

Atazanavir en terapias de rescate

Joaquín Portilla, Vicente Boix, Esperanza Merino y Sergio Reus

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante. España.

El fracaso virológico del tratamiento antirretroviral aumenta la morbilidad y la mortalidad asociada con sida. Con los fármacos disponibles en el momento actual es posible conseguir una carga viral plasmática del VIH < 50 copias de ARN/ml en un porcentaje importante de pacientes en situación de fracaso virológico, incluso en los que acumulan un número importante de mutaciones de resistencia en el genoma viral. La adhesión sigue siendo la causa más importante de fracaso al tratamiento antirretroviral. Atazanavir potenciado con ritonavir presenta claras ventajas sobre otros inhibidores de la proteasa (IP), como son su administración una vez al día, el escaso número de comprimidos y la buena tolerancia, que facilitan la adhesión, así como una menor toxicidad metabólica y un perfil de resistencias diferente al de otros IP. Atazanavir potenciado en tratamientos de rescate estaría fuertemente recomendado en pacientes *naïve* a IP o cuando en el genotipo basal hay < 3 mutaciones en las posiciones: 10F/I/V, 16E, 33I/F/V, 46I/L, 60E, 84V, 85 V y 90M del gen de la proteasa, especialmente cuando el paciente presenta problemas de adhesión al tratamiento antirretroviral o alteraciones metabólicas como dislipidemia, resistencia insulínica, glucemia basal alterada, riesgo cardiovascular a los 10 años > 10% o enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Atazanavir. Tratamiento antirretroviral. Inhibidores de la proteasa.

Efficacy of atazanavir in rescue therapy

Virological failure of antiretroviral treatment increases the morbidity and mortality associated with AIDS. With currently available drugs it is possible to achieve an HIV – PVL < 50 copies of aRNA/mL in a significant percentage of patients with virological failure, even in those who accumulate a considerable number of resistant mutations in the viral genome. Compliance continues to be the most significant cause of antiretroviral treatment failure. Atazanavir boosted with ritonavir has clear advantages over other protease inhibitors (PI), such as its

administration once per day, low number of tablets and a good tolerance which helps in compliance, as well as a lower metabolic toxicity and a resistance profile different to other PIs. Boosted Atazanavir in rescue treatments would be strongly recommended in patients *naïve* to a PI or when there are < 3 mutations in the basic genotype in positions: 10F/I/V, 16E, 33I/F/V, 46I/L, 60E, 84V, 85 V and 90M of the protease gene, particularly when the patient has problems of compliance to antiretroviral treatment or metabolic disorders, such as dyslipaemia, insulin resistance, fasting blood glucose changes, a cardiovascular risk at 10 years of > 10% or cardiovascular disease.

Key words: Atazanavir. Antiretroviral treatment. Protease inhibitors.

Introducción

El objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) es evitar la progresión a sida y disminuir la mortalidad en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se considera que un TAR es eficaz cuando la carga viral plasmática (CVP) es inferior a 50 copias/ml de ARN del VIH a las 24 semanas de iniciado el tratamiento. Cuando esto no se consigue o se detecta en al menos 2 determinaciones consecutivas, una CVP-VIH > 50 copias/ml en un paciente que previamente había alcanzado una supresión virológica con el TAR se considera fracaso virológico (FV). El FV es la causa más frecuente de fracaso terapéutico en un paciente con infección por VIH y habitualmente lleva implícita la selección de mutaciones de resistencia frente a alguno de los fármacos antirretrovirales (FAR) que recibía el paciente. Hay otras 2 formas de fracaso terapéutico, como son el fracaso clínico y el fracaso inmunológico. El primero se define por la aparición de una enfermedad oportunista en un paciente que recibe TAR y el fracaso inmunológico se caracteriza por la falta de recuperación inmunológica a pesar de haber conseguido una CVP-VIH indetectable. Estas 2 formas de fracaso son poco frecuentes, no necesariamente se acompañan de FV y no siempre obligan a un cambio del TAR. En general, cuando hablamos de fracaso terapéutico nos referimos a FV, y ello implica la presencia de viremia de VIH detectable y posible aparición de mutaciones en el genoma del VIH que confieren resistencia a uno o más FAR.

