

# Perfil lipídico de atazanavir

Esteban Martínez Chamorro

Servicio de Infecciones. Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Universidad de Barcelona. España.

En la actualidad se sabe que la exposición al tratamiento antirretroviral, particularmente a los inhibidores de proteasa clásicos, se asocia con un incremento del riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, aunque la interrupción del tratamiento antirretroviral puede ocasionar un riesgo aún mayor. Se han emitido recomendaciones sobre la intervención ante la dislipidemia y el riesgo cardiovascular en personas seropositivas. Estas recomendaciones se semejan a las de la población general, pero incluyen el carácter particular de considerar incluir un tratamiento antirretroviral benigno con los lípidos en la medida de lo posible.

Atazanavir presenta unas características diferentes de las de otros inhibidores de la proteasa en cuanto a sus efectos sobre el tejido adiposo y el metabolismo en general.

Atazanavir no se ha asociado con los aumentos de las concentraciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) o triglicéridos que han presentado otros inhibidores de la proteasa en pautas de inicio, rescate o simplificación. Los resultados de los estudios *in vitro* y clínicos son claros y contundentes. Estas características le confieren un papel singular muy atractivo a la hora de decidir el tratamiento antirretroviral más adecuado para una proporción de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los que la reducción del riesgo cardiovascular constituya una prioridad.

**Palabras clave:** Atazanavir. Hiperlipidemia. Riesgo cardiovascular.

## Lipid profile of atazanavir

It is currently known that exposure to antiretroviral treatment, particularly to the classic protease inhibitors, is associated with an increased risk of suffering from cardiovascular disease, although stopping antiretroviral treatment can cause an even greater risk.

Recommendations have been made on how to deal with dyslipaemia and cardiovascular risk in seropositive patients. These recommendations are similar to those for the general population, but include the particular feature

of considering including benign treatment with lipids wherever possible.

Atazanavir has different characteristics from other protease inhibitors as regards its effects on adipose tissue and metabolism in general. Atazanavir is not associated with increases in total cholesterol, LDL-cholesterol or triglycerides as with other PI in initial, rescue or simplification therapy. The results of *in vitro* studies and clinical studies are clear and convincing. These characteristics give it a particular role that is very attractive when deciding the most suitable antiretroviral treatment for a proportion of HIV-infected patients in whom the reduction in cardiovascular risk is seen as a priority.

**Key words:** Atazanavir. Hyperlipaemia. Cardiovascular risk.

## Introducción

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con inhibidores de la proteasa (IP) ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes VIH positivos, en especial de los que presentan sida<sup>1</sup>. Los pacientes tratados con un IP como un componente del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) logran la supresión rápida y duradera de la carga viral hasta concentraciones indetectables y un aumento perdurable del número de células CD4<sup>2</sup>. La eficacia de regímenes basados en IP retrasa significativamente la progresión a sida en pacientes VIH positivos y mejora la situación clínica de pacientes con sida establecido. El uso de IP supuso un cambio en la evolución de la infección por VIH y representa un hito en el tratamiento antirretroviral.

Sin embargo, los IP como familia se han asociado con alteraciones metabólicas que pueden tener consecuencias clínicas. El tratamiento con ciertos IP clásicos aun a corto plazo puede producir alteraciones metabólicas, como hiperlipidemia<sup>3-7</sup> y resistencia a la insulina<sup>8</sup>. En la actualidad, los IP se utilizan generalmente asociados con una dosis baja de ritonavir para conseguir unas características farmacocinéticas favorables que garanticen la supresión de la replicación viral con una menor dosis de IP y un mayor intervalo de dosis. A pesar de la escasa dosis de ritonavir utilizada para la potenciación de los IP, hay pruebas experimentales de que esta dosis tiene un impacto claro sobre los lípidos plasmáticos<sup>9,10</sup>.

Aunque no hay datos concluyentes acerca de la historia natural de la dislipidemia en pacientes infectados por VIH en el TARGA, el análisis de la cohorte D:A:D demostró que la duración de la exposición al tratamiento antirretroviral

Correspondencia: Dr. E. Martínez.  
Servicio de Infecciones. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: esteban@fundorsoriano.es

aumenta de forma independiente el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>11</sup>. Este efecto parece mediado por los IP, en contraposición con los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), aunque los lípidos contribuyen a explicar sólo una parte del riesgo<sup>12</sup>. De manera más reciente, datos controvertidos de la cohorte D:A:D han implicado el uso reciente de algunos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIN) como abacavir y didanosina en un mayor riesgo de infarto de miocardio, mediante un efecto que no parece mediado por los lípidos plasmáticos<sup>13</sup>.

La importancia del riesgo cardiovascular en la población infectada por VIH es tal que se han emitido recomendaciones para disminuir dicho riesgo<sup>14-16</sup>. En general, las recomendaciones para las personas infectadas por el VIH son las mismas que para la población general, con la excepción de que en las personas seropositivas también se valora como intervención la modificación del tratamiento antirretroviral debido a las diferencias entre los distintos fármacos en su impacto sobre los lípidos plasmáticos<sup>16</sup>.

