



Hospital Clínico San Carlos



# COMORBILIDADES EN EL PACIENTE VIH

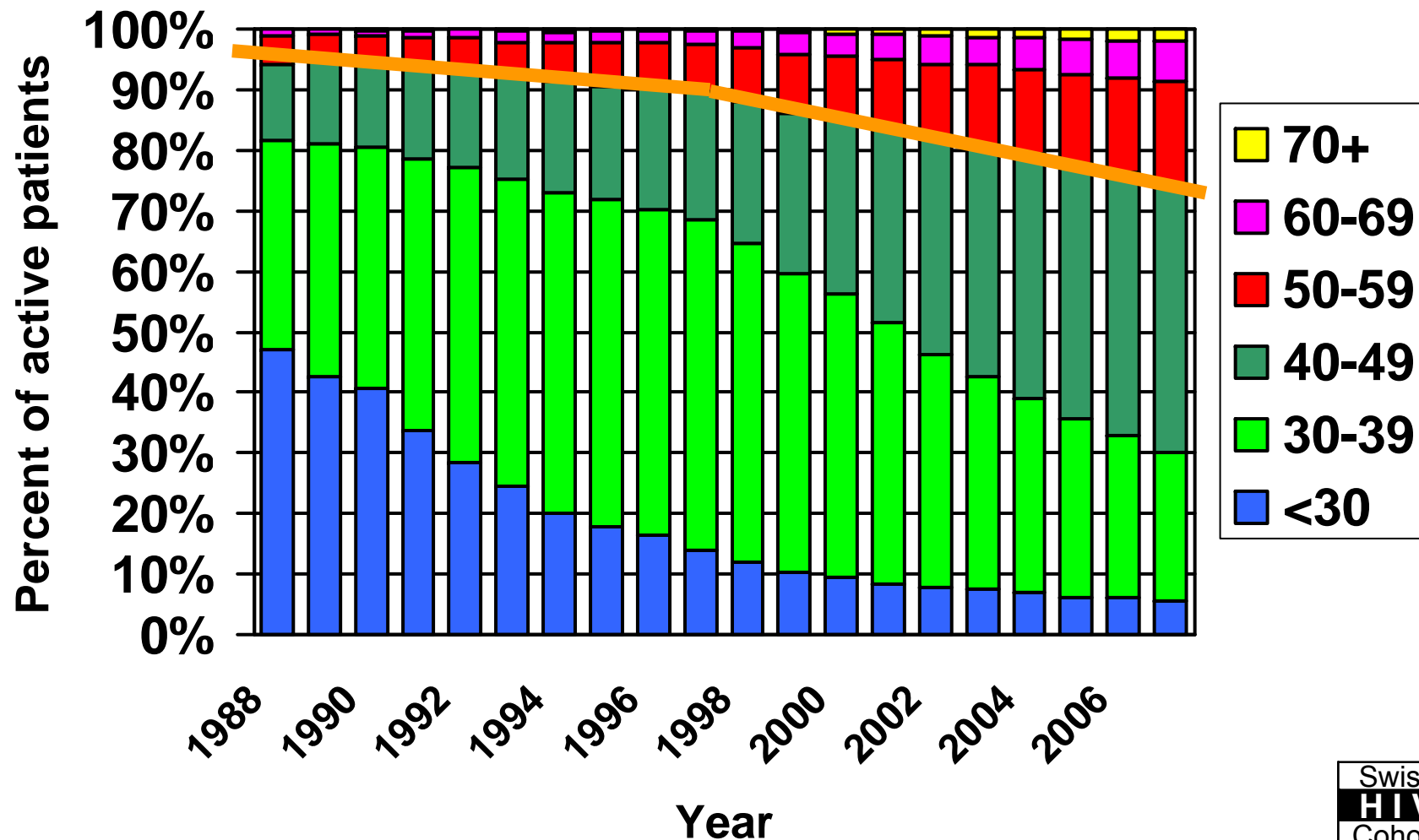
**Vicente Estrada**  
**Hospital Clínico San Carlos**  
**Madrid**

**Presente y futuro de la asistencia al paciente VIH**  
**Jornadas 2014 de Actualización en Atención Farmacéutica al Paciente con**  
**Patologías Víricas, Madrid 24 y 25 abril 2014**

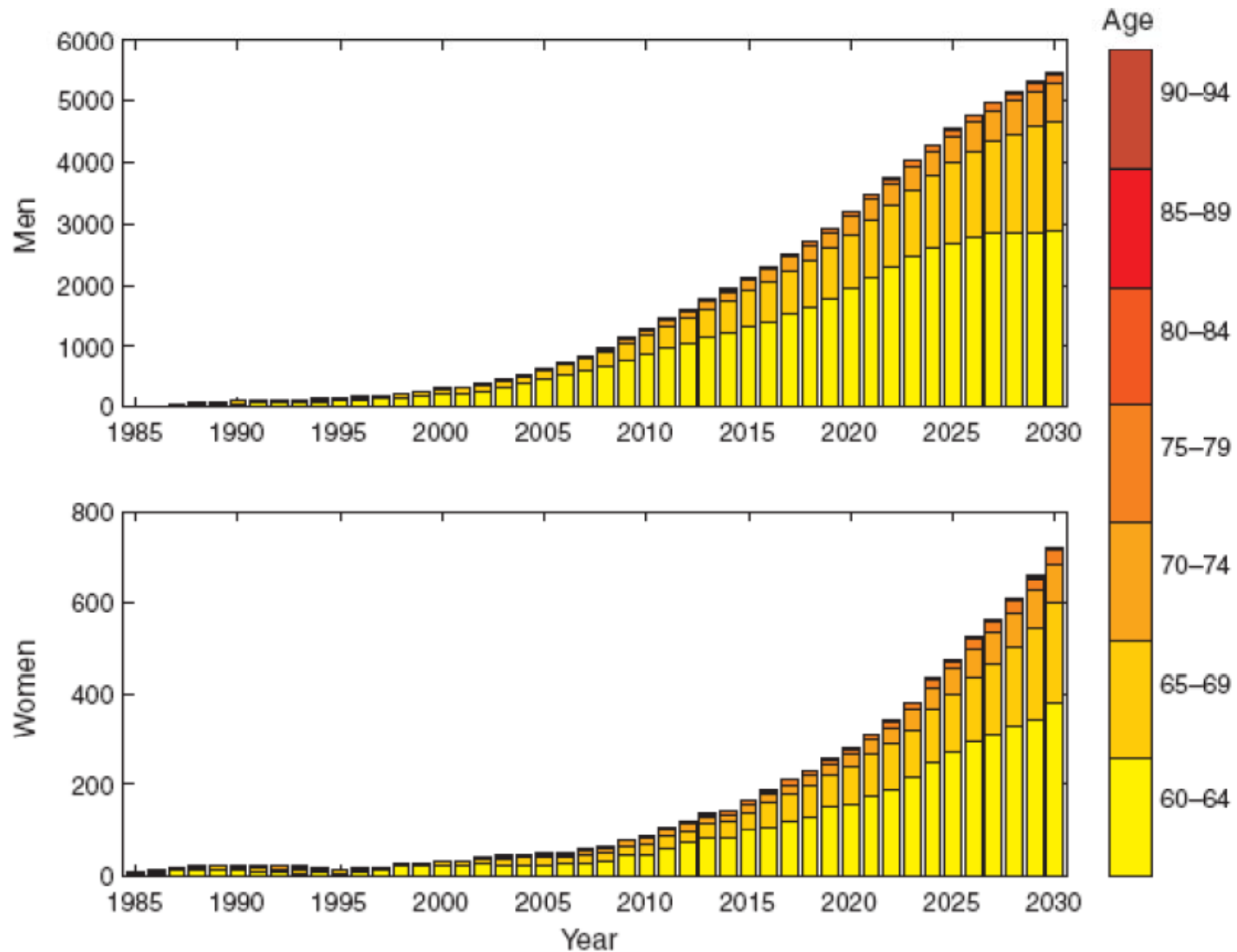
# Guión

- Las comorbilidades son **mas frecuentes** en pacientes VIH que en la población general
- Poseen **factores etiológicos** que las vinculan con la inflamación crónica y el envejecimiento  
“Inflammaging”
- Generan importantes **problemas asistenciales** y estos son superiores en la vida real al manejo de la propia infección VIH

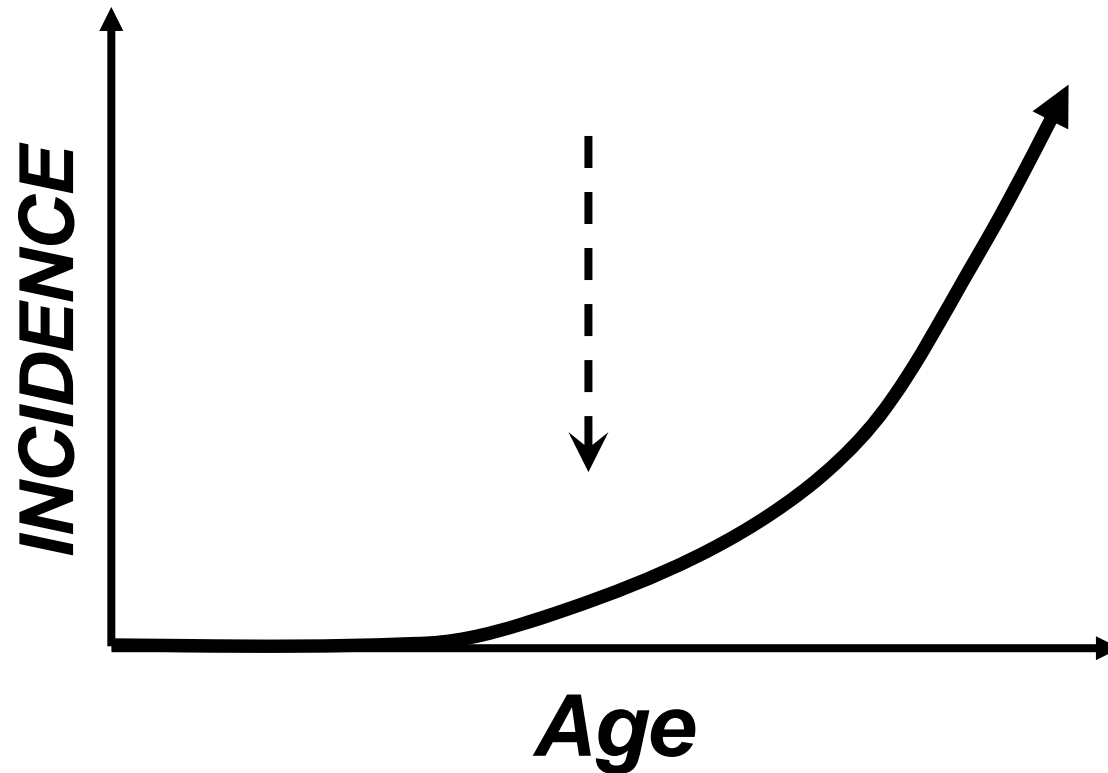
# Age distribution of HIV infected individuals in Switzerland from 1988-2007



# Estimación de la proporción de personas con >60 años con VIH hasta 2030



# Age-related chronic diseases rise exponentially with age



**Age is the largest single risk factor**

**Enfermedad CV**



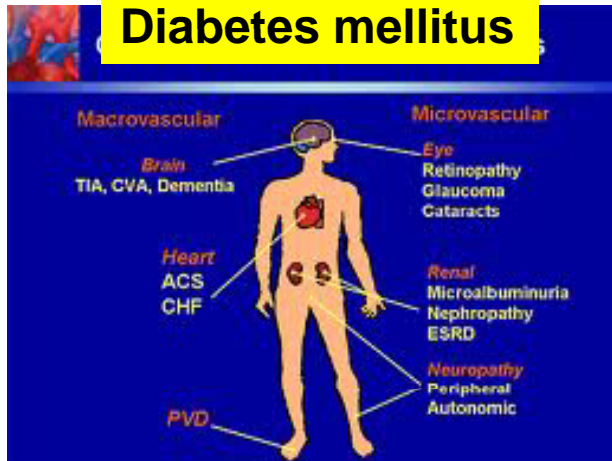
**Tumores no  
definitorios de sida**



**Osteoporosis &  
fracturas óseas**



**Diabetes mellitus**



**Fragilidad**



**Deterioro neurocognitivo**



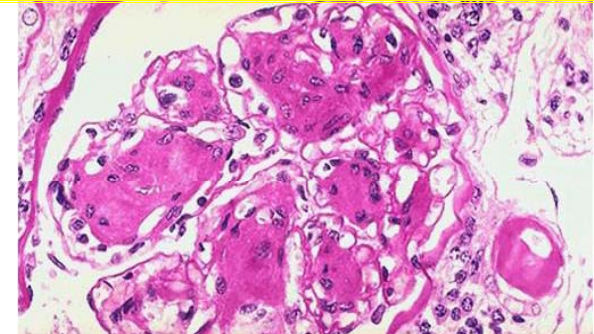
**Cirrosis hepática**



**Bronquitis crónica**

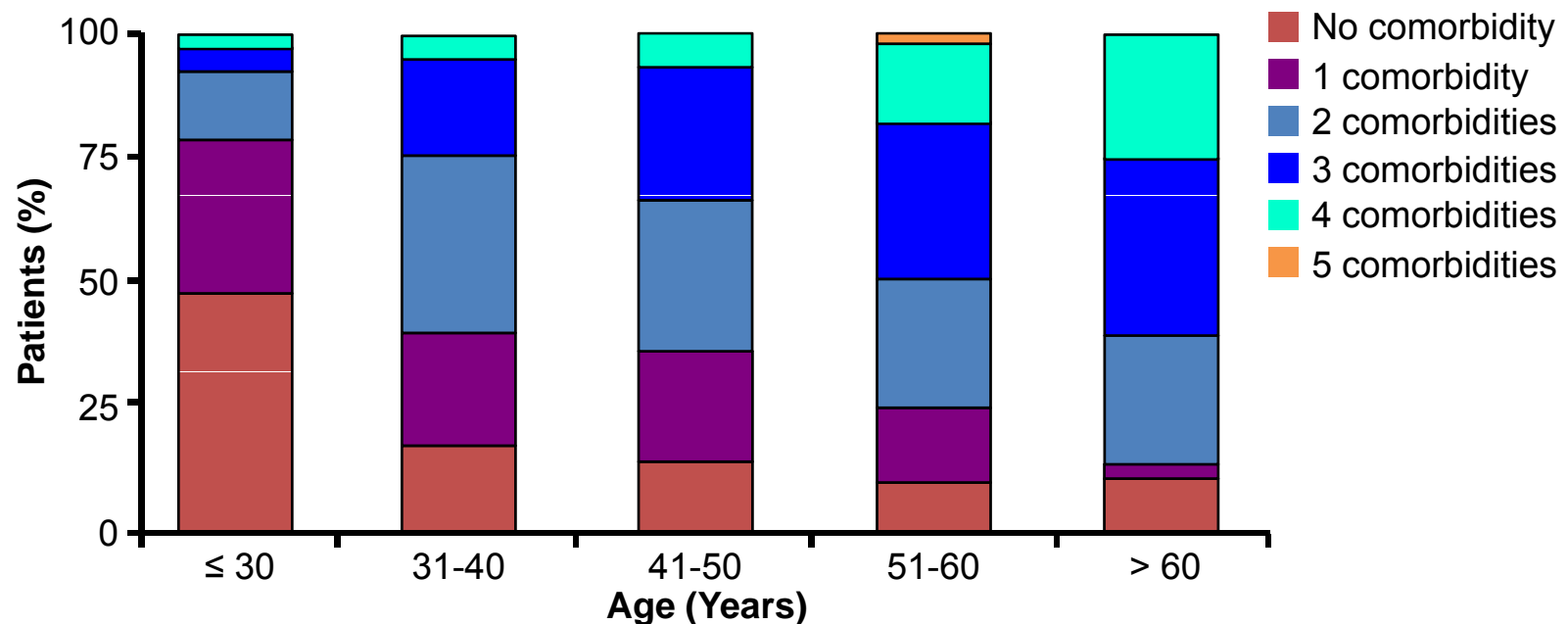


**Enfermedad renal crónica**

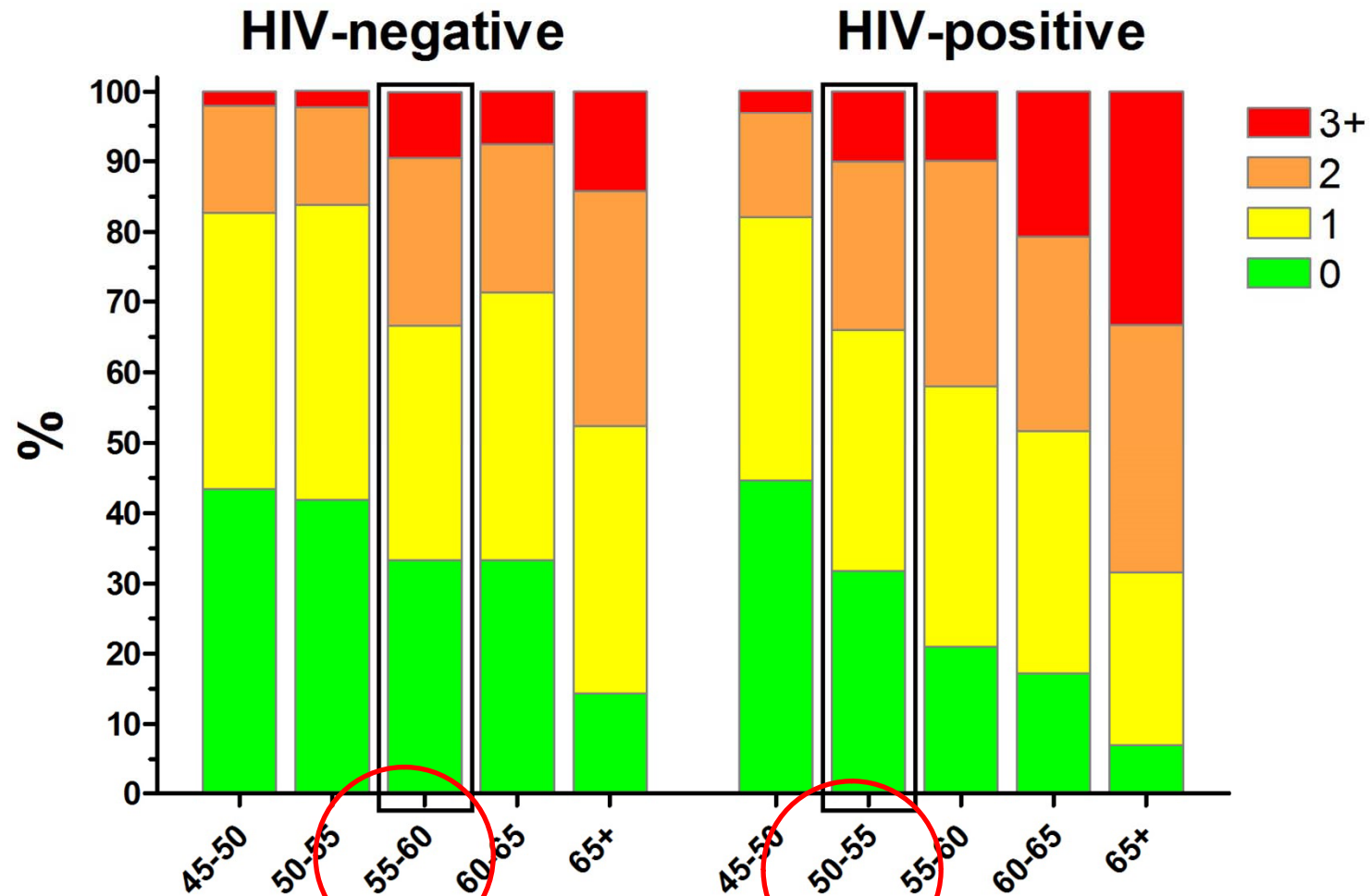


# Incidence of Multiple Comorbidities Increases With Age in HIV-Infected Pts

- Cohort of HIV-infected patients attending a metabolic clinic;  $\leq 30$  years (n = 38), 31-40 years (n = 551), 41-50 years (n = 1216), 51-60 years (n = 253), and  $> 60$  years (n = 69)
- Comorbid conditions: diabetes, obesity, cardiovascular disease, hypertension, hepatic disease, kidney disease, osteoporosis, and hypothyroidism



