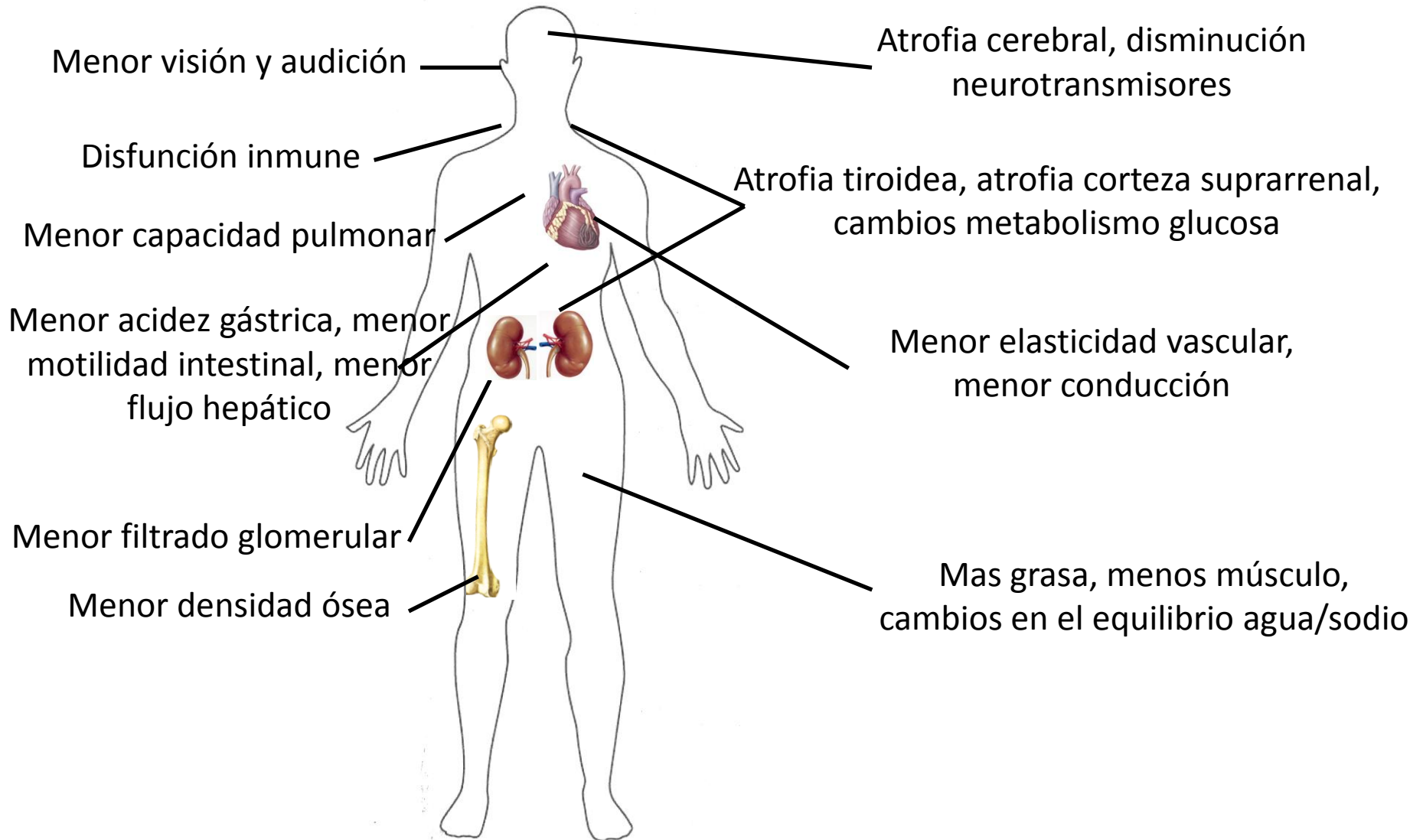


## Actividad sexual sin preservativo



**Inmunosenescencia**

# Envejecimiento fisiológico



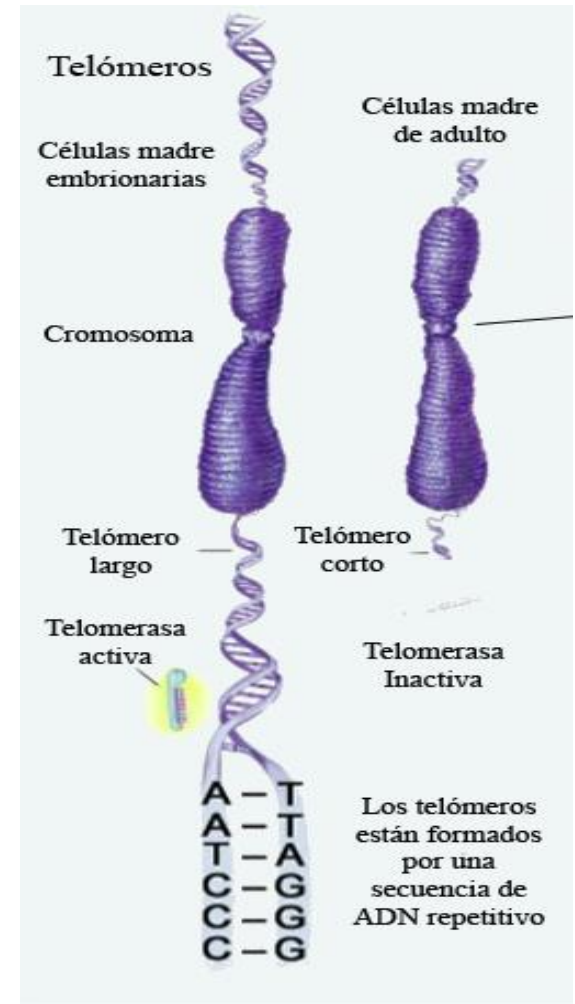
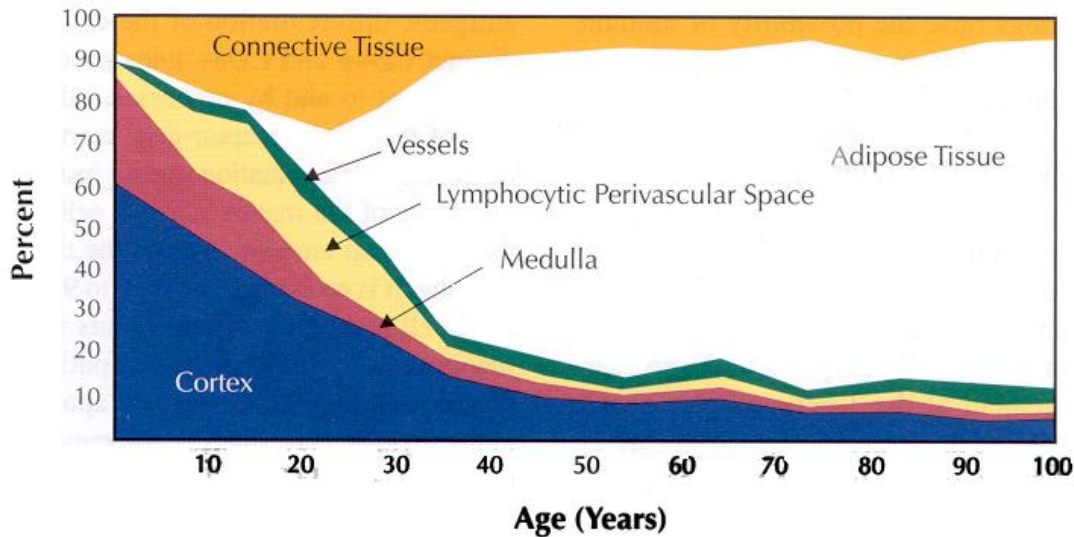
# Edad y sistema inmune

Diferencias inmunológicas	Edad	VIH
Actividad del timo	↓	↓
Senescencia replicativa	↑	↑
Aumento del riesgo de infecciones	↑	↑
Aumento del riesgo de infecciones oportunistas	–	↑
Linfocitos T vírgenes circulantes	↓	↓
Proliferación de linfocitos T	↓	↓
Proliferación de linfocitos B	↓	↓
Cociente CD4+/CD8+	↓	↓
Cambios en la producción de citoquinas (ej. disminución de IL-2, aumento del IFN-gamma)	↑	↑
Expresión de la molécula CD28 en los linfocitos T	↓	↓
Señal de transducción del receptor de linfocitos T	↓	↓
Activación de los linfocitos T	↑	↑
Acortamiento de los telómeros	↑	↑
Receptor soluble tipo II del TNF	–	↑



