



Avances recientes en el tratamiento
de la infección por VIH

Cambios en la epidemiología del VIH y en los paradigmas del tratamiento del VIH

Revisión de la asegurabilidad a largo plazo de la infección por VIH en países con recursos

Tras la aparición del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en la década de los ochenta, las investigaciones mostraron una infección caracterizada por una intensa viremia con replicación constante y diseminación temprana a diversos tejidos del cuerpo humano.

A las pocas semanas desde la infección inicial se daba una rápida destrucción de las células inmunitarias.¹ Asimismo, se demostró que el virus mutaba constantemente, era un proceso que comenzaba temprano durante la infección.

Finalmente, la infección por VIH resultó ser una enfermedad contra la cual la respuesta inmunitaria del huésped no lograba protegerlo y que, al haber pocas opciones de tratamiento disponibles en ese momento, afectaba significativamente a la mortalidad de los individuos infectados.

La combinación de todos estos factores supuso para la industria de los seguros a largo plazo un riesgo médico imposible de asegurar, que en su mayor parte se

gestionaba (y se gestiona todavía) de entrada, en la fase de formalización de las pólizas, mediante una prueba de detección del VIH.

Gracias a los últimos avances en el tratamiento de la infección por VIH y a un mayor entendimiento de la naturaleza de la infección, se ha dado un cambio de paradigma en el enfoque del cuidado de los individuos infectados por el VIH. Ello ha tenido como resultado cambios significativos en la epidemiología del VIH, así como en la mortalidad asociada al virus. Como consecuencia, los mercados de la industria aseguradora quizá deban revisar sus prácticas actuales en lo que respecta a los individuos infectados por el VIH y a los seguros a largo plazo.

Modelos de tratamiento

Con la introducción de la monoterapia farmacológica antirretrovírica (AZT) en 1987, seguida de la biterapia en 1991 y de la triterapia (también conocida como TARGA o tratamiento antirretrovírico de gran actividad) en 1996, el enfoque inicial del tratamiento del VIH se basaba en actuar rápido; ejemplo de ello es el enfoque conocido como "atacar

¹ Brenchley JM et al. Páginas 749-759
Miller S. Diapositivas 2-8; 12-14

pronto y atacar duro" en el que el tratamiento se iniciaba una vez que el recuento de linfocitos T CD4 caía por debajo de 500 células/ μ L.²

Cuidados paliativos frente a cuidados personalizados

A pesar de todo, hubo una serie de factores, como las reacciones adversas a los medicamentos, la creciente resistencia a los fármacos, la complicación de las pautas posológicas y el coste de la medicación, que dieron lugar a un alejamiento de ese modelo de actuación rápida para acercarse a un "modelo de cuidados paliativos", caracterizado por una actuación tardía, en el que el tratamiento se aplazaba para aquellos pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 relativamente preservados (el tratamiento no se iniciaba hasta que $CD4 < 200$ células/ μ L y más tarde hasta que $CD4 < 350$ células/ μ L). Estos modelos paliativos se centraban en un tratamiento programático más que en una atención personalizada y aumentaron la esperanza de vida una media de 8-10 años. Los resultados adversos observados en este modelo incluyen:

- Restitución inmunitaria insuficiente que deriva en enfermedades nuevas e imprevistas
- Fracaso del tratamiento con la aparición de cepas farmacorresistentes del VIH³

Con la aparición de nuevos regímenes de tratamiento farmacológico que ofrecen mayor inocuidad a corto y largo plazo, mayor eficacia antivírica, una elevada tolerabilidad y menos interacciones farmacológicas, el péndulo ha vuelto a moverse hacia la actuación temprana con el fin de abordar de forma específica los resultados adversos del modelo paliativo.

Actualmente existen pruebas que demuestran que actuar temprano limita y previene la mutación vírica, evita el agotamiento de los inmunocitos y, además, reduce la transmisión.⁴

Ello ha dado como resultado una mejora significativa en la esperanza de vida, lo cual respalda la idea de que el VIH es otra enfermedad crónica que se puede asegurar.