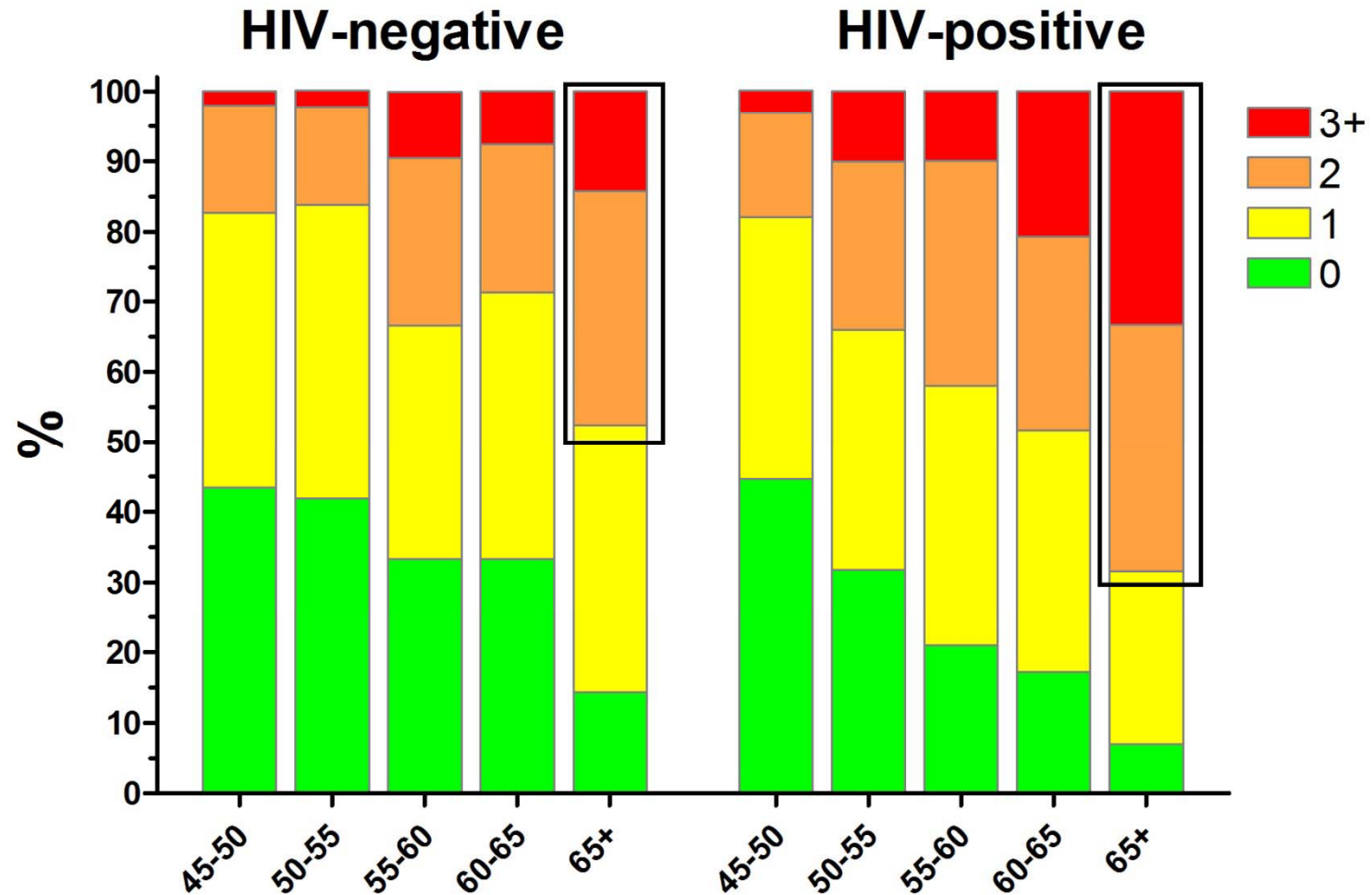
# Comorbidity in relation to age



Mean # of chronic illnesses	
0.76	0.77
1.10	1.03
1.48	0.77
1.12	1.31
1.52	1.95
Number of participants	
196	129
84	66
42	184
129	100
58	57

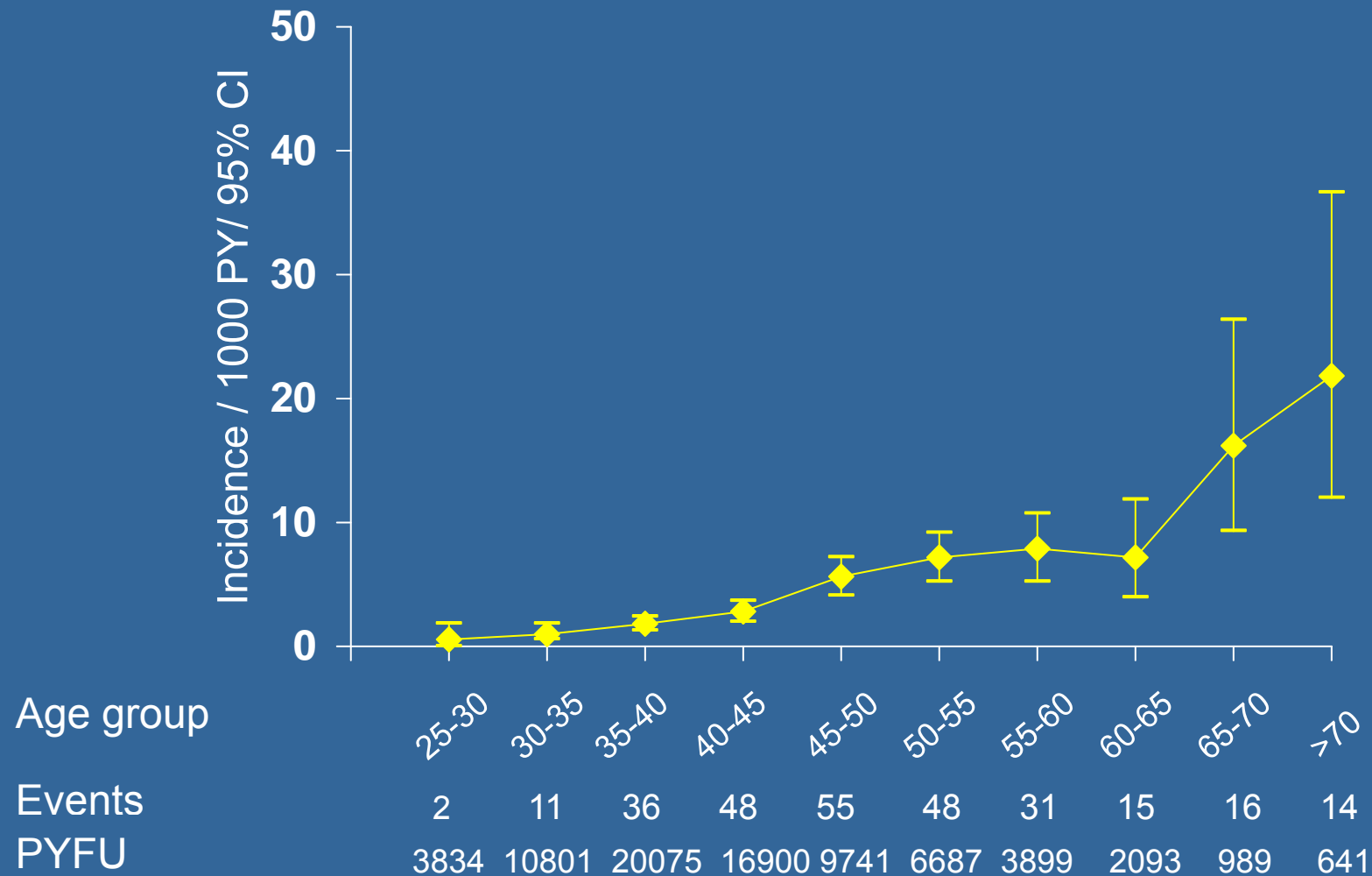


# Comorbidity in relation to age

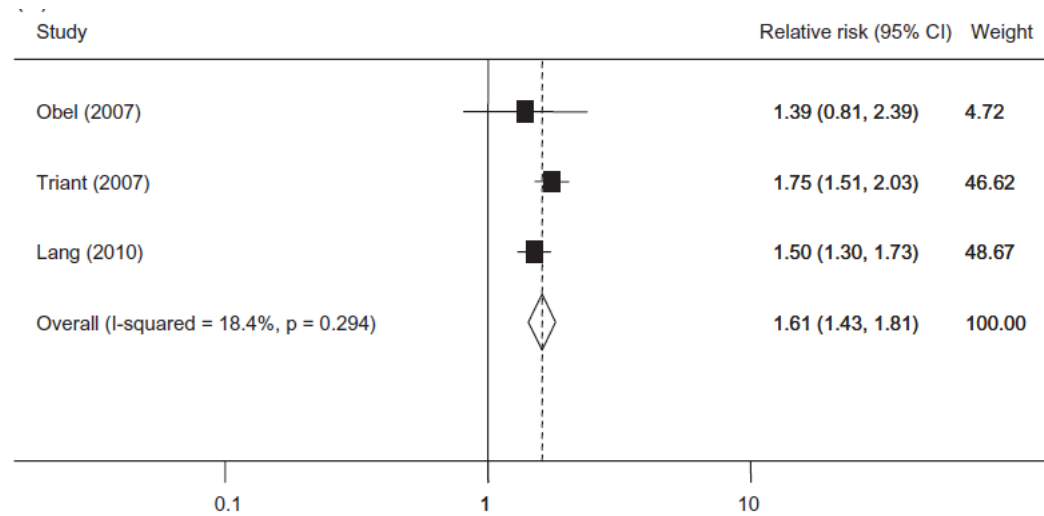


Mean # of chronic illnesses									
0.76	0.77	1.10	1.03	1.48	0.77	1.12	1.31	1.52	1.95
Number of participants									
196	129	84	66	42	184	129	100	58	57

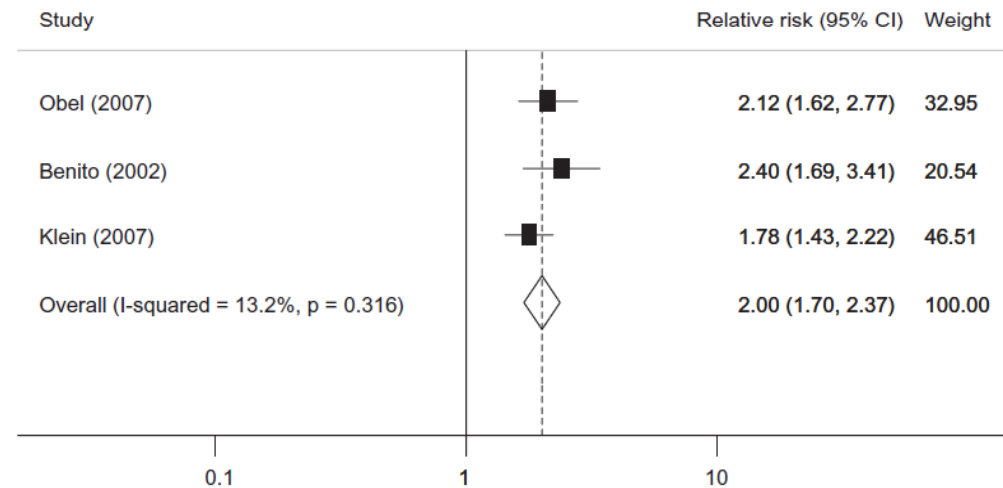
# Incidence of MI according to age in D:A:D



## Relative risk in people living with HIV (PLHIV) versus HIV-uninfected people



## PLHIV exposed to antiretroviral treatment versus HIV-uninfected people

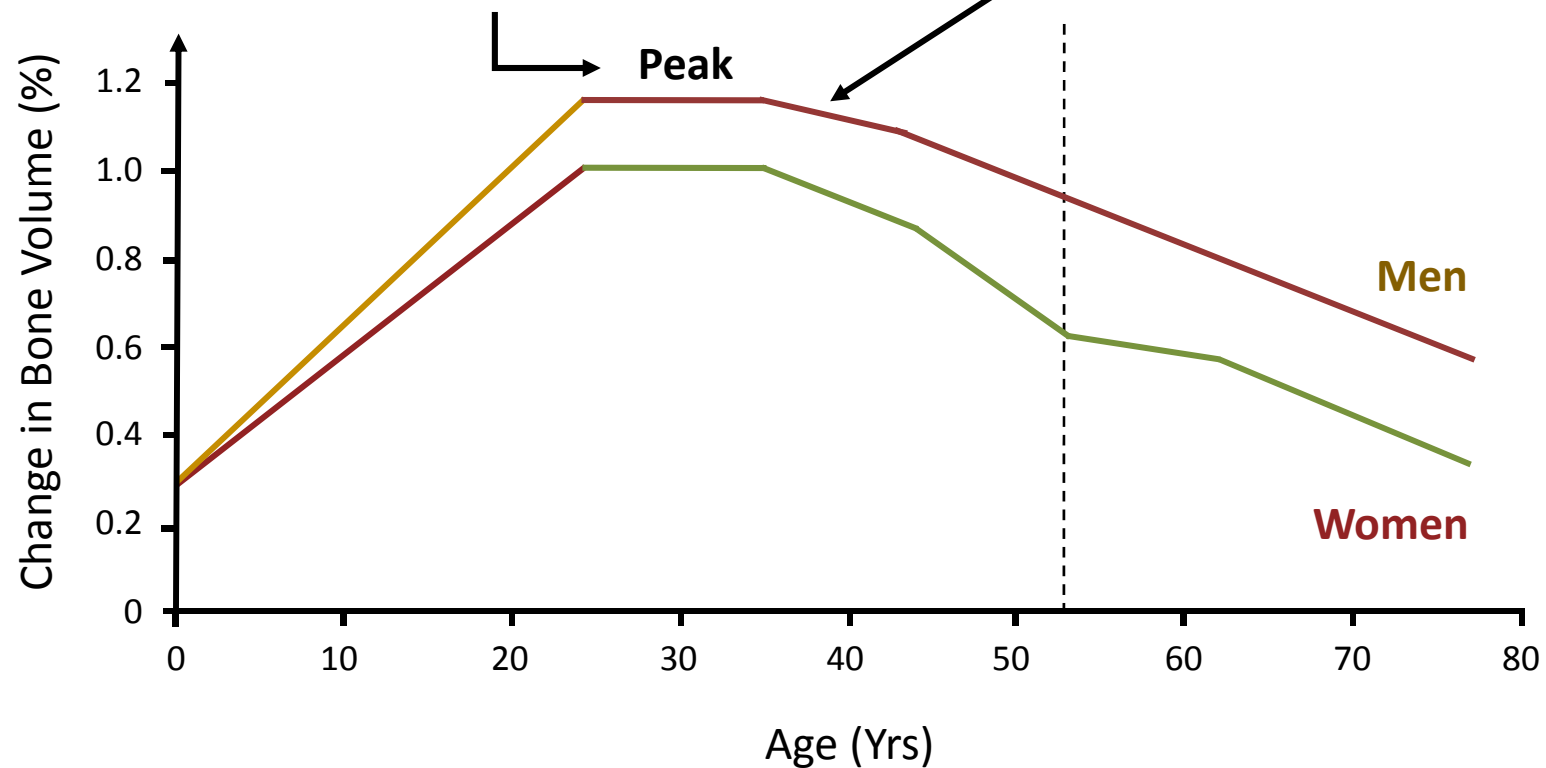


# BMD Decreases With Age

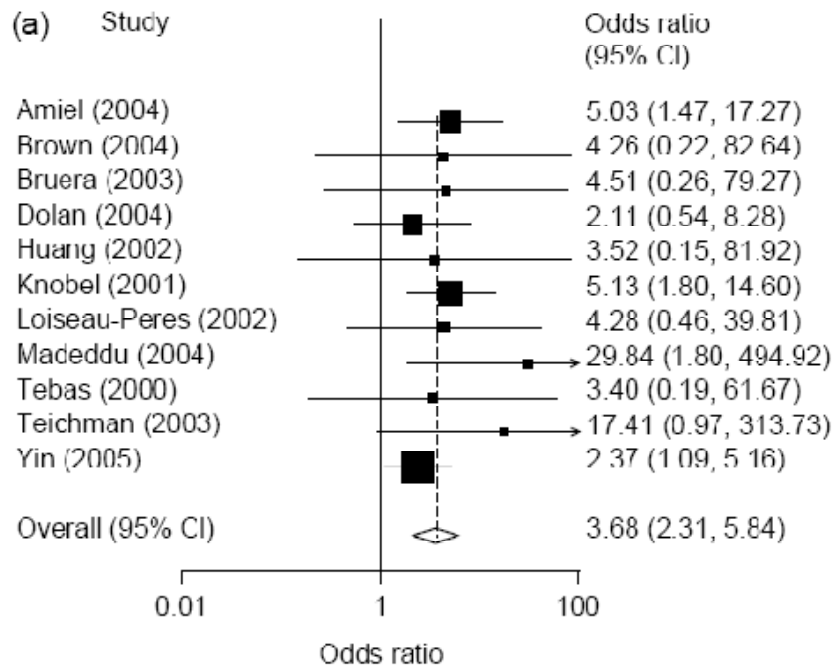
Relative influence on peak bone mass (men):