# Fisiopatología del envejecimiento

## Involución de timo



# Fisiopatología del envejecimiento

VIH

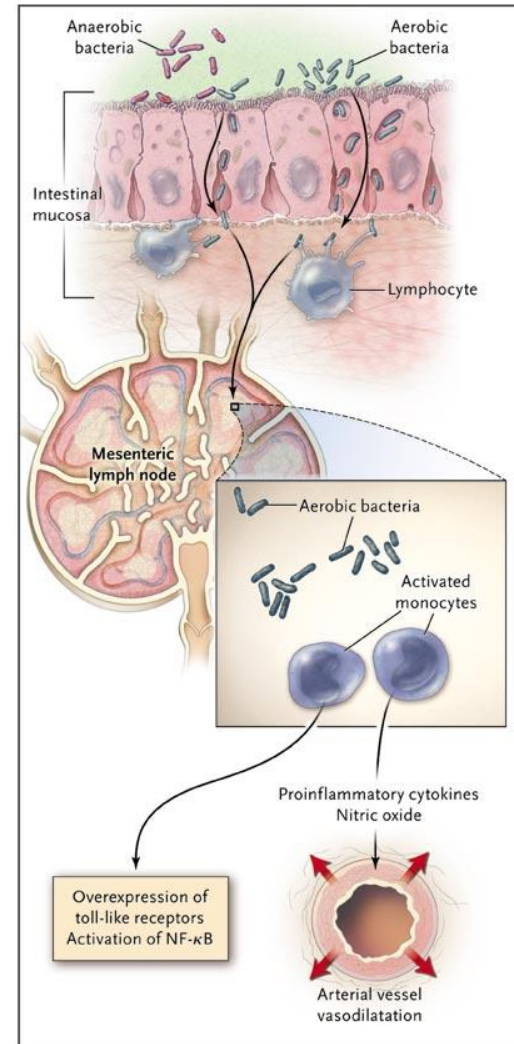


Estimulo antigénico permanente

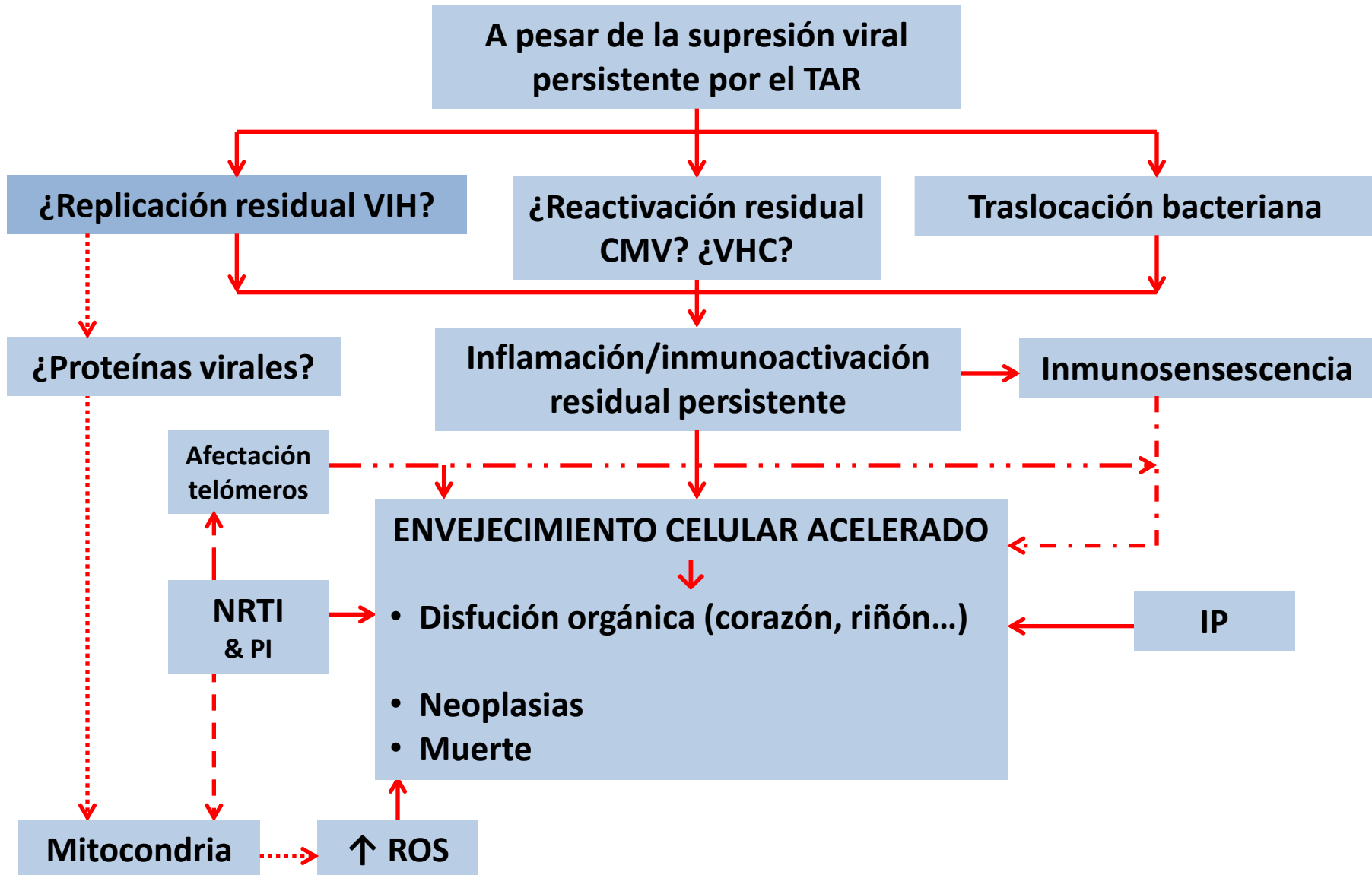


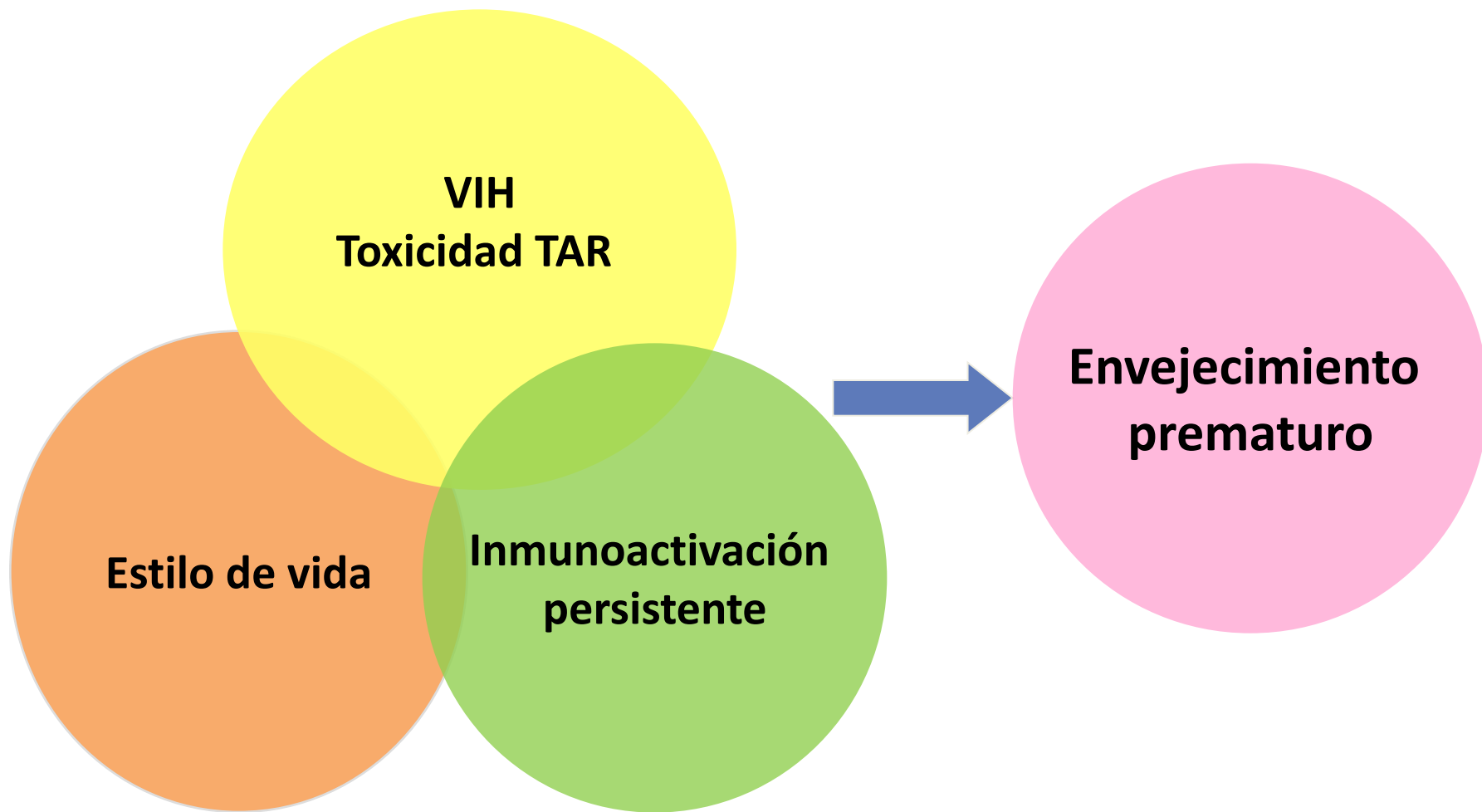
“Envejecimiento inmunológico”

**56 años VIH+ en TAR = 88 años VIH-**



# ¿Acelera el VIH el envejecimiento?





# VIH, edad y riesgo de comorbilidades

	Edad al evento		
	VIH+	VIH-	
IAM	55,3	55,3	VIH+ <b>81%</b> más de riesgo
IRCT	55,3	58,5	VIH+ <b>43%</b> más de riesgo
TNDS	54,9	57,8	VIH+ <b>84%</b> más de riesgo