Los mercados de la industria aseguradora quizá deban revisar sus prácticas actuales en lo que respecta a los individuos infectados por el VIH y a los seguros a largo plazo.

Centrarse en la supresión virológica temprana

Sobre la base de la información acumulada durante dos décadas, se ha demostrado que la clave para controlar la infección por VIH se halla en los linfocitos T citotóxicos (CD8). Los ensayos han mostrado que, si el tratamiento antirretrovírico no se inicia durante la fase temprana de la infección por VIH, comienza a disminuir la capacidad de los CD8 para segregar las necesarias quimiocinas y citocinas antivíricas y generar gránulos citotóxicos en respuesta a la continua estimulación antigénica del VIH.⁵

Asimismo, se ha demostrado que en ausencia de tratamiento hay una acumulación temprana de mutaciones del virus en los epítomos de los linfocitos T (los antígenos víricos presentados al sistema inmunitario) que permite que los CD8 circulantes no reconozcan al virus, lo cual también da lugar a una estimulación antigénica vírica reiterada y, en última instancia, favorece la disfunción de los linfocitos T.⁶

La preservación de los CD8 multifuncionales específicos del VIH, por tanto, es esencial en la batalla a largo plazo contra la infección por VIH con vistas a mejorar los resultados de mortalidad de los individuos seropositivos (ver Tabla 1). Las pruebas demuestran que ello se logra de forma más eficaz mediante una actuación temprana.⁷

² Bartlett JG.

³ Miller S. Diapositivas 2-8; 12-14

Bartlett JG.

⁴ Miller S. Diapositivas 2-8; 12-14

⁵ Rowland-Jones S et al. Página 0721

Altfeld M et al. Página 177

⁶ Rowland-Jones S et al. Página 0721

Altfeld M et al. Página 177

⁷ Miller S. Diapositivas 2-8; 12-14

Rowland-Jones S et al. Página 0721

Altfeld M et al. Página 177

Tabla 1: Resultados de mortalidad en individuos infectados por VIH con tratamiento antirretrovírico (TAR)⁸ varones de 35 años de edad

Recuento de linfocitos T CD4 (células/ μ l)	Grado de supresión vírica	Edad alcanzada (años)	Tasa de sobremortalidad estimada (%) ¥
< 200	Supresión completa	71	+450
200 - 350	Supresión completa	77 - 80	+150
200 - 350	Supresión incompleta	54	+1.000

¥ basado en los modelos de precios de EE. UU.

Los resultados simulados por ordenador en un ensayo europeo que evaluaba la asegurabilidad a largo plazo de los individuos infectados por VIH mostraba unos resultados de mortalidad parecidos (tal como se ve en la Tabla 1) para un varón británico recién diagnosticado de 30 años de edad con un perfil de riesgo de VIH favorable, es decir, sin infección concomitante por hepatitis C y con CD4 elevados al inicio del TAR. Según el ensayo, la edad prevista de fallecimiento era a los 75 con un intervalo de confianza del 95% de 68-77 años.⁹

Cambio epidemiológico

Entre 2004 y 2007, el número de adultos mayores de 50 años que viven con VIH ha crecido en un 14% por año. Los datos también muestran que, en los países desarrollados, la población con VIH aumenta y envejece: se estima que en EE. UU. el 50% de las personas con VIH tendrán 50 años o más en 2015.

Los dos fenómenos que provocan el envejecimiento de la epidemia de VIH en los entornos con recursos (definidos como los países con fácil acceso a TAR potentes) son:

1. La mejoría inmunológica funcional que se deriva de la supresión virológica eficaz de los TAR actuales
2. El contagio de individuos de mediana edad o mayores¹⁰

⁸ Miller S. Diapositivas 2-8; 12-14

⁹ Kaulich-Bartz J et al. Página 1647

¹⁰ Justice AC. Páginass 69-76

El abanico cambiante de la enfermedad

El resultado del nuevo cambio epidemiológico y paradigma de tratamiento del VIH es una transformación en el abanico de las enfermedades relacionadas con el VIH. Las enfermedades definatorias del SIDA se están volviendo cada vez menos frecuentes y presentan resultados variables, es decir, ya no son inevitablemente mortales. En cambio, estamos experimentando una ampliación del abanico de supuestas enfermedades no relacionadas con el VIH; cada vez más, se prevé que éstas se convertirán en las principales causas de muerte, en especial entre las poblaciones de mediana edad y mayores¹¹ (ver Tabla 2).