## Impacto de la infección por VIH y del tratamiento antirretroviral en los lípidos plasmáticos

La progresión de la infección por VIH se asocia con un incremento de los triglicéridos y una disminución de colesterol total y sus fracciones<sup>17</sup>. La patogenia de la hipertrigliceridemia en pacientes no tratados o con un tratamiento subóptimo con ITINN fue atribuida a un aumento de ciertas citocinas, como interferón-alfa (IFN- $\alpha$ ) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), que son marcadores de progresión de la infección por VIH. Aunque la disminución del colesterol a la que se asocia la infección por VIH podría considerarse como un efecto positivo, lo cierto es que disminuye tanto el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) como el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>17</sup>. De hecho, la disminución del cHDL en términos relativos es más intensa que la disminución del colesterol total y el cLDL. El balance global de estos cambios es un déficit relativo de cHDL.

El inicio del tratamiento antirretroviral, sean cuales fueren sus componentes, generalmente se asocia con un incremento de los lípidos plasmáticos. Como familias, los IP inciden de forma preferente en la elevación de los triglicéridos, mientras que los ITINN inciden sobre todo en la elevación del cHDL<sup>18</sup>. Sea cual sea la pauta utilizada, generalmente, el incremento que experimentan el colesterol total y el cLDL es mucho mayor que el que presenta el cHDL, lo cual contribuye a mantener e incluso a exacerbar el déficit relativo de cHDL.

Los resultados del estudio SMART pusieron de manifiesto que la interrupción del tratamiento antirretroviral no sólo no disminuye el riesgo cardiovascular, sino que contribuye a incrementarlo<sup>19</sup>. Un análisis más detallado del estudio SMART ha permitido conocer que la interrupción del tratamiento antirretroviral reduce el cHDL<sup>20</sup>.

Todas estas pruebas científicas indican que los pacientes infectados por el VIH, ya sea sin tratamiento, ya sea con tratamiento, ya sea con interrupción del tratamiento antirretroviral, tienen una tendencia a presentar un déficit relativo de cHDL. El estudio Framingham permitió

comprobar que el cHDL modula el riesgo cardiovascular que confiere el cLDL. De esta manera, cuando el cHDL es alto, el incremento del cLDL apenas aumenta la estimación del riesgo. Al revés, cuando el cHDL es bajo, incluso concentraciones bajas de cLDL se asocian con un mayor riesgo cardiovascular<sup>21</sup>.

## Patogenia de las alteraciones metabólicas inducidas por los inhibidores de la proteasa

Los IP actuales tienen efectos metabólicos específicos que pueden causar dislipidemia e inducir un estado proaterogénico<sup>17,22,23</sup>. Estos efectos son independientes de la actividad antirretroviral de los fármacos. Se ha postulado que estos efectos secundarios pueden ser debidos a una homología entre el dominio catalítico de la proteasa del VIH y la región C-terminal de la proteína tipo 1 de unión citoplasmática del ácido retinoico (CRABP-1) y a la homología del dominio de unión de lípidos de la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP)<sup>24</sup>. Debido a esta interferencia en la actividad fisiológica de CRABP-1 y LRP, los IP disminuyen la diferenciación y la proliferación de adipocitos periféricos, aumentan la apoptosis de adipocitos y reducen el aclaramiento de quilomicrones y triglicéridos de la sangre periférica. Se ha demostrado también que el indinavir, y posiblemente otros IP, inhiben la proteína elemental de unión y regulación de esterol (SREBP-1c), un regulador de triglicéridos, colesterol e insulina en adipocitos<sup>25</sup>. Otra explicación potencial proviene de las pruebas científicas que indican que los IP inhiben la degradación proteosomal y la secreción de apolipoproteína B, el componente principal de las lipoproteínas plasmáticas ricas en colesterol<sup>26</sup>. Según esta hipótesis, la inhibición proteosomal, junto con la alteración de la biosíntesis neutral de lípidos y el estado celular de ácidos grasos, contribuyen al desarrollo de dislipidemia asociada con IP. En estudios *in vitro* realizados en adipocitos, miocitos y hepatocitos, atazanavir prácticamente no afectó el transporte de glucosa, comparado con la potente inhibición producida por lopinavir/ritonavir, saquinavir, nelfinavir e indinavir. Atazanavir no promovió la síntesis de triglicéridos en los adipocitos, comparado con la potente estimulación de la síntesis de triglicéridos a más del doble con ritonavir o nelfinavir<sup>27</sup>. Atazanavir presentó la menor interferencia entre los IP testados en estos modelos, lo que proporciona un potencial fundamento a su ventajoso perfil lipídico<sup>28,29</sup>.

El aumento de triglicéridos inducido por ciertos IP parece ser secundario a un incremento en su síntesis hepática y a un aumento de algunas lipoproteínas ricas en triglicéridos, como el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL)<sup>3</sup>.