La adhesión al TAR es, sin duda, el factor más importante que condiciona el éxito del tratamiento y constituye un predictor excelente de respuesta terapéutica, tanto en el contexto de ensayos clínicos como en estudios de cohortes. Otros factores también favorecen la aparición de FV, como son la potencia insuficiente del régimen terapéutico

Correspondencia: Dr. J. Portilla.
Unidad Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario.
Pinto Baeza, s/n.
Alicante, 03010
Correo electrónico: portilla-joa@gva.es

elegido, la presencia de mutaciones de resistencia a los fármacos tanto en pacientes *naïve* como en pacientes con experiencia previa a otros FAR, y problemas farmacocinéticos relacionados con la absorción de los fármacos o las interacciones medicamentosas. Entre las tratamientos con menor potencia antiviral se sitúan las pautas de inicio con 3 análogos de los nucleósidos (AN) inhibidores de la transcripasa inversa^{1,2} o con 2 AN más un inhibidor de la proteasa (IP) no potenciado con ritonavir. La selección rápida de mutaciones de resistencia y el FV ocurre con relativa frecuencia en tratamientos de rescate subóptimos cuando se utilizan combinaciones de FAR en las que sólo hay 1 o 2 fármacos activos frente a la población viral mayoritaria del paciente. A pesar de todo, la adhesión sigue siendo el factor más importante que condiciona el FV. Diferentes estudios de cohortes coinciden al advertir que, si se logra una CVP < 50 copias/ml tras el primer TAR, el rebrote de la CVP suele asociarse con mal cumplimiento o toxicidad y en muy escasas ocasiones pueden atribuirse a un fracaso terapéutico genuino, es decir, por falta de potencia, interacciones medicamentosas o problemas de absorción^{3,4}.

Incidencia de fracaso del tratamiento antirretroviral no nucleósidos (NN)

La incidencia de fracaso terapéutico ha ido cambiando desde la aparición del llamado tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). A partir de 1999, y coincidiendo con la introducción de los y los IP potenciados con dosis bajas de ritonavir (IP/r), la incidencia del fracaso del primer TAR disminuyó drásticamente^{5,6}.

Estudios observacionales realizados durante la época temprana del TARGA (1996-1999) señalaban una incidencia de fracaso virológico en el 20-63% en los pacientes que iniciaban su primer TARGA⁷⁻⁹. En la cohorte de EuroSIDA en la que se incluyó a 3.496 pacientes que iniciaron TAR en 1997¹⁰, la incidencia de fracaso de las 3 familias de fármacos (AN, NN, inhibidores de la retrotranscriptasa e IP) fue de 1,6 casos/100 pacientes-año en pacientes sin TAR previo y de 3,9 casos/100 pacientes-año en los que había recibido previamente tratamientos subóptimos con AN. La incidencia de sida en este estudio fue de 5,0 casos/100 pacientes-año en los pacientes con multifracaso, frente a 2,7 casos/100 pacientes-año en los que no lo presentaron. La mortalidad en los pacientes con antecedentes de FV a combinaciones de FAR que utilizaban AN, NN e IP fue de 5,5 casos/100 personas-año¹¹. En un estudio de cohortes británico publicado recientemente¹², los autores analizaron la incidencia de FV extenso en una cohorte de 7.916 pacientes que iniciaron TAR con al menos 3 FAR. El FV de AN se definió como el fracaso de un régimen terapéutico que contuviera alguna de las siguientes subclases de AN: zidovudina (AZT) o estavudina, lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF), didanosina o abacavir (ABC). El FV de NN precisó la presencia de al menos un fracaso de un régimen con nevirapina (NVP) o efavirenz (EFV), y el FV de IP se definió como la presencia de al menos un fracaso de un régimen con un IP/r. El FV extenso se definió como la presencia de FV de estas 3 familias de FAR y ocurrió en 167 pacientes sobre un total de 27.441 personas-años de seguimiento. Se estimó un

riesgo acumulado de fracaso de las 3 familias de FAR del 9,2% de los pacientes a los 10 años de seguimiento (intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,0-13,4). El riesgo de muerte a los 5 años del fracaso en estos pacientes fue de 10,6% (IC del 95%, 2,4-18,8). De los 167 pacientes con fracaso virológico, 101 (60%) consiguieron de nuevo una CVP < 50 copias/ml. Los autores observaron que la incidencia de FV descendió durante los últimos años de seguimiento.