Tabla 2: Proporción de muertes debidas a acontecimientos no relacionados con el VIH en individuos seropositivos¹²

Edad	Recuento de linfocitos T CD4 (células/ μ l)	Concentración vírica (copias/ml)	Proporción de muertes debidas a acontecimientos no relacionados con el VIH
35 años de edad:	200	1.000.000	6%
	800	10.000	45%
50 años de edad:	200	1.000.000	20%
	800	10.000	80%

Un conjunto creciente de trabajos en los que se analizan las enfermedades nuevas teniendo en cuenta importantes factores de riesgo en los individuos seropositivos muestra un aumento en el riesgo de padecer enfermedades no relacionadas con el VIH, las cuales incluyen tipos de cáncer no relacionados con el VIH (carcinomas anales, orales, de cabeza y cuello, hepáticos, de pulmón y testiculares), enfermedades pulmonares, hemorragias intracraneales, enfermedades cardiovasculares y osteoporosis.¹³ Además, las principales causas de mortalidad no relacionada con el VIH en individuos seropositivos son los carcinomas y las enfermedades hepáticas y cardiovasculares no relacionados con el VIH (ver Tabla 3).

¹¹ Justice AC. Páginass 69-76

¹² Braithwaite RS et al. Páginas 892, 894, 896

¹³ Justice AC. Páginass 69-76

Tabla 3: Causas de mortalidad no relacionada con el VIH en individuos seropositivos¹⁴

Enfermedad concomitante	Proporción de muertes debidas a esta enfermedad concomitante
Enfermedad cardiovascular	22%
Cáncer no relacionado con el VIH	12%
Enfermedad hepática	22%
Otra	44%

Pese a todo, el abanico de enfermedades sigue estando bajo una gran influencia del VIH (ver Tabla 4) a causa del propio virus, y ello recalca la importancia que tiene iniciar el tratamiento cuanto antes. Los acontecimientos no relacionados con el VIH se ven afectados por los siguientes efectos constantes del VIH:

- Inflamación residual
- Aumentos subóptimos en el recuento de linfocitos T CD4
- Hipercoagulabilidad debida a una expresión y replicación víricas persistentes
- Pérdida de células reguladoras inmunitarias
- Fibrosis linfoide
- Translocación microbiana¹⁵

Tabla 4: Enfermedad no relacionada con el VIH¹⁶

Mecanismo inmunitario	Tipo de enfermedad
Por agotamiento de los linfocitos CD4	Enfermedad hepática
	Neoplasias malignas
	Aterosclerosis acelerada
	Isquemia coronaria
Relacionada con la constante activación inmunitaria	Vasculitis
	Enfermedad pulmonar embólica
	Acontecimientos cerebrovasculares

¹⁴ Braithwaite RS et al. Páginas 892, 894, 896

¹⁵ Justice AC. Páginas 69-76

¹⁶ Miller S. Diapositivas 2-8; 12-14

La infección por VIH: una enfermedad clínica, crónica y compleja

En el pasado, tenía sentido que el enfoque clínico se centrara en los recuentos de CD4, el ARN del VIH y las enfermedades definitorias del SIDA: había pocos tratamientos antirretrovíricos eficaces y las tasas de mortalidad eran elevadas. La mejora significativa en la mortalidad que han desencadenado los TAR bien tolerados y los cambios epidemiológicos en los entornos con recursos exige una nueva perspectiva clínica de la enfermedad, especialmente en vista del aumento en la proporción de muertes debidas a acontecimientos no relacionados con el VIH.