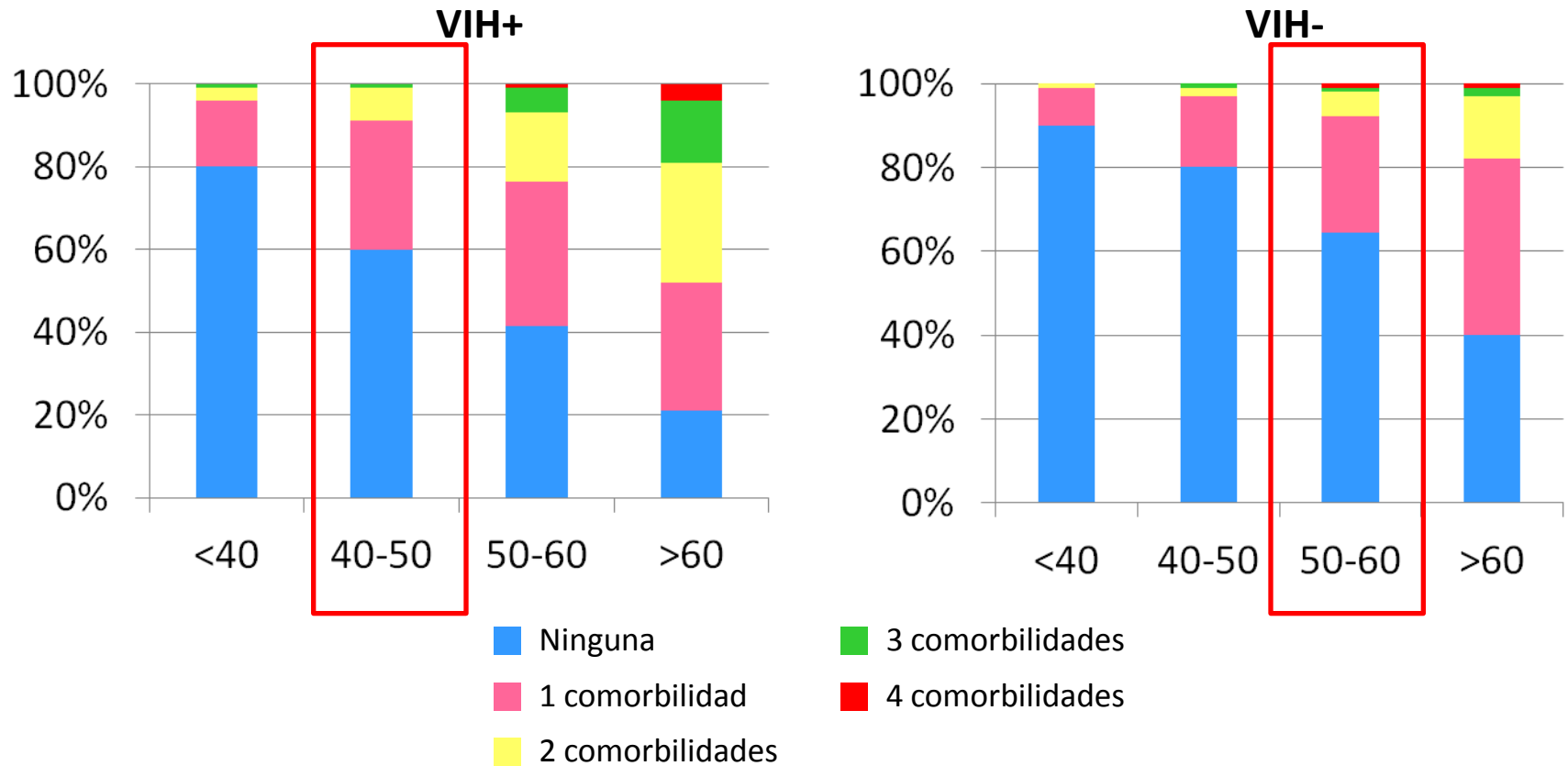
**Comorbilidades**

# Muchas comorbilidades son más frecuentes

---

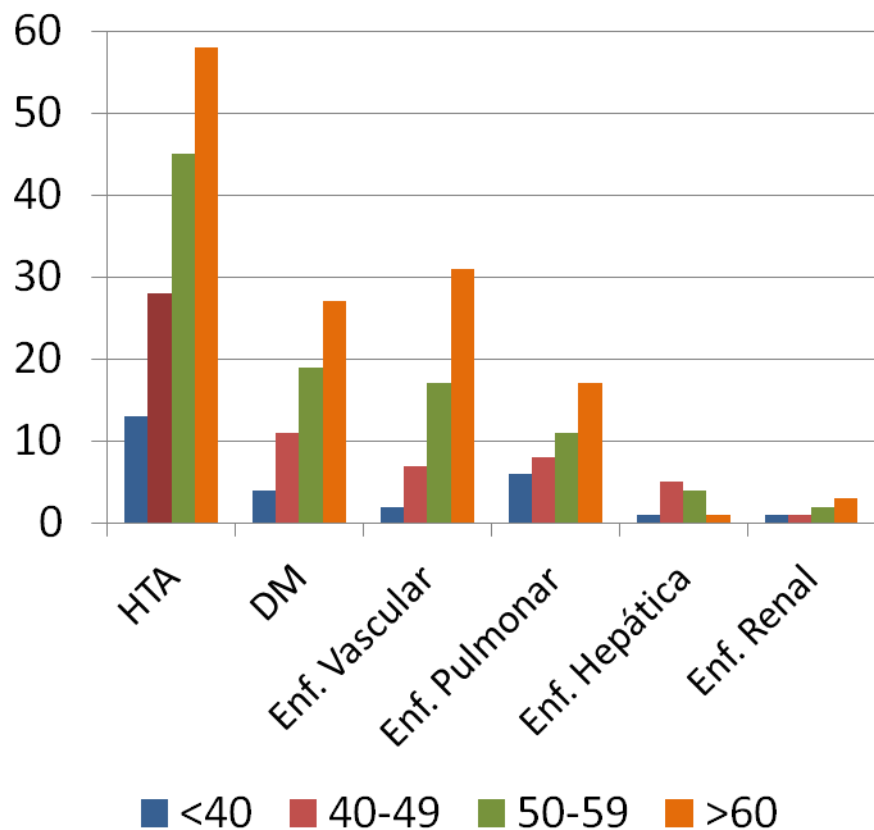
- Enfermedades cardiovasculares.
- Síndrome metabólico.
- Cáncer.
- Trastornos neurocognitivos.
- Osteoporosis.
- Insuf. hepática.
- Insuf. renal.
- Fragilidad.
- ...

# Comorbilidades relacionadas con la edad

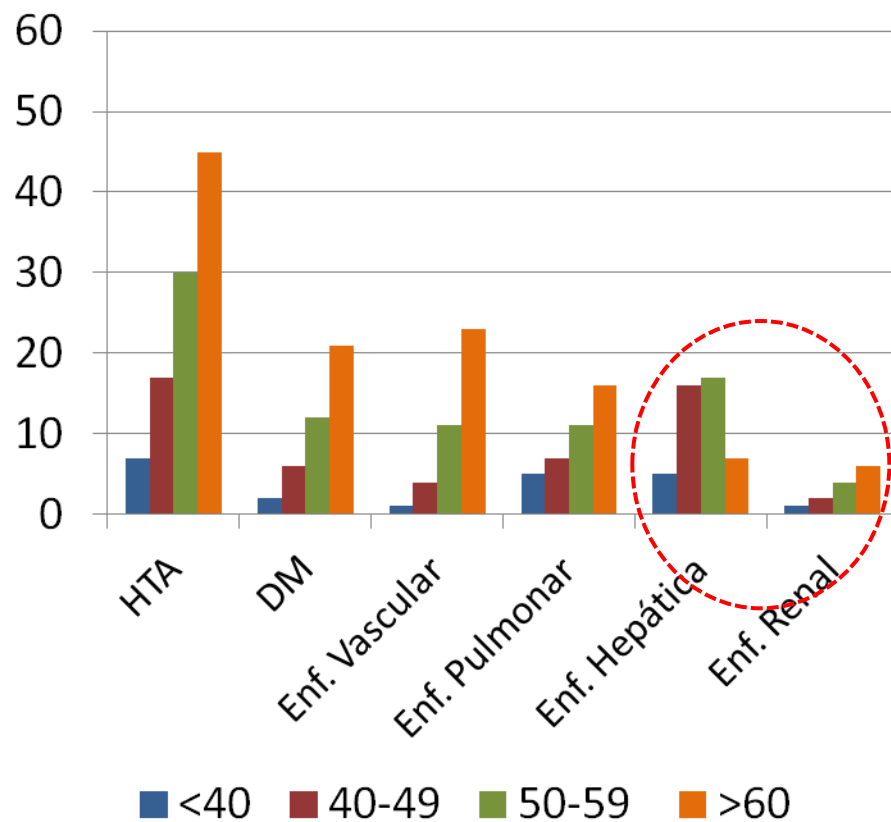




# Mayor incidencia de algunas comorbilidades



VIH (-)



VIH (+)

# Mayor incidencia de algunos factores riesgo

	<b>F. riesgo</b>	<b>TAR</b>
IAM	Tabaco, cocaína	IPs
Diabetes	VHC, alcohol	IPs
ACV	VHC, cocaína	?
Fracturas	Alcohol, tabaco	TDF, IPs
Cirrosis	Alcohol, VHB, VHC	?
Cáncer causa infecciosa	VHB, VHC, HPV	?
Cáncer causa no infecc.	Alcohol, tabaco	?
EPOC	Tabaco	?

# Consideraciones previas al inicio del TAR

---

- El 90% de los >50 años presenta comorbilidades asociadas que obligan al uso de terapias no VIH <sup>1</sup>.
- El 80% de los >55 años está con  $\geq 1$  tratamiento no relacionado con el VIH <sup>2</sup>.
- Aumento del riesgo de interacciones y de reacciones adversas <sup>3,4</sup>.
- El riesgo de EAs aumenta un 10% con cada nuevo medicamento.

¿SIGUE TOMÁNDOSE EL 'FANFINFÓN'?

¡SÍ! ¿Y EL 'TORONAX'?

¡SÍ! ¿Y EL 'ANSIOFLUX'?

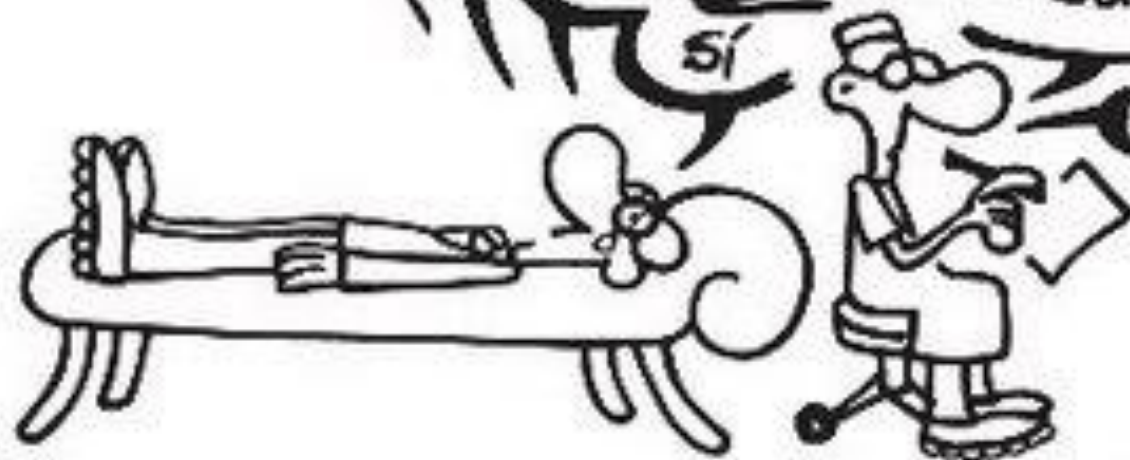
¡SÍ! ¿Y EL 'COREPLUS'?

¡SÍ! ¿Y EL 'PROFOMAG'?

¡SÍ! ¿Y EL 'PUFACUR'?

¡SÍ!

¡INEXPLICABLE!



© 1980

# Principales terapias no VIH en pacientes VIH+

	<50 años	>65 años	<i>p</i>
Anti-HTA no ECA	5,6	31,3	<0,001
IECA	11,1	32,9	<0,001
Hipolipemiantes	12,7	41,8	<0,001
ADO	2,1	9,1	<0,001
Insulina	1,4	5,8	<0,001
Anti-agregantes plaquet.	5,8	28,9	<0,001
Anti-depresivos	10	7,8	0,659

# A mayor edad, mayor adherencia y más EAs

---

- En un estudio con IP/r<sup>1</sup> los pacientes de mayor edad tenían una mejor adherencia al TAR a pesar de presentar más EAs.
- La durabilidad del primer TAR<sup>2</sup> es mayor en los pacientes de mayor edad.
- Los cambios del TAR se deben más a fracaso que a toxicidad o falta de adherencia<sup>2</sup>.

