

# Utilidad de atazanavir en poblaciones especiales

Antonio Antela López

Unidad de VIH-Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña. España.

**En el momento actual, con el tratamiento antirretroviral (TAR) se consigue prolongar la supervivencia de las personas que viven con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de forma indefinida. Debido a ello, nos encontramos cada vez con mayor frecuencia con problemas específicos que anteriormente no daba tiempo a desarrollar o no tenían la importancia que ahora alcanzan, y que configuran, a poblaciones especiales de pacientes. Ejemplos de situaciones que caracterizan a estas poblaciones especiales son: la coinfección por virus de la hepatitis B y/o C, el embarazo, la lipodistrofia, el riesgo cardiovascular, la insuficiencia renal, el tratamiento de los niños y adolescentes, la atención a personas desplazadas (inmigrantes) y el tratamiento de personas que están recibiendo tratamiento sustitutivo con metadona, entre otras.**

**En el presente artículo revisamos el papel que puede tener atazanavir en el TAR de pacientes en las situaciones mencionadas, excepto las que ya son tratadas específicamente en otros artículos, tal como la coinfección por virus de la hepatitis B y/o C.**

**Palabras clave:** Atazanavir. Embarazo. Lipodistrofia. Riesgo cardiovascular. Insuficiencia renal. Niños. Inmigrantes. Metadona.

Utility of atazanavir in special populations

**ART (antiretroviral therapy) currently continues to indefinitely prolong the survival of patients who live with HIV. Due to this, we are increasingly faced with specific problems that previously did not have time to develop or did not have the importance that they have now, and which are related to the existence of special patient populations. Examples of situations that characterise these special populations are: co-infection with hepatitis virus B and/or C, pregnancy, lipodystrophy, cardiovascular risk, renal failure, treatment of children and adolescents, immigrant health care, and the management of patients receiving methadone replacement therapy, among others.**

**In this article we review the role that Atazanavir (ATV) can play in the ART of patients in the situations mentioned, except those that are already dealt with specifically in other articles, such as co-infection by hepatitis virus B and/or C.**

**Key words:** Atazanavir. Pregnancy. Lipodystrophy. Cardiovascular risk. Renal failure. Children. Immigrants. Methadone.

## Embarazo

En el momento actual, el embarazo constituye una de las razones para comenzar el tratamiento antirretroviral (TAR), con independencia de que la mujer tenga o no indicaciones por sí misma para iniciarlos<sup>1,2</sup>. El objetivo principal es evitar la transmisión maternofetal del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, en consecuencia, el TAR administrado en esta situación debe ser eficaz a la hora de conseguir este objetivo. Pero, además, debe ser bien tolerado por la madre y no ser tóxico para el feto.

Es importante que, a la hora de escoger los fármacos antirretrovirales para administrar a la mujer embarazada, se disponga de la mayor información posible sobre la eficacia para evitar la transmisión perinatal del VIH, la toxicidad a corto y largo plazo en el feto y el recién nacido, los efectos adversos específicos en la mujer embarazada y los cambios asociados con las alteraciones fisiológicas del embarazo y que puedan provocar modificaciones farmacocinéticas que impacten en posibles diferencias en las pautas de administración.

Uno de los problemas teóricos que preocupaban al plantear el uso de atazanavir (ATV) durante el embarazo era la posibilidad de que este fármaco produjese un incremento de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina indirecta que, añadido a la hiperbilirrubinemia fisiológica, pudiera favorecer la aparición de querníctero en el neonato. Los estudios realizados en este sentido en humanos mostraron que hay un paso variable a través de la barrera placentaria, con una relación lineal con las concentraciones plasmáticas de la madre. La relación entre las concentraciones de ATV en el neonato y en la madre es del 13%, demostrándose así que el paso a través de la placenta puede ser suficiente para alcanzar valores terapéuticos en el feto, pero sin llegar a los que provocan efectos tóxicos<sup>3</sup>.