La infección por VIH y las enfermedades concomitantes

Un ensayo ha mostrado que el 65% de los individuos de entre 50 y 59 años de edad infectados por el VIH tiene al menos un diagnóstico concomitante. En el 7% de esta cohorte el diagnóstico concomitante se clasificó como una afección médica grave.¹⁷

Las enfermedades concomitantes provocan el agotamiento de las reservas fisiológicas y una mayor vulnerabilidad frente a las lesiones. Como parte del nuevo enfoque personalizado en el tratamiento del VIH, es necesario evaluar estas reservas, especialmente en los individuos mayores de 55. Ello puede lograrse midiendo la capacidad funcional del individuo al hacer que éste realice una actividad vigorosa que requiera un esfuerzo sostenido.¹⁸

Los investigadores han sugerido que deberían medirse los biomarcadores pronósticos de supervivencia demostrados y no relacionados con el VIH. Éstos incluyen:

- Hemoglobina (Hb)
- Transaminasas (ALT y AST)
- Recuento de plaquetas
- Creatinina sérica
- Pruebas serológicas de hepatitis B y C
- Antecedentes de abuso de sustancias¹⁹

¹⁷ Justice AC. Páginas 69-76

¹⁸ Justice AC. Páginas 69-76

¹⁹ Justice AC. Páginas 69-76

Justice AC et al. Páginas 148-150



Medición de los biomarcadores pronósticos de supervivencia demostrados y no relacionados con el VIH

La infección por VIH: una enfermedad crónica asegurable

Con el creciente número de muertes de individuos seropositivos causadas por acontecimientos no relacionados con el VIH en los países con recursos, es razonable que la industria aseguradora se plantee que la infección por VIH ya no constituye un riesgo no asegurable. Existen suficientes datos sobre los resultados de la nueva actuación temprana en el VIH para extraer información adicional sobre la mortalidad de los individuos infectados por el virus, que puede aplicarse tras una cuidadosa evaluación del riesgo de mortalidad.

El ensayo europeo publicado en 2013 por Kaulich-Bartz et al, que estudiaba la asegurabilidad de las personas infectadas por VIH en tratamiento con TAR, apuntaba que la mayor parte de la mortalidad relacionada con el VIH se daba durante los primeros años del tratamiento y que las tasas de sobremortalidad tras 7 años de TAR probablemente sean estables, lo cual permite realizar extrapolaciones. El ensayo mostraba que los individuos infectados por el VIH que tienen perfiles de riesgo favorables podrían asegurarse hasta una sobremortalidad del +400%.²⁰

La base central de una evaluación del riesgo para individuos infectados por el VIH debería incluir:

- **Edad**
 - En el momento del diagnóstico
 - Al inicio del tratamiento
 - En el momento de aplicarse la póliza
- **Estado inmunológico**
 - Medición del recuento de linfocitos T CD4
 - En el momento del diagnóstico
 - Al inicio del tratamiento
 - En el momento de aplicarse la póliza
- **Grado de supresión vírica**
 - Medida del ARN del VIH (concentración vírica)
 - En el momento del diagnóstico
 - Al inicio del tratamiento
 - En el momento de aplicarse la póliza
- **Factores farmacológicos**
 - Informe clínico del médico que realiza el tratamiento con mención específica de
 - TAR actuales y pasados
 - Cumplimiento del tratamiento
- **Comorbilidades**
 - Antecedentes de enfermedades definitivas del SIDA
 - Enfermedad concomitante actual
 - Antecedentes de cualquier abuso de sustancias actual o pasado
- **Reservas fisiológicas actuales**
 - Evaluación de la capacidad funcional
 - Capacidad de realizar actividades extenuantes que requieren un esfuerzo sostenido (una medida aceptable por parte de la industria aseguradora sería un electrocardiograma de esfuerzo con un METS obtenido mínimo de 7-10)
- **Pronóstico mediante biomarcadores no relacionados con el VIH**
 - Hemoglobina
 - Transaminasas
 - Recuento de plaquetas
 - Creatinina sérica
 - Pruebas serológicas de hepatitis B y C

²⁰ Kaulich-Bartz J et al. Página 1647

Es razonable que la industria aseguradora se plantee que la infección por VIH ya no constituye un riesgo no asegurable.

