

Utilidad clínica de atazanavir

Esteban Ribera Pascuet y Adrià Curran

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Atazanavir (ATV) es un inhibidor de la proteasa (IP) cuyas principales cualidades en comparación con los otros IP son la cómoda dosificación, la buena tolerabilidad y el excelente perfil metabólico. Estas características hacen que se asemeje más a un no nucleósido que a un IP, pero con la elevada barrera genética propia de los IP. Está indicado en el tratamiento inicial, en la simplificación del tratamiento o el cambio por toxicidad, y en las primeras líneas de rescate. En Europa se ha aprobado la administración de ATV potenciado con ritonavir (300/100 mg/día) en todos los escenarios clínicos. En pacientes *naïve* se ha combinado con prácticamente todas las parejas de análogos de los nucleósidos y ha demostrado ser tan eficaz como lopinavir/ritonavir e incluso como efavirenz. En Estados Unidos, esta indicación está aprobada desde hace casi 5 años y ATV se ha convertido en el IP más prescrito, mientras que la Asociación Europea del Medicamento (EMA) la ha aprobado este año. ATV es un fármaco óptimo para sustituir a otros antirretrovirales en estrategias de simplificación o cambios por toxicidad. En varios estudios se ha demostrado que en pacientes con buen control virológico puede sustituir a lopinavir/r o a otro IP, manteniéndose la eficacia terapéutica, con una excelente tolerabilidad y una mejoría del perfil lipídico, y con una disminución del riesgo cardiovascular. Esta estrategia es ampliamente utilizada en España. En este escenario, algunos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con ATV no potenciado (400 mg/día). ATV es una opción eficaz y muy atractiva en las primeras líneas de rescate en que el virus muestra escasa o nula resistencia a los IP, pues su simplicidad y tolerabilidad pueden mejorar los problemas de adhesión, principal causa de los fracasos terapéuticos. En pacientes con resistencia moderada a los IP, ATV es tan eficaz como LPV/r. La supervivencia de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es cada vez más prolongada y cobran mayor importancia factores como la tolerabilidad, el riesgo cardiovascular y la adaptabilidad del tratamiento a la vida del paciente, por lo cual ATV

debe desempeñar un importante papel en el tratamiento de la infección por el VIH.

Palabras clave: Atazanavir. Inhibidores de la proteasa. Infección por el VIH. Tratamiento inicial. Simplificación de tratamiento. Tratamiento de rescate.

Clinical utility of atazanavir

Atazanavir (ATV) is a protease inhibitor (PI) in which its main qualities, compared to other PI are dosing convenience, good tolerability and excellent metabolic profile. These characteristics makes it more like a non-nucleoside than a PI, but with the increased genetic barrier common to PI. It is indicated in initial treatment, simplification treatment or a change due to toxicity and in first line rescue treatment. The administering of ATV boosted with ritonavir (300/100 mg/d) has been approved in Europe in all clinical situations. In naïve patients it has been combined with practically all the nucleoside analogue pairs and has shown to be as effective as lopinavir/ritonavir and even efavirenz. In the USA, this indication has been approved for almost 5 years and ATV has become the most prescribed PI, while the EMA has approved it this year. ATV is an optimal drug to replace other antiretrovirals in simplification strategies or changes due to toxicity. In several studies it has been shown that, in patients with good virological control, it can LPV/r or another PI, the therapeutic efficacy being maintained, with excellent tolerance and an improved lipid profile, and decreasing the cardiovascular risk. This strategy is widely used in Spain. In this scenario some patients could benefit from non-boosted ATV treatment (400 mg/d). ATV is an effective and very attractive option in first line rescue treatments in which the virus shows little or no resistance to PI, as its simplicity and tolerability can improve problems with compliance, the main cause of therapeutic failure. In patients with moderate resistance to PI, ATV is as effective as LPV/r. The survival of patients with HIV infection is increasingly longer and factors such as tolerability, cardiovascular risk and the adaptability of the treatment to the lifestyle of the patient, become more important, therefore ATV must play an important role in the treatment of HIV-infection.

Key words: Atazanavir. Protease inhibitors. HIV infection. Initial treatment. Simplification treatment. Rescue treatment.

Correspondencia: Dr. E. Ribera Pascuet.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Sexta planta.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: eribera@vhebron.net

Introducción

La evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) cambió radicalmente a mediados de la década de 1990 con la aparición de los inhibidores de la proteasa (IP). A pesar del espectacular aumento de la supervivencia, pronto se constataron los inconvenientes de los primeros IP, con una gran complejidad en su administración, que obligaba a tomar numerosas pastillas repartidas en varias tomas al día, y unos efectos adversos considerables, que dificultaban enormemente el cumplimiento del tratamiento antirretroviral (TAR), con unas tasas elevadas de fracaso terapéutico. Desde entonces, las características de los fármacos antirretrovirales (ARV) han cambiado de forma notable. Han aparecido nuevos ARV de antiguas y nuevas familias y, con respecto a los IP, algunos prácticamente han dejado de utilizarse, otros han cambiado su presentación farmacéutica y han aparecido nuevos IP. Asimismo, la potenciación de los IP con pequeñas dosis infraterapéuticas de ritonavir (IP/r) ha permitido mejorar de forma considerable su posología.

Atazanavir (ATV) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en junio de 2003 y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en septiembre de 2004. La FDA aprobó su uso en dosis de 400 mg/día en pacientes *naïve* y potenciado con ritonavir (ATV/r) en dosis de 300/100 mg/día en pacientes pretratados. La EMA aprobó únicamente ATV/r en dosis de 300/100 mg en pacientes pretratados, y recientemente se ha aprobado esta misma dosificación en pacientes *naïve*, tras conocer los resultados del estudio CASTLE¹.

El TAR estándar consiste en la combinación de 3 fármacos activos, pero su composición varía según el escenario clínico del paciente. La mayoría de guías de TAR recomienda iniciar el tratamiento con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), junto con un no análogo de los nucleósidos (ITINAN) o un IP/r²⁻⁵. En los pacientes que han presentado algún fracaso terapéutico previo, el TAR deberá individualizarse cuidadosamente, pero en casi todos los pacientes se incluye la administración de un IP/r. Otro escenario clínico en el que pueden desempeñar algún papel los IP/r, especialmente ATV, es el del cambio del TAR por determinadas toxicidades o por simplificación en pacientes con carga viral (CV) del VIH indetectable.