## Perfil metabólico de atazanavir en cultivos de adipocitos

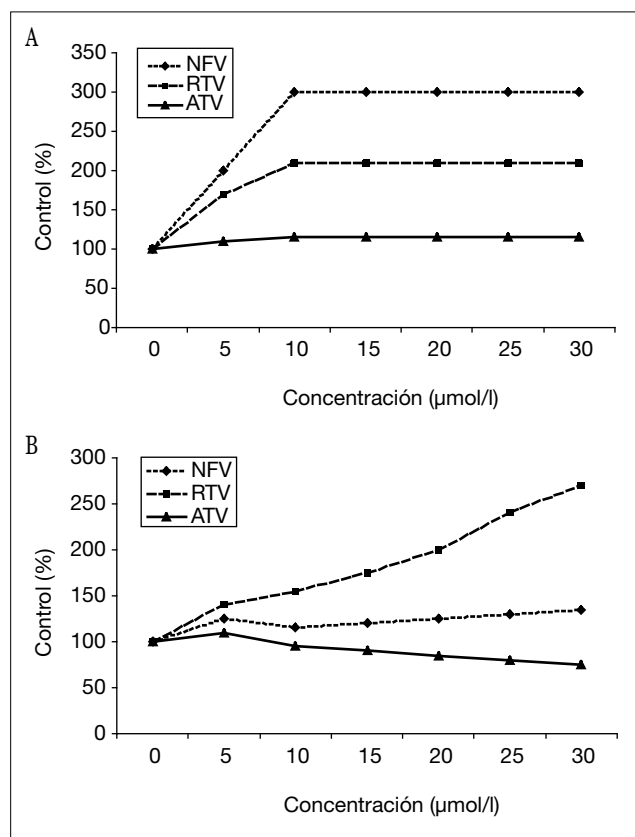
Se considera que en la etiología de las alteraciones metabólicas y del síndrome de lipodistrofia asociados con la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral participan mecanismos farmacológicos e inmunológicos. Aunque no hay un fármaco, ni una clase de fármacos, que sea causan-

te exclusivo de los problemas metabólicos, en muchos estudios se ha apreciado una asociación entre los IP, la dislipidemia y la lipodistrofia. La función de los tejidos hepático y adiposo en la homeostasia de los lípidos y la glucosa hace presuponer que es en esos tejidos donde los efectos directos de los IP producen una interferencia. Se ha podido constatar que algunos IP clásicos (como indinavir, amprenavir y nelfinavir) inhiben el transporte de la glucosa (actividad GLUT4), suprimen la diferenciación de los adipocitos y alteran la regulación de la síntesis hepática de lípidos y la producción de lipoproteínas<sup>30,31</sup>. Es razonable pensar que los diferentes IP tendrán efectos relativos distintos sobre los múltiples mecanismos y lugares de acción.

En estudios con cultivos de adipocitos<sup>32</sup>, atazanavir no modificó el transporte de la glucosa (actividad GLUT4) en condiciones en las que ritonavir generó una inhibición del transporte de la glucosa superior al 50%. En el modelo de hepatocito HepG2, ritonavir y nelfinavir aumentaron de forma importante la síntesis de triglicéridos y colesterol, mientras que atazanavir no la modificó (fig. 1).

## Perfil metabólico de atazanavir en estudios clínicos

Atazanavir es un inhibidor de la proteasa con características singulares por su dosificación una vez al día, por



**Figura 1.** Síntesis de triglicéridos (A) y colesterol (B) en células HepG2 expuestas a diferentes concentraciones de nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV) y atazanavir (ATV). Adaptada de Parker<sup>32</sup>.

su buena tolerabilidad inmediata y, especialmente, por la ausencia de efecto hiperlipidemiante que está presente en los miembros de la familia de los IP. Describimos a continuación los efectos de atazanavir sin y con potenciación de ritonavir en pacientes sin experiencia previa al tratamiento antirretroviral, en pacientes con fracaso al tratamiento antirretroviral, y en la simplificación del tratamiento antirretroviral.