- 40% to 83% genetic

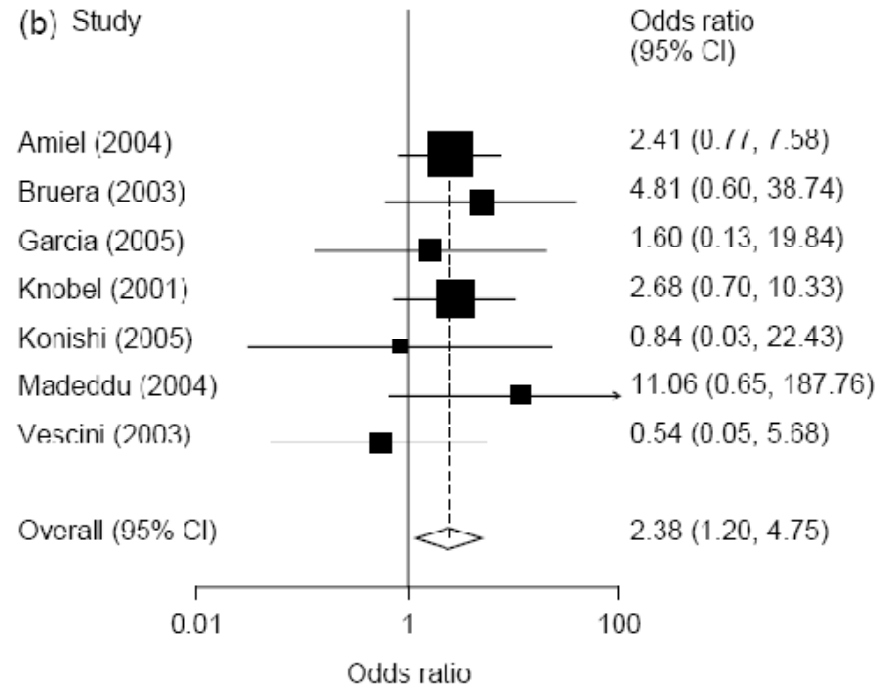
- 27% to 60% environmental



# Prevalencia de la osteoporosis en pacientes VIH

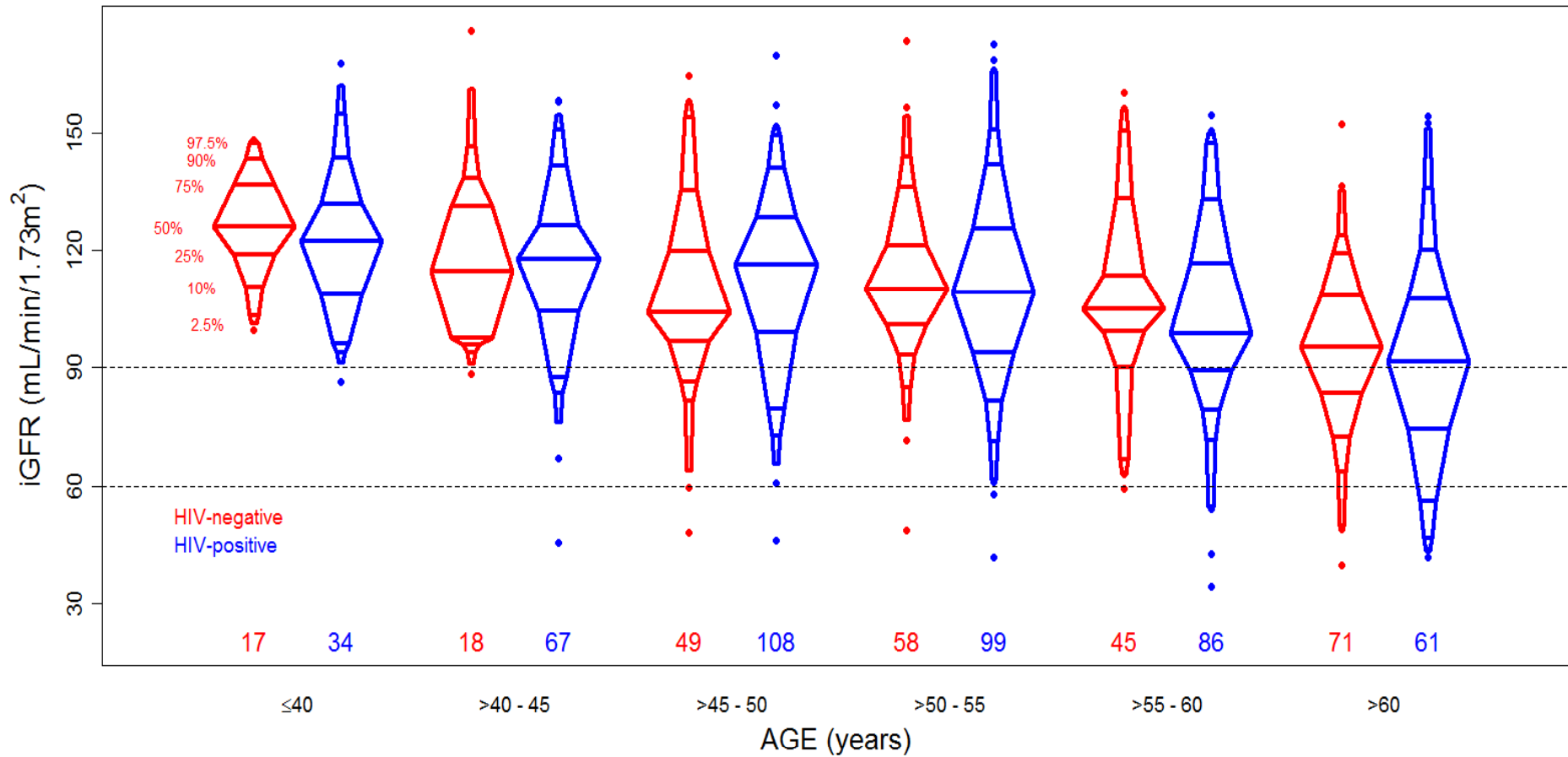


a) Odds of osteoporosis (T-score 2.5) in HIV-infected patients compared with HIV-uninfected controls



b) in HIV-infected patients receiving ART compared with ART-naive patients

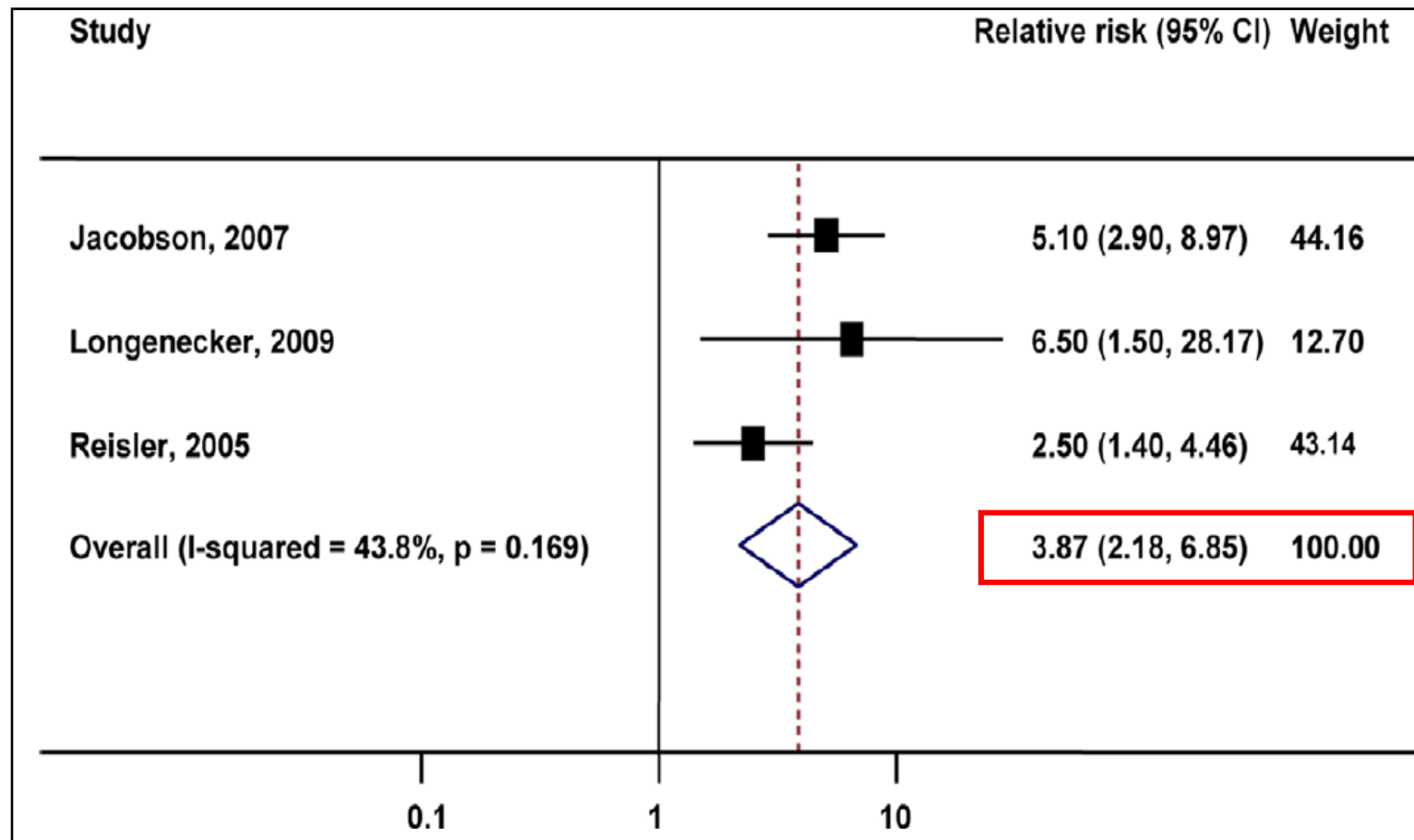
# Directly Measured\* Glomerular Filtration Rate by Age and HIV Status



\*By iohexol clearance, Multicenter AIDS Cohort Study; Margolick J et al, CROI 2012

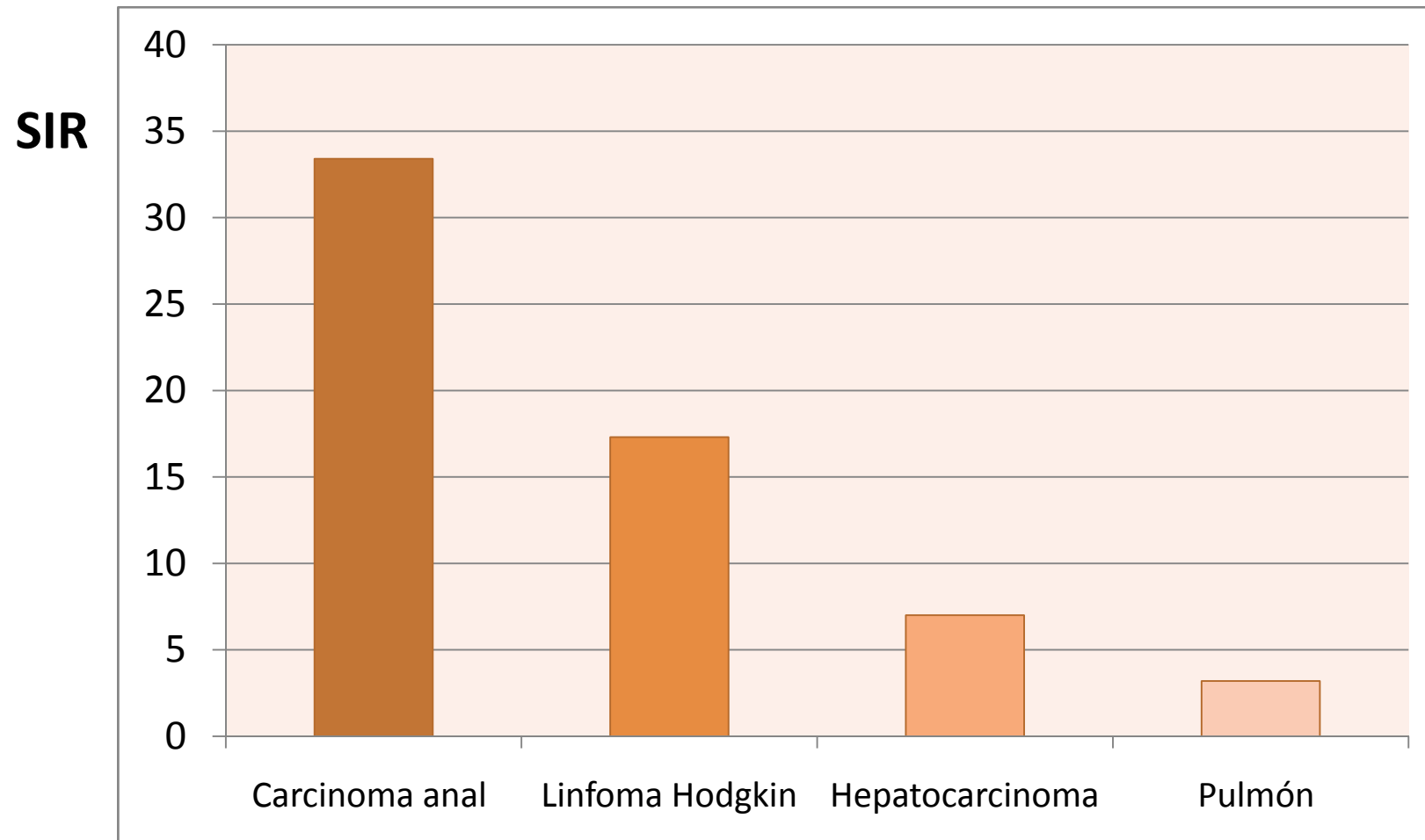
# Riesgo de enfermedad renal en la infección VIH

## Revisión sistemática y metanálisis



**Riesgo relativo de ERC en los pacientes VIH+ vs. seronegativos**

# Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study

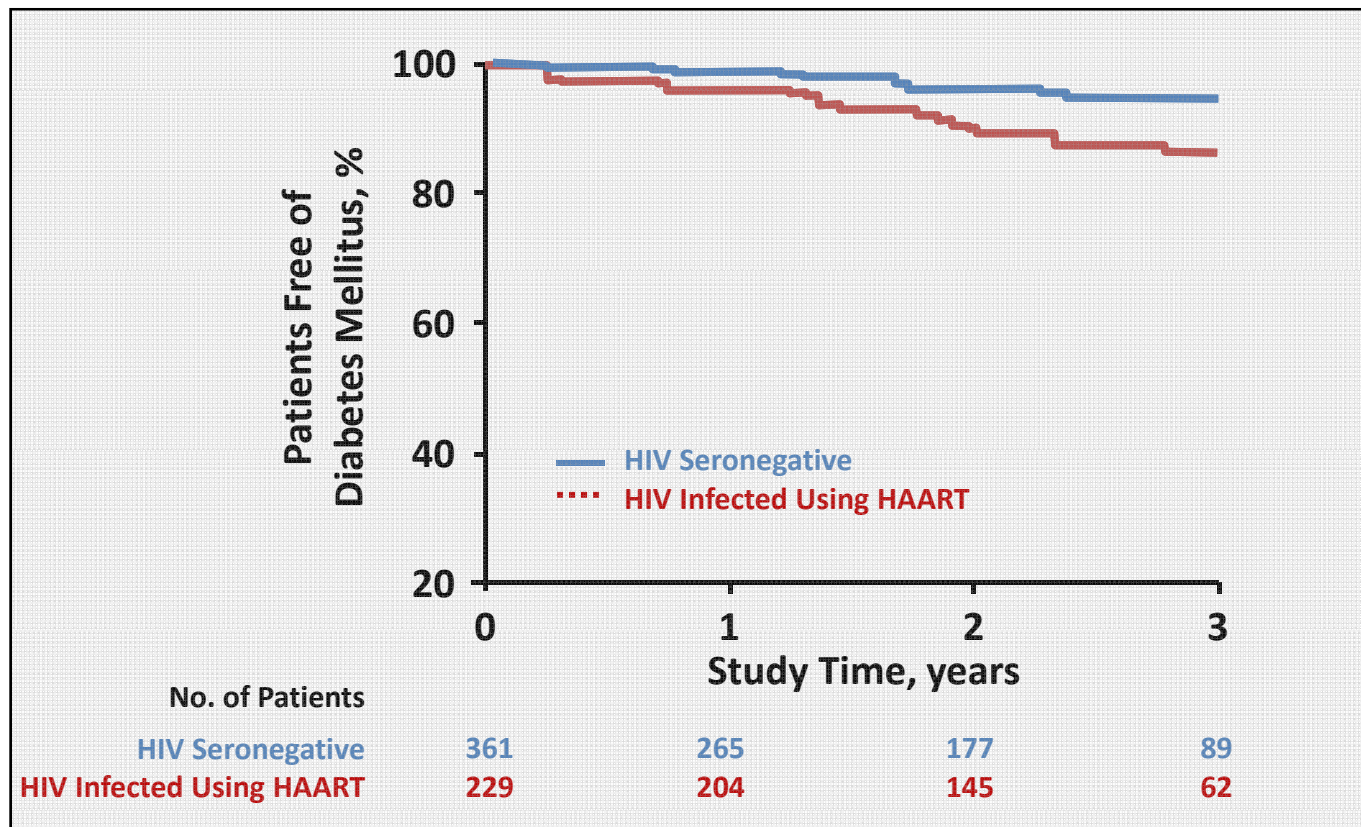


SIR: Standardized incidence ratio (vs Swiss General Population)