En este capítulo revisaremos el papel de ATV en la práctica clínica habitual en los diferentes escenarios clínicos, destacando sus características diferenciales con respecto a otros fármacos y, especialmente, otros IP.

Características principales para la elección de los fármacos antirretrovirales

Los grandes ensayos clínicos aleatorizados y las guías o recomendaciones acerca del empleo de los antirretrovirales que van elaborando regularmente diversas instituciones y sociedades científicas²⁻⁵ son de gran ayuda para la elección del tratamiento en la práctica clínica habitual. Sin embargo, estas fuentes no suelen ser suficientemente concretas para elegir la mejor combinación de fármacos en cada paciente. El escenario donde dichas guías suelen ser

más precisas es el de los pacientes que inician TAR por primera vez (*naïve*) y, aun así, nos ofrecen múltiples opciones como recomendables. En la práctica clínica es muy importante individualizar el tratamiento para que se adapte de la mejor manera posible a las características de cada persona y se consigan resultados óptimos.

A continuación se exponen las principales características que se deben tener en cuenta en la elección del TAR.

Eficacia terapéutica

El objetivo primario del TAR en todos los escenarios clínicos es la indetectabilidad de la carga viral (CV) plasmática del VIH (< 50 copias/ml)²⁻⁵. Éste es el parámetro que mejor refleja el buen control de la infección por el VIH, con la consiguiente recuperación inmunológica, la desaparición de los síntomas relacionados con esta infección y la protección adecuada frente a la mayoría de enfermedades oportunistas. En estudios recientes se demuestra que la supresión de la replicación viral puede incluso proteger frente a eventos o enfermedades que tradicionalmente no se han relacionado con la infección por el VIH, tales como la progresión de la hepatopatía crónica en pacientes coinfectados por virus hepatotrofos, neoplasias muy diversas o algunos eventos cardiovasculares⁶. Por este motivo, en la práctica clínica se valora ya el inicio más temprano del TAR en determinadas situaciones y, asimismo, se están realizando estudios con nuevos objetivos primarios (eventos cardiovasculares, neoplasias, etc.) para determinar el momento óptimo para iniciar el tratamiento.

Nos encontramos en la era de la medicina basada en pruebas científicas y para que un fármaco antirretroviral sea recomendable en la práctica clínica habitual es indispensable que haya demostrado su eficacia en ensayos clínicos bien diseñados. La eficacia de un fármaco depende en gran medida del escenario clínico en el que se administre. En los capítulos 2, 3 y 4 de la presente monografía se describen de forma extensa los estudios realizados en los que se analiza la eficacia de ATV en los diferentes escenarios clínicos⁷⁻⁹ y en los correspondientes apartados del presente capítulo se analiza su posible repercusión en la práctica clínica.

Tolerabilidad y efectos adversos

Uno de los principales inconvenientes de los primeros IP en los denominados tratamientos de gran actividad (TARGA) fue la presencia de efectos adversos, como diversas alteraciones digestivas (p. ej., ritonavir en dosis plenas), algunos efectos adversos específicos (p. ej., cólicos nefríticos por indinavir) o las alteraciones de la distribución de la grasa corporal asociadas con alteraciones metabólicas (p. ej. la «crixipanza»). Con el tiempo se ha conocido mejor la implicación de las diferentes familias en la toxicidad del TARGA y, con la aparición de nuevos fármacos, la tolerabilidad de los tratamientos ha mejorado notablemente. A pesar de ello, no hay ningún fármaco que sea absolutamente inocuo.

Algunos de los efectos adversos de los fármacos se consideran de familia, asociándose con una incidencia variable a la mayoría de los integrantes del grupo, y otros son específicos de fármaco. La toxicidad clínica más característica de familia de los IP es la intolerancia gastrointestinal. En los pacientes que toman IP, los efectos adversos más frecuentes y que con mayor frecuencia obligan a sus-

penden el tratamiento son las alteraciones digestivas (diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, etc.). En un buen número de casos, esta intolerancia digestiva u otras manifestaciones clínicas no tienen una magnitud suficiente para obligar a interrumpir el tratamiento y el paciente se habituaba a vivir con ellas, aunque a la larga pueden repercutir negativamente en la adhesión y la calidad de vida.

Los datos recientes de la cohorte suiza muestran que la intolerancia es la causa más frecuente de cambio de los antirretrovirales durante el primer año de tratamiento (fig. 1), con diferencias muy sustanciales entre los diferentes IP o ITINAN en la probabilidad de interrumpir el fármaco por cualquier causa que oscilan entre el 16% para ATV y el 43% para nevirapina (fig. 2)¹⁰. En el capítulo 7 de la presente monografía se revisan extensamente los efectos adversos de ATV y se destacan la seguridad y su excelente tolerabilidad gastrointestinal¹¹.

La familia de los IP también se relaciona con efectos adversos de laboratorio que a la larga pueden tener consecuencias clínicas muy graves. Las más características son las alteraciones metabólicas y, especialmente, las lipídicas. El riesgo cardiovascular constituye en la actualidad una prioridad en el tratamiento de la infección por el VIH y la mayoría de guías terapéuticas incluye un apartado sobre el perfil lipídico de los antirretrovirales. El TAR con IP se asocia con aumentos variables de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos, más acusados cuanto más elevada sea la dosis de ritonavir. En la figura 3 se muestra el perfil metabólico de los antirretrovirales según las recomendaciones de GESIDA/PNS². En el capítulo 6 de la presente monografía se revisa extensamente el perfil lipídico de ATV, que muestra unas características muy diferentes a las de los otros IP¹². Su perfil metabólico es muy favorable, sin que se asocie con

alteraciones significativas de las concentraciones plasmáticas de los lípidos ni con resistencia a la insulina.

Un efecto adverso característico de ATV es el aumento de la bilirrubina indirecta o no conjugada por inhibición de la UDP-glucuroniltransferasa, que no tiene ningún significado patológico y suele ser leve, pero que en algunos casos puede ser incómodo para el paciente desde el punto de vista cosmético. Esta alteración analítica aparece en aproximadamente un tercio de los pacientes, un 7% presenta ictericia y en menos del 1% se tiene que retirar el tratamiento por este motivo¹³.