En una comunicación reciente en la que se estudió, en un único centro, a 9 niños nacidos de madres que recibieron ATV durante el embarazo, se comprobó que no hubo un aumento significativo de la hiperbilirrubinemia entre las madres, aunque la concentración sérica de bilirrubina total en neonatos fue mayor de lo normal en la población

Correspondencia: Dr. A. Antela López.  
Unidad de VIH-Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.  
Avda. da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.  
Correo electrónico: antonio.antela.lopez@sergas.es

pediátrica general, lo que probablemente se deba a una mayor paso transplacentario de bilirrubina libre<sup>4</sup>.

En un estudio italiano se analizó la farmacocinética de ATV/ritonavir (r) en dosis de 300/100 mg/día, administrados junto con zidovudina y lamivudina, durante el embarazo<sup>3</sup>. Se evaluó a un total de 17 mujeres, las cuales presentaron una carga viral indetectable (< 50 copias/ml de ARN VIH) durante el embarazo y tras el parto. La carga viral en los neonatos inmediatamente después del nacimiento y a los 3 meses de vida fue también indetectable en los 17 niños en los que se midió. Las concentraciones de ATV durante el tercer trimestre del embarazo fueron similares a las que se observan en las mujeres no embarazadas y muy por encima de la IC90 del virus. Según los investigadores, estos resultados confirman que ATV es un fármaco seguro durante el embarazo, sin requerir ajuste de dosis.

También se han presentado los resultados de un estudio clínico multicéntrico llevado a cabo en 9 hospitales de Londres<sup>5</sup>. Se administró ATV/r (300/100 mg/día) a 31 mujeres a lo largo de 33 embarazos. El tratamiento se inició a las 22 semanas de gestación como mediana. La mediana de carga viral fue < 50 copias/ml, con un intervalo entre < 50 y 28.159 copias/ml, y la mediana de la cifra de bilirrubina fue de 1,8 mg/dl, con un intervalo entre 0,2 y 4,4 mg/dl. En cuanto a los niños, la mediana de duración de la gestación fue 38 semanas, con un peso medio al nacer de 2.894 g, y la mediana de bilirrubina fue 4,2 mg/dl (intervalo, 0,6-11,2 mg/dl). No fue necesario el uso de fototerapia en ningún caso ni se observó ninguna anomalía congénita. Ninguno de los niños tuvo infección por VIH (proteína C reactiva negativa en todos los casos en el último seguimiento). El estudio farmacocinético llevado a cabo en las mujeres durante el tercer trimestre mostró que 17 de 19 tenía concentraciones superiores al umbral terapéutico.

Más recientemente se han comunicado los resultados de un análisis intermedio del estudio BMS AI424182<sup>6</sup>, aún en marcha, llevado a cabo cuando las primeras 12 pacientes habían completado el intenso estudio farmacocinético realizado durante su tercer trimestre del embarazo (semanas 28-36). En estas 12 pacientes, la dosis de ATV/r de 300/100 mg/día no fue suficiente para alcanzar las concentraciones de área bajo la curva predefinidos (26,6 µg · h/ml obtenidos frente a > 30 µg · h/ml requeridos), aunque sí alcanzaron todas ellas los valores predefinidos de concentración mínima ( $C_{min}$ ) superiores a 150 ng/ml. Los valores del área bajo la curva y de concentración mínima fueron, respectivamente, un 40 y un 21% inferiores a los obtenidos en controles históricos de mujeres no embarazadas. No obstante, todas las mujeres llegaron al parto con una carga viral indetectable y ningún niño nació infectado por el VIH. Los investigadores comunicaron que un incremento de dosis de ATV/r hasta 400/100 mg/día se ensayarán en una cohorte posterior.

Los resultados de los primeros 2 estudios, los más amplios presentados hasta el momento, parecen avalar a ATV como un fármaco seguro durante el embarazo, ya que mantiene concentraciones adecuadas en la madre durante el tercer trimestre, es eficaz en la prevención de la transmisión maternofetal del VIH (ningún caso de infección transmitida) y no causa toxicidad aparente en los recién nacidos. Sin embargo, los datos del tercer estudio ponen un atisbo de duda acerca de si las concentraciones plas-

máticas alcanzadas en la madre con la dosis de 300/100 mg/día de ATV/r son suficientes, sobre todo en pacientes con tratamiento previo. Es preciso comprobar, en este estudio, los datos en la cohorte que recibirá la dosis de 400/100 mg/día de ATV/r, una vez que se hagan públicos.