# La tolerabilidad al TAR disminuye con la edad

	Efectos adversos grado 2-4				
	Todos	18-39	40-49	≥50	<i>p</i>
<b>CT o LDL-c</b>	26,6	21,0	26,4	34,0	<0,0001
<b>Glucosa</b>	9,7	6,0	11,4	14,4	<0,001
<b>Creatinina</b>	5,2	3,2	5,8	8,3	<0,001

## Interacciones

### Antirretrovirales

abacavir  
atazanavir (ATV)  
cenicriviroc (TBR-652)  
darunavir (TMC-114)  
didanosina (ddI)  
dolutegravir (S/GSK13495)  
efavirenz (EFV)  
elvitegravir (GS9137)  
emtricitabina  
enfuvirtide-T20  
estavudina (d4T)  
etravirina (TMC-125)  
fosamprenavir  
GS-7340  
GSK2248761  
indinavir (IDV)

### Grupos de Antirretrovirales

<ninguno>

### Antirretrovirales Seleccionados

### Medicamentos Seleccionados

Borrar Todos

Borrar Todos

Generar Tabla de Asociaciones

Listar Todas

### Medicamentos

abacavir  
ac acetilsalicílico  
acebutolol  
acenocumarol/warfarina  
aciclovir  
adefovir (ADV)  
ajo, extracto  
albendazol  
alfentanil  
alfuzosina  
alimentos  
alopurinol  
alprazolam  
ambriisentan  
aminoglucósidos  
amiodarona

### Grupos de Medicamentos

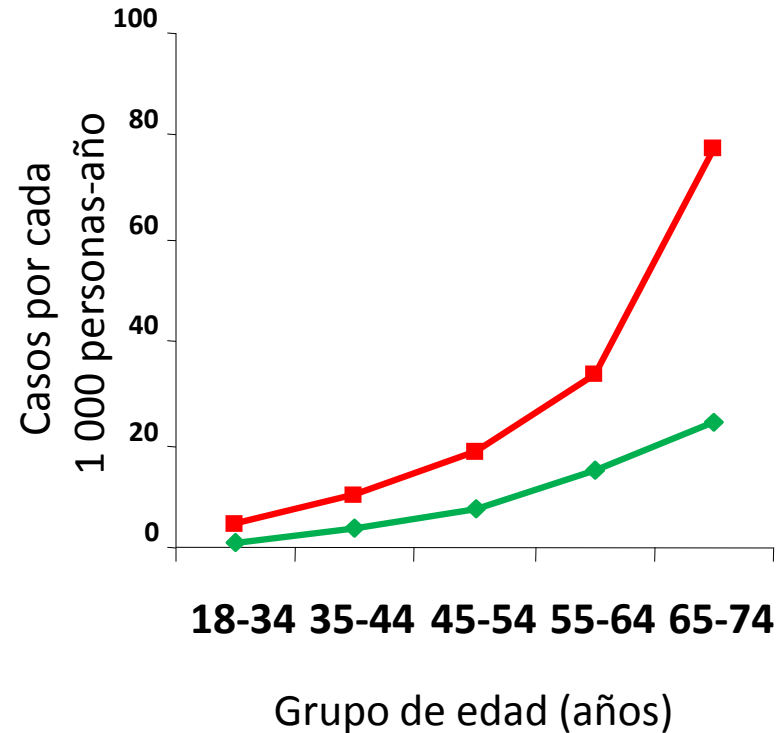
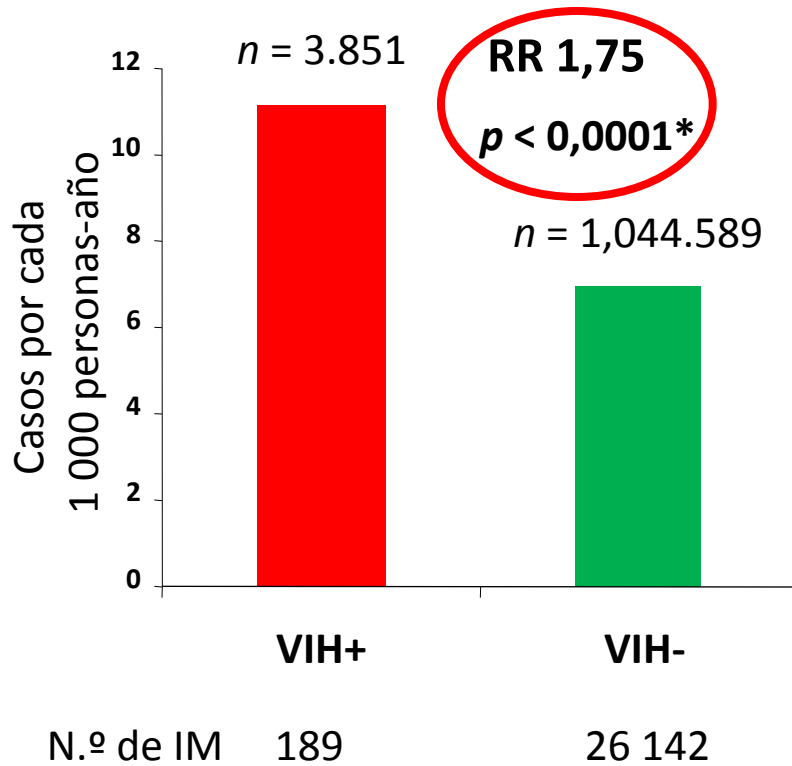
<ninguno>

Asociaciones Seleccionadas





# Mayor incidencia de ECV



\* Ajustado según edad, sexo, raza, hipertensión, diabetes y dislipidemia.

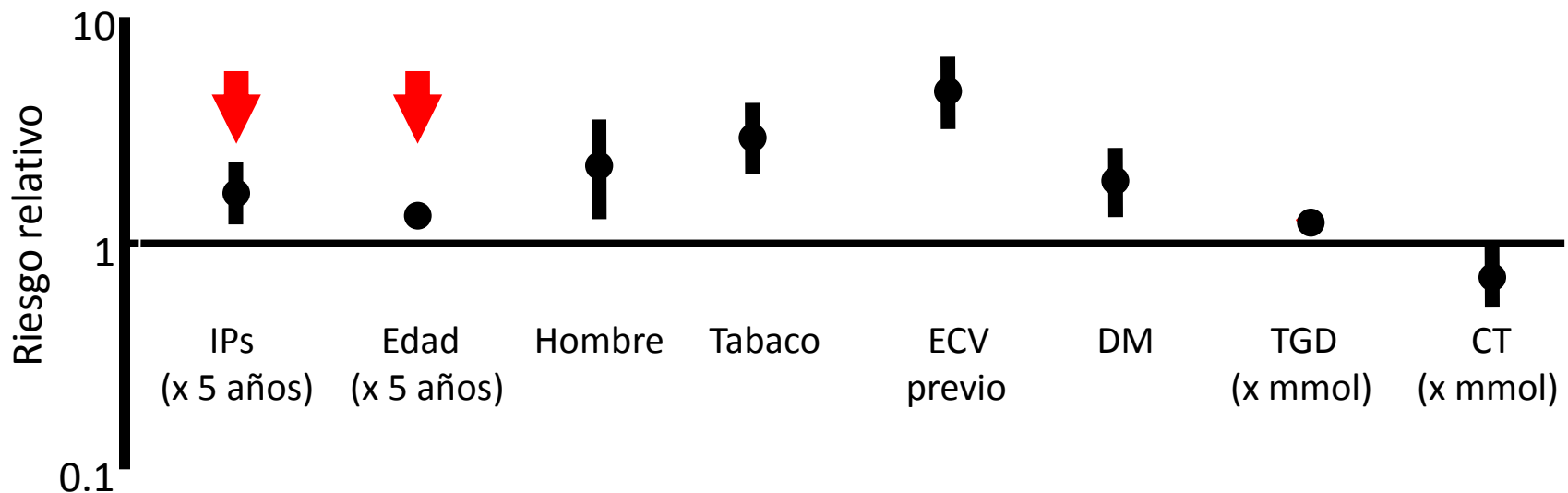
# TAR y riesgo cardiovascular

Antiretrovirales	Evento
Exposición acumulada a IPs <sup>1,2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IAM</li></ul>
Exposición acumulada a LPV/r o IDV y reciente a ddl o ABC <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IAM</li></ul>
Exposición actual o reciente a ABC <sup>4-7</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IAM</li><li>• Disfunción endotelial</li><li>• Metanálisis no encuentra ningún riesgo</li></ul>
Exposición a tenofovir <sup>8,9</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Menor afectación IMT</li><li>• Menor riesgo de IAM</li></ul>

1. Friis-Moller et al. NEJM 2003; 2. Iloeje et al. HIV Med 2005; 3 Worm et al. JID 2010; 4. Sabin et al. Lancet 2008; 5. Choi et al. AIDS 2011; 6. Hsue et al. AIDS 2009; 7. Cruciani et al. AIDS 2011; 8. Delaney et al. AIDS 2010; 9. Triant et al. AIDS 2010