Simplificación

Un segundo inconveniente importante de los primeros TARGA fue su compleja posología, pues suponía la administración de hasta 15-20 pastillas al día repartidas en varias tomas y con diferentes requerimientos dietéticos. Esta gran complejidad, la frecuente aparición de efectos adversos y el requerimiento de un tratamiento indefinido resultaron obstáculos insalvables en muchos pacientes para el cumplimiento correcto del tratamiento¹⁴. Simplificar el TAR ha sido un objetivo esencial para conseguir una adhesión óptima que asegure una buena eficacia a largo plazo. Además, facilita que el TAR pueda adaptarse al estilo de vida del sujeto, lo que mejora su calidad de vida¹⁵.

Todos los IP que se utilizan actualmente han mejorado mucho su posología con respecto a los iniciales. En la figura 4 se muestra la presentación farmacéutica y la dosificación estándar de los actuales IP potenciados. ATV es el único IP diseñado y comercializado para ser administrado una vez al día y es el que requiere un menor número de pastillas y una menor dosis de ritonavir. La próxima disponibilidad de cápsulas de 300 mg reducirá aún más el número de pastillas (una de ATV y una de ritonavir).

Perfil de resistencias y rescatabilidad

Un aspecto positivo importante de los IP/r es su elevada barrera genética frente a la aparición de resistencia genotípica o fenotípica. En diversos ensayos clínicos se ha observado que, en los pacientes *naïve* que inician tratamiento con cualquiera de los IP/r actualmente recomendados y

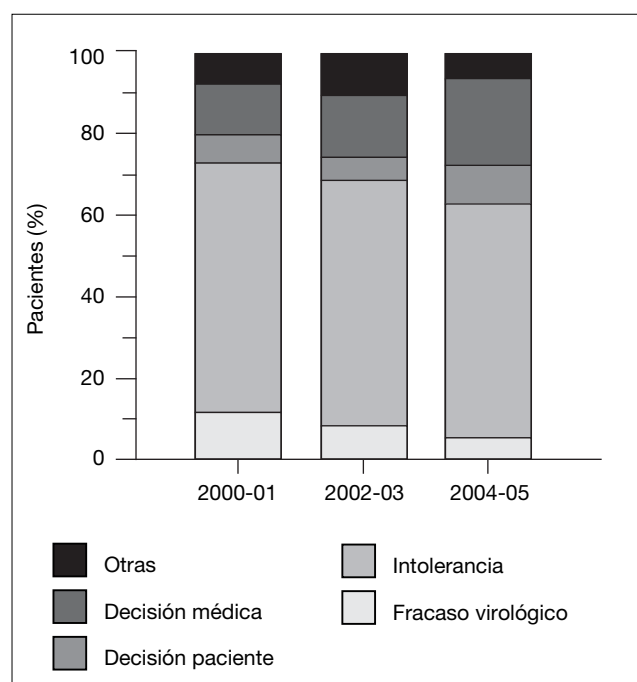


Figura 1. Causas del cambio de tratamiento durante el primer año de TAR en la Cohorte Suiza¹⁰.

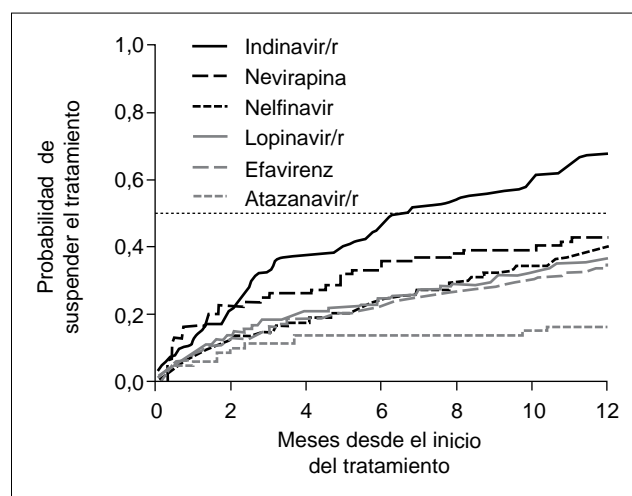


Figura 2. Probabilidad de cambiar el inhibidor de la proteasa o el no análogo de nucleósidos durante el primer año de TAR en la Cohorte Suiza¹⁰.

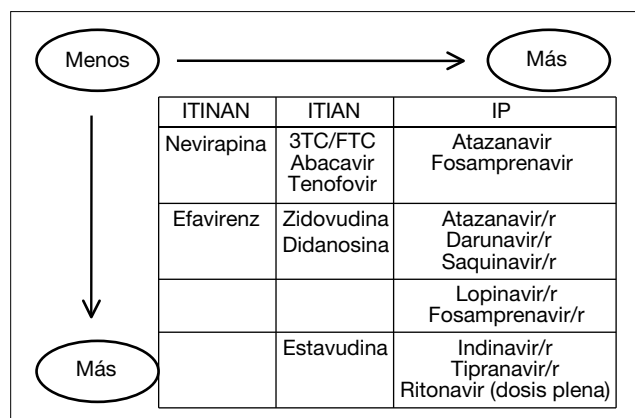


Figura 3. Impacto metabólico del tratamiento antirretroviral por familias y fármacos (Guías GESIDA/PNS²).

presentan fracaso virológico, el VIH no desarrolla mutaciones de resistencia en la proteasa¹⁶⁻¹⁸. En la práctica clínica sí pueden aparecer ocasionalmente mutaciones de resistencia en la proteasa, pero la incidencia es muy inferior cuando fracasa un tratamiento con IP/r que cuando fracasan los ITINAN o los IP no potenciados, con independencia del grado de adhesión¹⁹. Desde el punto de vista de la resistencia del virus, la rescatabilidad de los pacientes en los que fracasa un primer TAR es superior en los que recibían IP/r que en los que recibían ITINAN, sin diferencias significativas entre los diferentes IP/r.

Si ya hay mutaciones de resistencia en la proteasa por fracasos virológicos previos, sobre todo por fracasos con los IP no potenciados que se utilizaban hace unos años, cuando se produce un nuevo fracaso virológico con un IP/r sí suelen acumularse nuevas mutaciones de resistencia. En este escenario no parece haber diferencias notables entre los IP/r que suelen llamarse de segunda generación (ATV/r, lopinavir/r [LPV/r], fosamprenavir/r [FPV/r] o saquinavir/r [SQV/r])²⁰⁻²². En un estudio reciente se ha observado que cuando hay mutaciones primarias basales en la proteasa darunavir/r [DRV/r], IP de tercera generación que tiene una barrera genética muy elevada, es mejor que LPV/r tanto en cuanto a la eficacia virológica, como en la protección de los genes de la proteasa y de la transcriptasa inversa frente a la aparición de nuevas mutaciones cuando se produce un fracaso virológico²³.