En cualquier caso, se precisan más estudios y experiencia con el fármaco, aunque los datos disponibles pueden ayudar a tomar decisiones con respecto a su uso en situaciones concretas.

Con los datos que hemos comentado, ATV se encuentra en la categoría B de la Food and Drug Administration, es decir, los estudios realizados en animales no han demostrado ningún riesgo para el feto, pero no se han llevado a cabo estudios bien controlados en mujeres embarazadas. La mayoría de guías de sociedades científicas sitúan a ATV en el tratamiento de la mujer embarazada como una alternativa a otros inhibidores de proteasa (IP) con los que hay mayor experiencia acumulada (nelfinavir, saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir) y se considera que se debería disponer de mayor información farmacocinética y clínica para poder recomendar su uso como fármaco de elección en este contexto<sup>7,8</sup>.

## Lipodistrofia

Las alteraciones de la distribución de la grasa corporal asociadas con la infección por VIH, recogidas bajo el término general de lipodistrofia, se han relacionado con el TAR, inicialmente con los IP<sup>9</sup>, reconociéndose con posterioridad el protagonismo de los inhibidores de la transcriptasa análogos de los nucleósidos<sup>10</sup>. Probablemente, los análogos de nucleósidos, sobre todo los análogos de la timidina, causan más lipoatrofia, mientras que los IP provocan sobre todo acumulación de grasa visceral, abdominal, en las mamas y en sitios anormales (lipomas, giba de búfalo, etc.).

ATV ha demostrado tener un perfil más benigno como induktor de acumulaciones de lípidos que el resto de los IP<sup>11</sup>. Su uso más extendido en las pautas actuales, junto con la utilización cada vez menor de los análogos de la timidina, ha contribuido de forma decisiva a la reducción en la incidencia de lipodistrofia entre los pacientes que han comenzado TAR en los últimos años, en comparación con épocas más remotas<sup>12</sup>. Además, se han descrito casos de reversión de acumulaciones de lípidos tras sustituir otro IP por ATV<sup>13</sup>.

Debido a estas pruebas científicas, una de las posibles estrategias actuales para reducir la incidencia de lipodistrofia es incrementar el uso de ATV entre los regímenes iniciales, cuando se decida usar un IP, y favorecer la sustitución de otros IP por ATV ante la aparición de un síndrome de lipodistrofia, particularmente acumulación de lípidos, en pacientes pretratados con regímenes que contengan un IP y que presenten intolerancia, toxicidad o resistencias a otros grupos de fármacos.

## Riesgo cardiovascular

En estudios prospectivos se ha observado un incremento en el riesgo cardiovascular asociado con el TAR, puesto de manifiesto por un aumento progresivo en el número de episodios de infarto agudo de miocardio en función del tiempo acumulado de tratamiento<sup>14</sup>. Este mayor riesgo cardiovascular se ha puesto en relación con un perfil lipí-

dico menos favorable y afecta sobre todo a los pacientes que han recibido regímenes que contenían IP<sup>15</sup>.

No todos los IP tienen el mismo perfil de riesgo cardiovascular y se ha establecido una clasificación de las clases de fármacos antirretrovirales y de los fármacos antirretrovirales individuales en función de su impacto metabólico y sobre el perfil lipídico<sup>16</sup>.

ATV es, probablemente, el IP con menor impacto metabólico y con mejor perfil lipídico. Su efecto favorable sobre el perfil lipídico está bien documentado en los estudios en los que se ha comparado con otros IP como nelfinavir (NFV) y lopinavir/ritonavir (LPV/r). En el estudio BMS-AI424-008<sup>17</sup>, los pacientes en los que se sustituyó NFV por ATV se beneficiaron de una mejoría en su perfil lipídico, reduciéndose la mediana de la cifra de colesterol total de 202 a 169 mg/dl, la de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de 132 a 99 mg/dl y la de triglicéridos de 127 a 102 mg/dl, transcurridas las primeras 24 semanas tras el cambio. En el estudio BMS-AI424-045<sup>18,19</sup> también se observa un perfil lipídico más favorable en comparación con el del grupo de pacientes que reciben LPV/r, y una menor necesidad de emplear fármacos hipolipidemiantes (el 20 frente al 9%; p < 0,05). En otro estudio de pacientes con hiperlipidemia, el cambio de otro IP o de un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos a ATV se acompañó de una reducción del 46% en la concentración de trigliceridemia y del 22% en la cifra de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no HDL)<sup>20</sup>.