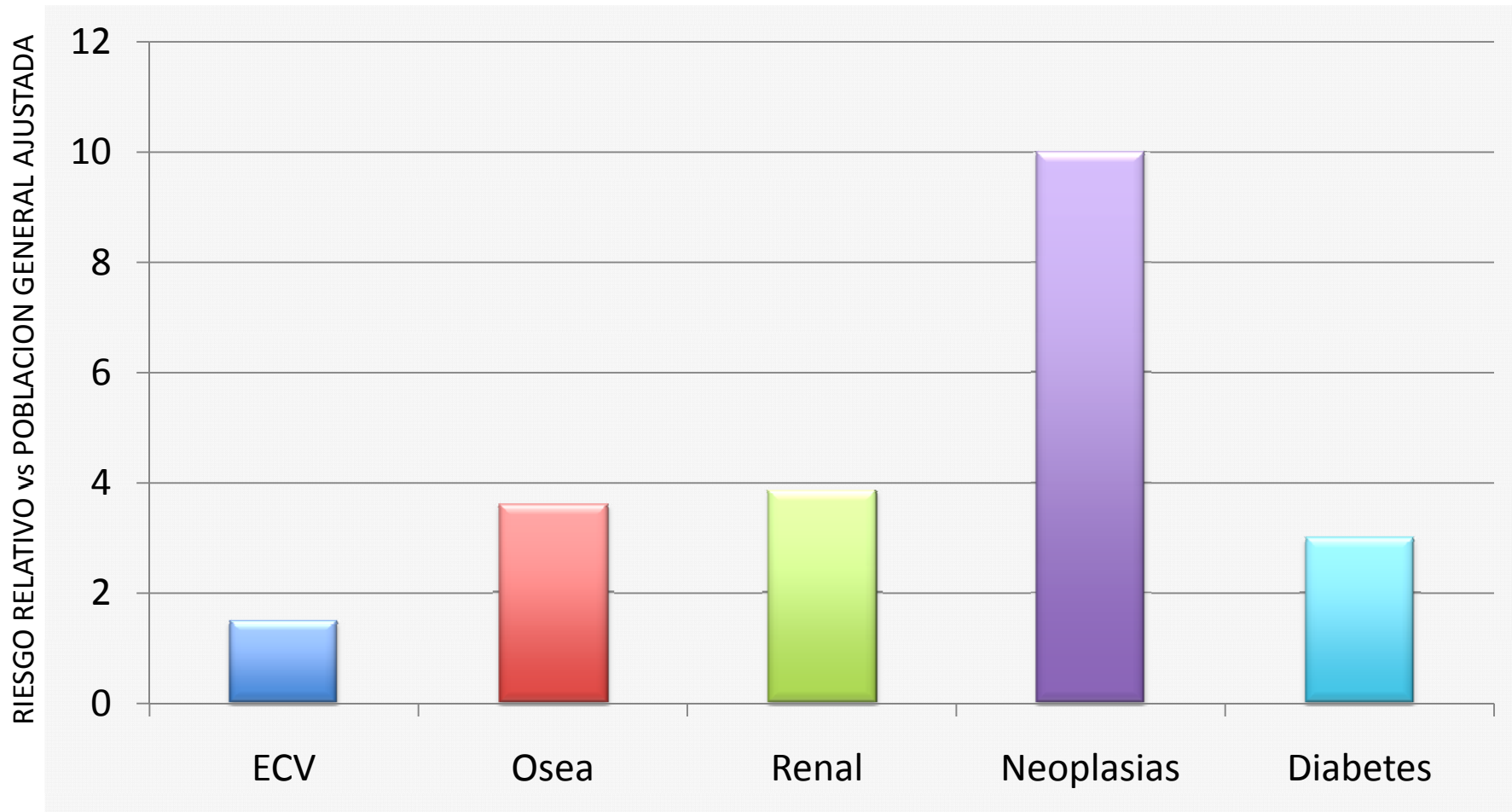


# Diabetes Mellitus Incidence is Increased in HIV-infected Patients on HAART

Diabetes Mellitus is more than 4 times higher in HIV-infected patients on HAART as compared to the general population

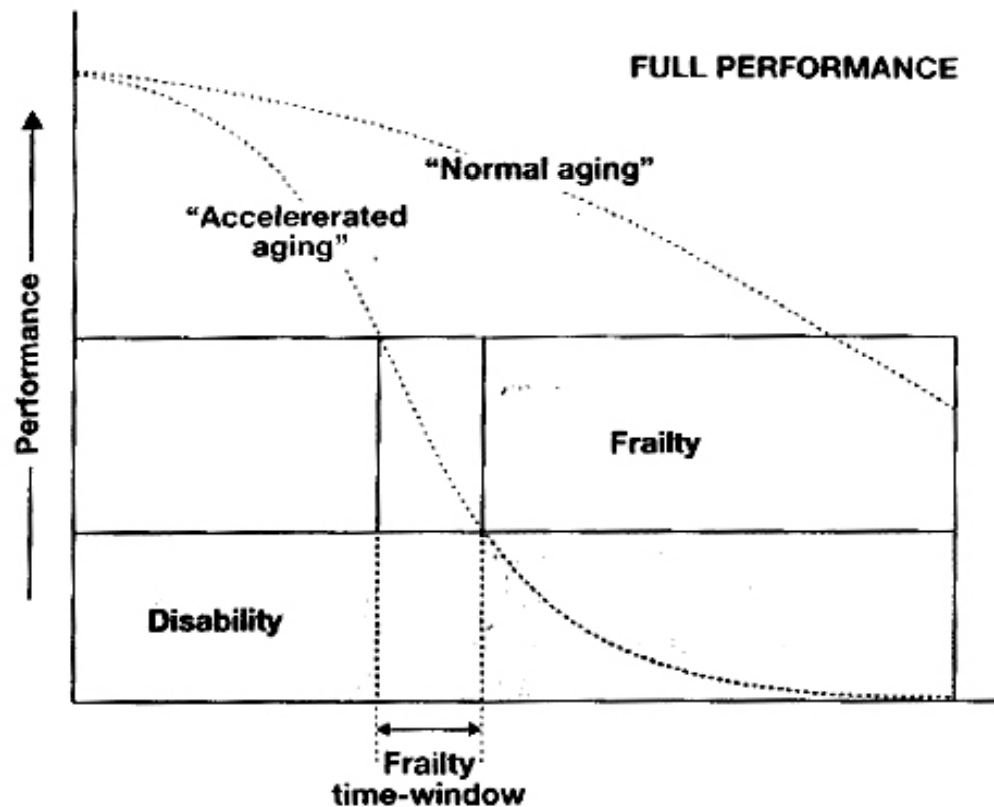


# Riesgo relativo de comorbilidades en pacientes VIH



# Más allá de las comorbilidades: Fragilidad en pacientes VIH

- ✓ Estado clínico de incremento de vulnerabilidad a los factores estresantes
- ✓ Asociado a caídas, hospitalización, incapacidad física y mortalidad



# Diagnóstico de Fragilidad

✓ **Definición de fenotipo de fragilidad: un individuo es “frágil” si presenta  $\geq 3$  de los siguientes síntomas o signos [1]:**

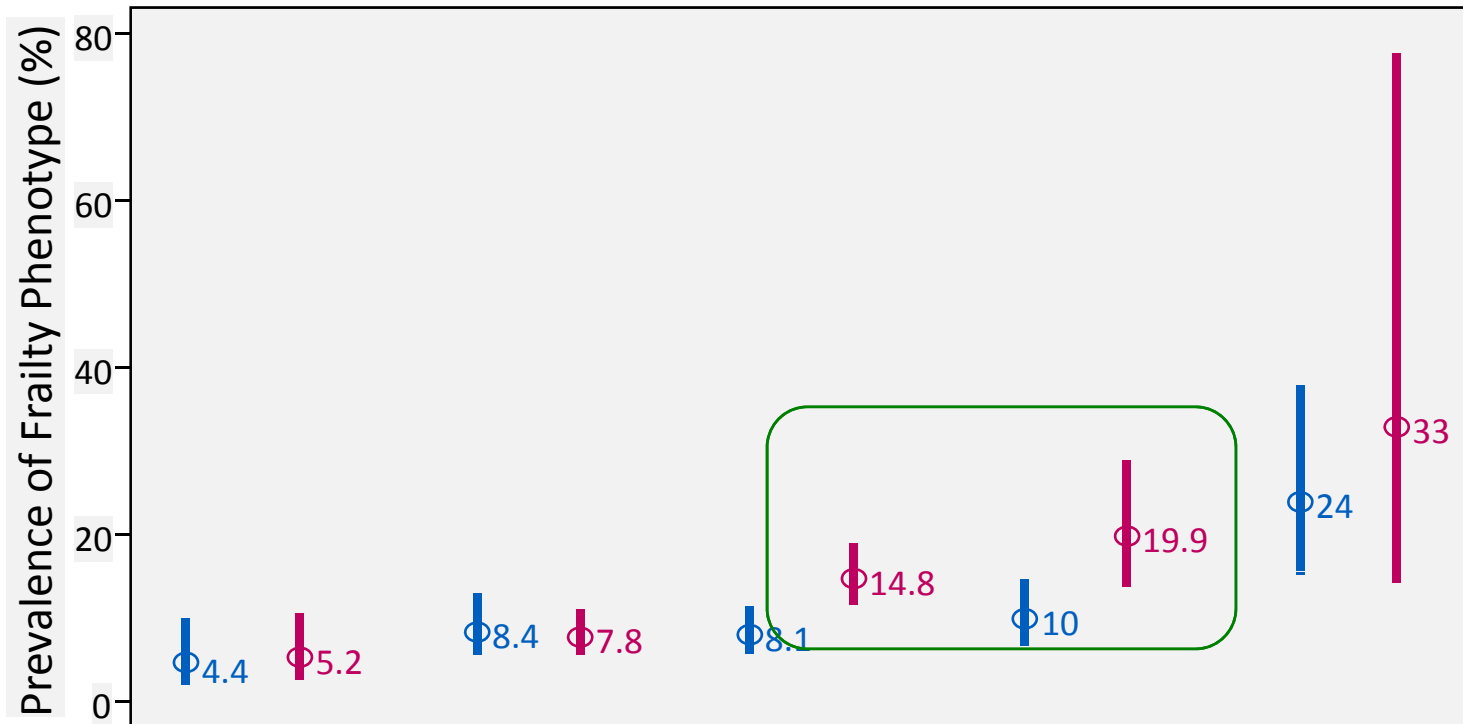
1. Pérdida de peso involuntaria
2. Debilidad muscular objetivable con la fuerza del grip
3. Cansancio
4. Enlentecimiento de la marcha (tiempo para caminar 50 metros)
5. Inactividad física

✓ **Fenotipo validado en el ámbito geriátrico y asociado a discapacidad y mayor riesgo de muerte[2]**

[1] Fried LP, *et al.* J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2001; 56:M146-56.

[2] Bandeen-Roche K, *et al.* J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2006; 61:262-66.

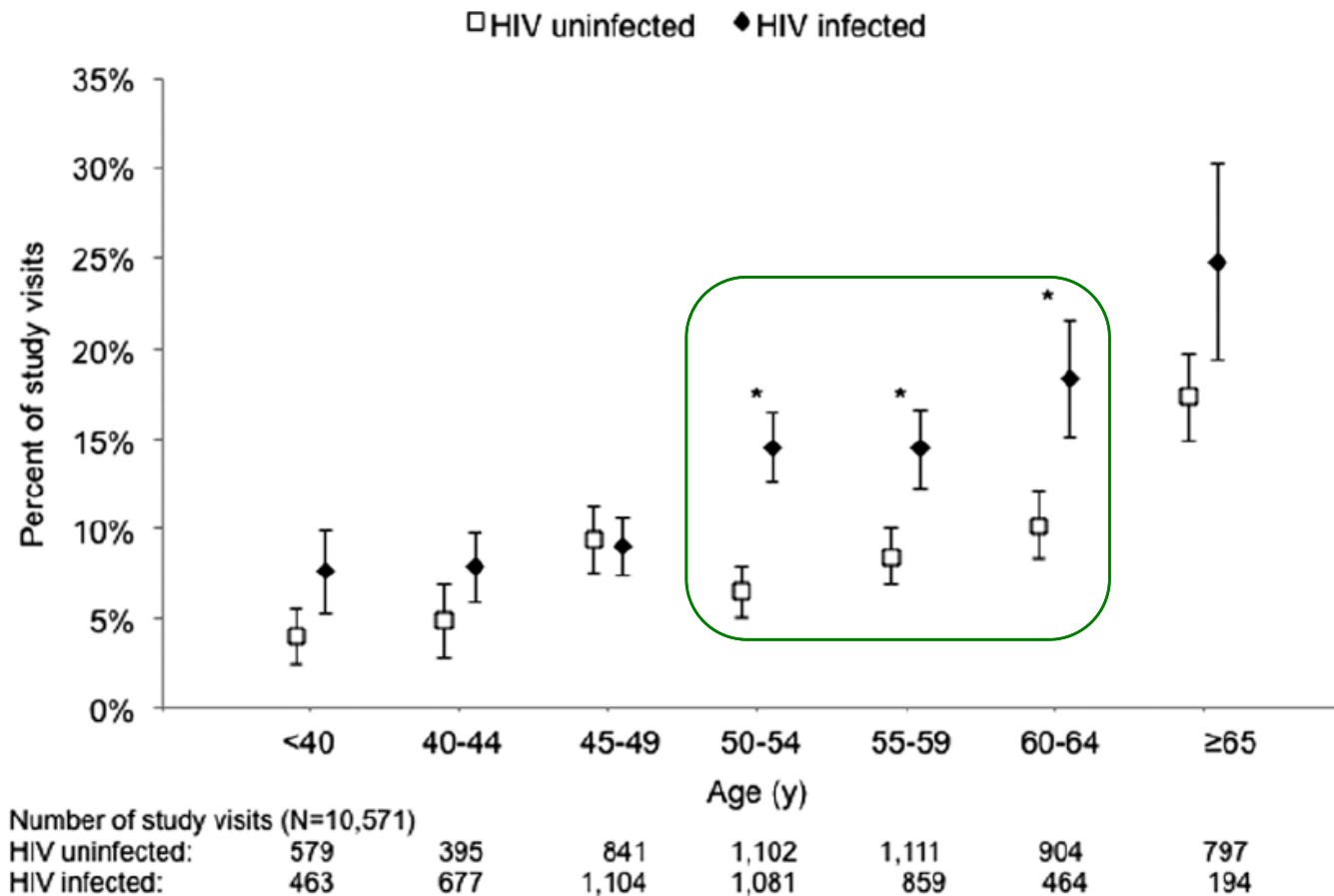
# Prevalence of Frailty Phenotype by Age and HIV Status (MACS, 2009-10)



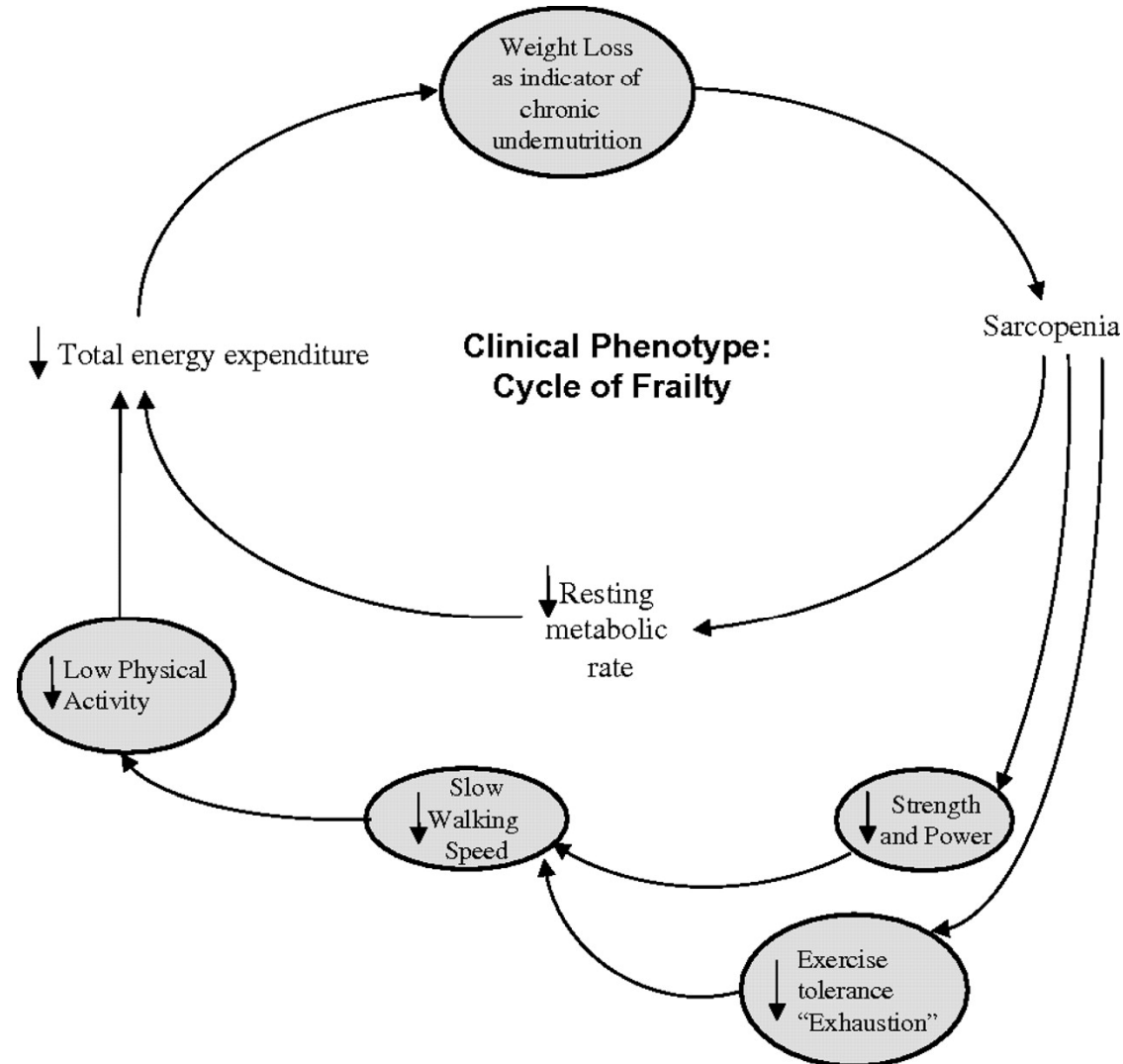
HIV	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Age (years)	<40		40-49		50-59		60-69		≥70	
FP events	7	7	27	38	44	75	35	32	18	5
Total p-v	158	136	321	487	546	508	351	161	75	15