## Pacientes sin experiencia previa al tratamiento antirretroviral

El estudio BMS-034 representa el primer ensayo clínico aleatorizado y con diseño doble ciego en el que se compara la seguridad y la eficacia de atazanavir y efavirenz, ambos como integrantes de una pauta triple que incluía, además, zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC), en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo<sup>33</sup>. Tanto al inicio del estudio como en la semana 24, las concentraciones medias de colesterol total de los pacientes de ambos grupos terapéuticos se encontraban dentro de los valores deseados (< 200 mg/dl), de las directrices III del Panel de Tratamiento de Adultos emitidas por el Programa Nacional Educativo sobre el Colesterol (NCEP III)<sup>14</sup>. El colesterol total con atazanavir pasó de 158 a 156 mg/dl, mientras que con efavirenz fue de 154 a 179 mg/dl después de 48 semanas. Las concentraciones medias de cLDL en ayunas se mantuvieron dentro del intervalo «óptimo/casi óptimo» (< 130 mg/dl) de las directrices ATP III de NCEP en los pacientes de ambos grupos terapéuticos, tanto en condiciones basales como en la semana 24. El cLDL pasó de 89 a 88 mg/dl con atazanavir y de 86 a 105 mg/dl con efavirenz. Los 2 tratamientos (atazanavir y efavirenz) aumentaron las concentraciones medias del cHDL hasta > 40 mg/dl en la semana 24. Según las directrices ATP III de NCEP<sup>14</sup>, la presencia de concentraciones de cHDL < 40 mg/dl constituye un factor de predicción potente e independiente de cardiopatía coronaria. El cHDL pasó de 37 a 41 mg/dl con atazanavir y de 36 a 43 mg/dl con efavirenz. Los triglicéridos disminuyeron con atazanavir desde 119 hasta 102 mg/dl, mientras que se incrementaron de 110 a 136 mg/dl con efavirenz. Estos datos indican que atazanavir presenta un perfil singular y diferente de los demás inhibidores de proteasa, más parecido al perfil neutro o favorable de los no nucleósidos.

Atazanavir sin y con potenciación de ritonavir fueron comparados en el estudio AI424-089, en el que los pacientes sin experiencia previa al tratamiento recibieron también 3TC y una formulación de liberación sostenida de estavudina que permitía su administración una vez al día<sup>34</sup>. Al cabo de 48 semanas, los pacientes de ambos grupos experimentaron elevaciones modestas de los lípidos plasmáticos a pesar de que la inclusión de estavudina en el tratamiento pudo haber ejercido un papel. Los cambios lipídicos fueron similares en el caso de colesterol total y sus fracciones cLDL y cHDL, aunque en el caso de los triglicéridos hubo un incremento mayor en los pacientes que tomaron atazanavir potenciado (tabla 1).

En el estudio ALERT<sup>35</sup> se comparó atazanavir potenciado con fosamprenavir potenciado en una dosis no convencional (1.400 mg de fosamprenavir y 100 mg de ritonavir una vez al día en lugar de 700 mg de fosamprenavir y 100 mg de ritonavir 2 veces al día) y los pacientes recibieron, además, tenofovir/emtricitabina. Al cabo de 48 semanas,

TABLA 1. Lípidos plasmáticos en ayunas (mediana, rango intercuartil) en el momento basal y a la semana 48

	Atazanavir 300/ritonavir 100 (n = 95)			Atazanavir 400 (n = 104)		
	Pacientes testados (basal, semana 48)	Basal	Semana 48	Pacientes testados (basal, semana 48)	Basal	Semana 48
Colesterol total	94, 82	152 (130-180)	176 (153-205)	104, 91	159 (136-185)	170 (153-193)
cLDL	93, 81	92 (74-117)	114 (92-139)	103, 89	99 (80-116)	115 (96-135)
cHDL	94, 82	37 (29-46)	46 (38-55)	104, 91	36 (30-44)	45 (39-55)
Triglicéridos	93, 81	123 (75-172)	137 (95-218)	103, 89	129 (83-173)	114 (81-158)
Colesterol no HDL	94, 82	115 (95-143)	127 (102-158)	104, 91	121 (101-146)	123 (100-149)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Adaptada de Malan et al<sup>34</sup>.

los cambios lipídicos fueron modestos en ambos grupos. Los cambios en el colesterol total y sus fracciones cLDL y cHDL fueron similares en ambos grupos, pero los triglicéridos aumentaron más en el grupo de fosamprenavir (mediana de 116 a 150 mg/dl) que en la de atazanavir (mediana de 124 a 131 mg/dl).

En el estudio SHARE se evaluó de forma observacional la pauta atazanavir potenciado junto con abacavir/3TC<sup>36</sup>. Al cabo de 48 semanas, los triglicéridos aumentaron una mediana de 39 mg/dl, el colesterol total 28 mg/dl, el cLDL 8 mg/dL y el cHDL 14 mg/dl.

El estudio CASTLE demostró la no inferioridad del tratamiento con atazanavir potenciado frente a lopinavir/ritonavir junto con tenofovir/emtricitabina en pacientes sin experiencia previa a tratamiento antirretroviral<sup>37</sup>. La proporción de pacientes con colesterol total  $\geq 240$  mg/dl fue mayor en el grupo de lopinavir (18%) que en el de atazanavir (7%). De igual modo, los incrementos medios de colesterol total (el 24 frente al 12%), colesterol no HDL (el 21 frente al 7%) y triglicéridos (el 51 frente al 13%) fueron significativamente mayores ( $p < 0,0001$ ) con lopinavir que con atazanavir. El consumo de medicación hipolipidemiante también fue mayor en los pacientes asignados a lopinavir (7%) que en los asignados a atazanavir (2%).