En la actualidad, hay una preferencia generalizada por utilizar pautas muy sencillas que combinan AN no timidínicos y NN o IP/r. Los fracasos de un primer tratamiento en el momento actual se caracterizan por una disminución en la incidencia de mutaciones asociadas con análogos timidínicos (TAM) y de mutaciones en el gen de la proteasa por la utilización de IP/r. En cambio, hay un aumento de mutaciones de resistencia frente a NN y de la selección de mutaciones concretas frente a AN o análogos de los nucleótidos (ANt) como la K65R asociada con uso de TDF o ABC, la L74V en relación con el ABC y, sobre todo, la M184V en pacientes que han recibido 3TC o FTC¹³.

Recomendaciones generales de cambio de TAR por fracaso virológico

La aparición en los últimos años de nuevos IP y NN con actividad frente a cepas de VIH resistentes a estos fármacos y, sobre todo, de fármacos frente a dianas terapéuticas nuevas (inhibidores de la integrasa e inhibidores de la entrada) ha cambiado radicalmente el planteamiento y los objetivos del tratamiento de rescate, incluso en pacientes con experiencia prolongada a TAR y con un número importante acumulado de mutaciones de resistencia en sus poblaciones virales. Por todo ello, en las últimas recomendaciones sobre TAR realizadas por diferentes sociedades científicas, incluidas las de GESIDA, se han establecido modificaciones importantes en el apartado de tratamientos de rescate en pacientes con FV^{14,15}:

— El objetivo de todo tratamiento de rescate es conseguir de nuevo la indetectabilidad (< 50 copia/ml) de la CVP.

— El cambio de un TAR por fracaso debe realizarse de forma temprana para evitar la acumulación de mutaciones y la elevación de la CVP, ya que ello facilita la respuesta al nuevo tratamiento.

— Se debe realizar un estudio genotípico de resistencias y una determinación de tropismo viral en cada FV. Se valorarán todas las mutaciones de resistencia seleccionadas en los fracasos que pueda haber tenido el paciente.

— Se recomienda utilizar 3, o al menos 2, FAR totalmente activos incluidos, si es necesario, algunos de las nuevas familias farmacológicas.

— El nuevo TAR pautado debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Debe asegurarse la adhesión al nuevo tratamiento.

Atazanavir en tratamientos de rescate

Atazanavir (ATV) es un azapéptido inhibidor de la proteasa del VIH y es el único IP que en la actualidad pue-

de administrarse potenciado o no con ritonavir en dosis bajas (100 mg/día). Ritonavir, en las dosis indicadas, aumenta la eficacia antiviral de todos los IP con excepción de nelfinavir, disminuye la selección de mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa y permite reducir la dosis y la frecuencia de administración de la mayoría de los IP. Sin embargo, la potenciación con ritonavir conlleva efectos no deseables, como el aumento de la toxicidad, en especial gastrointestinal y metabólica, incrementando con ello el riesgo cardiovascular. ATV presenta claras ventajas sobre otros IP, como son su menor toxicidad metabólica, incluso potenciado por ritonavir, su administración una vez al día y un perfil de resistencias diferente del de otros IP¹⁶. Además, algunos pacientes serían susceptibles de simplificación del TAR tras un período prolongado de CVP-VIH indetectable, que consistiría en un aumento de las dosis de ATV a 400 mg/día y la suspensión del ritonavir¹⁷.

En España, ATV está indicado para el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH previamente tratados y en combinación con otros FAR.

Atazanavir en tratamientos de segunda línea

El tratamiento de inicio más generalizada por su eficacia probada, buena tolerancia y escasa complejidad es el uso de 2 AN más un NN, especialmente EFV. A pesar de sus claras ventajas como TAR de inicio, esta combinación tiene entre otros inconvenientes, una barrera genética baja. Una única mutación (p. ej., 103N) es capaz de generar resistencia de alto nivel a EFV y NVP, lo que suele ocurrir cuando hay una supresión incompleta de la replicación del VIH. Con frecuencia esto se acompaña de otras mutaciones de resistencia frente a AN, especialmente la M184V, que confiere resistencia a 3TC y FTC. Tras un fracaso con un NN, la utilización de otros NN no es una pauta aceptable como tratamiento de rescate. Sólo la etravirina podría desempeñar un papel en este escenario, pero en los primeros estudios en los que se ha analizado esta estrategia se ha demostrado una eficacia limitada de etravirina en esta situación, probablemente por una selección inadecuada de los pacientes¹⁸.