Durabilidad

La potencia de todas las combinaciones de antirretrovirales actualmente recomendadas es suficiente para que la eficacia se mantenga de forma indefinida. La durabilidad de la eficacia del TAR dependerá sobre todo de que las concentraciones de los fármacos en el lugar de acción sean siempre adecuadas. El mal cumplimiento con el tratamiento es la causa principal de que haya períodos variables con concentraciones infraterapéuticas de los antirretrovirales y del fracaso virológico. Se ha observado que la adhesión disminuye con el tiempo y es importante que en las visitas médicas periódicas se incida en la necesidad de tomar correctamente el tratamiento, incluso en los pacientes asintomáticos con carga viral indetectable. La adhesión terapéutica es un fenómeno multifactorial en el que

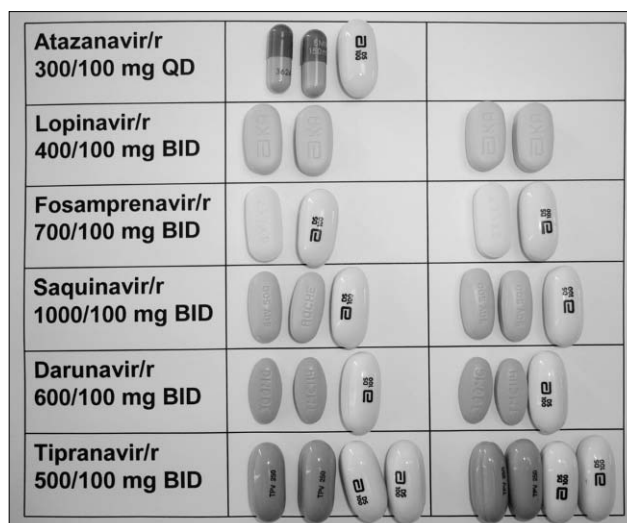


Figura 4. Presentación farmacéutica de los inhibidores de la proteasa potenciados (dosis estándar recomendada en la ficha técnica).

están implicados aspectos relacionados con el individuo y su entorno, y también con el tratamiento. Entre los aspectos relacionados con el tratamiento, la tolerabilidad y la simplicidad son esenciales para mantener una adecuada adhesión a largo plazo.

En casos de olvidos puntuales de la toma de la medicación puede tener una cierta importancia teórica el llamado «efecto perdón», es decir, el período durante el cual todavía se mantienen concentraciones terapéuticas de los antirretrovirales tras el olvido, lo que depende de la semivida de eliminación de cada fármaco. En los períodos en los que las concentraciones de los antirretrovirales son infraterapéuticas serán importantes el tiempo durante el cual se produce la presión farmacológica sobre el virus y, sobre todo, la barrera genética de éste para que se desarrollen mutaciones de resistencia, con el consiguiente fallo virológico.

Incluso en pacientes con un cumplimiento perfecto del tratamiento puede haber períodos más o menos prolongados en los cuales las concentraciones de los antirretrovirales pueden ser infraterapéuticas. En este sentido, pueden ser muy importantes las interacciones medicamentosas. La cantidad de interacciones posibles en pacientes que toman IP es enorme y es importante que en los controles periódicos se tenga en cuenta este aspecto. Incluso la frecuente ingesta de plantas medicinales puede ser una fuente de interacciones con los IP²⁴. Las interacciones de ATV/r no son muy diferentes de las de los otros IP/r, salvo por algunas peculiaridades^{25,26}.

Con efavirenz y LPV/r hay algunos datos de durabilidad a los 5-7 años de tratamiento^{27,28}. ATV es un fármaco más nuevo y todavía no hay datos de eficacia a tan largo plazo, pero por su buena tolerabilidad, con menos alteraciones digestivas y mejor perfil lipídico que otros IP/r, su simplicidad, con una mayor comodidad de administración que otros IP/r, su barrera genética elevada, similar a la de los otros IP/r de segunda generación y su semivida prolongada, hasta la fecha el único IP/r diseñado para administración diaria, cabe pensar que su durabilidad será excelente.

Un factor importante que se debe tener en cuenta para asegurar la eficacia a largo plazo del tratamiento con ATV en su absorción dependiente del pH gástrico dependiente, de manera que el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones y, en menor medida, los antagonistas de los receptores H_2 y otros antiácidos disminuyen la absorción de ATV, aspecto que se revisa en el capítulo 2 de la presente monografía²⁵. El uso de fármacos que aumentan el pH gástrico es muy frecuente y, a menudo, el paciente no tiene conciencia de estar tomando un medicamento que puede alterar la absorción de ATV. Es preciso informar al paciente cuando inicia el tratamiento con ATV y darle las instrucciones oportunas en caso de necesitar estos fármacos.

Papel de atazanavir en el tratamiento de inicio (pacientes *naïve*)

La elección del tratamiento en los pacientes *naïve* es una decisión muy importante, tanto para el médico como para el paciente. Tras asumir la propia infección por el VIH, uno de los principales retos para el paciente es el inicio de un tratamiento que *a priori* deberá tomar durante toda su vida y que se afronta a la vez con ilusión y con temor. Con la ilusión de iniciar el tratamiento que le permitirá controlar una enfermedad potencialmente mortal, convirtiéndola en una infección crónica asintomática, y con el temor de presentar una serie de efectos adversos secundarios al tratamiento, de tener que adaptarse a unos horarios concretos de toma de la medicación y a una posible pérdida de eficacia a largo plazo, referidos por otras personas con la infección por el VIH. El TAR elegido deberá reafirmar la ilusión del paciente y, a la vez, hacerle olvidar sus temores, para lo cual es fundamental individualizar el tratamiento en función de las características del paciente, adecuándolo al estilo de vida, trabajo, horarios, comorbilidades, medicaciones concomitantes, etc.