Atazanavir tiene un impacto muy modesto sobre los lípidos plasmáticos en los pacientes que inician tratamiento antirretroviral. La única diferencia en los lípidos entre atazanavir sin y con potenciación con ritonavir se refiere a los triglicéridos. El perfil lipídico de atazanavir potenciado es claramente más favorable que el de lopinavir/ritonavir, e incluso que el de fosamprenavir en una dosis de ritonavir idéntica a la de atazanavir (100 mg al día), lo que indica que, además del efecto que la dosis de ritonavir pudiera tener, debe haber diferencias a favor de atazanavir no explicadas por la dosis de ritonavir.

### Pacientes con fracaso al tratamiento antirretroviral

En los estudios BMS-007 y BMS-008<sup>38</sup> se comparó la eficacia y la seguridad de atazanavir 400 mg/24 h frente a nelfinavir 750 mg/8 h más estavudina (d4T) y didanosina (ddI) (estudio BMS-007) o frente a nelfinavir 1.250 mg/12 h más d4T y 3TC (estudio BMS-008) durante 48 semanas. En ambos estudios, los valores medios de colesterol total y cLDL, y la proporción de pacientes con valores por encima de los límites de la normalidad fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con nelfinavir.

En el estudio BMS-009<sup>39</sup> se comparó de forma aleatorizada y ciega la utilización de atazanavir 400 mg/24 h más saquinavir 1.200 mg/24 h más 2 análogos de los nucleósidos frente a atazanavir 600 mg/24 h más saquinavir 1.200 mg/24 h más 2 análogos de los nucleósidos frente a ritonavir 400 mg/24 h más saquinavir 400 mg/24 h más 2 análogos de nucleósidos en pacientes que habían tenido un fracaso previo a una pauta con IP. Los sujetos tratados con atazanavir más saquinavir siguieron recibiendo tratamiento durante un período más prolongado que los sujetos tratados con ritonavir más saquinavir debido a que la tolerancia en estos últimos fue peor. A pesar de que atazanavir se administró junto con saquinavir, los pacientes que tomaron estos fármacos experimentaron una disminución de las concentraciones de colesterol total, cLDL y triglicéridos al cabo de 48 semanas, mientras que estos parámetros aumentaron en los pacientes que tomaron ritonavir más saquinavir. El porcentaje de pacientes con un colesterol total  $> 240$  mg/dl pasó del 11% al inicio del estudio al 3% al cabo de 48 semanas en los pacientes tratados con atazanavir más saquinavir, mientras que en los pacientes tratados con atazanavir más ritonavir los porcentajes aumentaron desde el 13 hasta el 36%.

En el ensayo BMS-008<sup>38</sup>, atazanavir mostró un perfil lipídico más favorable que nelfinavir. A los pacientes que completaron el estudio BMS-008 se les ofreció la posibilidad de participar en el estudio BMS-044. Los pacientes que habían recibido nelfinavir en el estudio BMS-008 cambiaron nelfinavir por atazanavir, mientras que los dos análogos de nucleósidos (d4T + 3TC) se mantuvieron sin cambios. Los pacientes que habían recibido atazanavir continuaron con el mismo tratamiento sin cambios. En la semana 12 se efectuó una valoración de los cambios de las concentraciones de colesterol total, cLDL y cHDL y triglicéridos en ayunas. La frecuencia global de acontecimientos adversos fue equiparable con todas las pautas. La mayoría de los acontecimientos adversos fue de grado 1 y 2. El cambio de nelfinavir por atazanavir se asoció con reducciones de las concentraciones de colesterol total, cLDL y triglicéridos, así como un aumento en las concentraciones de cHDL. De igual forma, hubo una reducción del porcentaje de sujetos con valores de colesterol total y cLDL por encima de los límites considerados como deaseables según el National Cholesterol Education Program (NCEP)<sup>14</sup>. Estos resultados confirmaron el potencial lipídico favorable que atazanavir había demostrado en pacientes *naïve*. Su consecuencia práctica es que, en los pa-

cientos tratados con un IP clásico que tienen hiperlipidemia, la sustitución del IP por atazanavir puede mantener la respuesta viral a la vez que mejora el perfil lipídico y, de esta manera, disminuye la necesidad de intervenciones farmacológicas para reducir el riesgo cardiovascular.