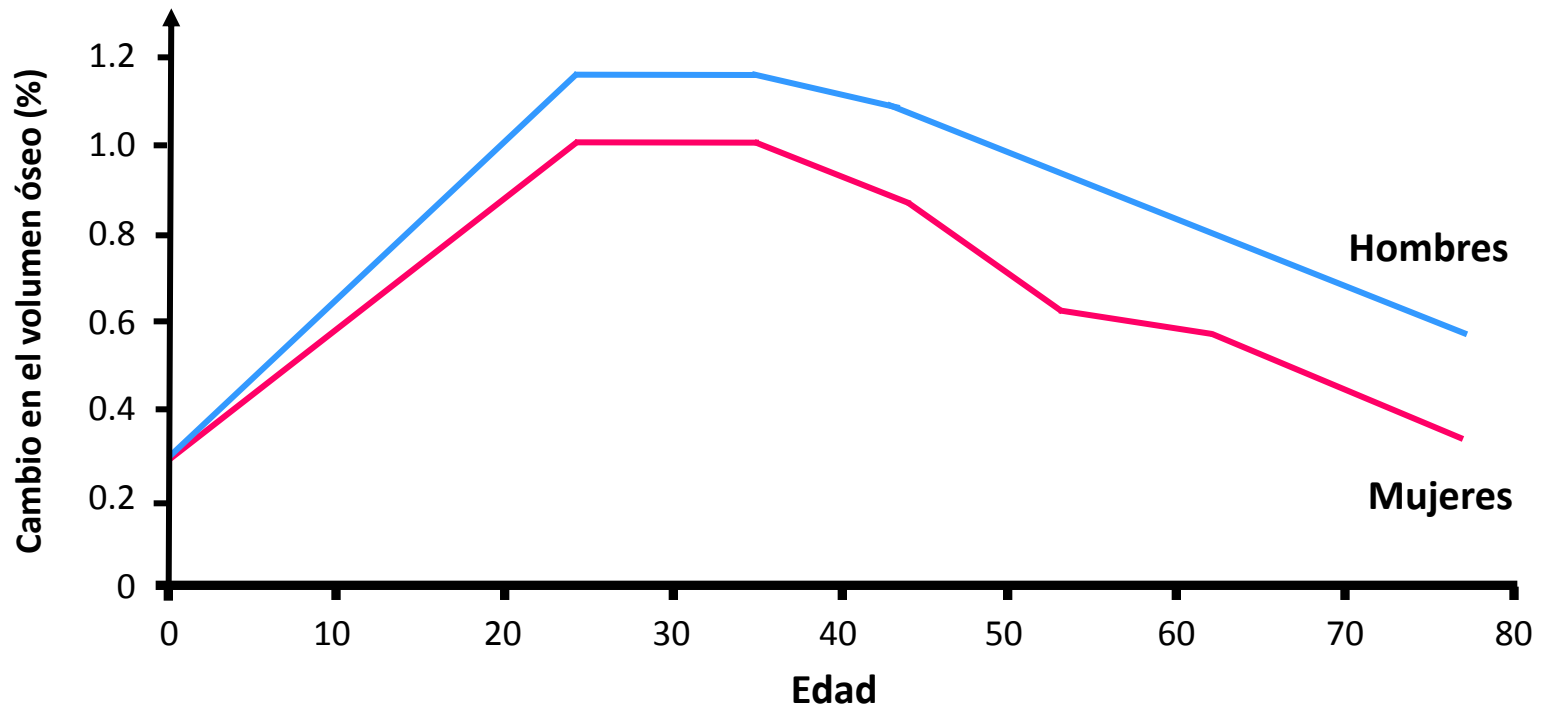
# TAR y riesgo cardiovascular

- Riesgo relativo de IAM:
  - Por cada 5 años de IPs: 1,61 (1,21 a 2,29)
  - Por cada 5 años de edad: 1,32 (1,23 a 1,41)

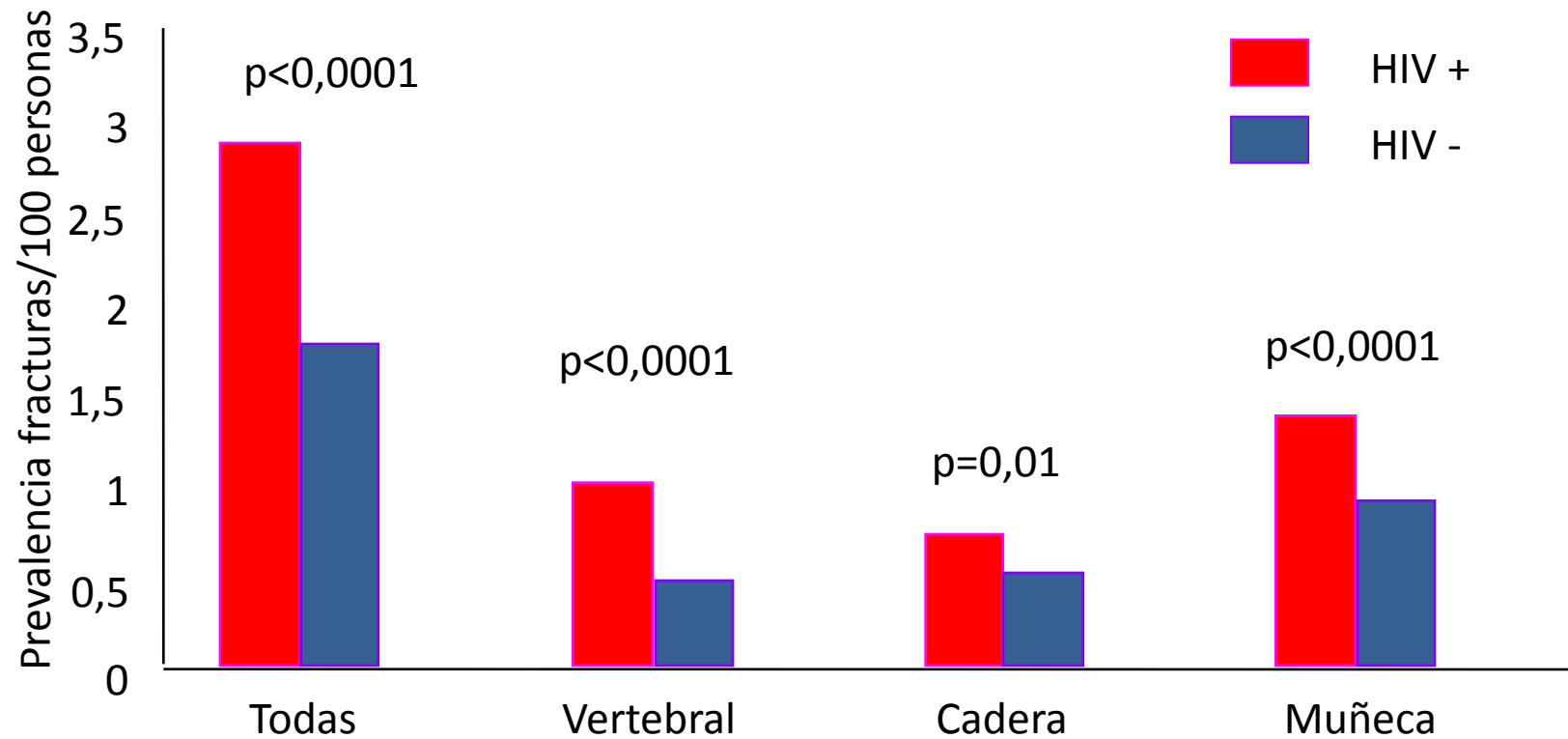




# La DMO disminuye con la edad



# Mayor incidencia de fracturas



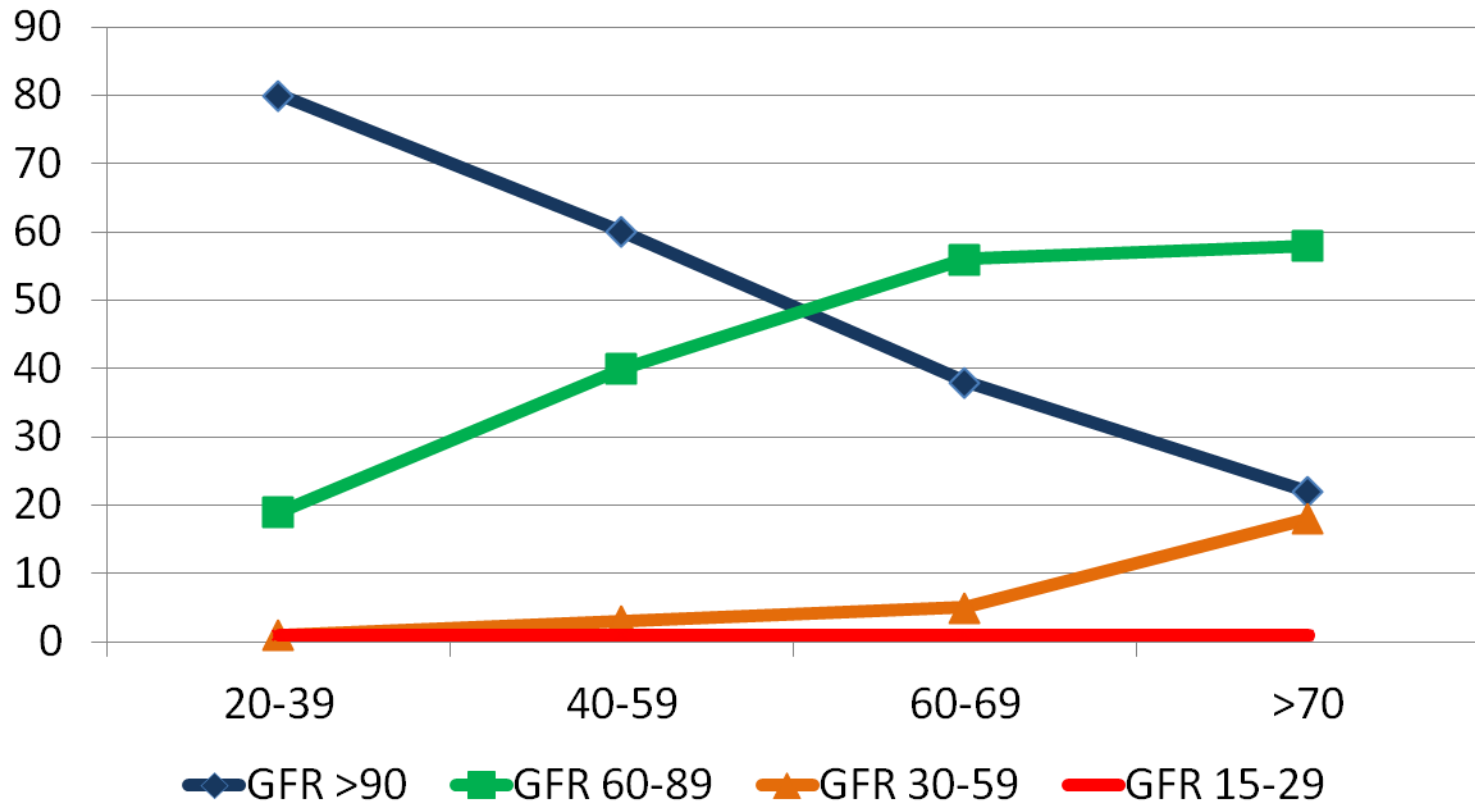
# TAR y DMO

Antiretrovirales	Evento
IPs vs. pautas sin IPs <sup>1-3</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reducción DMO columna</li><li>• Sin cambios en la DMO</li></ul>
Exposición acumulada a IPs/r <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento del riesgo de fractura</li></ul>
Exposición acumulada a TDF <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento del riesgo de fractura</li></ul>
TDF vs. pautas sin TDF <sup>5-7</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reducción de la DMO cadera y columna</li></ul>





# A mayor edad, mayor deterioro renal



# TAR y riñón

Antiretrovirales	Evento
TDF <sup>1,2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proteinuria</li><li>• Reducción del eGFR</li></ul>
ATV <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento del riesgo de litiasis</li></ul>
DRV <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ¿Aumento del riesgo de litiasis?</li></ul>

# TDF, riñón y edad

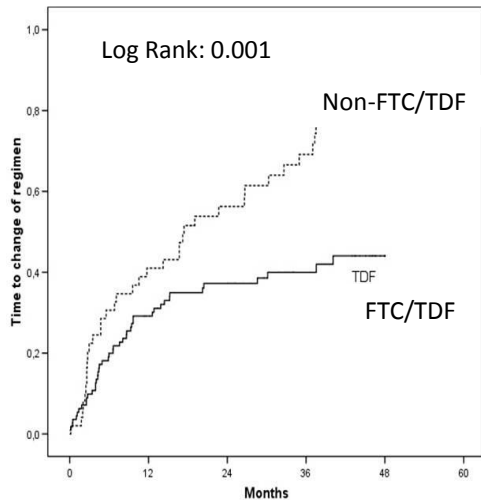
- 1031 pacientes (67% hombres; 32% caucásicos).
- Mediana de edad: 43 años.
- eGFR basal 112,7 ml/min.
- Mediana de tratamiento con TDF: 700 días.