En el momento actual, 2 nuevos AN elegidos según la prueba de resistencias más un IP potenciado con ritonavir, como por ejemplo ATV, resulta la opción más generalizada en este escenario. Aunque son pocos los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la eficacia de diferentes combinaciones de FAR en los tratamientos de segunda línea, esta pauta ha demostrado eficacia antiviral en pacientes tratados previamente con 2 AN y, por lo tanto, cabe esperar que tenga un efecto similar en pacientes tratados con 2 AN y un NN¹⁴. ATV potenciado tiene la enorme ventaja de facilitar la adhesión por su escaso número de comprimidos y su administración una vez al día, buena tolerancia, escasa toxicidad y posibilidad posterior de simplificar ATV no potenciado con ritonavir si el paciente no recibe TDF y es susceptible de simplificar.

Algunos pacientes todavía reciben un primer TAR con 3 AN. Estos pacientes, sobre la base del perfil de mutaciones seleccionado durante el FV, también serían susceptibles de rescate con ATV/r con otros 2 FAR activos.

Cambio de TAR tras más de un fracaso terapéutico

El fracaso de al menos 2 líneas de TAR supone que los pacientes han estado expuestos a las 3 familias de FAR más utilizados: AN, NN e IP, con excepción de los que han recibido 3 AN al inicio o con tratamiento de simplificación. En los estudios de resistencias realizados en estos pacientes suele haber varias mutaciones que confieren resistencia a fármacos de estas 3 familias, pero todavía algunos de ellos conservan una actividad moderada o elevada frente al VIH.

El multifracaso conlleva menores posibilidades de éxito en las sucesivas líneas de TAR y un aumento en la incidencia de sida y muerte. La aparición en los últimos años de nuevos IP y NN con actividad frente a cepas de VIH-1 resistentes a estos fármacos y, sobre todo, de los fármacos frente a dianas terapéuticas nuevas, como los inhibidores de la integrasa y los inhibidores de la entrada (enfuvirtida y maraviroc) permiten, en un porcentaje importante de pacientes, conseguir el objetivo de una CVP-VIH < 50 copias de ARN viral incluso en los pacientes con una experiencia más prolongada a TAR y con un número importante acumulado de mutaciones de resistencia en sus poblaciones virales. Para ello, debe diseñarse un TAR que contenga al menos 2 o, preferiblemente, 3 FAR con plena actividad.

En esta situación es importante no retrasar el cambio de tratamiento, ya que la persistencia del tratamiento fallido sólo consigue elevar la CVP y acumular un mayor número de mutaciones en los genes de la proteasa y la transcriptasa inversa. En función de los estudios TORO, Montaner et al¹⁹ establecieron 4 factores asociados con la eficacia virológica en pacientes en situación de multifracaso que inician un TAR de rescate: recuento de linfocitos CD4 ≥ 100 células/μl, CVP basal < 5 log, haber recibido ≤ 10 fármacos antirretrovirales y disponer ≥ 2 fármacos activos en el nuevo tratamiento.

En los TAR de rescate es fundamental facilitar la adhesión. El tratamiento de rescate debe ser cómodo y bien tolerado por el paciente. En pacientes con múltiples fracasos terapéuticos por dificultad en la adhesión, la administración de pautas sencillas como, por ejemplo, AZT/3TC/ABC + TDF, pueden conseguir resultados inesperados²⁰. Por otra parte, la utilización de pautas una vez al día puede resultar igualmente útil en estos pacientes²¹.

Los ensayos clínicos y los estudios observacionales en los que se ha analizado la eficacia de ATV como tratamiento de rescate y que han sido publicados en la literatura científica son los siguientes:

— BMS-045. Ensayo clínico multicéntrico en el que se incluyó a pacientes con infección por VIH con CVP-VIH-1 > 1.000 copias/ml y que habían presentado más fracasos terapéuticos frente a diferentes regímenes que incluían al menos un fármaco de las 3 familias de FAR más utilizadas (AN, NN e IP). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ATV/r 300/100 mg una vez al día (n = 120) o lopinavir/ritonavir (LPV/r) 400/100 mg 2 veces al día (n = 123), y un tercer grupo terapéutico con ATV más saquinavir (SQV) (400/1.200 mg cada día), todos ellos con TDF más otro AN elegido según la prueba de resistencia. En un an-

lisis realizado en la semana 24 se demostró que la eficacia en el grupo con la combinación de ATV y SQV era significativamente inferior que en los otros 2 grupos terapéuticos, por lo que se dio la opción de cambiar el tratamiento. Al comparar la eficacia respecto al parámetro de valoración primario (reducción de la CVP respecto a la basal) y la consecución de una CVP < 50 o 400 copias/ml, ATV/r resultó en todos los casos no inferior respecto a LPV/r a las 24 y 48 semanas²². En la semana 96²³, la disminución en la CVP-VIH respecto al valor basal fue de -2,29 μ log copias/ml en el grupo que recibió ATV/r frente a -2,08 μ log copias/ml en el grupo de LPV/r. En el análisis por intención de tratar (no completados = fallo) en la semana 96, el 33% de los pacientes que recibieron ATV/r alcanzó una CVP-VIH < 50 copias frente al 36% de los pacientes asignados a tratamiento con LPV/r, sin que las diferencias entre ambos grupos fueran significativas.