Asimismo, existen estrategias de reducción de riesgos que algunos mercados emplean al ofrecer seguros de vida a los individuos infectados por el VIH. Éstas incluyen:

- Pólizas temporales
- Limitación de la cantidad asegurada

El VIH y la cobertura por enfermedad

Aunque la noción de cobertura por mortalidad para los individuos seropositivos con TAR cada vez está más aceptada, hay que ser cauto al considerar la cobertura por enfermedad para esta cohorte. El motivo es el evidente aumento en la incidencia de enfermedades no relacionadas con el VIH que se deben al agotamiento inmunitario y a la activación inmunitaria crónica causados por el virus. Los costes de franquicia necesarios para cubrir la mayor incidencia de enfermedades hace que estas coberturas actualmente no sean asequibles. El alcance diverso de las enfermedades no relacionadas con el SIDA también impide que se apliquen exclusiones equitativas.

Esto quizá cambie con el regreso de la actuación temprana, aunque también se ha demostrado que, entre los individuos infectados por el VIH que han iniciado el tratamiento con recuentos de linfocitos T CD4 de ≥ 500 células/ μ l, seguía habiendo un riesgo mayor de padecer sarcoma de Kaposi y linfoma no Hodgkins comparado con los individuos sin infección por VIH.²¹

El VIH y el cáncer no relacionado con el SIDA

El cáncer sigue siendo una causa principal de morbilidad en la infección crónica por VIH tratada con TAR. Los factores de riesgo tradicionales del cáncer, tales como el tabaquismo y el alcoholismo, cuya prevalencia ha demostrado ser mayor en los individuos con infección por

VIH, explican en parte la mayor incidencia del cáncer observada en esta cohorte en comparación con la población general. Existen, sin embargo, pruebas cada vez más numerosas de que gran parte del riesgo de incidencia del cáncer en la infección crónica por VIH se debe a la inflamación y a la inmunodeficiencia provocadas por el virus. Los ensayos han demostrado que los recuentos bajos de linfocitos T CD4 están asociados de forma independiente con ciertos tipos de cáncer.²²

"Cada vez más, el VIH es una enfermedad con la que se vive y no por la que se muere."

Braithwaite

Los tipos de cáncer que proceden de infecciones por virus oncogénicos, tales como el virus del papiloma humano (VPH) y el virus de la hepatitis C (VHC), probablemente se deban a una supresión insuficiente por parte de un sistema inmunitario deteriorado en la infección por VIH. Otro mecanismo posible puede ser una reducción del número de inmunocitos de vigilancia cancerosa en circulación causada por la infección por VIH, lo cual podría explicar la mayor incidencia de tipos de cáncer que no presentan origen infeccioso, tal como el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal y el melanoma.²³

El VIH y las enfermedades cardiovasculares no relacionadas con el SIDA

En los países con recursos, los pacientes infectados por VIH en tratamiento con TAR presentan una mayor incidencia de anomalías cardíacas funcionales y estructurales asintomáticas comparados con la población general. Existen pruebas cada vez más numerosas de que el aumento en la mortalidad y la morbilidad cardiovascular no relacionadas con el SIDA en individuos seropositivos es el resultado de las arteriopatías coronarias causadas por la aterogénesis, la disfunción endotelial y las anomalías en la coagulación que provocan la disfunción inmunitaria y la inflamación crónica derivadas del VIH, además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.²⁴