En los países desarrollados disponemos en la actualidad de 24 fármacos ARV, pertenecientes a 6 familias, para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH, y el TAR estándar consiste en la combinación de 3 de ellos. En los pacientes que inician tratamiento por primera vez (*naïve*), el virus suele ser sensible a todos los ARV y las posibilidades terapéuticas son muy amplias. Sin embargo, en este escenario clínico disponemos de abundante información científica que ha permitido elaborar unas recomendaciones terapéuticas bastante sólidas, con unos pocos regímenes recomendables consistentes en la combinación de 2 ITIAN y un tercer fármaco, que puede ser efavirenz o un IP/r²⁻⁵.

En cuanto al tercer fármaco, la primera decisión consiste en elegir un ITINAN, habitualmente efavirenz, o un IP/r, con diferentes opciones. Hay pocos ensayos clínicos aleatorizados en los que se compare efavirenz con uno de los IP/r actualmente recomendado como tratamiento de inicio. Efavirenz demostró ser más eficaz que nelfinavir²⁹, indinavir³⁰ y que las antiguas formulaciones de SQV/r³¹ y amprenavir/r³². En el estudio BMS-AI424-034³³ se compararon ATV no potenciado (n = 404) y efavirenz (n = 401) asociados con zidovudina/lamivudina (AZT/3TC). A las 48 semanas de tratamiento, la eficacia fue similar en ambos grupos: el 70 y el 64% de pacientes presentaron una CV < 400

copias/ml (ITT) (diferencia del 5,2%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -1,2 a +11,7%). El incremento de CD4, el perfil lipídico y la resistencia insulínica fueron muy buenos en ambos grupos, incluso más favorable con ATV. En este estudio, la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml resultó anormalmente baja y no es valorable debido a un problema metodológico, pues se utilizaron tubos PPT para las muestras de sangre. En muestras pareadas recogidas con estos tubos y los tubos estándar (EDTA) se ha observado que en muchos casos con estos tubos se detectan cargas virales habitualmente no muy elevadas (entre 50 y 400-500 copias/ml), mientras que con los tubos estándar la CV es indetectable (< 50 copias/ml). A pesar de que estos inconvenientes metodológicos dificultan la interpretación global del estudio, en ambos grupos se utilizaron los mismos tubos PPT, por tanto, ATV es el único IP o IP/r que ha demostrado equivalencia con efavirenz en pacientes *naïve* en un gran estudio aleatorizado. En el estudio ACTG 5142³⁴ se compararon 3 tratamientos: efavirenz con 2 ITIAN (n = 250), LPV/r (3 cápsulas/12h) con 2 ITIAN (n = 253) y efavirenz con LVP/r (4 cápsulas/12 h por la interacción farmacocinética) (n = 250). La eficacia terapéutica resultó significativamente superior en el grupo de efavirenz y 2 ITIAN que en el de LPV/r y 2 ITIAN (fig. 5). El fallo virológico propiamente dicho fue mayor con LPV/r que con efavirenz, pero en los fracasos con efavirenz a menudo se detectaron mutaciones de resistencia a ITINAN, mientras que en los fracasos con LPV/r no se desarrollaron mutaciones primarias de resistencia a los IP.

Aunque la mayoría de guías terapéuticas que se van elaborando regularmente consideran recomendable tanto efavirenz como un IP/r para el inicio del TAR, en la práctica clínica suele considerarse que el estándar de referencia en los pacientes sin ningún condicionante particular es efavirenz, reforzado recientemente con la disponibilidad de la combinación de tenofovir, emtricitabina y efavirenz en un mismo comprimido, que permite administrar todo el TAR en una sola pastilla diaria. Sin embargo, un buen número de pacientes inicia tratamiento con un IP/r. Los motivos más habituales son los siguientes: *a)* sospecha de mal cumplimiento del TAR por las características personales o sociales del paciente, iniciándose con un IP/r para evitar el desarrollo de resistencia a varias familias de antirretrovirales en caso de fallo virológico; *b)* alteraciones psiquiátricas no controladas o graves en las que no se considere recomendable la administración de efavirenz; *c)* pacientes en los que la repercusión de las alteraciones del sistema nervioso central secundarias a efavirenz podrían ser especialmente relevantes por determinadas características individuales (altas dosis de metadona, situación laboral, etc.); *d)* mujeres embarazadas o que planean ser madres en un futuro próximo; *e)* interacciones farmacocinéticas que desaconsejen el tratamiento con ITINAN, aunque habitualmente son más relevantes las interacciones de los IP/r; *f)* mutaciones primarias de resistencia a los ITINAN, presentes en el 2-6% de pacientes; *g)* infección por el VIH-2, intrínsecamente resistente a los ITINAN; *h)* posiblemente por tradición, algunos médicos todavía prefieren utilizar IP/r en pacientes con inmunodepresión grave, a pesar de las pruebas científicas clínicas a favor de efavirenz, e *i)* la administración del IP/r puede obedecer también a la suma de varias causas que por sí solas no evitarían la elección de efavirenz.