Por último, ATV/r también ha mostrado un mejor perfil lipídico que LPV/r en pacientes sin tratamiento previo en el recientemente comunicado estudio Castle<sup>21</sup>. El estudio Castle es un estudio aleatorizado, internacional, multicéntrico y abierto, de 96 semanas de duración, diseñado para comparar la eficacia clínica y la seguridad de ATV/r y LPV/r en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 que no han recibido tratamiento previo. Al inicio, los pacientes debían tener una carga viral superior a 5.000 copias/ml de ARN de VIH-1 y cualquier cifra de linfocitos CD4+. En total, 883 pacientes fueron aleatorizados para recibir o bien ATV/r (n = 440), en dosis de 300/100 mg una vez al día, o bien LPV/r (n = 443), en dosis de 400/100 mg 2 veces al día, en ambos casos conjuntamente con la combinación en dosis fijas de TDF/FTC (300/200 mg una vez al día). No hubo diferencias significativas en las características basales de los pacientes, que presentaban una mediana de carga viral en torno a las 100.000 copias/ml y una mediana de linfocitos CD4+ ligeramente por encima de 200/ $\mu$ l. Los pacientes fueron estratificados en función de la carga viral inicial, y la mitad estaba por encima de 100.000 copias/ml. Entre el 12 y el 14% estaban coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y/o C (VHC). Se han presentado los resultados a las 48 semanas<sup>21</sup>, al cabo de las cuales el 9% de los pacientes con ATV/r y el 13% de los que recibieron LPV/r habían abandonado el estudio. A las 48 semanas, se ha demostrado la no inferioridad de ATV/r respecto a LPV/r según el criterio principal de valoración de eficacia, que fue el porcentaje de respuesta virológica confirmada por intención de tratar (ITT-CVR, NC = F), que fue del 78% para ATV/r y del 76% para LPV/r (intervalo de confianza [IC] del 95%, -3,8-7,1%). En el análisis de seguridad, hubo un mayor porcentaje de pacientes con alteraciones significativas del perfil lipídico entre el

grupo que recibió LPV/r: un 18% presentó una concentración sérica de colesterol > 240 mg/dl (frente a un 7% con ATV/r) y un 4% presentó concentraciones de triglicéridos > 750 mg/dl (frente a menos de un 1% con ATV/r). El cambio porcentual medio en relación con el valor basal de las concentraciones de colesterol total, colesterol no HDL y triglicéridos fue significativamente más favorable con ATV/r. Por último, sólo un 2% de los pacientes que recibieron ATV/r necesitó tomar fármacos hipolipidemiantes durante el transcurso del estudio, frente al 7% de los que recibieron LPV/r. Este estudio confirma, pues, el favorable perfil lipídico de ATV/r en comparación con LPV/r.

Respecto al impacto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, se ha demostrado que ATV presenta un perfil más adecuado que LPV/r, tanto *in vitro* como desde el punto de vista clínico, en cuanto a su efecto sobre la incorporación de glucosa y la sensibilidad a la insulina<sup>22</sup>. Además, en el estudio BMS-AI424-034<sup>23</sup>, un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se comparó la eficacia de ATV frente a efavirenz (EFV) en combinación con zidovudina (ZDV) y lamivudina (3TC) como tratamiento de inicio, se realizó un subestudio metabólico en el que se realizaron DEXA y tomografía computarizada (TC) abdominal para estudio de la grasa visceral y periférica, además de perfil lipídico y de los hidratos de carbono. A las 48 semanas había un incremento de grasa en todos los compartimentos, tanto en el grupo EFV como en el de ATV, y no se encontraron diferencias entre los 2 grupos respecto al perfil lipídico y el metabolismo de los hidratos de carbono, sin aumento significativo de la resistencia a la insulina.

## Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal grave, con o sin diálisis, sobre la farmacocinética de múltiples dosis de ATV se ha analizado en un estudio de Bristol-Myers Squibb comunicado recientemente<sup>24</sup>. El estudio, abierto, en grupos paralelos, de dosis múltiples, incluyó a 30 sujetos VIH negativos en 3 grupos de 10 sujetos cada uno: un grupo control con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min) que recibió ATV en dosis de 400 mg al día durante 6 días; un segundo grupo con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), que también recibieron 400 mg al día de ATV durante 6 días; y un tercer grupo también con insuficiencia renal grave, en este caso tratados con hemodiálisis, y que recibieron 400 mg al día de ATV durante 12 días.

Las medias geométricas de la concentración máxima ( $C_{\text{máx}}$ ), área bajo la curva y concentración mínima ( $C_{\text{min}}$ ) de ATV fueron, respectivamente, un 9% menores, un 19% mayores y un 96% mayores en sujetos con insuficiencia renal grave que en sujetos con función renal normal.

Se observó también que ATV no se aclaraba de forma apreciable durante la hemodiálisis, aunque la exposición a ATV en pacientes en tratamiento con hemodiálisis era menor en comparación con la de sujetos sanos, por un mecanismo desconocido pero independiente de la diálisis.

Las dosis múltiples de 400 mg de ATV en sujetos con función renal normal y con insuficiencia renal grave, con o sin hemodiálisis, fueron seguras y bien toleradas.

Los autores concluyen que no se requiere un ajuste de dosis de ATV en pacientes con insuficiencia renal, inclui-

dos los sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), no tratados con hemodiálisis. En sujetos en tratamiento con hemodiálisis se considera que es mejor usar ATV en dosis de 300 mg potenciado con 100 mg de ritonavir para compensar una posible disminución en la exposición a ATV.

## Niños

Aún no se ha determinado de manera definitiva la eficacia y la seguridad de ATV en lactantes, niños y adolescentes.

En la actualidad se está llevando a cabo el estudio PACTG 1020A, que es un estudio en fase I/II de búsqueda de dosis, eficacia y seguridad, en el que los pacientes, sin o con tratamiento antirretroviral previo, con edades comprendidas entre los 3 meses y los 21 años, reciben ATV/r junto con 2 análogos de los nucleósidos, excluidos tenofovir (TDF) y abacavir (ABC). El estudio se está desarrollando en Estados Unidos y Sudáfrica y los primeros resultados, correspondientes a la cohorte sudafricana, se han dado a conocer recientemente<sup>25</sup>. En este estudio, la dosis de ATV comenzó en 310 mg/m<sup>2</sup> para cada cohorte y se ajustó sobre la base de los datos farmacocinéticos del día 7 y los datos de seguridad de la semana 4. Se ha incluido a 183 pacientes en total, 62 de Sudáfrica.

Se han comunicado los resultados de tratamiento a las 48 semanas de 57 niños sudafricanos sin tratamiento previo (ATV = 22; ATV/r = 35). La mitad eran niñas, la mediana de edad era de 6 años y la mediana de CD4+ y de carga viral era, respectivamente, de 411/ $\mu$ l y 100.000 copias/ml. Tras 48 semanas de tratamiento, en el análisis por intención de tratar, el 73% tenía una carga viral indetectable (< 400 copias/ml). De forma paralela, los parámetros de peso y talla presentaron una mejoría estadísticamente significativa.

Los autores concluyeron que los niños en tratamiento con ATV o ATV/r responden bien, con un perfil aceptable de seguridad, mejoría en los parámetros de crecimiento y elevado porcentaje de supresión de la replicación viral.

## Inmigrantes

En España hay en la actualidad unos 4,5 millones de inmigrantes, lo que representa el 10% de la población española. Si se excluye a los ciudadanos de la Comunidad Europea, la mayor parte de los extranjeros procede de América Latina y África.