# Age, Comorbidities, and AIDS Predict a Frailty Phenotype in Men Who Have Sex With Men

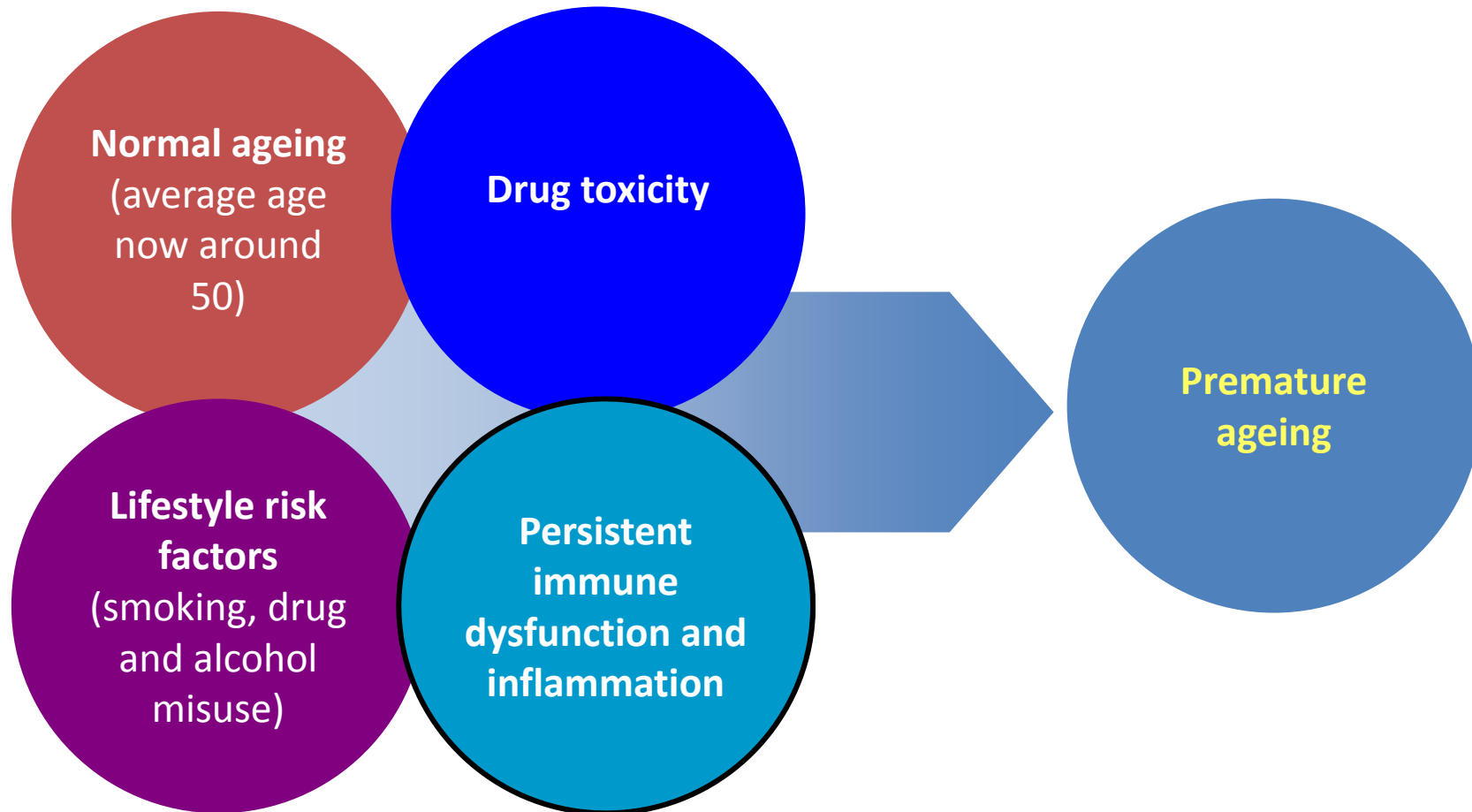
Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)



# Círculo vicioso funcional de la fragilidad

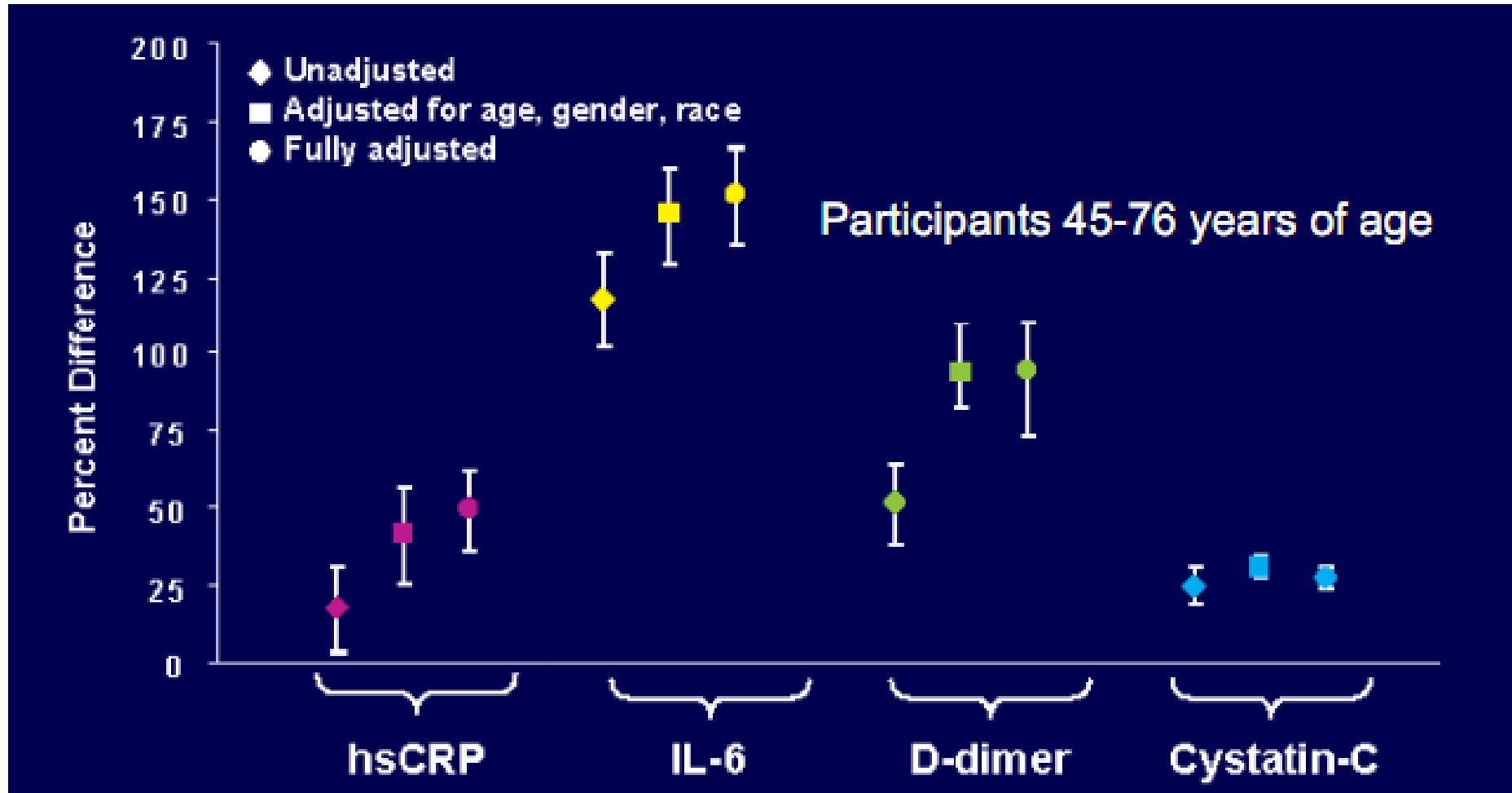


# HIV infection leads to increase of Non-AIDS events, even after adjustment for age, ART exposure and traditional risk factors

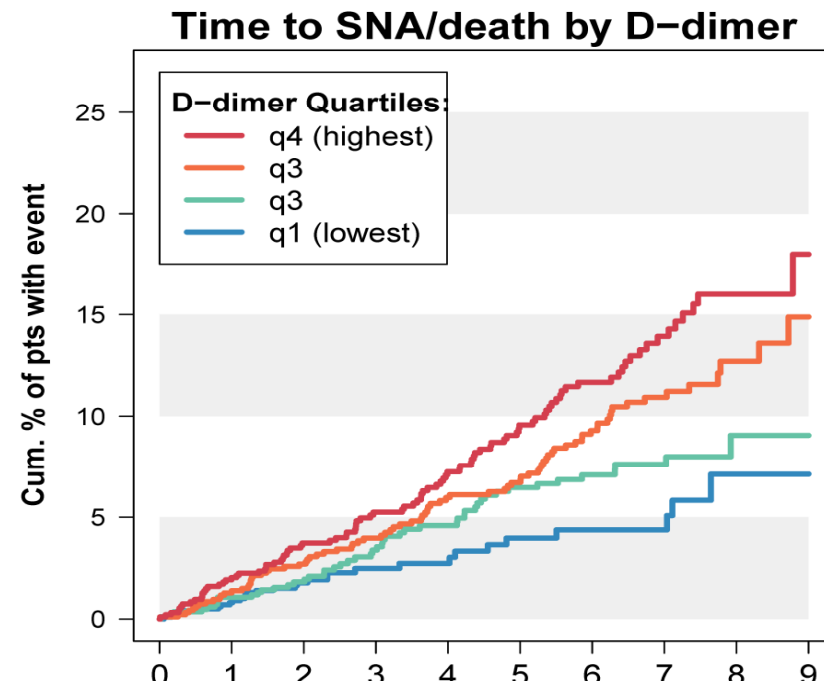
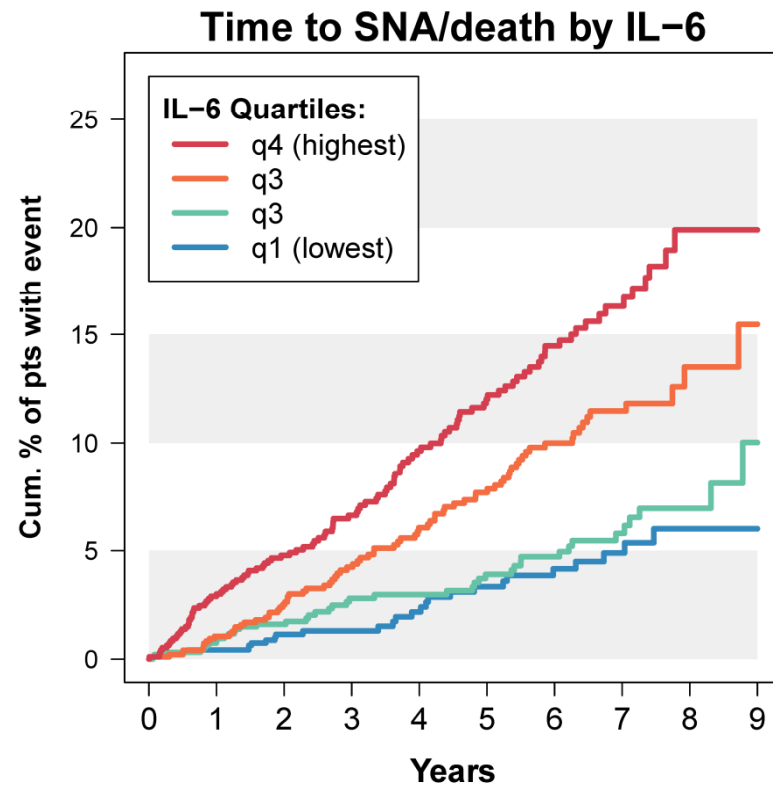




# Inflammatory markers are higher in treated HIV disease compared with HIV seronegatives, adjusted for demographics and CV risk factors



# A single measurement of IL-6 or D-dimers predicts morbidity or mortality over several years



# Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection

Netanya G. Sandler,<sup>1</sup> Handan Wand,<sup>10</sup> Annelys Roque,<sup>1</sup> Matthew Law,<sup>10</sup> Martha C. Nason,<sup>3</sup> Daniel E. Nixon,<sup>5</sup> Court Pedersen,<sup>8</sup> Kiat Ruxrungtham,<sup>9</sup> Sharon R. Lewin,<sup>11,12,13</sup> Sean Emery,<sup>10</sup> James D. Neaton,<sup>6</sup> Jason M. Brenchley,<sup>2</sup> Steven G. Deeks,<sup>7</sup> Irini Sereti,<sup>4</sup> and Daniel C. Douek,<sup>1</sup> for the INSIGHT SMART Study Group

**Table 3. The Increased Risk for Mortality Conferred by Higher sCD14 Levels Does Not Differ between Treatment Arms**

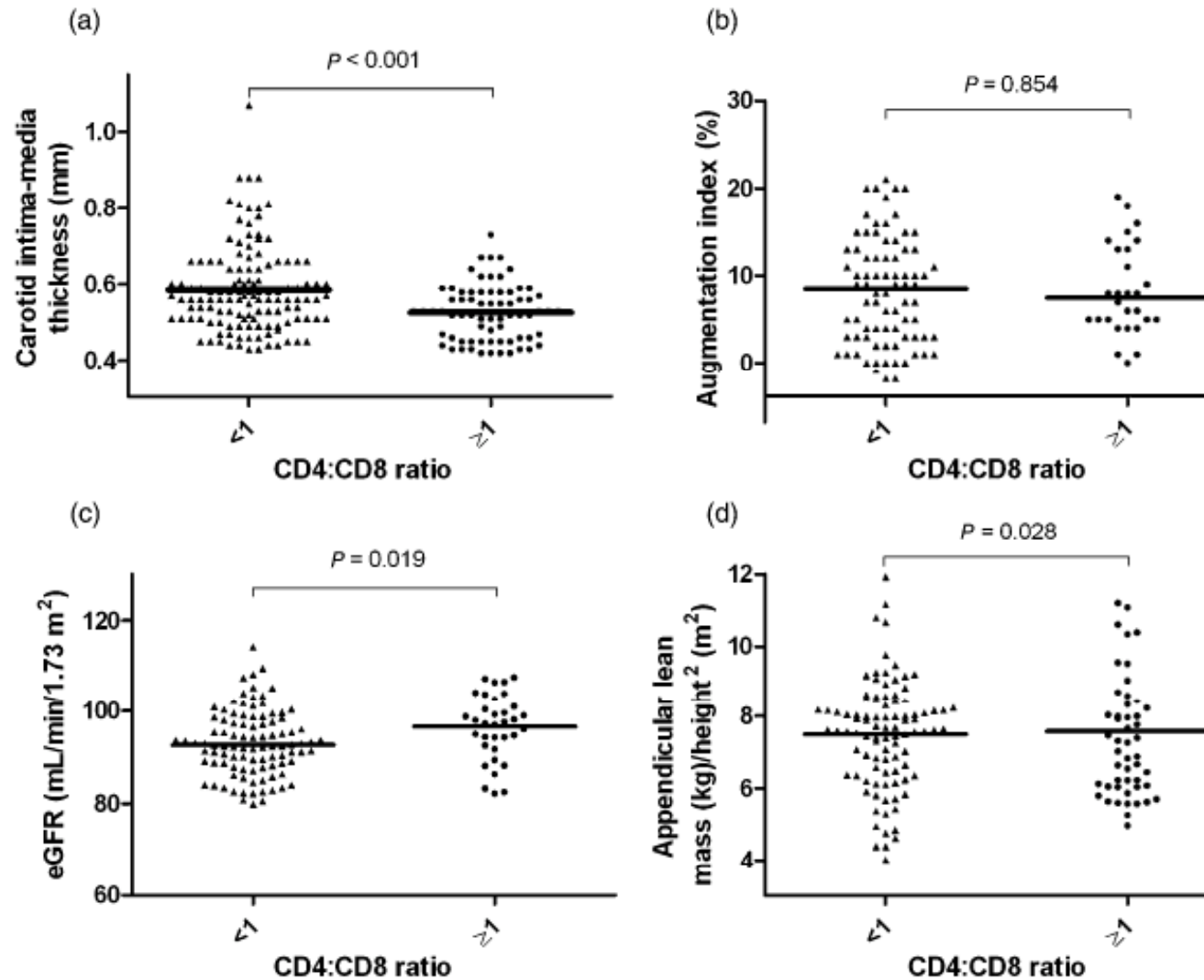
Biomarker	Drug conservation arm		Viral suppression arm		P for interaction
	OR (95% CI) <sup>a</sup>	P	OR (95% CI)	P	
sCD14 level, ×10 <sup>6</sup> pg/mL	3.5 (1.5–8.3)	.004	2.0 (0.8–5.4)	.15	.43
LPS, pg/mL	1.0 (0.6–1.7)	.96	0.7 (0.3–1.7)	.40	.63
I-FABP, pg/mL	0.9 (0.4–2.1)	.84	2.3 (0.6–8.8)	.19	.58
16S rDNA, copies/μL	0.9 (0.4–2.2)	.90	0.5 (0.2–1.4)	.21	.26
EndoCAb, MMU/mL	1.1 (0.8–1.6)	.49	0.9 (0.6–1.4)	.66	.57

**NOTE.** No biomarker other than sCD14 was associated with mortality in either treatment arm. CI, confidence interval; EndoCAb, endotoxin core antibody; I-FABP, intestinal fatty acid binding protein; LPS, lipopolysaccharide; OR, odds ratio; rDNA, ribosomal DNA; sCD14, soluble CD14.

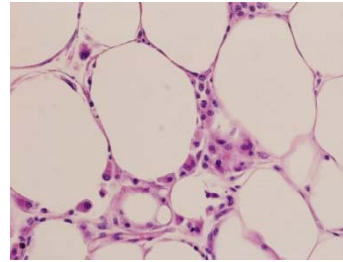
<sup>a</sup> OR based on univariate analysis derived from conditional logistic model, associated with a one interquartile range higher level of biomarker after log<sub>10</sub> transformation.

**Conclusions.** sCD14, a marker of monocyte response to LPS, is an independent predictor of mortality in HIV infection. Therapeutic attenuation of innate immune activation may improve survival in patients with HIV infection.