²¹ Silverberg MJ et al. Página 7

²² Silverberg MJ et al. Página 7

²³ Silverberg MJ et al. Página 7

²⁴ Cheitlin MD.
Currier JS

El VIH y las enfermedades hepáticas no relacionadas con el SIDA

La enfermedad hepática terminal es una de las principales causas de ingreso hospitalario y mortalidad en la era de los tratamientos antirretrovíricos. La causa más habitual de la hepatomegalia en los individuos infectados por el VIH es la hepatitis vírica crónica provocada por la hepatitis B y/o la hepatitis C. Otros tipos de enfermedad hepática que presentan los individuos seropositivos incluyen el cáncer no relacionado con el SIDA, la enfermedad hepática metastásica, la esteatosis hepática y la lesión hepática medicamentosa debida a los fármacos antirretrovíricos.²⁵



La infección por VIH: una enfermedad crónica asegurable

Conclusión

Las enfermedades definatorias del SIDA están volviéndose menos frecuentes y tienen una asociación variable con los resultados. La disponibilidad, la eficacia y la buena tolerabilidad de los tratamientos farmacológicos antirretrovíricos, junto con la existencia de pruebas cada vez más numerosas que respaldan la importancia de la supresión vírica completa, han dado lugar a un resurgimiento de la actuación temprana, que a su vez ha suscitado mejoras significativas en la mortalidad. También están dando pie a un cambio epidemiológico en los países con recursos, donde la proporción de individuos infectados por el VIH mayores de 50 años va en aumento.

"Cada vez más, el VIH es una enfermedad con la que se vive y no por la que se muere"²⁶ y, como tal, debería considerarse un riesgo permanente que no impida obtener un seguro de vida. Por todo ello, es esencial que los mercados de los seguros de vida se planteen adaptarse a las nuevas realidades en el campo del VIH y se les debería animar a revisar las prácticas existentes a la hora de asegurar a los individuos seropositivos de entornos con recursos.



Dr. Nicolaas van Zyl

Director médico

Tel. +27 11 481-6729

nicolaas.van-zyl@hannover-re.co.za

²⁵ Wilcox CM.

²⁶ Braithwaite RS et al. Páginas 892, 894, 896

Bibliografía

- ALTFELD M ET AL. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. *The Journal of Experimental Medicine*. 2001. 193:169-180. doi:10.1084/jem.193.2.169
- BARTLETT JG. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-infected patients. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 26, 2015.)
- BRAITHWAITE RS ET AL. Estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid disease. *The American Journal of Medicine* Aug 1, 2005, Volume 118(8)
- BRENCHLEY JM ET AL. CD4+ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *Journal of Experimental Medicine*. 2004. 200:749-759. doi:10.1084/jem.20040874
- CHEITLIN MD. Cardiac and vascular disease in HIV-infected patients. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 24, 2015.)
- CURRIER JS. Pathogenesis and biomarkers of cardiovascular disease in HIV-infected patients. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 24, 2015.)
- JUSTICE, AC. HIV and aging: Time for a new paradigm. *Current HIV/AIDS Reports*, Vol. 7(2), April 2010, pp 69-76. DOI: 10.1007/s11904-010-0041-9
- JUSTICE AC ET AL. Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of non-HIV biomarkers. *HIV Medicine* Feb 1, 2010, Volume 11(2)
- KAULICH-BARTZ J ET AL. Insurability of HIV-positive people treated with antiretroviral therapy in Europe: collaborative analysis of HIV cohort studies. *AIDS* 2013, Vol 27 No 10
- MILLER S. HIV: New Paradigms Of Care. PowerPoint presentation, Lancet Laboratories Hannover Re Seminar Johannesburg, South Africa 13 November 2014
- ROWLAND-JONES S ET AL. Resisting Immune Exhaustion in HIV-1 Infection. *PLoS Medicine* May 2008; Volume 5, Issue 5, e103. doi:10.1371/journal.pmed.0050103
- Reprinted by permission from the American Association for Cancer Research: SILVERBERG MJ et al: HIV Infection, Immunodeficiency, Viral Replication, and the Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 Dec; 20(12):2551-9. Epub ahead of print 2011 Nov 22. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0777
- WILCOX CM. Evaluation of the HIV-infected patient with hepatobiliary complaints. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 27, 2015.)