Modelo multivariante	eGFR (ml/min)
Incremento eGFR tras TAR	+0,645
Cada día con TDF	-0,016
Uso de IP/r	-4,71
30-45 años	-9,5
>45 años	-11,9

# TDF aumenta la durabilidad del TAR en >50

Non-FTC/TDF vs FTC/TDF

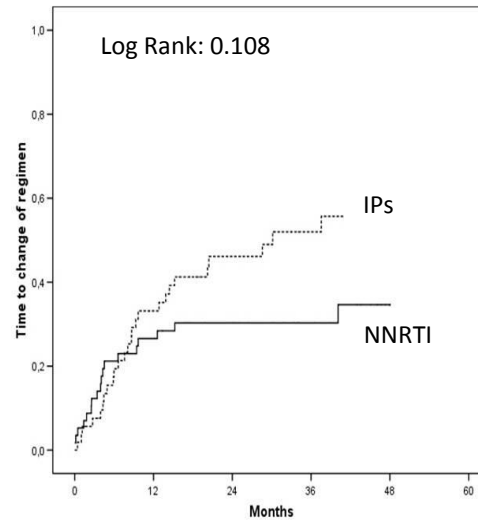
One Minus Survival Functions



No. at risk	0	12	24	36	48
Non-FTC/TDF	49	28	17	12	3
FTC/TDF	112	75	55	31	16

Among FTC/TDF users,  
PI vs. NNRTI users

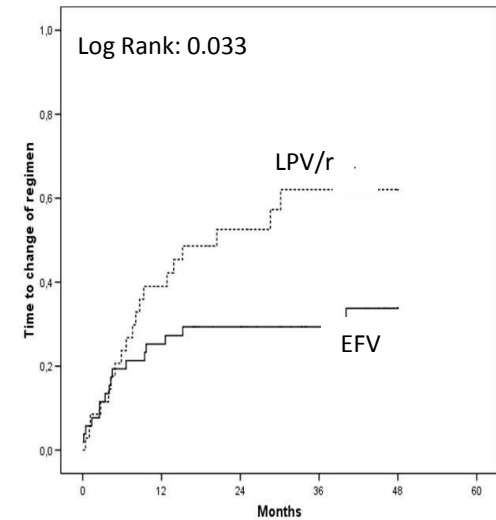
One Minus Survival Functions



No. at risk	0	12	24	36	48
PI	53	33	22	13	8
NNRTI	57	41	32	18	8

Among FTC/TDF users,  
LPV/r vs. EFV users

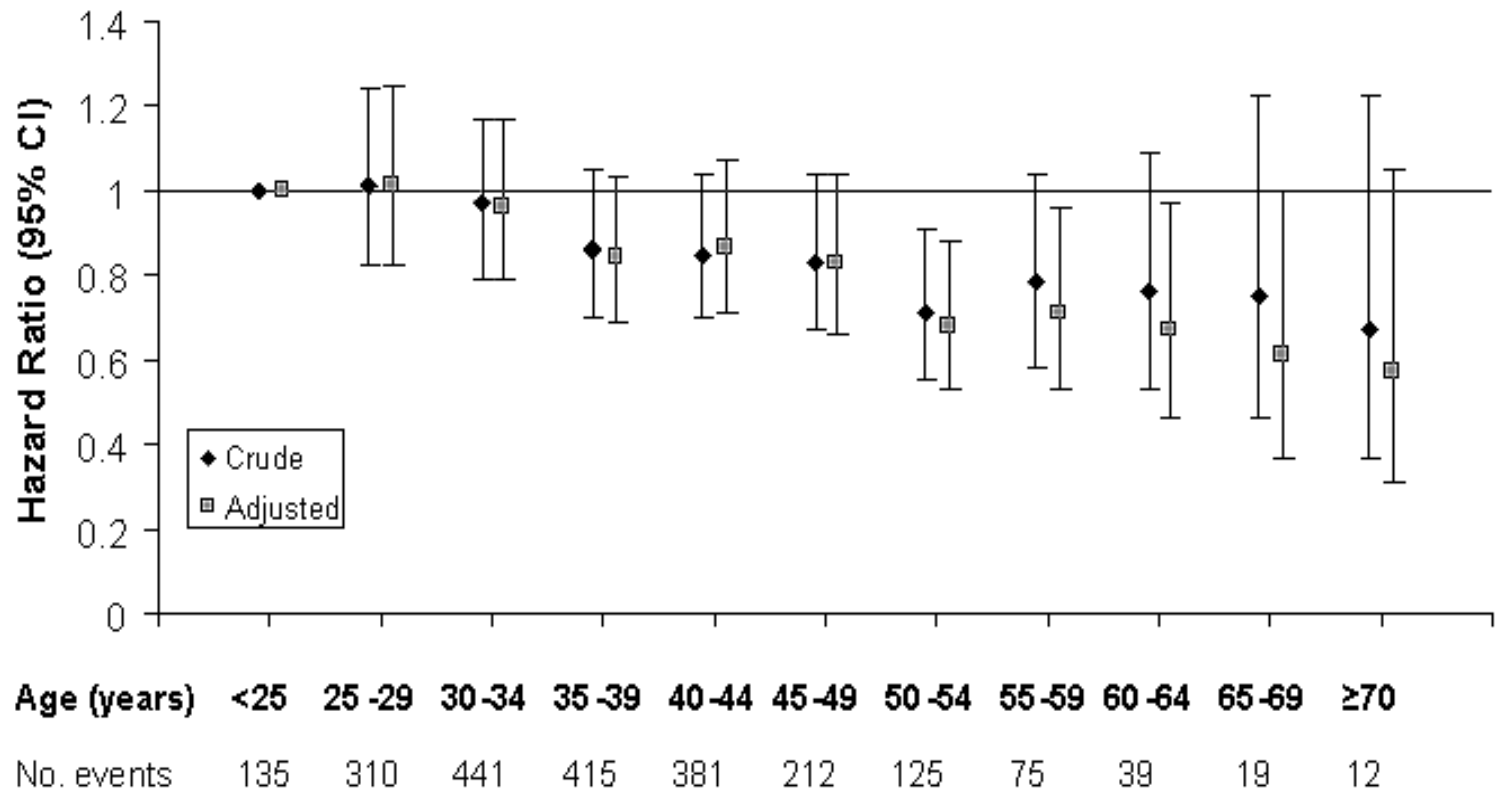
One Minus Survival Functions



No. at risk	0	12	24	36	48
LPV/r	35	19	12	8	6
EFV	52	38	29	17	8

**Tratamiento**

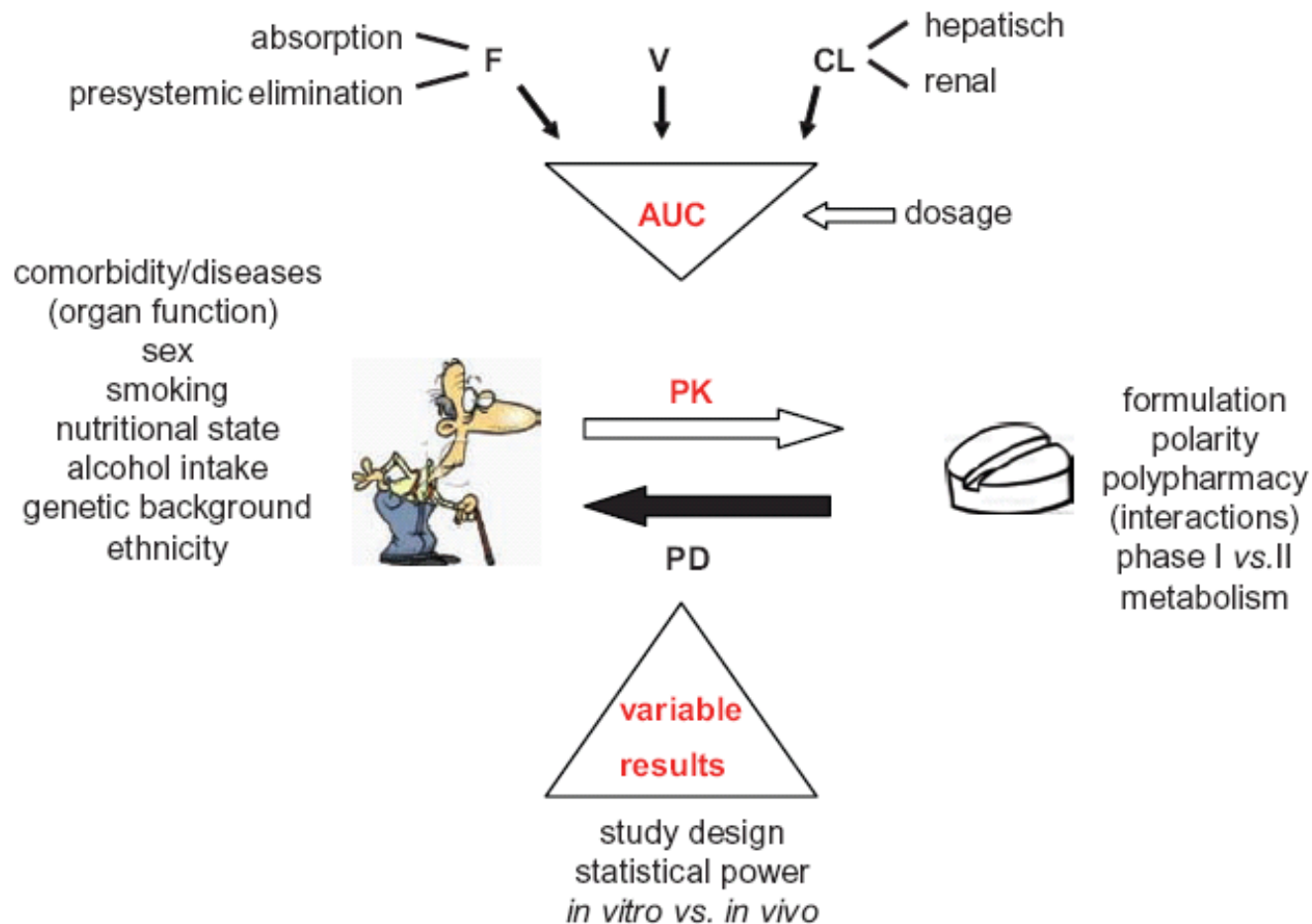
# La edad dificulta la recuperación CD4+