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que a finales del año 2007 había 32,7 millones de personas en el mundo infectadas por el VIH, las 2 terceras partes de las cuales (22,5 millones) vivían en el África subsahariana, donde la prevalencia de infección es de un 5,9% entre los adultos<sup>26</sup>. En América Latina, la prevalencia estimada es de 1,6 millones de infectados (el 0,5% de los adultos) y en Europa occidental y central es de 760.000 personas (el 0,3% de los adultos), mientras que Europa oriental es una de las zonas de mayor incidencia de casos nuevos del mundo. No es de extrañar, por tanto, que cada vez sea más frecuente en nuestro medio el diagnóstico de la infección por el VIH en personas nacidas fuera de España. De hecho, el 30-35% de los nuevos casos en

los últimos años se ha producido en este colectivo y un 8% de los pacientes positivos para el VIH atendidos en hospitales españoles es inmigrante<sup>27,28</sup>.

Entre las peculiaridades de la infección por el VIH en la población inmigrante hay que tener en cuenta la mayor frecuencia de subtipos no B, así como la posibilidad de una infección por VIH-2, que no es sensible a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). Por otra parte, la práctica de riesgo más común son las relaciones sexuales, el diagnóstico suele ser más tardío y la proporción de mujeres es más alta que en los casos autóctonos. A esto hay que sumar que la tasa de transmisión maternofetal es superior en las madres inmigrantes.

El tratamiento y el seguimiento de la población inmigrante a menudo presenta dificultades adicionales al de la población autóctona. Se ha observado que un bajo nivel educativo es causa conocida de un peor estado de salud, de mayor exposición a factores de riesgo para distintas enfermedades y de una percepción negativa de la propia salud.

La sencillez y la buena tolerabilidad de las pautas de TAR actuales serían cualidades de las que este colectivo podría beneficiarse de manera especial. ATV/r permite una dosificación una vez al día con un número de comprimidos bajo y una toxicidad escasa. A esto habría que añadir que parece que puede utilizarse en mujeres que tengan planeado quedarse embarazadas o que no tomen las medidas adecuadas de anticoncepción.

Entre los pacientes de origen africano, la hipertensión es una enfermedad más prevalente y difícil de controlar en comparación con otros grupos étnicos. El perfil metabólico favorable de ATV supondría una ventaja potencial en estas personas, al permitir el control de algunos de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

Por último, conviene recordar que, en especial en los sujetos originarios de África Occidental, hay que tener en cuenta la posibilidad de una infección por VIH-2, el cual es naturalmente resistente a los ITINAN y al enfuvirtide, por lo que una pauta basada en IP sería de elección.

## Metadona

Los programas de mantenimiento con metadona (PMM), introducidos inicialmente con carácter restrictivo, muy pronto constituyeron la piedra angular del tratamiento de la adicción a opioides.

Desde 1990, las intervenciones se han encaminado a disminuir los daños asociados con consumo intravenoso de los opioides y, especialmente, al control de la epidemia de la infección por el VIH y de otras infecciones transmitidas por vía parenteral. La aparición del sida y su confirmación como problema sanitario de primera magnitud fueron determinantes para una regulación menos restrictiva de su prescripción, lo que generó en pocos años un importante incremento del número de pacientes tratados con metadona en España, que pasó de 1.700 a más de 15.000 en tan sólo 4 años, superando en la actualidad ya los 90.000, según los datos publicados por el Plan Nacional sobre Drogas<sup>29</sup>.

Los PMM constituyen una buena práctica para integrar a los pacientes en un marco de atención médica y social que redundan en la disminución del consumo de opioides

ilegales y la transmisión del VIH y hepatitis virales, así como en la retención de los pacientes en el ámbito sanitario, lo que también contribuye a la reducción de las actividades ilegales.

La introducción del TARGA en 1996 ha demostrado importantes beneficios en la mortalidad y la morbilidad de los pacientes infectados por el VIH, y actualmente la mayoría de enfermos en los países desarrollados está en tratamiento, con un considerable aumento en el número de pacientes susceptibles de realizar TARGA y PMM de forma concomitante.