Atazanavir se ha comparado con lopinavir/ritonavir en los estudios 043 y 045, ambos realizados en pacientes pretratados. En el estudio 043<sup>40</sup>, los pacientes tratados con un IP que tenían fracaso virológico modificaron el IP por atazanavir no potenciado o por lopinavir/ritonavir. Todos los análisis se realizaron con la exclusión de los pacientes que recibieron tratamiento hipolipidemiante. Los pacientes adscritos a atazanavir mostraron una evolución de los lípidos significativamente mejor que los pacientes de lopinavir/ritonavir. El colesterol total disminuyó una media de un 2% con atazanavir comparado con una elevación del 17% con lopinavir/ritonavir ( $p < 0,0001$ ). En el caso de cLDL, la disminución fue de 6% con atazanavir comparado con una aumento de 5% con lopinavir/ritonavir ( $p < 0,05$ ). Ambos grupos experimentaron incrementos no significativos en el cHDL (el 12% con atazanavir frente al 18% con lopinavir/ritonavir). Los triglicéridos disminuyeron un 2% en el caso de atazanavir comparado con un aumento de 55% con lopinavir/ritonavir ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, desde el punto de vista virológico, atazanavir no potenciado fue inferior a lopinavir/ritonavir después de 24 semanas de tratamiento. En el estudio 045<sup>41</sup>, realizado también en pacientes con fracaso de tratamiento que incluía inhibidores de la proteasa, se comparó atazanavir 300 mg/día más ritonavir 100 mg/día frente a atazanavir 400 mg/día más saquinavir 1.200 mg/día frente a lopinavir/ritonavir. Se observó un descenso del colesterol en ambos grupos de atazanavir (del 8% en el grupo de atazanavir más ritonavir y del 9% en el de atazanavir más saquinavir), mientras que aumentó un 3% con lopinavir/ritonavir ( $p < 0,0001$ ). El cLDL disminuyó un 10, un 11 y un 4% en los grupos de atazanavir más ritonavir, atazanavir más saquinavir y lopinavir/ritonavir, respectivamente. El cHDL aumentó el 27, el 21 y el 0%, respectivamente. Los triglicéridos se incrementaron un 22% (atazanavir más ritonavir), un 21% (atazanavir más saquinavir) y un 31% (lopinavir/ritonavir) ( $p < 0,0001$ ). Globalmente, toda esta información indica que atazanavir, ya sea potenciado o no con ritonavir, tiene un efecto más benigno sobre los lípidos que otros inhibidores de la proteasa.

### Pacientes con simplificación del tratamiento antirretroviral

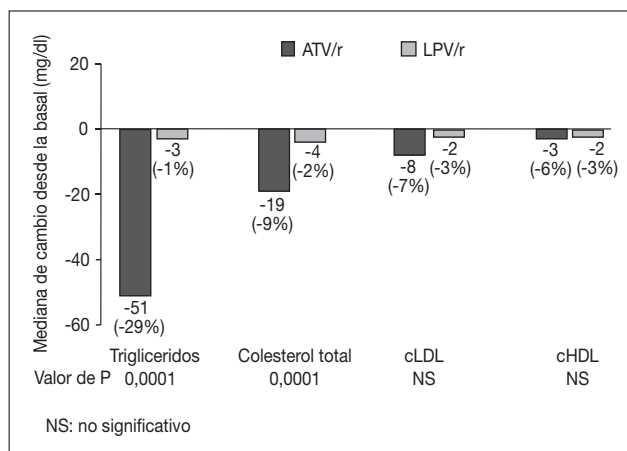
La simplificación del tratamiento antirretroviral eficaz es una intervención reconocida en las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral y se define como el cambio de una terapia con la que se ha llegado a la supresión virológica absoluta por otra que mantenga dicha supresión y que permita reducir su complejidad<sup>42</sup>. Las razones que se han aducido para simplificar el tratamiento antirretroviral incluyen reducir el número de comprimidos o la frecuencia de administración, eliminar las restricciones alimentarias, mejorar una toxicidad actual o futura, disminuir el riesgo de interacciones, y aprovechar la conveniencia de las nuevas formulaciones, las nuevas indicaciones o los nuevos fármacos<sup>42</sup>. Las características favorables de atazanavir en su dosificación, tolerabilidad inmediata y perfil lipídico hacen de él un candidato que cabe considerar

en las estrategias de simplificación, como lo prueba el número de estudios que se han realizado con esta finalidad.

El estudio SWAN evaluó la simplificación del tratamiento con IP mediante la sustitución del componente IP por atazanavir no potenciado<sup>43</sup>. Un 54% de los pacientes estaba tomando IP potenciado, y de ellos, 2 terceras partes recibían lopinavir/ritonavir. Al cabo de 48 semanas, una proporción significativamente menor de pacientes que simplificaron a atazanavir (7%) presentó fracaso virológico comparado con los que siguieron su tratamiento original de IP (16%). Los pacientes que cambiaron a atazanavir experimentaron descensos significativamente mayores en el colesterol total, el colesterol no HDL y los triglicéridos que los que continuaron el tratamiento original de IP.

El estudio ATAZIP evaluó una estrategia de simplificación con un diseño similar al estudio SWAN, excepto que el componente IP era lopinavir/ritonavir en todos los casos y su sustitución se llevó a cabo con atazanavir potenciado en lugar de atazanavir sin potenciar<sup>44</sup>. Al cabo de 48 semanas, el cambio a atazanavir potenciado demostró no ser inferior a la continuación con lopinavir/ritonavir. Los lípidos plasmáticos disminuyeron con el cambio a atazanavir potenciado, y las disminuciones respecto al valor basal en el caso de los triglicéridos (-51 mg/dl o -29% para el grupo de atazanavir/ritonavir y -3 mg/dl o -1% para el grupo de lopinavir/ritonavir;  $p < 0,0001$ ) y colesterol total (-19 mg/dl o -9% para el grupo de atazanavir/ritonavir y -4 mg/dl o -2% para el grupo de lopinavir/ritonavir;  $p < 0,0001$ ) resultaron significativas (fig. 2). En otro estudio aleatorizado se publicación reciente se confirma la seguridad y la mejor tolerabilidad lipídica de atazanavir potenciado cuando sustituye a lopinavir/ritonavir<sup>45</sup>.