— ANRS-107²⁴. Ensayo clínico multicéntrico en el que se incluyó a 53 pacientes en situación de fracaso virológico (CVP-VIH > 5.000 copias/ml) que habían fracasado previamente con al menos 2 IP y un NN, pero que nunca habían recibido ATV o TDF. El estudio fue diseñado en 2 etapas. Entre las semanas 0 y 2, los pacientes del grupo uno continuaron con el tratamiento con IP y AN que estaban recibiendo, y los asignados al grupo 2 cambiaron el IP por ATV/r manteniendo los mismos AN. Durante la segunda fase del estudio, semana 3 a 26, los pacientes del grupo uno cambiaron el IP por ATV/r y los AN se cambiaron por TDF más otro AN seleccionado como el más activo según la prueba de resistencias genotípicas realizada durante el período de inclusión. En la semana 2 no se observaron diferencias entre ambos grupos respecto al descenso de la CVP-VIH (-0,1 frente a -0,1 μ log/ml). En la semana 26 se observó un descenso moderado de la CVP-VIH respecto a la basal, que fue de 0,5 μ log/ml en 16 pacientes (31%) y de 1,0 μ log/ml en 9 (17%). El mejor predictor de respuesta virológica fue la ausencia de resistencia genotípica o fenotípica a ATV. La falta de eficacia de ATV/r combinado con TDF en este estudio se atribuyó a la gran cantidad de mutaciones de resistencia frente a los FAR, con una mediana de mutaciones para AN de 7 y para IP de 8.

— Antes de conocer los resultados del estudio BMS-045, Haas et al²⁵ analizaron la seguridad y la eficacia de 3 pautas de rescate con 2 IP potenciados con ritonavir en pacientes con experiencia con TAR y en situación de FV. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 3 combinaciones de IP: ATV 400 mg/SQV 1.200 mg una vez al día frente a ATV 600 mg/SQV 1.200 mg una vez al día frente a RTV 400 mg/SQV 400 mg 2 veces al día, todas ellas acompañadas de 2 AN. El descenso de la CVP-VIH a las 48 semanas de tratamiento resultó similar en los 3 grupos y sin diferencias significativas: -1,44; -1,19; -1,66 μ log copias/ml ARN viral, respectivamente. Sin embargo, hubo menos retiradas de tratamiento y un perfil lipídico mejor en los pacientes asignados a los grupos con ATV frente a los que recibieron RTV/SQV.

— En un estudio observacional y prospectivo realizado en un centro hospitalario español²⁶ se analizó la eficacia de ATV/r en tratamiento de rescate en 56 pacientes con una amplia experiencia a AN (100%), NN (84%) e IP (91%). La mediana de FAR que habían recibido previamente era de 9 y la mediana de mutaciones en el gen de la proteasa era de 5 (intervalo, 5-15). Todos los pacientes recibieron ATV/r

más AN o EFV, todos ellos en pautas de una vez al día. En la semana 48, los 46 pacientes que continuaban con el tratamiento presentaron una mediana de ascenso del recuento de linfocitos CD4+ de 68 células/ μ l, la mediana de descenso de la CVP-VIH fue de -2,5 μ log y casi la mitad de los pacientes había obtenido la supresión de la viremia plasmática (CVP-VIH < 50 copias/ml). Los autores atribuyen la elevada eficacia virológica observada a la buena adhesión al tratamiento facilitada por el escaso número de comprimidos y su administración una vez al día.

Patrón (score) de resistencia genotípica a atazanavir

La resistencia a los IP se debe al desarrollo de mutaciones en el gen de la proteasa que inducen una modificación de esta enzima que reduce su afinidad por los IP. Los cambios que ocurren en las posiciones 10, 20, 24, 30, 32, 33, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 63, 71, 73, 77, 82, 84, 88 y 90 en el gen de la proteasa son considerados mutaciones de resistencia a los IP²⁷. Cuando las mutaciones ocurren en las posiciones en «negrita» son consideradas como mutaciones *major* e indican que aparecen durante la exposición al IP, disminuyen de forma significativa la unión del IP a la proteasa y pueden reducir la replicación viral. El resto de mutaciones, consideradas *minor*, emergen con posterioridad, no suelen alterar el fenotipo viral y en algunos casos mejoran la capacidad replicativa viral.