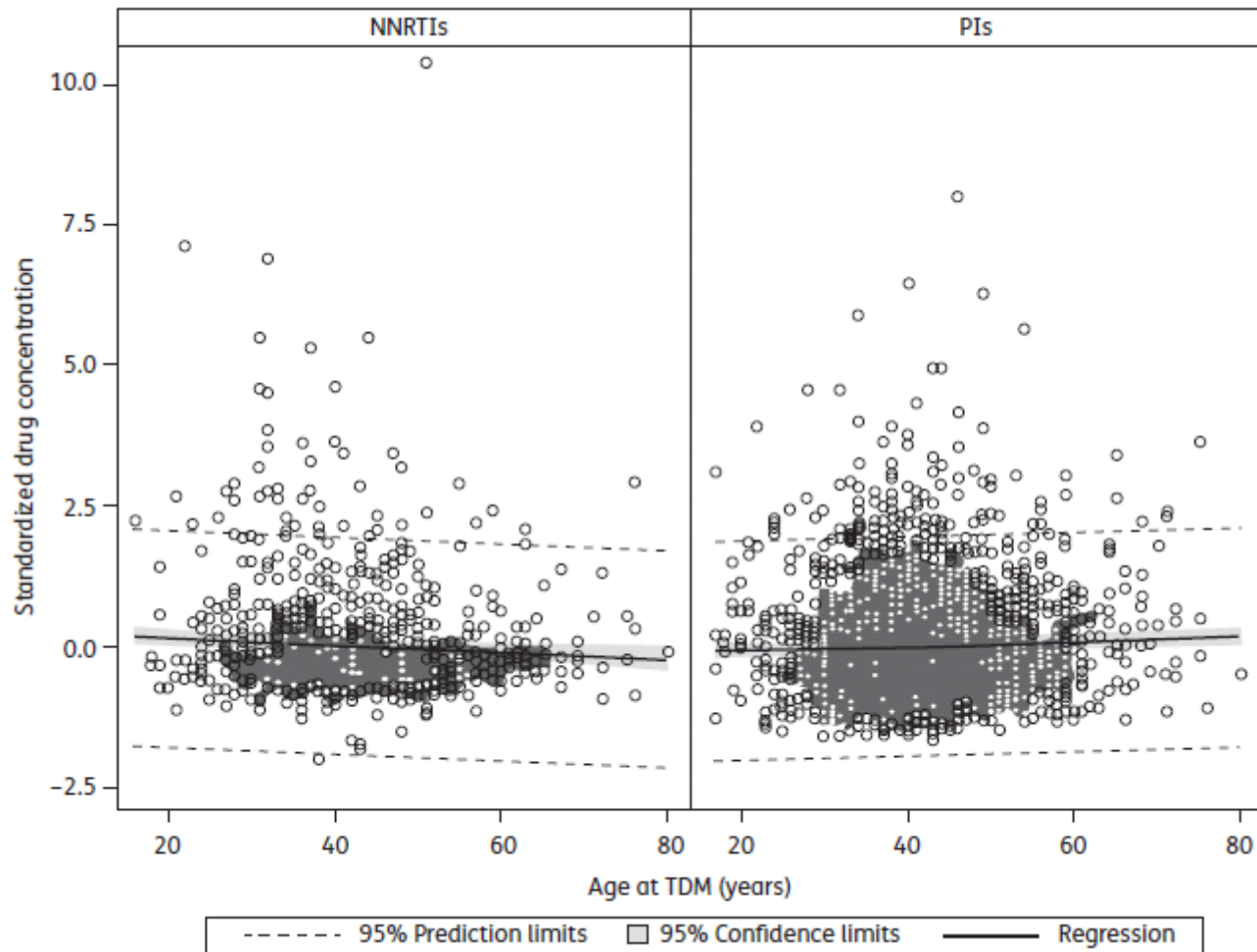




# Factores que modifican la farmacocinética



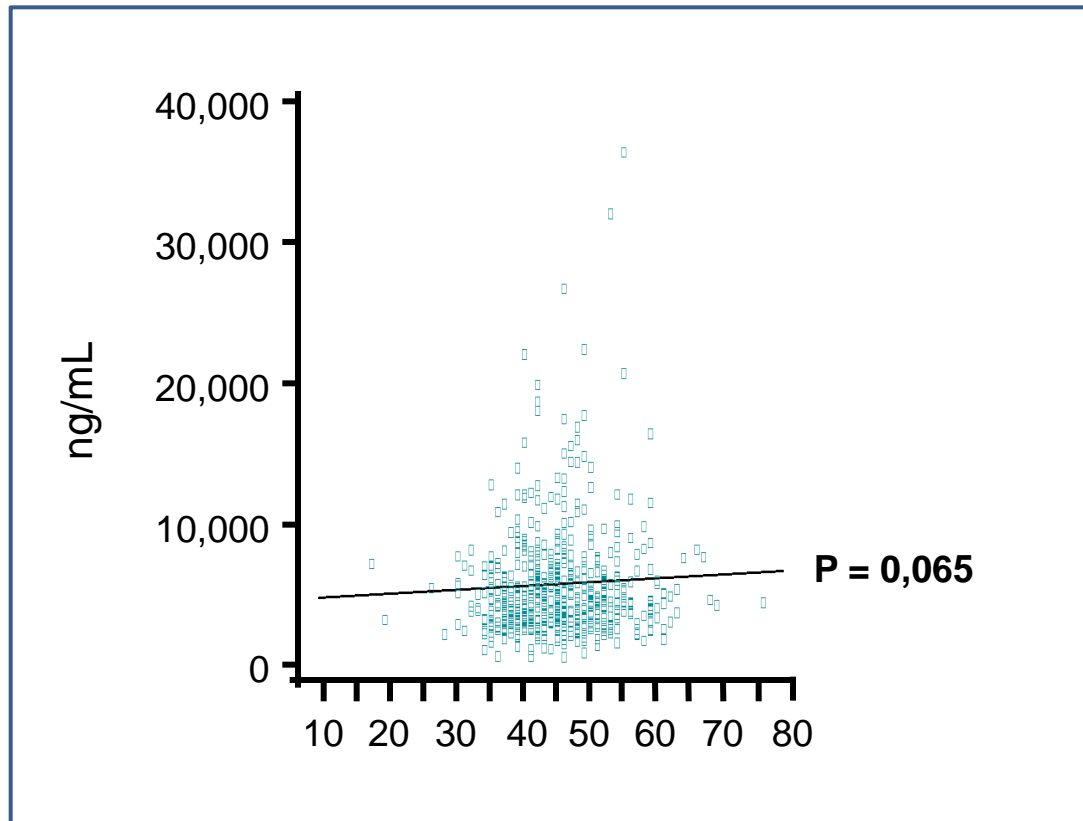
# Efecto de la edad en las concentraciones



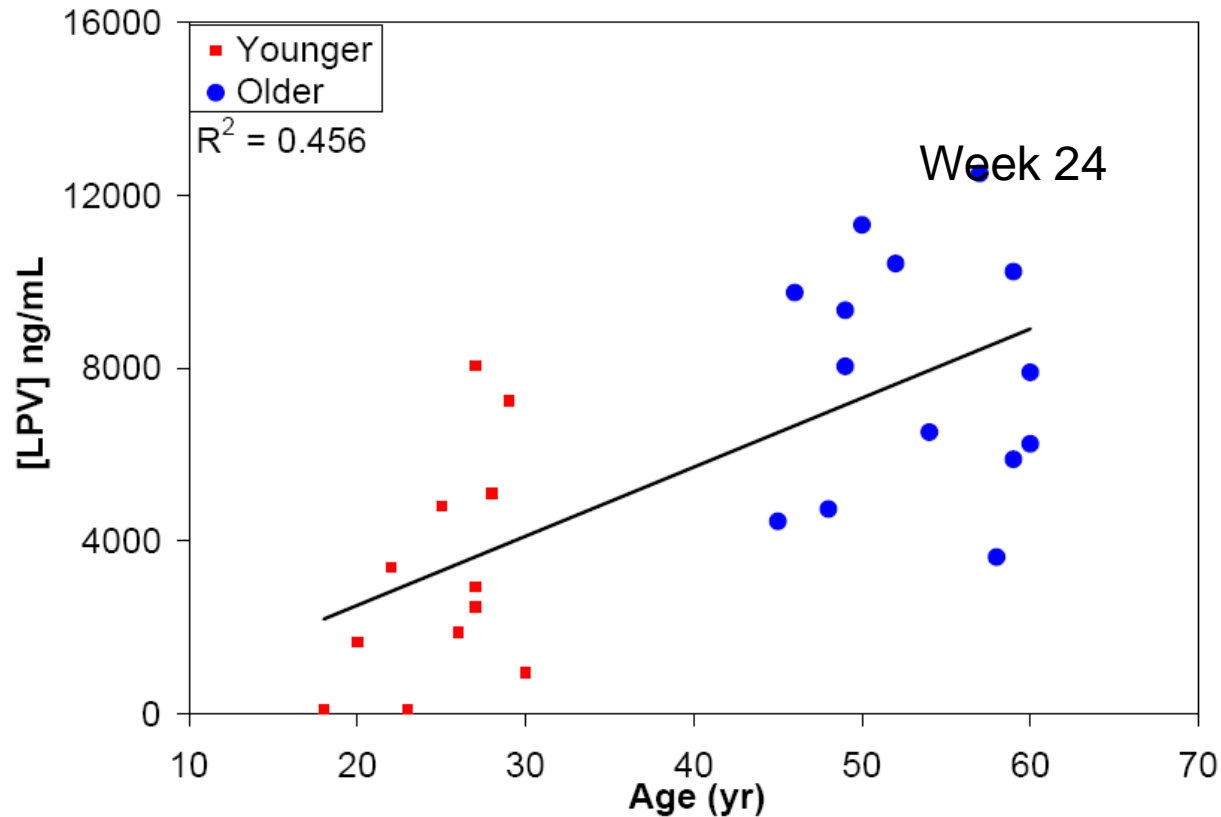
# Edad y concentrac. plasmáticas EFV y NVP

	Modelo I (sin medic. concomitante)		Modelo II (con medic. concomitante)	
	Efecto (IC 95%)	<i>P</i>	Efecto (IC 95%)	<i>P</i>
EFV (cada 10 años)	+1,2 (-7,6 a 10,9)	0,79	-0,1 (-8,7 a 9,8)	0,98
NVP (cada 10 años)	+6,8 (-0,5 a 14,7)	0,07	+3,2 (-4,2 a 11,2)	0,40