En el estudio REAL se evaluó la simplificación del componente de IP potenciado a atazanavir potenciado o seguir igual en pacientes que tenían obesidad abdominal<sup>46</sup>. Los resultados del análisis preliminar al cabo de 24 semanas confirmaron la no inferioridad de atazanavir potenciado y la reducción significativa del colesterol total (-11% para atazanavir y -3% para el IP comparador,  $p = 0,0015$ ) y del



**Figura 2.** Mediana de cambio de las concentraciones plasmáticas de lípidos en pacientes que simplificaron su pauta de tratamiento con lopinavir/ritonavir (LPV/r) a atazanavir potenciado o que continuaron con lopinavir/ritonavir.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; NS: no significativo.

Adaptada de Mallolas et al<sup>44</sup>.

cLDL (−7% para atazanavir y +4% para el IP comparador,  $p = 0,0081$ ).

Los estudios de simplificación con atazanavir, tanto sin potenciar como potenciado, indican que ambas opciones son equipotentes en relación con el componente IP que rempazan y que el perfil lipídico de atazanavir es mejor que el de los componentes IP sustituidos. Aunque la disminución de los lípidos plasmáticos al sustituir el componente IP por atazanavir pueda parecer modesta, en un reciente estudio se ha evaluado que dicha reducción puede traducirse en una disminución significativa del riesgo cardiovascular estimado<sup>47</sup>.

## Conclusiones

Un número significativo de pacientes infectados por el VIH en tratamiento antiviral puede desarrollar dislipidemia, en particular, los tratados con IP distintos a atazanavir. Por ello, los regímenes no asociados con el riesgo de dislipidemia pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares que se observan en la población infectada por el VIH. Además del efecto de algunos fármacos, las anomalías en la distribución de la grasa corporal, que son relativamente prevalentes en estos pacientes, pueden contribuir a la persistencia de la dislipidemia, con independencia del tipo de tratamiento antirretroviral, una vez que la lipodistrofia se ha desarrollado. En la actualidad se sabe que la exposición al tratamiento antirretroviral, en particular a los inhibidores de proteasa clásicos, se asocia con un incremento del riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, aunque la interrupción del tratamiento antirretroviral puede ocasionar un riesgo aún mayor.

Resulta razonable evaluar la dislipidemia en los pacientes VIH positivos según los mismos criterios usados en la población general. Se han propuesto varios enfoques de tratamiento, entre los que se encuentran: modificaciones del estilo de vida, tratamientos farmacológicos hipolipemiantes y cambio de IP. Las modificaciones dietéticas deberían hacerse ajustándose al tratamiento de la anomalía metabólica predominante. El ejercicio aeróbico regular puede contribuir también a la reducción de la hiperlipidemia. Estas medidas suelen ser ineficaces y poco realistas para una gran proporción de pacientes. Los fármacos hipolipemiantes suponen una carga terapéutica añadida al tratamiento antirretroviral, pueden tener interacciones con algunos antirretrovirales y su eficacia es inferior a la descrita para la población general. Por tanto, antes de considerar la incorporación de un fármaco hipolipemiente, el clínico debería evaluar la posibilidad de retirar el IP, si el paciente está tomando este tipo de fármaco. Atazanavir no se ha asociado con los aumentos de las concentraciones de colesterol total, cLDL o triglicéridos que han presentado otros IP. Estas características le confieren un papel singular muy atractivo a la hora de decidir el tratamiento antirretroviral más adecuado para una proporción de pacientes infectados por VIH en los que la reducción del riesgo cardiovascular constituya una prioridad.

## Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado haber recibido fondos por parte de BMS por realizar presentaciones, participar en asesorías, y becas para financiar proyectos de investigación clínica.