Aunque cada IP selecciona determinadas mutaciones de resistencia, el grado de resistencia cruzada entre todos los IP es elevada. La realización de una prueba de resistencia genotípica o fenotípica en cada fracaso virológico permite optimizar el nuevo tratamiento, aumenta su eficacia y mejora el pronóstico de estos pacientes¹⁴. La interpretación de las pruebas genotípicas resulta difícil en pacientes con varios FV acumulados y depende del número de mutaciones seleccionadas, del patrón mutacional y de la combinación de ambos aspectos. Tradicionalmente, los algoritmos de interpretación de las pruebas genotípicas se han basado en los resultados de las pruebas fenotípicas *in vitro*. Sin embargo, la interpretación ideal sería la basada en los resultados de la respuesta virológica *in vivo*. En la actualidad, la Food and Drug Administration (FDA) exige que se disponga de la mayor información sobre mutaciones de resistencia en el momento de la aprobación del fármaco, además de que se siga generando toda la información posible durante los programas de acceso expandido y tras su aprobación, ya que los estudios previos a la aprobación de cualquier FAR son limitados²⁸.

Los estudios de resistencias en pacientes *naïve* que inician ATV revelan la selección frecuente de la mutación 50L en los pacientes que desarrollan un FV con este IP¹⁶. En pacientes con FV previos que inician ATV/r, el patrón de mutaciones que se seleccionan se caracteriza por conferir resistencia cruzada a otros IP. En estos pacientes, la mutación 50L no es frecuente.

Cuando en el ensayo clínico BMS-045 se analizó la eficacia virológica en relación con el número de mutaciones asociadas con resistencia (sustituciones de aminoácidos en las posiciones 10, 20, 24, 32, 33, 36, 46, 48, 50, 53, 63, 71, 73, 82, 84 y 90), ATV/r fue similar en eficacia a LPV/r cuando había < 4 de estas mutaciones; en cambio, LPV/r

fue superior a ATV/r cuando había ≥ 4 mutaciones. Entre los pacientes con ≥ 5 mutaciones, ningún paciente (0/9) en el grupo de ATV/r frente al 28% (5/18) en el de LPV/r logró la indetectabilidad de la CVP-VIH. Por otra parte, se identificaron mutaciones asociadas con falta de eficacia para ambos fármacos. La presencia de mutaciones en las posiciones 46, 54, 84, o 90 se asoció con menos de un 30% de eficacia virológica con ATV/r, mientras que con LPV/r las sustituciones de aminoácidos en las posiciones 46, 54 o 84 se asociaron con menos de un 30% de eficacia. Además, cuando se analizó el fenotipo basal, las tasas de supresión virológica fueron similares para ambos grupos cuando el incremento de la IC₅₀ era < 5 veces respecto a la de la cepa *wild-type*. Sin embargo, cuando la IC₅₀ ≥ 5 veces, la supresión virológica fue significativamente inferior en el grupo con ATV/r (11%) frente al grupo con LPV/r (27%)²⁹.

Vora et al³⁰ incluyeron a 62 pacientes en situación de FV que iniciaron un tratamiento de rescate con ATV/r con el objetivo de obtener un *score* clínico de resistencia genotípica a este IP. Los autores analizaron el impacto de las mutaciones basales de resistencia en el gen de la proteasa sobre la respuesta virológica, definida como un descenso de la CVP-VIH > 1 plog en la semana 12. Se identificaron 8 mutaciones de resistencia: 10F/I/V, 16E, 33I/F/V, 46I/L, 60E, 84V, 85 V y 90M y se analizó la respuesta virológica según el número de mutaciones de resistencia basales. Cuando había ninguna o una mutación, la respuesta virológica ocurrió en el 100% de los pacientes, cuando había 2, en el 80%, cuando había 3 en el 42% y cuando había ≥ 4 mutaciones se observó un 0% de eficacia virológica. Los autores concluyen que la presencia de 3 o más de estas mutaciones se asocia con falta de eficacia de ATV/r, especialmente si la mutación L90M está presente. Para ATV no potenciado, la presencia de 0, 1, 2 o ≥ 3 de las siguientes mutaciones 16E, 32I, 20I/M/R/T/V, 33F/I/V, 53L/Y, 64L/M/V, 71I/T/V, 85V o 93L/M se asocia con unas tasas de respuesta virológica del 83, el 67, el 6 y el 0% de los pacientes, respectivamente. Por otra parte, la presencia de las mutaciones 15E/G/L/V, 69K/M/N/Q/R/T/Y y 72M/T/V aumenta la susceptibilidad a ATV/r³¹.