La formulación de la metadona se compone de una mezcla racémica de 2 enantiómeros: R y S, de los cuales el enantiómero R es el componente activo. Su semivida es de 24-36 h y es metabolizado por un proceso oxidativo mediado por el sistema enzimático del citocromo P450, primordialmente por sus isoenzimas CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2C8. Por otro lado, la mayoría de fármacos antirretrovirales son asimismo metabolizados por el sistema enzimático P450, de modo que su administración concomitante puede provocar cambios en el metabolismo de la metadona, ya sea por un mecanismo de inhibición o de inducción, lo que ocasiona incrementos o descensos de las concentraciones plasmáticas de metadona que pueden tener importantes consecuencias clínicas. La aparición de síndrome de abstinencia a opioides (SAO) o bien de efectos adversos por toxicidad tiene el riesgo potencial de disminuir la adhesión al TARGA, con el consequente desarrollo de resistencia a los antirretrovirales y fracaso terapéutico. Asimismo, la aparición de SAO puede favorecer la aparición de recurrencias en el consumo de opioides en pacientes que permanecían abstinentes.

De los diversos estudios farmacocinéticas realizados para estudiar las interacciones entre metadona y los fármacos antirretrovirales se desprende que los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) no muestran cambios en las concentraciones de metadona al no utilizar el sistema P450 para su metabolización, aunque sí parece que la metadona puede incrementar las concentraciones de zidovudina y potenciar su toxicidad<sup>30</sup>.

La familia de los ITINAN poseen una actividad induc-tora potente que puede provocar la aparición de SAO<sup>31,32</sup>. A diferencia de los efectos inhibitorios que ocurren de forma inmediata, la inducción de las isoenzimas del citocromo P450 ocurre lentamente y los síntomas suelen aparecer entre 7-10 y hasta 21 días tras el inicio del tratamiento.

Por último, los estudios realizados con los IP, a pesar de que los primeros estudios *in vitro* les otorgaban una actividad inhibitoria, han mostrado importantes descensos en el área bajo la curva de metadona en todos ellos, excepto en el caso de indinavir y ATV. Sin embargo, la práctica clínica y los estudios realizados no muestran correlación entre estos descensos y la aparición de SAO, por lo que en general no se requerirán en la mayoría de los pacientes ajustes de dosis de metadona, excepto para el caso de tipranavir/ritonavir<sup>33,34</sup>. Ello podría explicarse porque hay sustanciales variaciones interindividuales en el metabolismo de la metadona, probablemente debidas a variaciones en la actividad y la expresión del sistema del citocromo P450 y la glucoproteína P, cuya función específica se desconoce en este campo.

De los nuevos fármacos que recientemente han ampliado nuestro arsenal terapéutico ya se han publicado estudios en voluntarios sanos con darunavir y etravirina, y también disponemos de datos de los ensayos clínicos y accesos expandidos de maraviroc y raltegravir. Todos ellos indican que no se requerirán ajustes en su administración concomitante con metadona.

En definitiva, los únicos IP que no han mostrado cambios en las concentraciones plasmáticas de metadona son indinavir (prácticamente en desuso) y ATV.

En 2005 se publicó un estudio farmacocinético en 18 sujetos negativos para el VIH, incluidos en un PMM en dosis estables, a los que se administraron 400 mg de ATV durante 14 días<sup>35</sup>. La determinación de las concentraciones plasmáticas en los días uno y 15 del estudio demostró la ausencia de variaciones en las concentraciones plasmáticas de R-metadona (enantiómero activo), y cambios mínimos en S-metadona y metadona total. No se registraron datos subjetivos ni objetivos de SAO, ni tampoco abandonos del tratamiento, y no se precisaron ajustes de dosis en ninguno de los participantes en el estudio. De este estudio se deduce que no es necesario ningún ajuste de dosis cuando se administran concomitantemente ATV y metadona.

Estos datos favorables, unidos a su buena tolerancia y a su administración una vez al día, postulan a ATV como fármaco de elección para el paciente incluido en un PMM. En la actualidad, ATV se utiliza potenciado con 100 mg de ritonavir y, aunque presumiblemente ello no variaría estos resultados de forma sustancial, ya que disponemos de pruebas científicas que indican que ritonavir en dosis bajas no altera el metabolismo de metadona, se precisan estudios farmacocinéticos que lo confirmen.

## Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:394-402.
- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Butlyers M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *J Infect Dis.* 2001;183:539-45.
- Ripamonti D, Cattaneo D, Maggioli F, Airoldi M, Frigerio L, Bertuletti P, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS.* 2007;21:2409-15.
- Ferreira C, Floch-Tudal C, Meier F, Peytavin G, Treluyer J, Jullien V, et al. Atazanavir in pregnancy: influence on neonatal hyperbilirubinemia. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; february 3-6, 2008; Boston, MA. Abstract 625.
- Natha M, Hay P, Taylor G, Brook G, Garner L, Cunningham L, et al. Atazanavir use in pregnancy: a report of 33 cases. 14<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; february 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 750.
- Eley T, Vandeloise E, Child M, Conradi F, Zorrilla C, Josipovic D, et al. Steady state pharmacokinetics and safety of atazanavir after treatment with ATV 300 mg once-daily/ritonavir 100 mg once-daily + ZDV/3TC during the third trimester in HIV+ women. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; february 3-6, 2008; Boston, MA. Abstract 624.
- DHHS Panel. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Diciembre, 2007. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>
- Recomendaciones de la SPNS/GESIDA/SEGO/AEP. Recomendaciones para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el

- embarazo y la prevención de la transmisión vertical; 2007. Disponible en: [www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org).
9. Carr A, Samaras K, Burton S, Law, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998;12:F51-8.
  10. Carr Millar J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000;14:F25-32.
  11. Swainston Harrison T, Scott LJ. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2005;65:2309-36.
  12. Nguyen A, Calmy A, Schiffer V, Bernasconi E, Battegay M, Opravil M, et al. Lipodystrophy and weight changes: data from the Swiss HIV Cohort Study, 2000-2006. *HIV Med*. 2008;9:142-50.
  13. Haerten G, Manfras BJ, Mueller M, Kern P, Trein A. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. *AIDS*. 2004;18:952-5.
  14. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
  15. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
  16. EACS Guidelines. Disponible en: <http://www.eacs.eu>.
  17. Murphy R, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003;17: 2603-14.
  18. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*. 2005;19:685-94.
  19. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virological failures. *AIDS*. 2006;20:711-8.
  20. 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.
  21. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetehotisakd P, Corral J, David N, et al. Efficacy and safety of once-daily Atazanavir/ritonavir compared to twice-daily Lopinavir/ritonavir, each in combination with Tenofovir and Emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: the CASTLE study, 48-week results. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 3-6 febrero 2008. Abstract 37.
  22. Noor MA, Flint OP, Maa JF, Parker RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*. 2006;20:1813-21.
  23. Jemsek J, Arathoon E, Arlotti M, Perez C, Sosa N, Pokrovskiy V, 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.
  24. Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Persson A, Filoromo D, et al. Pharmacokinetics of Atazanavir in severely renally impaired subjects including those on hemodialysis. 8<sup>th</sup> International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Budapest, Hungría, 16-18 Abril 2007. Poster 2.
  25. Meyers T, Rutstein R, Samson P, Violari A, Palmer M, Kiser J, et al. Treatment responses to Atazanavir-containing HAART in a drug-naïve paediatrics population in South Africa. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 3-6 Febrero 2008. Abstract 582.
  26. ONUSIDA/07. Situación de la epidemia de SIDA (versión española, diciembre de 2007). Geneva: OMS; 2007.
  27. Encuesta hospitalaria de pacientes VIH/SIDA. Resultados 2006. Análisis de la evolución 1996-2006. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles.htm>.
  28. Infección por VIH y SIDA en España. Plan Multisectorial. Indicadores 2006. Disponible en: [http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/planesEstrat/indicadores2006\\_3.pdf](http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/planesEstrat/indicadores2006_3.pdf) 2006.
  29. Plan Nacional sobre Drogas. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es>
  30. Schwartz EL, Brechbühl AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH, et al. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infections. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5:619-26.
  31. Clarke SM, Mulcahy F, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1595-7.
  32. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, et al. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51:213-7.
  33. Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic Drug Interactions Between Opioid Agonist Therapy and Antiretroviral Medications: Implications and Management for Clinical Practice. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:563-72.
  34. Robertson SM, Penzak SR?, Pau AK?. Drug interactions in the management of HIV infection: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2947-63.
  35. Friedland G, Andrews L, Schreibman T, Agarwala S, Daley L, Child M, et al. Lack of an effect of Atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS*. 2005;19:1635-41.