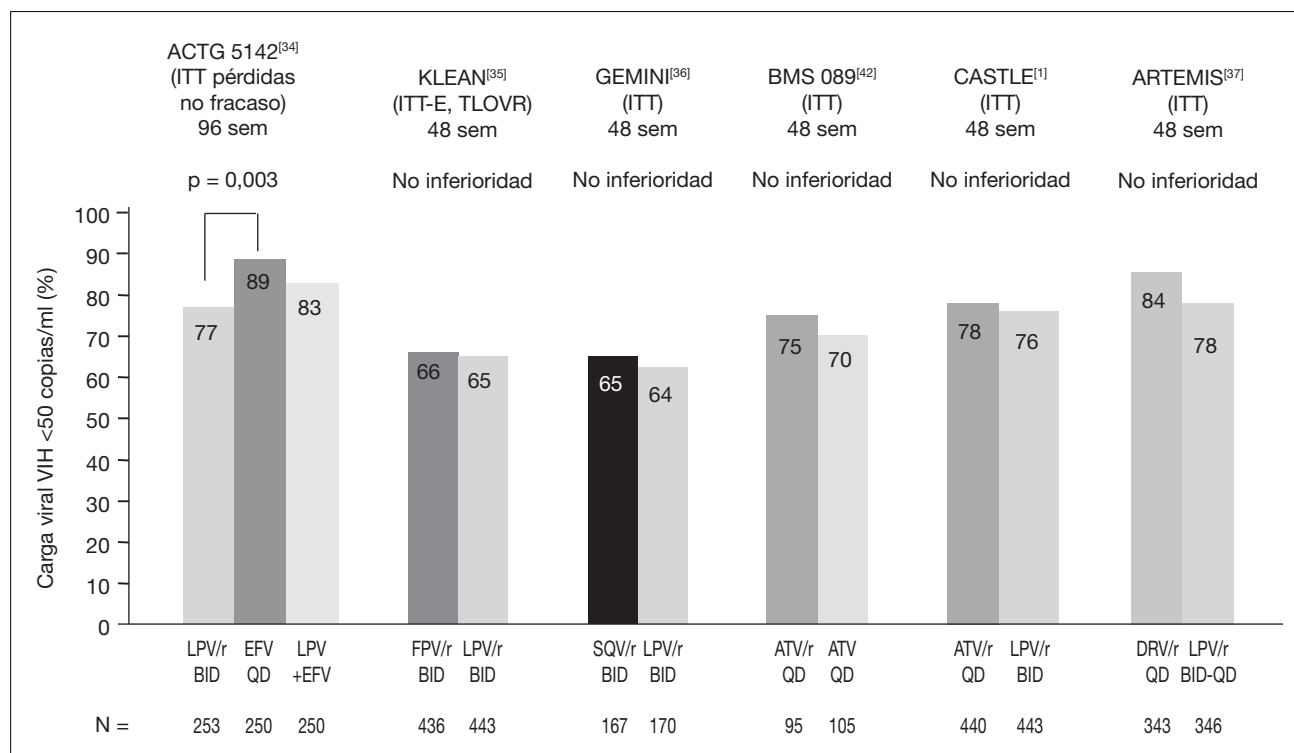


Figura 5. Eficacia terapéutica en los ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes *naïve*.

El siguiente paso tras la elección de un IP/r como tratamiento inicial es decidir cuál de ellos se administrará. Los IP/r recomendados como tratamiento inicial en las diferentes guías son los siguientes, por orden alfabético: ATV/r^{4,5}, FPV/r²⁻⁵, LPV/r²⁻⁵ y SQV/r^{2,3,5}. La eficacia terapéutica de estos IP/r en pacientes *naïve* es similar (fig. 5), y en estudios aleatorizados se ha demostrado la no inferioridad de FPV/r³⁵, SQV/r³⁶, DRV/r³⁷ y ATV/r¹ con respecto a LPV/r. La indicación de ATV/r para el tratamiento inicial no había sido aprobada por las autoridades sanitaria europeas (EMEA) al editar las guías españolas y europeas, por lo que no figura como fármaco recomendable. Sin duda alguna, la aprobación de la EMEA y los resultados del estudio CASTLE¹, en el que se ha demostrado la no inferioridad de ATV/r respecto a LPV/r, con mejor perfil lipídico y tolerabilidad digestiva de ATV/r, ATV/r figurará como tal en la próxima actualización de dichas guías.

Dado que la eficacia es similar con todos los IP recomendables para iniciar el TAR y que prácticamente con ninguno de ellos aparecen resistencias a los IP en los fallos virológicos, la elección se basará sobre todo en otras características. La figura 6, adaptada de las Guías de la British HIV Association (BHIVA)³⁸, muestra las principales características de los diferentes IP/r aprobados por las autoridades sanitarias para tratamiento inicial. ATV/r es, probablemente, el que presenta unas características más favorables para ser elegido como IP/r en pacientes *naïve*. Su tolerabilidad digestiva es considerablemente mejor que la de LPV/r y FPV/r¹¹. La única alteración de laboratorio destacable es un aumento de la bilirrubina indirecta que no suele alcanzar concentraciones suficientes para producir ictericia. Otra característica importante de ATV es su excelente perfil lipídico, que le proporciona ventajas en cuan-

to a riesgo cardiovascular con respecto a otros IP/r, aspecto cada vez más importante en una población que va envejeciendo y que suele presentar otros factores de riesgo, además de la propia infección por el VIH¹². Asimismo, la administración de ATV es más simple y cómoda en cuanto al número de pastillas y de tomas al día que la de los otros IP/r (fig. 4). Todos los IP/r, salvo LPV/r, requieren que ritonavir se almacene en la nevera, y esto puede suponer una incomodidad para algunos pacientes.

Una ventaja adicional para la utilización de ATV en la práctica clínica en pacientes *naïve* es que su eficacia y seguridad se ha demostrado con prácticamente todas las combinaciones de ITIAN, a diferencia de lo que sucede con algunos IP/r. Así, se ha asociado a tenofovir/emtricitabina^{1,39,40}, abacavir/lamivudina⁴¹, zidovudina/lamivudina³³, estavudina/lamivudina^{42,43} y estavudina/didanosina⁴⁴.

Un aspecto que cabe considerar es la posibilidad de utilizar ATV no potenciado en determinados pacientes. A diferencia de la FDA, la EMEA únicamente ha aprobado la administración de ATV/r. Como se revisa en el capítulo 2 de la presente monografía⁷, los datos disponibles en la literatura científica indican que la eficacia terapéutica es elevada tanto con ATV/r (300/100 mg) como con ATV no potenciado (400 mg). En el estudio BMS-AI424-089⁴² no se demostraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia terapéutica entre ATV/r y ATV (fig. 5). Sin embargo, se observó una tendencia a presentar más fallos virológicos con ATV no potenciado (el 3 frente al 10%). En los fallos virológicos, ninguno de los pacientes tratados con ATV/r desarrolló mutaciones mayores a los IP, mientras que 3 de los pacientes tratados con ATV desarrollaron la mutación I50I/L. Esta mutación característica de ATV disminuye la sensibilidad de este IP, pero no da lugar a resis-

naïve	ARV/r 300/100 QD	FPV/r 700/100 BID	LPV/r 400/100 BID	SQV/r 1000/100 BID
Eficacia	++++	++++	++++	++++
Simplicidad	++++	+++	+++	++
Tolerabilidad	+++	++	++	+++
Perfil lipídico	+++	+	+	++
Resistencias	++++	++++	++++	++++

Figura 6. Comparación de las principales características de los inhibidores de la proteasa potenciados administrados a dosis estándar en pacientes *naïve*. Más cruces indican característica más favorable. Adaptada de las Guías BHIVA^[38].

tencia cruzada con los otros sino que, por el contrario, produce hipersensibilidad y la capacidad replicativa del virus *in vitro* está reducida un 58-70% respecto al virus silvestre⁴⁵⁻⁴⁷. También se observó una mayor tendencia a desarrollar la mutación M184V con ATV no potenciado (el 1 frente al 7% de los que iniciaron tratamiento). Es, pues, recomendable que para el inicio de tratamiento con ATV se utilice el fármaco potenciado.