## Bibliografía

1. Palella FJJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
2. Richman DD. HIV chemotherapy. *Nature*. 2001;410:995-1001.
3. Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. *AIDS*. 2000;14:51-7.
4. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al, for the Swiss HIV Cohort Study. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. *Circulation*. 1999;100:700-5.
5. Pernerstorfer-Schoen H, Jilma B, Perschler A, et al. Sex differences in HA-ART-associated dyslipidaemia. *AIDS*. 2001;15:725-34.
6. Roberts AD, Muesing RA, Parenti DM, Hsia J, Wasserman AG, Simon GL. Alterations in serum levels of lipids and lipoproteins with indinavir therapy for human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*. 1999;29:441-3.
7. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:35-43.
8. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS*. 2001;15:F11-8.
9. Hsu A, Granneman GR, Witt G, Locke C, Denissen J, Molla A, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ritonavir in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:898-905.
10. Shafran SD, Mashinter LD, Roberts SE. The effect of low-dose ritonavir monotherapy on fasting serum lipid concentrations. *HIV Med*. 2005;6:421-5.
11. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
12. The DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
13. DAD Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417-26.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
15. Dubé MP, Stein JH, Aberg J, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003;37:613-27.
16. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, and the EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med*. 2008;9:72-81.
17. Grunfeld C, Pang M, Doerfler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1045-52.
18. Van der Valk M, Kastelein JJP, Murphy R, Van Leth F, Katlama C, Horban A, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS*. 2001;15:2407-14.
19. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
20. Phillips A, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*. 2008;13:177-87.
21. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985;110:1100-7.
22. Bonnet F, Savès M, Droz C, Peuchant E, Chene G, Beylot J, et al. Increase of atherogenic plasma profile in HIV-infected patients treated with protease inhibitor-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:199-200.
23. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, Dumon MF, Pellegrin I, Sergeant C, et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest*. 1994;24:416-20.
24. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis*. 2000;30 Suppl 2:S135-42.

25. Miserez AR, Muller PY, Spaniol V. Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein-1c- dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase gene activations. *AIDS*. 2002;16:1587-94.
26. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg H, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med*. 2001;7:1327-31.
27. Wang S, Mulvey R, Laing N, Flint O, Parker RA. Differentiation of atazanavir from other HIV-protease inhibitors in preclinical models of glucose uptake, lipogenesis, and proteasome function [abstract 10]. 4th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; San Diego, CA; September 22-25, 2002.
28. Haas DW, Zala C, Schrader S, Thiry A, McGovern R, Schnittman S. Atazanavir plus saquinavir once daily favorably affects total cholesterol (TC), fasting triglyceride (TG), and fasting LDL cholesterol (LDL) profiles in patients failing prior therapy (trial AI424-009, week 48) [abstract 42]. 9th Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, WA; February 26, 2002.
29. Sanne I, Cahn P, Percival L, Phanuphak P, Kelleher TGM, Pantaleo G. Comparative results (phase II 48-week): BMS-232632, stavudine, lamivudine as HAART for treatment-naïve HIV(+) patients (AI424-008) [abstract I-667]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, IL; December 18, 2001.
30. Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251-4.
31. Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:1378-88.
32. Parker RA, Wang S, Mulvey R, Elosua C, Fenderson W, Wang F, et al. Differential effects of HIV protease inhibitors on proteasome, gene expression, and lipogenesis provide a mechanism for PI-associated dyslipidemia and atazanavir's favourable lipid profile. 11<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and opportunistic Infections 2004, abstract 706.
33. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, Perez C, Sosa N, Pokrovskiy, et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2006;42:273-80.
34. Malan DRN, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:161-7.
35. Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5.
36. Elion R, De Jesus E, Sension M, Berger D, Towner W, Richmond G, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials*. 2008;9:152-63.
37. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: the CASTLE study, 48-week results. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 3-6 2008, Boston Massachusetts, abstract 37.
38. Piliero PJ, Cahn P, Pantaleo G, Gatell J, Squires K, Percival L, et al. Atazanavir: a once-daily protease inhibitor with a superior lipid profile: results of clinical trials at week 48. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle WA, 2002, abstract 706-T.
39. Haas D, 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 trial. *AIDS*. 2003;17:1339-49.
40. Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Cohen C, McGovern R. Antiviral efficacy, metabolic changes and safety of atazanavir (ATV) versus lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) in combination with two NRTIs in patients who have experienced virological failure with prior PI-containing regimen(s): 24-week results from BMS AI424-043. In: Program and abstracts of the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris. Abstract 117.
41. Badaro R, De Jesus E, Lazzarin A, Jemsek J, Clotet B, Rightmire A, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) with ritonavir (RTV) or saquinavir (SQV) versus lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) in combination with tenofovir (TFV) and one NRTI in patients who have experienced virologic failure to multiple HAART regimens: 16 week results from BMS AI424-045. In: Program and abstracts of the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris. Abstract 118.
42. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:32-53.
43. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden, 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.
44. Mallolas J, Podzamczar D, Domingo P, Clotet B, Ribera E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virologic suppression receiving a lopinavir/ritonavir-containing HAART: the ATAZIP study. 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, Australia, July 22-26 2007, abstract WEPEB117LB.
45. Soriano V, García-Gascó P, Vispo E, Ruiz-Sancho A, Blanco F, Martín-Carbonero L, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:200-5.
46. Moyle G, Andrade J, Girard PM, Antinori A, Salvato P, Bogner JR, et al. Continuation of BID boosted PI vs switch to once-daily boosted atazanavir in subjects with truncal adiposity: 24-week interim analysis of the 96-week multicentre, open-label, randomised, prospective REAL study. 11th European AIDS Conference, October 24-27, 2007, Madrid, Spain
47. Colafigli M, Di Giambenedetto S, Bracciale L, Tamburrini E, Cauda R, De Luca A. Cardiovascular risk score change in HIV-1-infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen. *HIV Medicine*. 2008;9:172-9.