Pellegrin et al³² analizaron el impacto del genotipo basal, de las concentraciones plasmáticas de ATV y del cociente inhibitorio genotípico (CIG) sobre la respuesta virológica a ATV/r en 71 pacientes con FV previos pero *naïve* para ATV. La eficacia virológica se definió como un descenso superior a 1,7 plog copias/ml en la semana 12. Estos autores analizaron 12 mutaciones en el gen de la proteasa: 10I, 20I/M/R, 24I, 46I/L, 54L/M/T/V, 63P, 71I/L/V/T, 73A/C/F/T, 77I, 82A/F/S/T, 84V, 90M y el polimorfismo 58E. Al comparar < 5 frente a ≥ 5 mutaciones, la diferencia de la CVP-VIH entre las semanas 0 y 12 fue de -1,4 plog frente a -0,5 plog copias/ml. Las concentraciones plasmáticas de ATV por sí solas no se asociaron con una mayor eficacia virológica. El CIG, calculado por el cociente C_{min} ATV/número de mutaciones a ATV, sí fue capaz de predecir la respuesta en estos pacientes. Cuando el CIG fue < 220, la respuesta virológica ocurrió en el 43 frente al 71% de respuesta cuando el CIG ≥ 220 ($p = 0,04$). Solas et al³³ también analizaron la eficacia del CIG para predecir la respuesta a ATV/r en tratamientos de rescate. Estos autores observaron una mayor eficacia virológica de ATV/r (< 400 copias/ml o descenso > 1,0 plog copias ARN/ml) en

los pacientes con CIG > 183: un 74% con respuesta virológica frente a un 26% en los pacientes con un CIG < 183.

Candidatos a tratamiento de rescate con atazanavir

El ATV potenciado presenta una serie de ventajas en los tratamientos de rescate, como la comodidad de administración que facilita la adhesión al TAR y su buen perfil metabólico³⁴. Sin embargo, no puede considerarse un IP potente en este escenario, especialmente si se compara con tripranavir o darunavir³⁵.

El ATV potenciado con ritonavir con 2 AN activos es una opción cómoda y recomendable como tratamiento de segunda línea en pacientes que han presentado un FV a una pauta de tratamiento de inicio sin IP. Una vez conseguida la supresión virológica, esta opción permite simplificar a ATV 400 mg/día sin ritonavir, lo que disminuye de forma significativa la toxicidad metabólica del TAR¹⁷.

La selección correcta de los pacientes con 2 o más FV candidatos a tratamiento de rescate con ATV/r es fundamental para obtener la máxima eficacia virológica. Además de las recomendaciones generales ya comentadas con anterioridad, ATV estaría fuertemente recomendado cuando en el genotipo basal hay < 3 mutaciones en las posiciones: 10F/I/V, 16E, 33I/F/V, 46I/L, 60E, 84V, 85 V y 90M del gen de la proteasa y el paciente presenta dificultades de adherencia al tratamiento, o si presenta alteraciones metabólicas (dislipidemia, resistencia insulínica o glucemia basal alterada), riesgo cardiovascular a los 10 años superior al 10% o enfermedad cardiovascular.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer III WA, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2004;350:1850-61.
- Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2003;17:987-99.
- Lampe FC, Johnson MA, Lipman M, Loveday C, Youle M, Ransom D, et al. Viral breakthrough after suppression with highly active antiretroviral therapy: experience from 233 individuals with viral loads of less than 50 copies/ml followed for up to 4 years. *AIDS.* 2003;17:768-70.
- Phillips AN, Miller V, Sabin C, Cozzi Lepri A, Klaucke S, Bickel M, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drug-naïve individuals. *AIDS.* 2001;15:2379-84.
- Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS.* 2004;18:1895-904.
- Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miro JM, Mallolas J, Misericachs N, et al. Antiretroviral therapy of HIV infection: duration and reasons for changing the first therapeutic regimen in 518 patients. *Med Clin (Barc).* 2006;126:241-5.
- Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS.* 1999;13:35-43.
- Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med.* 1999;131:81-7.
- Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Teleniti A, Hirscher B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral

- therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. Lancet. 1999;353:863-8.
10. Mocroft A, Ledergerber B, Viard JP, Staszewski S, Murphy M, Chiesi A, et al. Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. J Infect Dis. 2004;190:1947-56.
 11. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. Lancet. 2004;364:51-62.
 12. Phillips AN, Leen C, Wilson A, Anderson J, Dunn D, Schwenk A, et al. Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study. Lancet. 2007;370:1923-28.
 13. Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;37 Suppl 1:S36-43.
 14. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [accedido 12 Jun 2008]. Disponible en: <http://www.gesida.seime.org/index.asp>.
 15. Department of Health and Human Services, US. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: January 29, 2008 [accedido 12 Jun 2008]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>
 16. Harrison TS and Scott LJ. Atazanavir. A review of its use in the management of HIV infection. Drugs. 2006;65:2309-36.
 17. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. Clin Infect Dis. 2007;44:1484-92.
 18. Woodfall B, Vingerhoets J, Peeters M, Peeters I, De Smedt G, Miralles GD. Impact of NNRTI and NRTI resistance on the response to the regimen of TMC125 plus two NRTIs in study TMC125-C227. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2006. Abstract PL5.6.
 19. Montaner J, Guimaraes D, Chung J, Gafoor Z, Salgo M, DeMasi R. Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease. HIV Clin Trials. 2005;6:281-90.
 20. Latham V, Stebbing J, Mandalia S, Michailidis C, Davies E, Bower M, et al. Adherence to trizivir and tenofovir as a simplified salvage regimen is associated with suppression of viraemia and a decreased cholesterol. J Antimicrob Chemother. 2005;56:186-9.
 21. Elzi L, Hirsch HH, Battegay M. Once-daily directly observed therapy lopinavir/ritonavir plus indinavir as a protease inhibitor-only salvage therapy in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a pilot study. AIDS. 2006;20:129-31.
 22. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, De Jesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. AIDS. 2005;19:153-62.
 23. Jhonson M, Ginsztejn B, Rodriguez C, Coco J, De Jesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. AIDS. 2006;20:711-8.
 24. Picketty C, Gerard L, Chazallon C, Marcelin AG, Clavel F, Taburet AM, et al. Salvage therapy with atazanavir/ritonavir combined to tenofovir in HIV-infected patients with multiple treatment failures: randomized ANRS 107 trial. Antivir Ther. 2006;11:213-21.
 25. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot study. AIDS. 2003;17:1339-49.
 26. Dronda F, Antela A, Perez-Elias MJ, Casado JL, Moreno A, Moreno S. Rescue therapy with once-daily atazanavir-based regimens for antiretroviral-experienced HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;42:258-9.
 27. De Mendoza C, Valer L, Ribera E, Barreiro P, Martin Carbonero L, Ramirez C, et al. Performance of six different ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimens in heavily antiretroviral-experienced HIV-infected patients. HIV Clin Trials. 2006;7:163-71.
 28. Miller V. Defining clinically relevant HIV drug resistance -from drug development to clinical reality. AIDS. 2006;20:929-31.
 29. Naeger LK, Struble KA. Effect of baseline protease genotype and phenotype on HIV response to atazanavir/ritonavir in treatment-experienced patients. AIDS. 2006;20:847-53.
 30. Vora S, Marcelin AG, Günthard HF, Flandre P, Hirsch HH, Masquelier B, et al. Clinical validation of atazanavir/ritonavir genotypic score in protease inhibitor-experienced patients. AIDS. 2006;20:35-40.
 31. Johnson VA, Brun Vézinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2007. Top HIV Med. 2007;15:119-25.
 32. Pellegrin I, Breilh D, Ragnaud JM, Boucher S, Neau D, Fleury H, et al. Virological to atazanavir-ritonavir-based regimens: resistance-substitutions score and pharmacokinetic parameters (Reyaphar study). Antiviral Therapy. 2006;11:421-9.
 33. Solas C, Colson P, Ravaux I, Poizot-Martin I, Moreau J, Lacarelle B, et al. The Genotypic Inhibitory Quotient. A predictive factor of Atazanavir response HIV-1-Infected Treatment-Experienced Patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;48:177-80.
 34. Möbius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, Stoll M, Esser S, Voigt E, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;39:174-80.
 35. Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. J Am Coll Cardiol. 2007;60:1195-205.