Fruto de sus excelentes cualidades, ATV ha alcanzado unas considerables cuotas de mercado entre los IP. En Estados Unidos se aprobó para el tratamiento inicial hace 5 años y las ventas aumentaron con rapidez; en la actualidad es el IP más prescrito y se administra tanto potenciado como no potenciado. En Europa, esta indicación se ha aprobado recientemente (2008), pero desde el año 2004 estaba comercializado con la indicación en pacientes pretratados. La práctica clínica se adelantó a las autoridades sanitarias y en varios estudios de cohortes se observa que un buen número de pacientes *naïve* inició tratamiento con ATV antes de la aprobación de esta indicación por la EMEA. En la cohorte Suiza, por ejemplo, se han revisado recientemente los tratamientos administrados durante los años 2000-2001, 2002-2003 y 2004-2005, y en este último período, en el 8% de pacientes que iniciaron TAR, el tercer fármaco (ITINAN o IP) fue ATV/r. En este estudio, demostrativo de la práctica clínica habitual, ATV fue el fármaco que menos se cambió durante el primer año de tratamiento (fig. 2)¹⁰.

Papel de atazanavir en el cambio de tratamiento antirretroviral en pacientes con supresión virológica (simplificación, toxicidad, etc.)

El objetivo del TAR en todos los pacientes con infección por el VIH es conseguir la supresión virológica (CV < 50 copias/ml) y, en los países desarrollados, la mayoría de pacientes controlados en los diferentes centros se encuentra en esta situación. Una vez conseguido este objetivo, es importante mantenerlo a muy largo plazo y, asimismo, intentar que la calidad de vida del paciente sea lo mejor po-

sible. Para ello, en la práctica clínica a menudo se plantea la necesidad de cambiar el tratamiento por diversos motivos. Así, puede buscarse una mayor comodidad para el paciente mediante la disminución, por ejemplo, del número de comprimidos o de tomas al día o la eliminación de las restricciones dietéticas (simplificación)¹⁵. También podemos plantearnos un cambio de tratamiento para prevenir, reducir o revertir una serie de efectos adversos de intensidad leve o moderada que el paciente tolera debido a la eficacia del TAR, pero que sin duda pueden disminuir la calidad de vida y, a la larga, el correcto cumplimiento. Entre ellos destacan ciertas toxicidades asociadas con algunos IP/r, en especial, las alteraciones digestivas (diarrea) y lipídicas, así como otras toxicidades asociadas con otros fármacos, como las alteraciones del sistema nervioso central asociadas con efavirenz.

Hace unos años, cuando los tratamientos era muy complejos, con un gran número de pastillas en varias tomas al día, tuvo mucho éxito la estrategia de sustituir el IP por un ITINAN, o incluso por abacavir^{15,48}. En la actualidad, los tratamientos iniciales ya son relativamente simples y la mayoría de pacientes que recibían tratamientos complejos ya los han simplificado, de manera que los cambios de tratamiento en pacientes con CV indetectables suelen plantearse por las citadas toxicidades de bajo grado, aunque sigue siendo importante que los nuevos tratamientos sean lo más simples posible. La estrategia de simplificación o cambio por toxicidad de un IP/r por un ITINAN puede seguir siendo útil en algunos casos, en particular con la disponibilidad de la combinación de tenofovir/FTC/efavirenz (Atripla®) en un solo comprimido. Sin embargo, en muchos de los pacientes tratados con regímenes basados en IP/r, éste no puede cambiarse por un ITINAN por resistencia, toxicidad o interacciones.

La aparición de ATV permitió explorar una nueva estrategia de simplificación o cambio por toxicidad, mediante la sustitución de un IP por otro IP (ATV) y la construcción de un régimen con menos comprimidos, administrados una vez al día y con mejor tolerabilidad. En el capítulo 3 de la presente monografía se revisan los estudios realizados en este escenario clínico⁸. En el estudio SWAN (BMS-AI424-097)⁴⁹ se incluyó a 419 pacientes con CV indetectable, en una primera o segunda línea de tratamiento que incluía un IP, potenciado o no, que no habían fracasado previamente a IP, aleatorizándose a continuar con el mismo tratamiento o a cambiar el IP por ATV 400 mg día (91%) o ATV/r 300/100 mg en los pacientes que tomaban tenofovir (9%). Tras 48 semanas se demostró no inferioridad de ATV y el porcentaje de pacientes con fallo virológico fue inferior en el grupo de ATV que en el de continuación del IP previo (ITT: 7 frente a 16%; p = 0,004), con una mejoría significativa del perfil lipídico y las alteraciones gastrointestinales en el grupo de simplificación. En el estudio ATAZIP⁵⁰, el diseño fue similar al SWAN, pero en todos los casos el IP previo era LPV/r y el 30% de pacientes presentaba con anterioridad una o varias mutaciones de resistencia a los IP. Se aleatorizó a 248 pacientes a continuar con LPV/r o sustituirlo por ATV/r (300/100 mg) y, a las 96 semanas, presentaron fracaso terapéutico el 30% de pacientes que continuaron con LPV/r (fallo virológico del 9%) y el 25% de los que cambiaron a ATV/r (8% fallo virológico), con mejoría significativa del perfil lipídico en los pacientes que simplificaron el TAR. En el estudio SLOAT⁵¹

también se confirma la eficacia y la seguridad de ATV o ATV/r al simplificar una pauta con LPV/r.