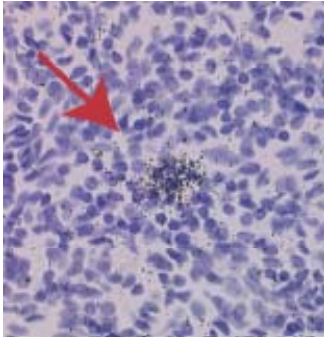
# The *CD4:CD8 ratio* is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery



## HIV-associated fat Metabolic syndrome



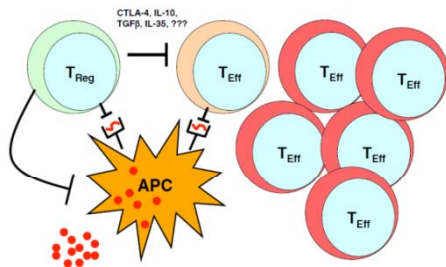
## HIV production HIV replication



## CMV, HCV Excess pathogens

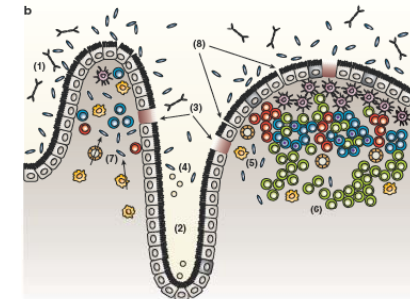


## Loss of regulatory cells

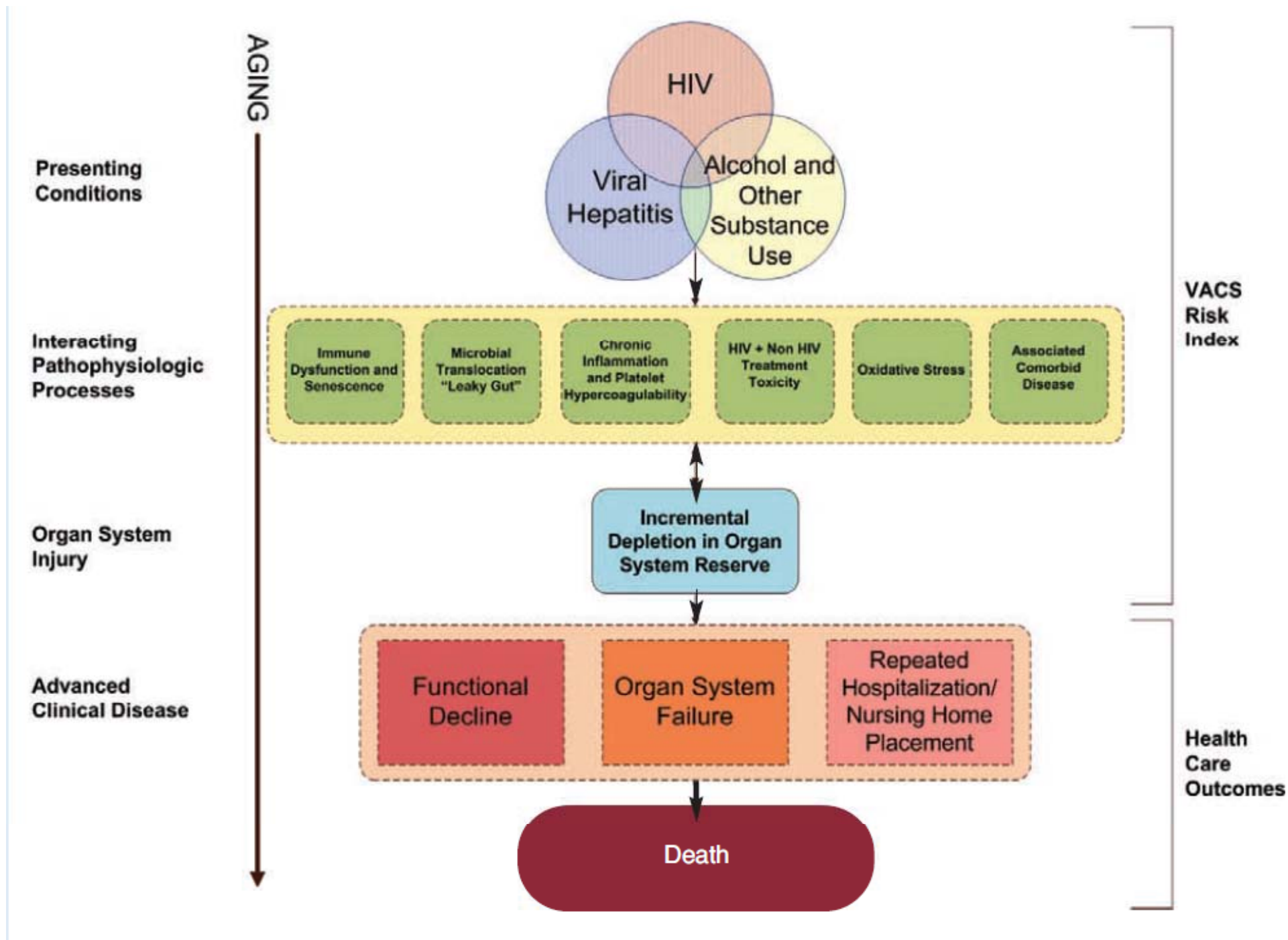


**Inflammation**  
↑ Monocyte activation  
↑ T cell activation  
Dyslipidemia  
Hypercoagulation

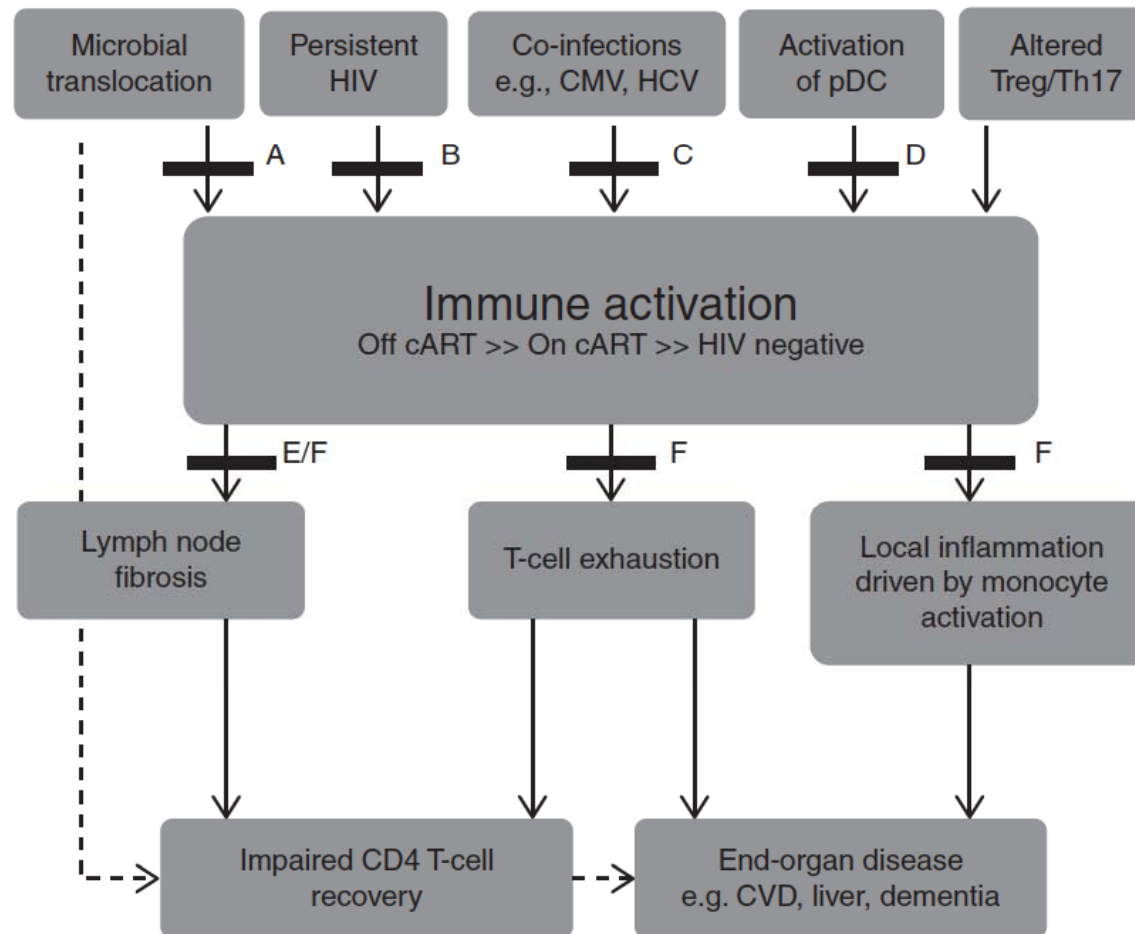
## Microbial translocation



**Co-morbidities  
Aging**



# Persistent immune activation in chronic HIV infection: do any interventions work?



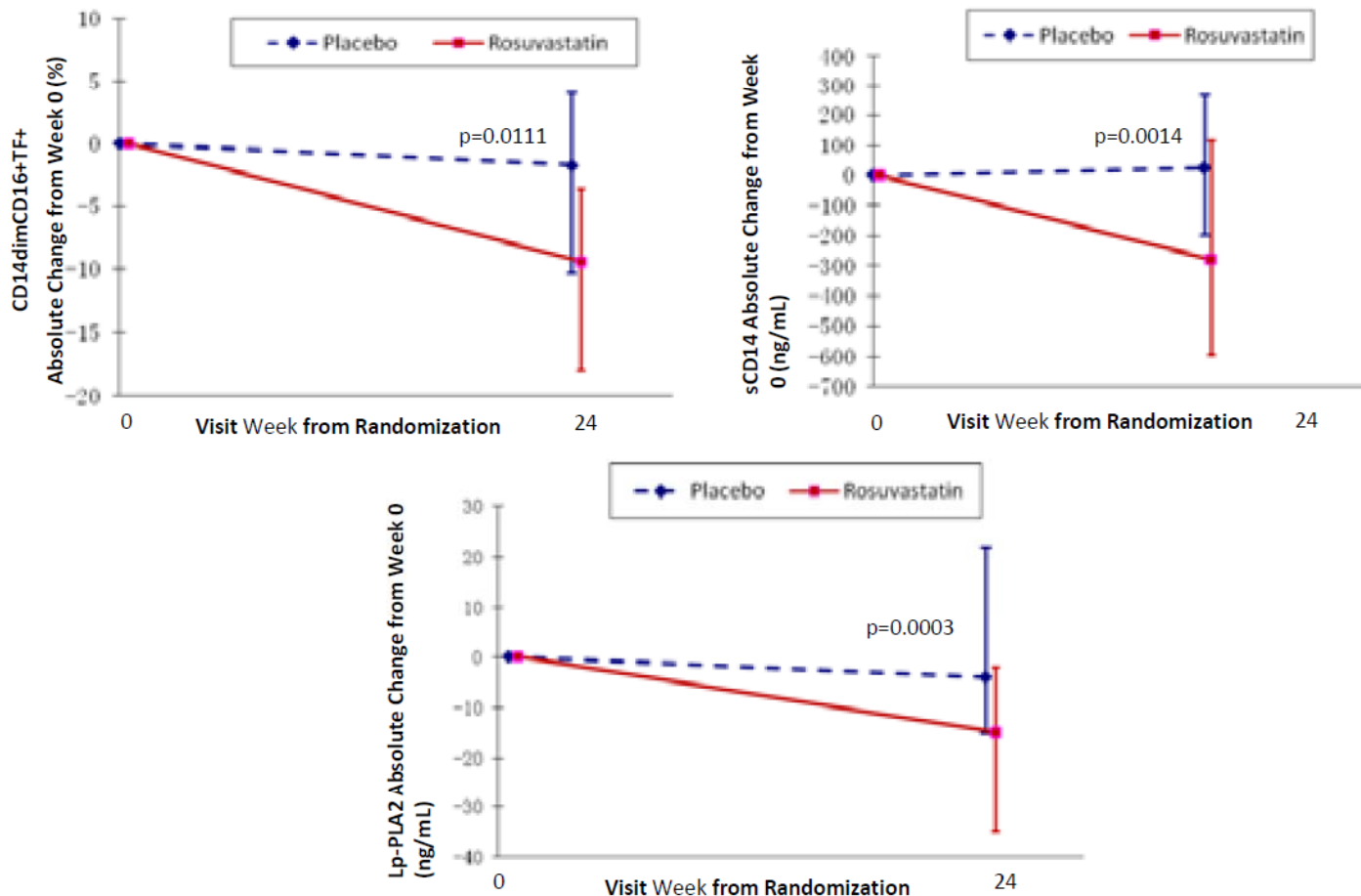
# Therapeutic Options in Development

- **Chemokine receptor inhibitors:** maraviroc, TB-652
- **Anti-infective therapy:** CMV, EBV, HSV, HCV/HBV
- **Microbial translocation:** sevelamer, colostrum, rifaximin, pre-biotics, probiotics, isotretinoin
- **Enhance T cell renewal:** growth hormone, IL-7
- **Anti-fibrotic drugs:** perfenidone, ACE inhibitors, ARBs
- **Anti-aging:** caloric restriction, sirtuin activators, vitamin D, omega-3 fatty acids, sirolimus, diet, exercise
- **Anti-inflammatory drugs**
  - Chloroquine, hydroxychloroquine
  - Minocycline
  - NSAIDs (COX-2 inhibitors), aspirin
  - Statins
  - Methotrexate (low-dose; CIRT)
  - Thalidomide, lenalidomide, pentoxifylin
  - Biologics (e.g., TNF inhibitors, IL-6 inhibitors, anti-INF-alpha)
- **Anti-coagulants:** low dose warfarin, dabigatran, aspirin, clopidogrel



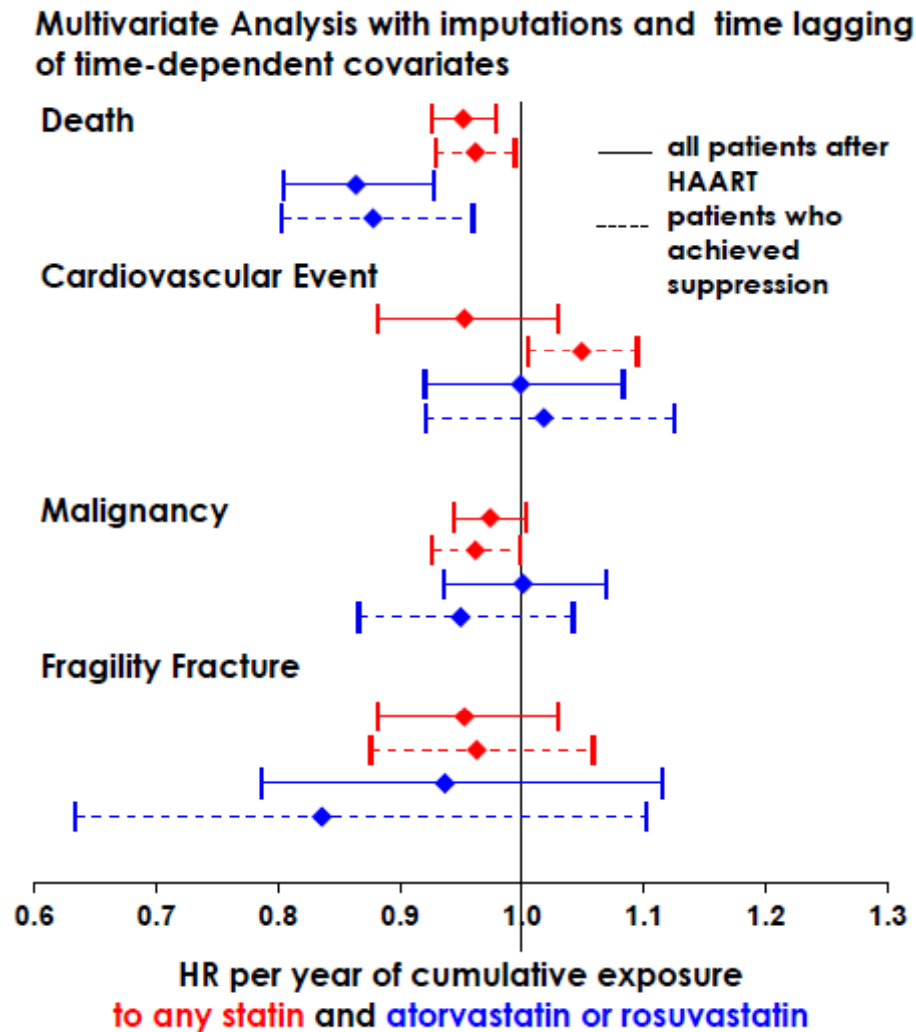
# The Effect of Statins on Immune activation and Inflammation in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy: a Randomized Placebo Controlled Trial (Saturn-HIV Trial)

Changes in the proportion of CD14dimCD16+TF+, and in levels of soluble CD14 and lipoprotein-associated phospholipase A2



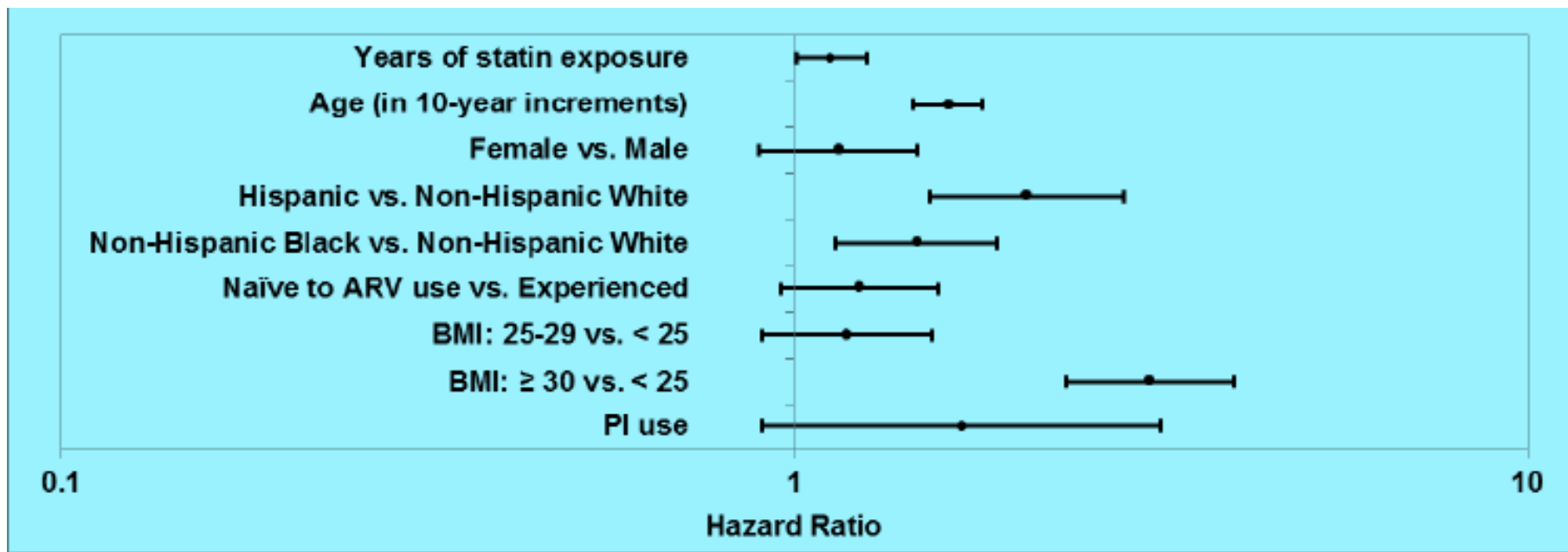
# Impact of Statin Exposure on Mortality and Non-AIDS Complications in HIV Patients on HAART

Among 25,884 Veterans patients exposed to HAART with a median follow-up time of 6.62 years



# Is Statin Use Associated with an increased incident risk for DM2 in HIV-infected patients?

- Among 4,962 patients observed for a median of 4.6 years (IQR 1.8-9.0), 590 (12.6%) were prescribed statin therapy during follow up for a median duration of 2.4 years (IQR: 1.1 to 4.9)
- 355 patients (7.15%) were diagnosed with incident diabetes.