# Edad y AUC de ETV (DUET)

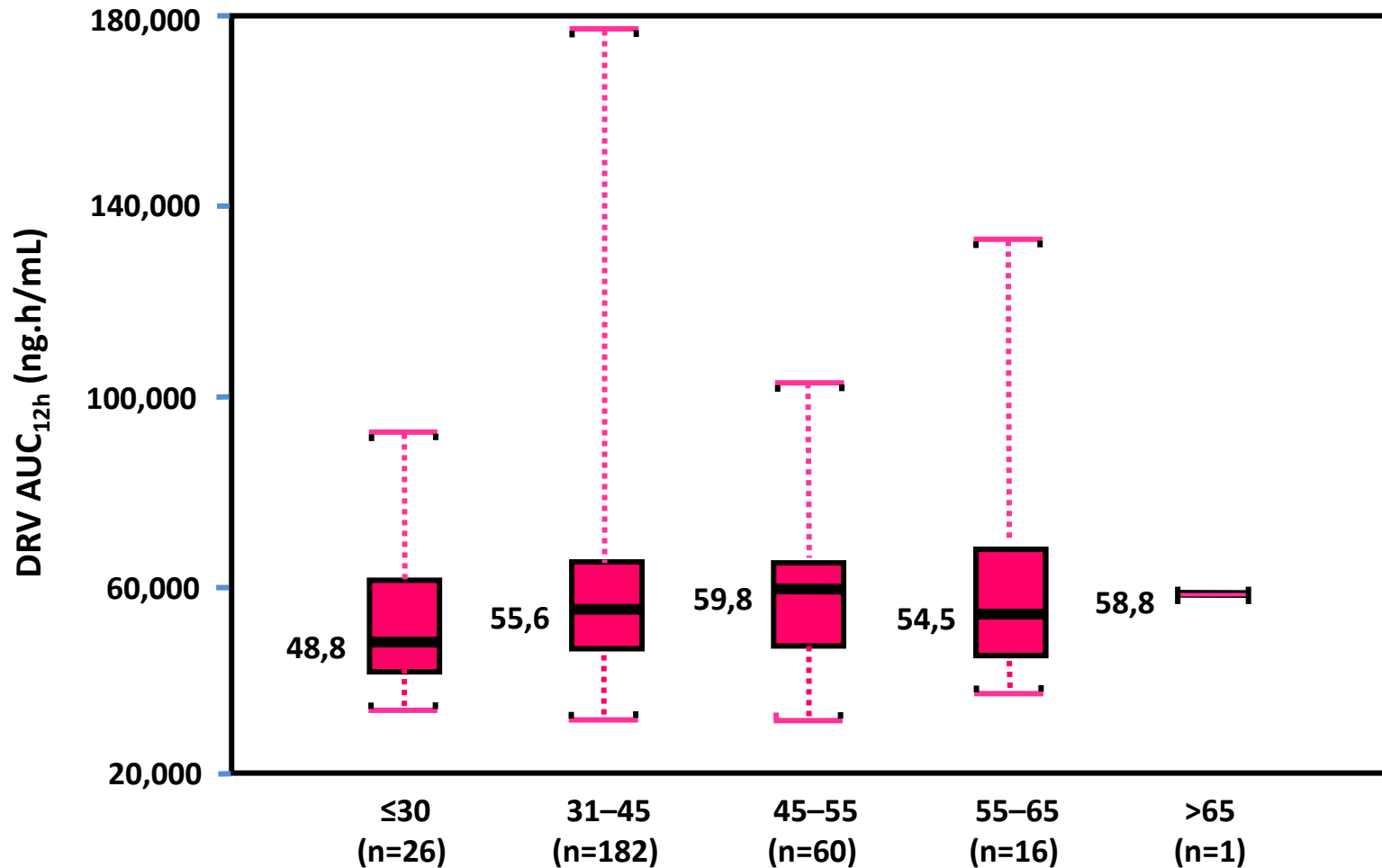


# Edad y PK de LPV/r



- Sin diferencias en las semanas 36 y 96 tras ajustar por la adherencia.

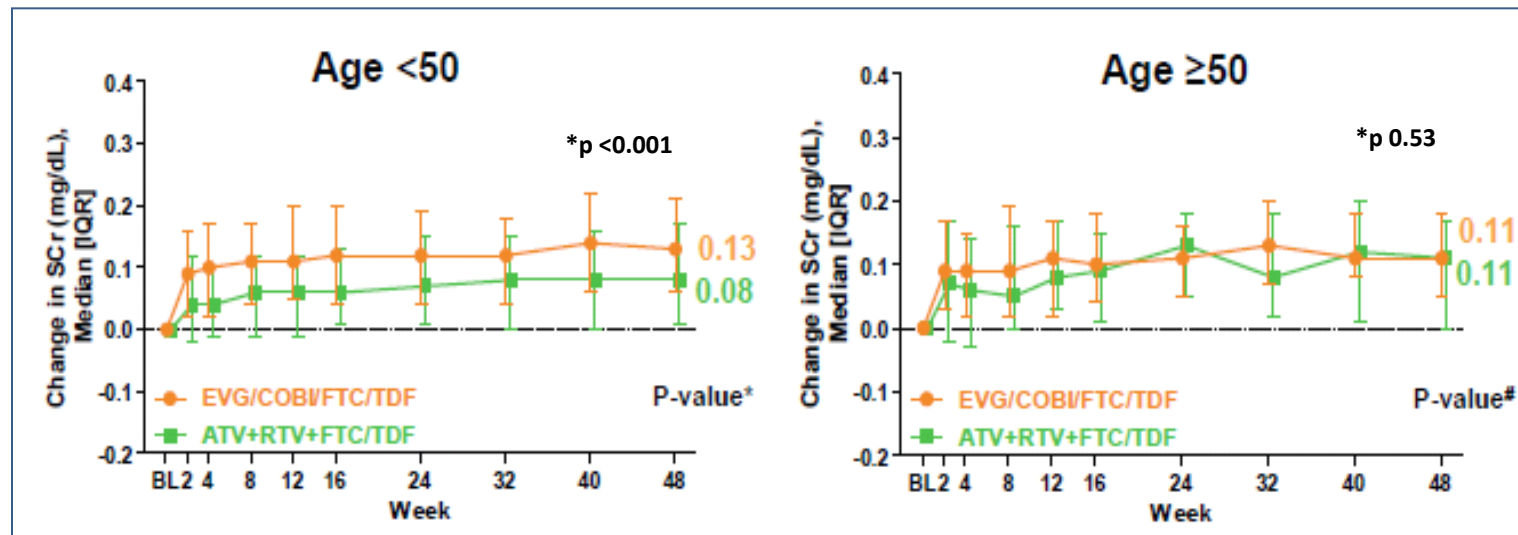
# Edad y AUC de DRV (TITAN)



# Eficacia y seguridad del QUAD

## QUAD vs TDF/FTC/EFV (102) o TDF/FTC/ATV/r (103)

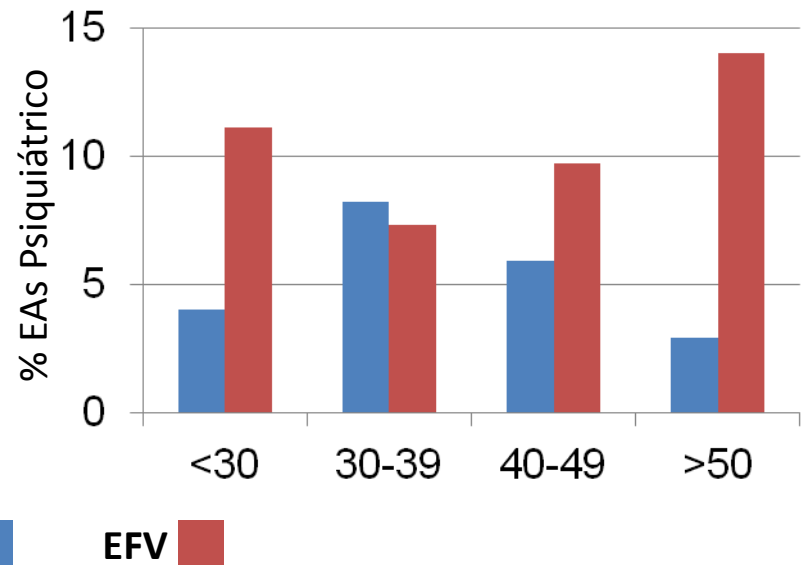
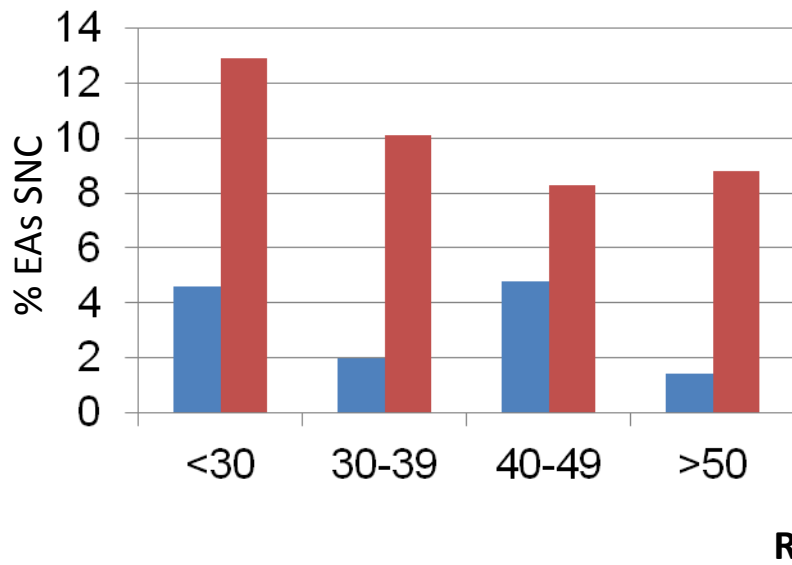
- Similar respuesta virológica.
- Menor respuesta inmunológica en >50 años.
- Similares EAs (más náusea y vómito en QUAD <50 años).



# Eficacia y seguridad de la RPV

## RPV + 2 NRTI vs TDF/FTC/EFV

- Similar respuesta inmunológica y virológica.
- Menor déficit de vitamina D con RPV.





# Manejo de la infección

---

- Inicio precoz del TAR.
- Evitar los TAR que produzcan toxicidad o cambios metabólicos.
- Prestar atención a la polifarmacia:
  - Monitorizar todas las posibles interacciones.
  - Adherencia.
- Mayor control de las comorbilidades y de los programas de cribado del cáncer.
- Programas específicos de educación sexual.



**Gracias**