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

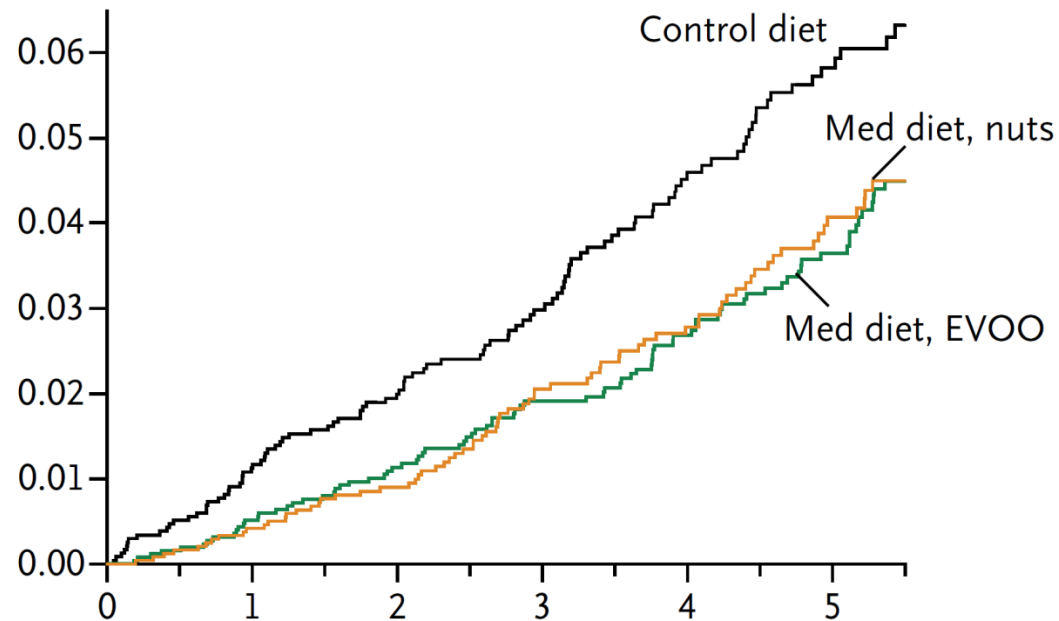
ESTABLISHED IN 1812

APRIL 4, 2013

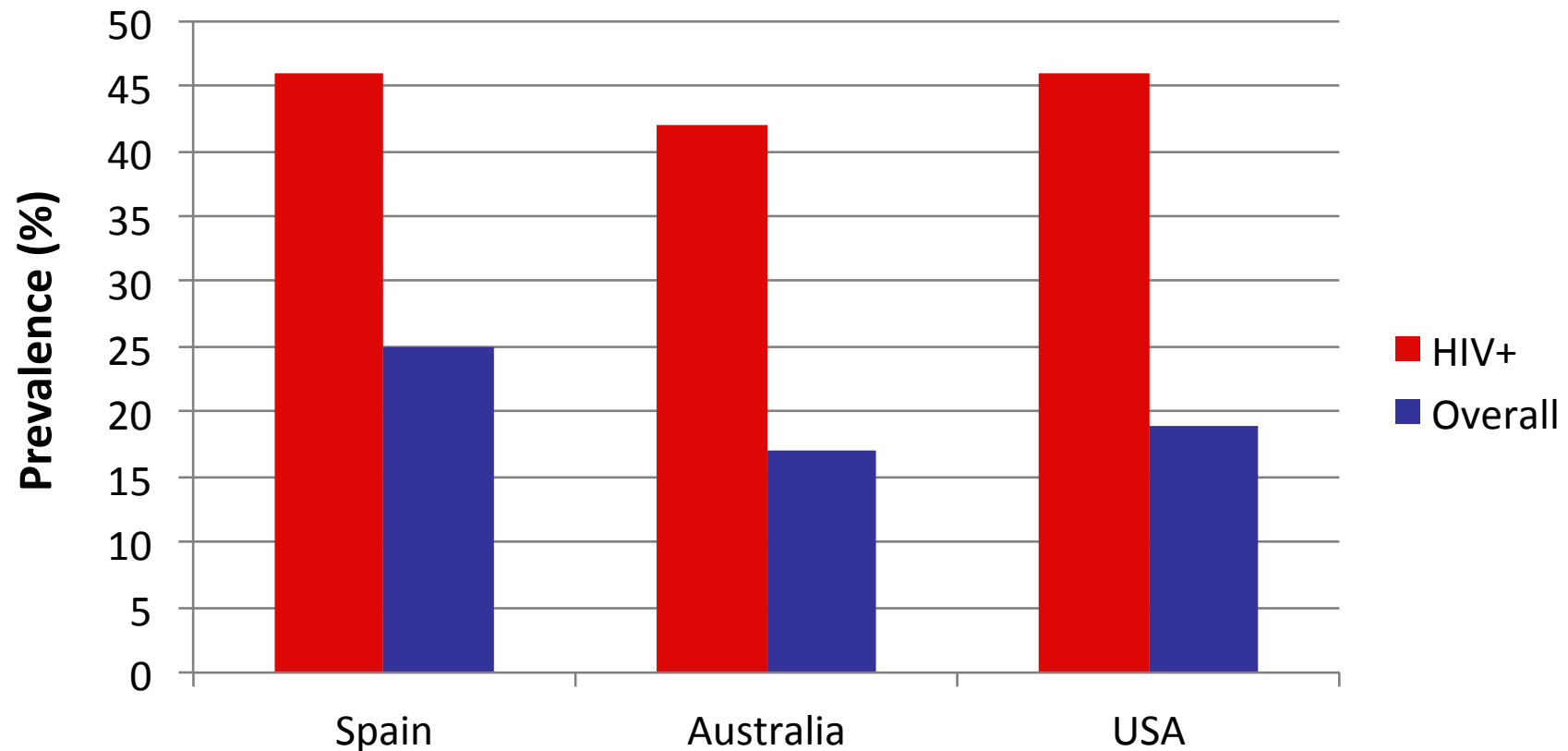
VOL. 368 NO. 14

## Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet

Ramón Estruch, M.D., Ph.D., Emilio Ros, M.D., Ph.D., Jordi Salas-Salvadó, M.D., Ph.D.,  
Maria-Isabel Covas, D.Pharm., Ph.D., Dolores Corella, D.Pharm., Ph.D., Fernando Arós, M.D., Ph.D.,  
Enrique Gómez-Gracia, M.D., Ph.D., Valentina Ruiz-Gutiérrez, Ph.D., Miquel Fiol, M.D., Ph.D.,  
José Lapetra, M.D., Ph.D., Rosa Maria Lamuela-Raventos, D.Pharm., Ph.D., Lluís Serra-Majem, M.D., Ph.D.,  
Xavier Pintó, M.D., Ph.D., Josep Basora, M.D., Ph.D., Miguel Angel Muñoz, M.D., Ph.D., José V. Sorlí, M.D., Ph.D.,  
José Alfredo Martínez, D.Pharm., M.D., Ph.D., and Miguel Angel Martínez-González, M.D., Ph.D.,  
for the PREDIMED Study Investigators\*



## Smoking is two times more common in HIV patients than in general population



*Se asociará esto con algún beneficio clínico?*

**Pacientes naïve con CD4+ > 500 cel/mm<sup>3</sup>**

**Tratamiento precoz**

**Inicio inmediato del TAR**

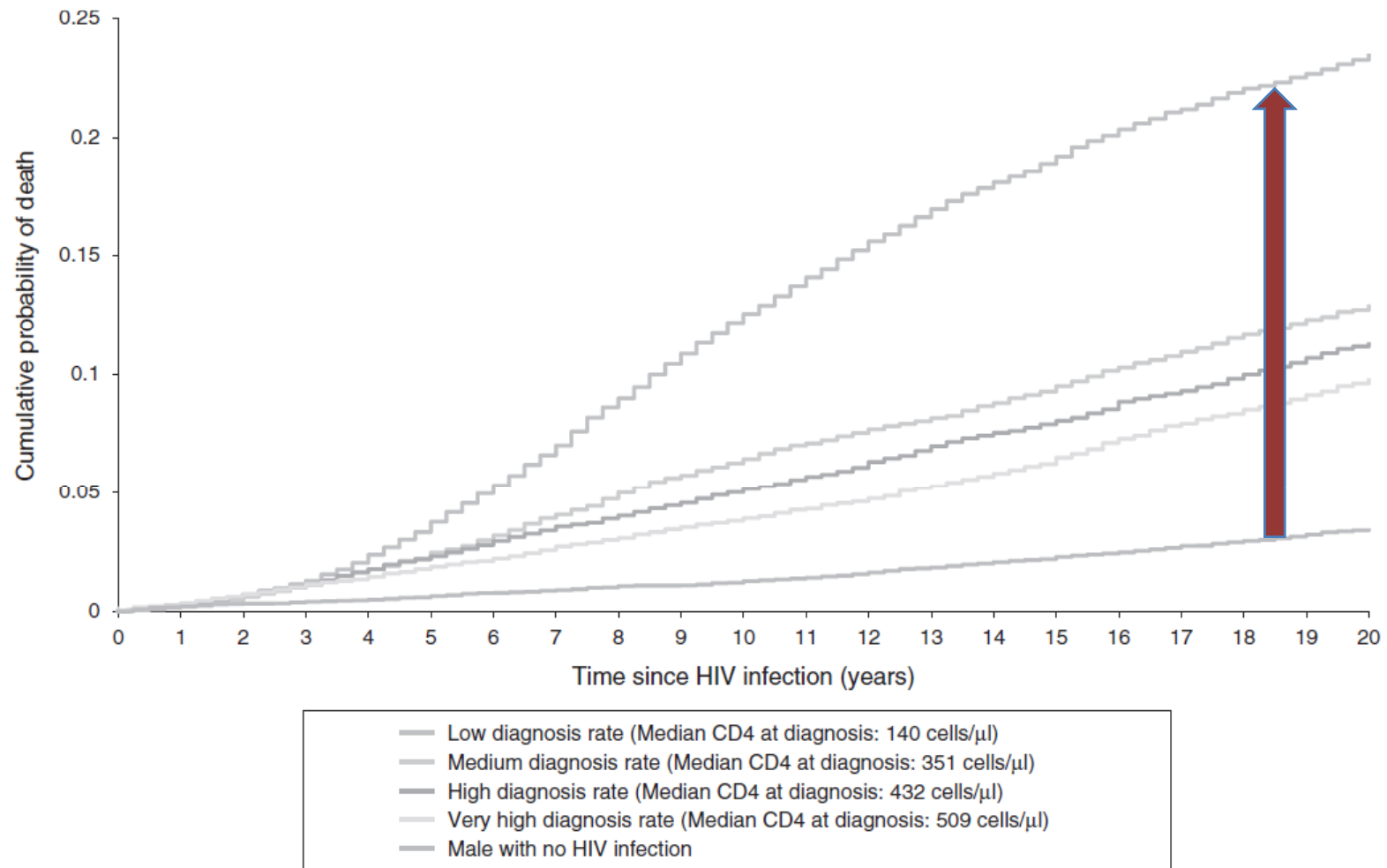
**N=2,300**

**Tratamiento diferido**

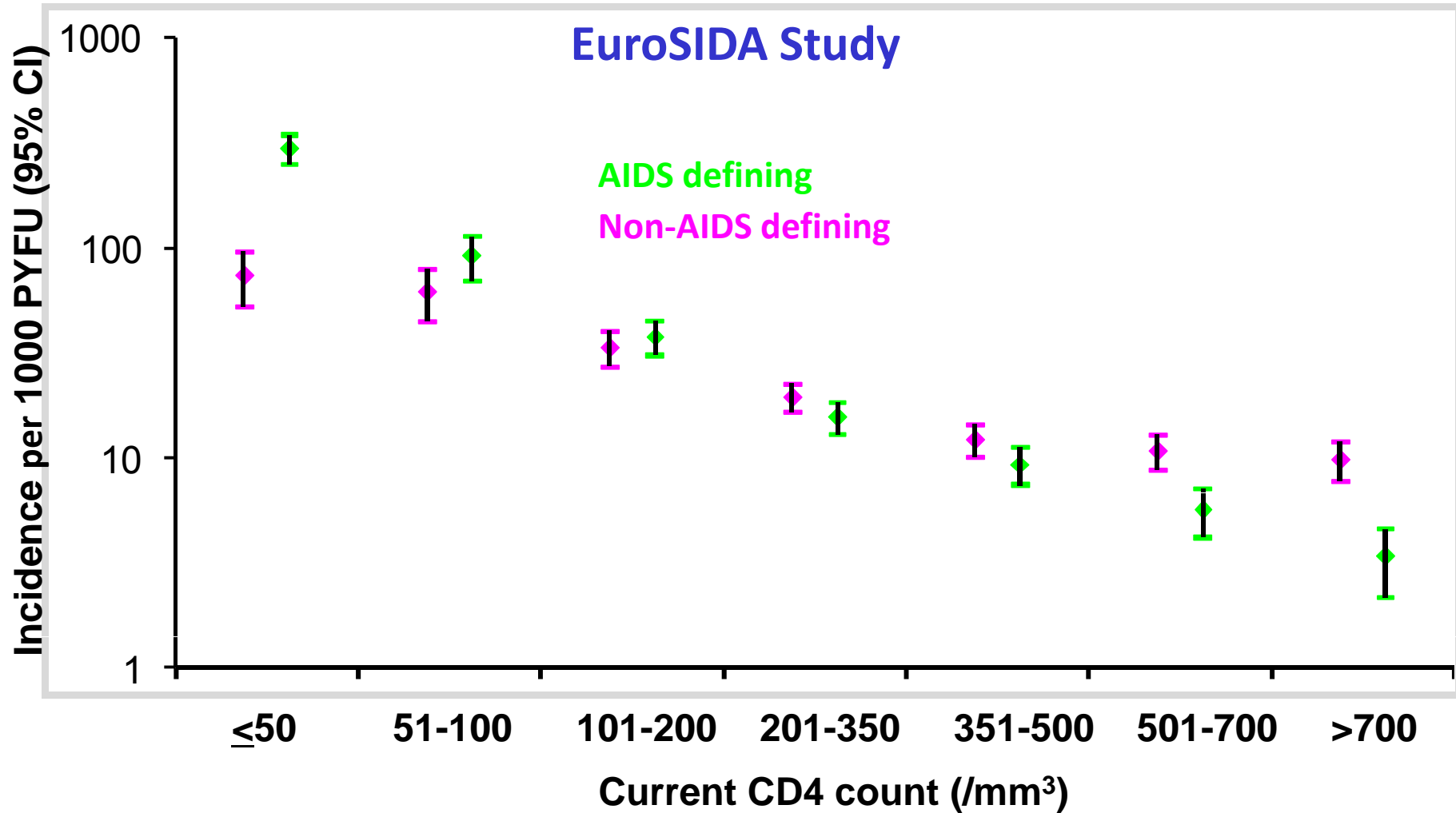
**Retrasar el inicio del tratamiento hasta que la cifra de CD4+ descienda a < 350 cells/mm<sup>3</sup>**

**N=2,300**

# Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis

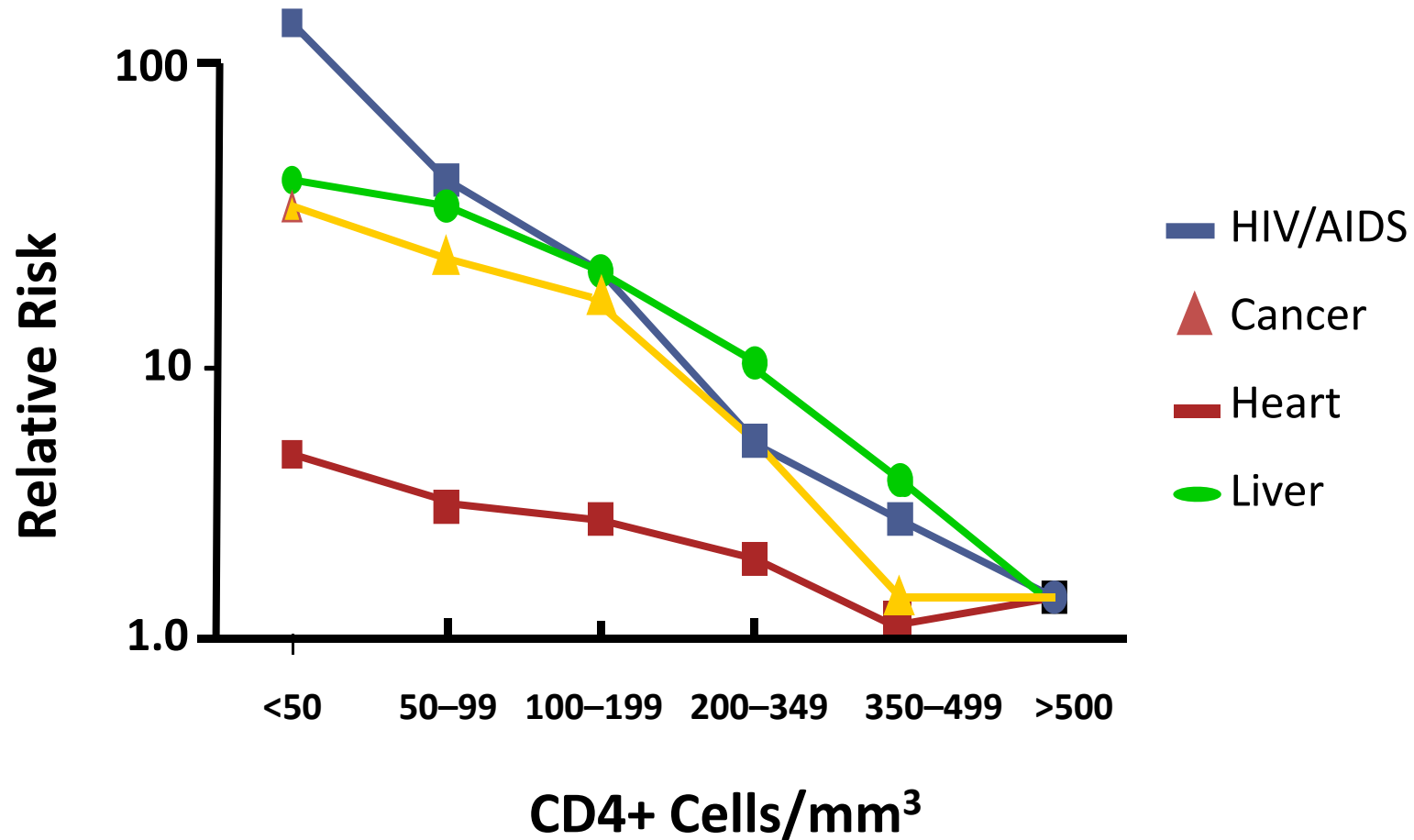


# Low CD4 cells are associated with AIDS and non-AIDS conditions



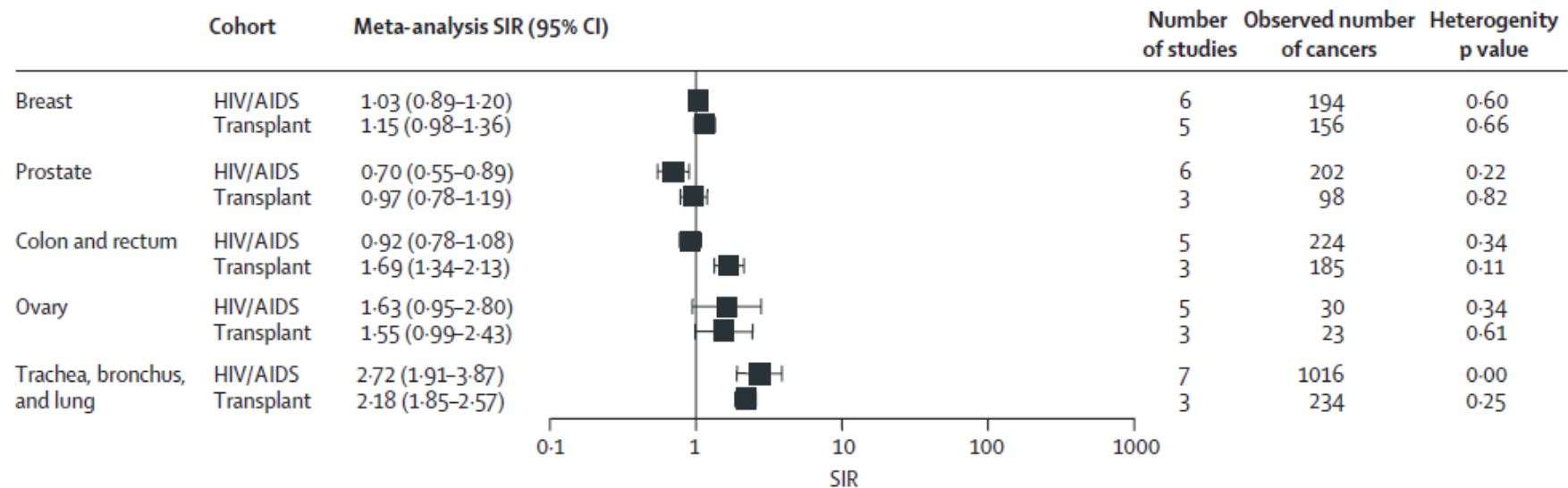


## Low CD4 On-Therapy Predicts Risk of AIDS & Non-AIDS Events (D:A:D)



Weber R, et al. CROI 2005, #595. Weber R, et al Arch Int Med 2006; 166:1632-1641.  
Philips AN. AIDS 2008; 22:2409-2418. Baker JV, et al AIDS 2008; 22:841-848.

# Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis



# Retos de la asistencia médica relacionados con las comorbilidades

1. Modelo asistencial
2. Necesidad de formarse en áreas lejanas a las enfermedades infecciosas
3. Coordinación con otros médicos de niveles asistenciales diferentes (AP, especialistas)

## Modelo asistencial del paciente VIH estable con comorbilidades

1. ¿Quién es el médico del paciente?
2. ¿Quién es el responsable último del manejo de las comorbilidades?
3. ¿Hay que derivar a los pacientes a los especialistas de cada comorbilidad?
4. ¿Es suficiente ver a los pacientes cada  $\approx 6$  meses?
5. El proceso asistencial del paciente crónico es un hecho continuo, diferente del modelo de enfermo agudo
6. Las direcciones de los hospitales deben entender el cambio de la enfermedad y del tipo de paciente que ha creado un TAR eficaz.

# Responsabilidad asistencial en pacientes VIH crónicos

1. Variable en función de las características de cada centro
2. Interés y formación del médico
3. Disponibilidad de especialistas
4. Los pacientes crónicos consumen tiempo y recursos, en general escasos, por lo que es preciso en general repartir responsabilidades
5. Punto clave: compartir responsabilidades
6. Valorar la utilización de niveles asistenciales menos complejos (enfermería)

# Consulta de enfermería

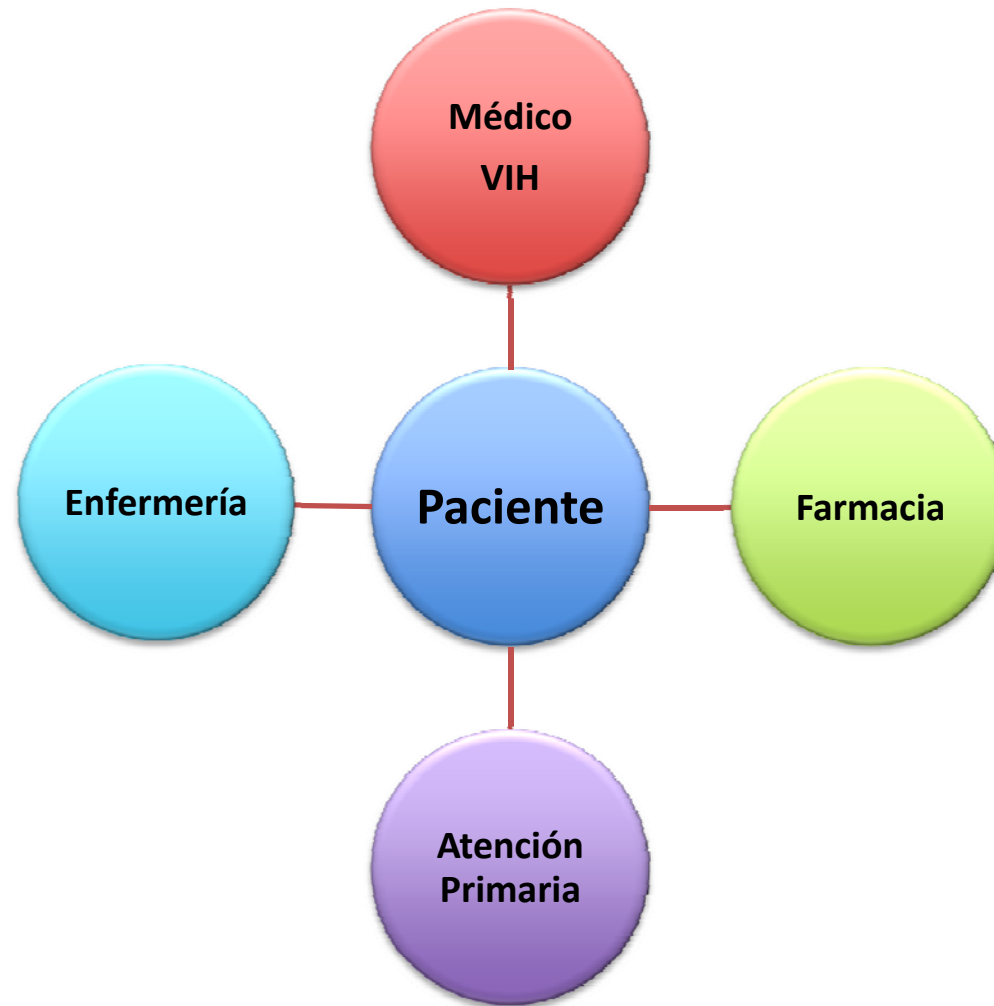
## Posibles responsabilidades

- Detección de hábitos de vida no saludables:
  - Tabaquismo
  - Alcohol
  - Drogas
  - Sedentarismo
- Revisión regular antropometría y constantes vitales
- Vigilancia de la adherencia al tratamiento
- Seguimiento de la inasistencia a la consulta
- Filtro de consultas telefónicas

## **Papel de la farmacia del hospital en el seguimiento del paciente VIH**

1. Seguimiento y apoyo en la adherencia
2. Vigilancia de interacciones farmacológicas relevantes

# Atención centrada en al paciente





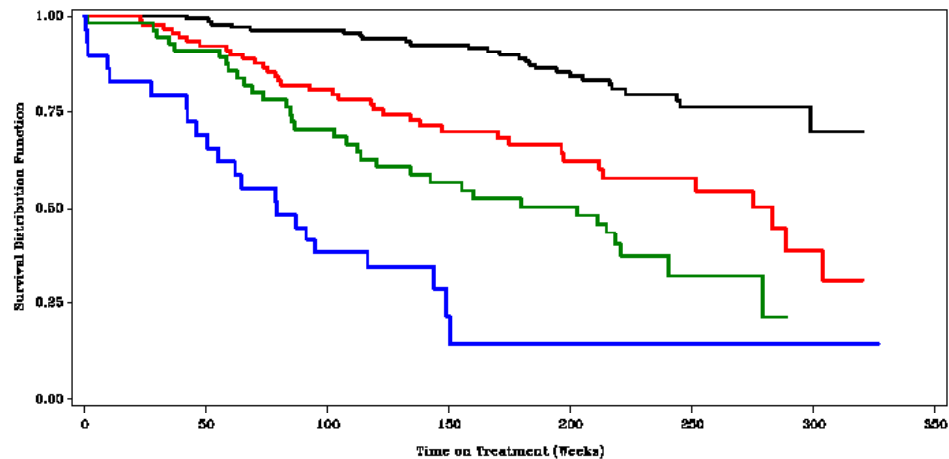
# Los determinantes del pronóstico vital del paciente ¿permitirían estratificar la asistencia?

- Puntuación escala VACS
- Biomarcadores
  - IL-6, d-Dímero, cociente CD4/CD8
- Despistaje de fragilidad
  - Peso estable, debilidad (medida del grip), cansancio [reportado por el paciente], lentitud en la marcha y nivel de actividad física

# VACS index score & mortality

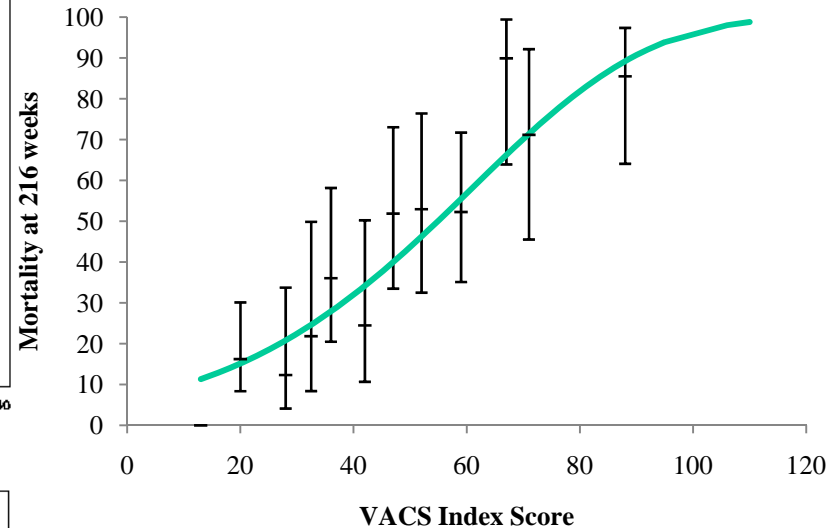
Edad, linfocitos CD4, FIB-4 [ALT, edad, plt], carga viral VIH, Hb, eGFR

Survival by Time on Treatment by Baseline Risk Index Score



STRATA: — HIVProgScoreV2=0 < Score <= 40 — HIVProgScoreV2=40 < Score < 55  
— HIVProgScoreV2=55 <= Score < 75 — HIVProgScoreV2=Score >= 75

(Score) At Risk	150	140	145	145	142	140	138	138	130	127	125	125	124	124
(1)	160	150	148	145	142	140	138	138	130	127	125	125	124	124
(2)	83	81	86	82	78	72	68	66	68	62	61	60	57	57
(3)	67	58	52	46	41	37	34	32	31	28	26	24	24	24
(4)	28	24	20	16	11	10	9	7	7	7	7	7	7	7



Log-Rank Chi-Square = 93.7287 P-value = <.0001 N = 329 Failed = 117

+UK pilot patients choosing Mega or Standard Excluded

HIV Index Score: (1) 0 < Score <= 40; (2) 40 < Score < 55; (3) 55 <= Score < 75; (4) Score >= 75

Note: Ten (10) patients had missing Time on Treatment (never initiated ART). Six (6) died during the trial period but are not shown here since they do not have Time on Treatment

- ✓ Mayor gravedad: mas atención médica
- ✓ Menor gravedad: menos intensidad de la asistencia

## VACS Index Calculator

Age:  years. .

Sex:  male  female

Race:  black  other

CD4:   $\geq 500$   350 to 499  200 to 349  100 to 199  50 to 99   $< 50$  cells/mm<sup>3</sup>

HIV-1 RNA:   $< 500$   500 to  $10^5$    $> 10^5$  copies/ml

Hemoglobin:   $\geq 14$   12 to 13.9  10 to 11.9   $< 10$  g/dL

AST:  U/L. .

ALT:  U/L. .

Platelet count:   $10^9/L$ . .

FIB-4:   $< 1.45$   1.45 to 3.25   $> 3.25$

Serum Creatinine:  ..

eGFR:   $\geq 60$   45 to 59.9  30 to 44.9   $< 30$  ml/min

Hepatitis C:  No  Yes

VACS Index: **66**

5 Year Mortality Risk: **43%**

[What does this mean?](#) [Comments](#)

# Índice VACS

**Asociación significativa con múltiples marcadores de enfermedad**

- Mortalidad
- Biomarcadores de Inflamación
- Actividad funcional
- Morbilidad (ingresos hospitalarios)
- Deterioro neurocognitivo

# Pacientes con peor pronóstico

Puntuaciones más altas en la escala VACS  
Niveles elevados de IL-6, d-D y cociente CD4/CD8 <1  
Síntomas o signos de fragilidad

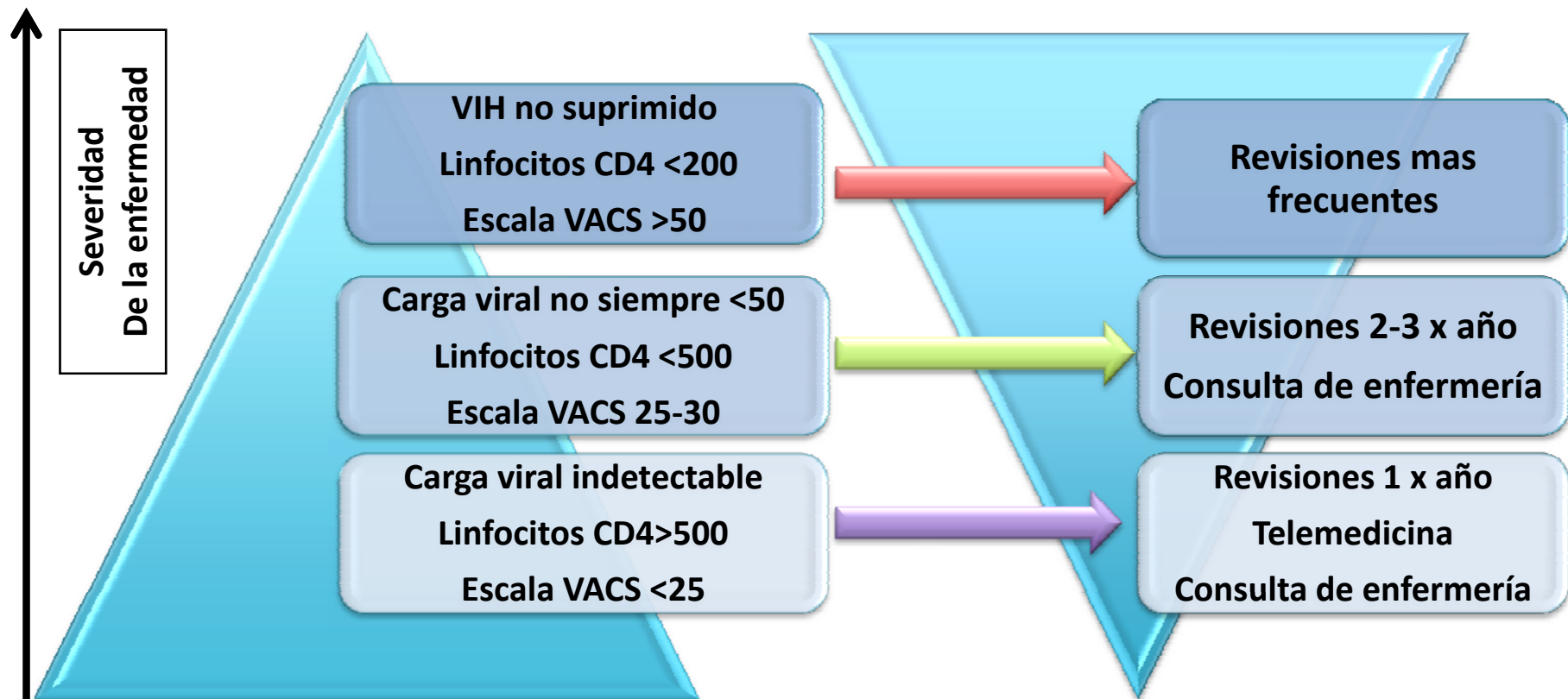
1. Revisiones médicas más frecuentes: más tiempo por paciente
2. Mayor grado de coordinación asistencial con AP/especialistas
3. Apoyo de enfermería (consultas de enfermería)
4. Contacto telefónico regular con el paciente
5. El responsable del paciente es el médico de VIH

# Pacientes con buen pronóstico

Puntuaciones bajas en la escala VACS  
Niveles normales de IL-6, d-D y cociente CD4/CD8 >1  
Sin evidencia de fragilidad

- Revisiones espaciadas (1 vez al año)
- Telemedicina
- Consultas de enfermería cada 6 meses
- Contacto por correo electrónico con el paciente o enfermera si precisa: interacciones farmacológicas
- Menor intensidad de coordinación con AP/especialistas
- El responsable del paciente es AP

# Relación inversa entre la gravedad del paciente e intensidad de la asistencia médica



# Retos formativos del paciente con infección VIH y comorbilidades

- Debe entenderse al paciente como un todo (visión global)
  - Modelo de la Medicina Interna tradicional
- Formación sólida en la enfermedad por VIH
  - Infecciones oportunistas
  - Evaluación microbiológica y de técnicas de laboratorio
  - Inmunología clínica
  - Manejo de fármacos antirretrovirales
- Formación en Medicina ambulatoria y Geriátrica
- Próximas generaciones de médicos de VIH?



# Conclusiones

- Las comorbilidades (cardiovascular, renal, hepática, ósea) representan un reto notable para los médicos que tratan pacientes VIH
- La inflamación crónica y la activación inmune pueden ser en parte responsables de estas comorbilidades
- Existen lagunas de conocimiento en el manejo global de estos problemas
- Los retos asistenciales de las comorbilidades son muy importantes y deberían plantear soluciones imaginativas