En la práctica clínica, ATV es un fármaco óptimo para sustituir a otros fármacos en estrategias de simplificación o cambios por toxicidad debido a su excelente tolerabilidad y a la comodidad de administración. En estudios aleatorizados se ha demostrado que en pacientes con CV indetectable, la sustitución de LPV/r u otro IP por ATV o ATV/r permite mantener la eficacia del tratamiento y mejorar algunos aspectos de tolerabilidad y comodidad. La EMEA únicamente ha aprobado la utilización de ATV/r en cualquier escenario clínico; sin embargo, en cambios de tratamiento en pacientes con supresión virológica parece razonable que puedan hacerse algunas excepciones y utilizar ATV no potenciado. Cuando se administra ATV no potenciado, las características favorables de ATV son todavía más evidentes, con mejor tolerabilidad digestiva y mejor perfil lipídico. No obstante, en los pacientes en los que se ha demostrado en genotipos previos que hay alguna mutación de resistencia a los IP o se sospecha por fallos anteriores a regímenes con IP, es recomendable utilizar siempre ATV/r⁵⁰. En el resto de pacientes puede plantearse utilizar ATV no potenciado si se considera importante evitar la administración de ritonavir, pues se ha demostrado su eficacia⁴⁹ y, además, en caso de fallo virológico, la mutación que puede seleccionarse (I50L) no confiere resistencia cruzada con los otros IP⁴⁵⁻⁴⁷. En caso de dudas puede ser útil la determinación de la concentración plasmática de ATV. En un estudio reciente, ATV/r (300/100 mg) se sustituyó por ATV (400 mg/día) en 56 pacientes con supresión virológica y a los 6 meses sólo uno presentó fallo terapéutico. Basalmente, el 52% de pacientes presentaba hiperbilirrubinemia de grado 3-4, cifra que disminuyó al 12% después del cambio⁵². Las concentraciones de ATV se redujeron, pero únicamente en 4 de los pacientes tratados con tenofovir eran inferiores al intervalo terapéutico. En otro estudio de cohortes en el que se analizaron la eficacia y la seguridad de los regímenes que incluían tenofovir y ATV o ATV/r y se observó que en el subgrupo de simplificación/cambio por toxicidad únicamente fracasó uno de los 89 pacientes que recibieron ATV/r y ninguno de los 38 que recibieron ATV⁵³. A pesar de que en la práctica clínica se haya utilizado ATV y ATV/r asociados con tenofovir, y aunque todavía hay algunas dudas sobre la interacción entre tenofovir y ATV, con descenso de las concentraciones de ATV, parece prudente utilizar ATV/r si se coadministra con tenofovir, a menos que el control de las concentraciones plasmáticas de ATV permita lo contrario²⁵.

En algunos pacientes con supresión virológica con un régimen basado en ITINAN es preciso suspender este fármaco por diferentes motivos (toxicidad, interacciones). No hay estudios que demuestren la eficacia de diferentes fármacos en este escenario clínico, pero por la eficacia demostrada en la simplificación o sustitución por toxicidad de regímenes con IP o IP/r y por su tolerabilidad y simplicidad, ATV o ATV/r es un fármaco óptimo para sustituir al ITINAN (efavirenz o nevirapina).

En los últimos años se ha explorado una nueva estrategia de simplificación consistente en la monoterapia con un IP/r. El fármaco con más datos disponibles con esta estrategia es LPV/r, pero también se ha realizado un estudio piloto con ATV/r (ACTG 5201)⁵⁴ en el que se incluyó a 34

pacientes sin fracasos previos a IP y con CV indetectable. A las 24 semanas de la interrupción de los ITIAN (monoterapia con ATV/r 300/100 mg) 3 pacientes presentaron fracaso virológico, 2 de ellos con sospecha de mala adhesión por bajas concentraciones plasmáticas de ATV, sin que en ninguno de los 3 se seleccionaran mutaciones de resistencia en la proteasa. En poco tiempo dispondremos de resultados de otros estudios de monoterapia con ATV/r con más pacientes y más tiempo de seguimiento (estudio OREY). Por el momento, creemos que esta estrategia de monoterapia debe limitarse a los ensayos clínicos y sólo excepcionalmente se aplicará en la práctica clínica.

La aceptación de las estrategias de cambio de tratamiento en pacientes con CV indetectable varía de forma considerable entre los diferentes países. En un extremo estaría Estados Unidos, muy poco propenso a los cambios, y en el otro España, donde muchos pacientes han simplificado el tratamiento y donde se han realizado la mayoría de los estudios de simplificación comentados⁴⁸⁻⁵². Desde su comercialización el año 2004, ATV ha alcanzado unas elevadas cuotas de mercado en los países desarrollados, y en España supone el 31% de los IP (fuente IMS), además de ser el IP más prescrito en algunos grandes hospitales (fig. 7)⁵⁵. Estas elevadas cuotas de mercado dependen en buena parte en nuestro país de las simplificaciones/cambio por toxicidad del tratamiento, pues la EMEA no ha aprobado hasta este año 2008 la indicación de tratamiento en pacientes *naïve*.

Papel de atazanavir en el tratamiento de rescate

El TAR de los pacientes que presentan un fallo virológico debe individualizarse cuidadosamente en función de sus características individuales, las posibles causas que originaron el fallo terapéutico y las mutaciones de resistencia que ha seleccionado el VIH. El objetivo del tratamiento sigue siendo conseguir una CV indetectable (< 50 copias/ml) y el tratamiento estándar consiste en la combinación de al menos 3 fármacos con actividad plena, entre los cuales prácticamente siempre se encuentra un IP/r.

La composición de este tratamiento varía enormemente en función de los fracasos terapéuticos anteriores y de las mutaciones de resistencia acumuladas. En los pacientes que han presentado múltiples fallos virológicos, el virus suele ser altamente resistente a las 3 familias iniciales de ARV y las posibilidades terapéuticas son muy limitadas. La disponibilidad de nuevos IP/r (darunavir [DRV] y tipranavir), de nuevos ITINAN (etavirina) y de nuevos fármacos de nuevas familias (raltegravir, maraviroc, enfuvirtida) a lo largo de los últimos años ha mejorado de manera espectacular el pronóstico de estos pacientes, sin que los anteriores IP/r (ATV, FPV, LPV, SQV), ITIAN ni ITINAN desempeñen prácticamente ningún papel.

En las primeras líneas de tratamiento de rescate, es decir, en los pacientes que han presentado uno o unos pocos fracasos terapéuticos, incluidos regímenes basados en ITINAN y/o IP, con escasa o moderada resistencia del VIH a los ARV, el tratamiento se basa generalmente en la combinación de al menos 2 ITIAN activos y un IP/r². Los IP/r que pueden desempeñar algún papel en estos tratamien-

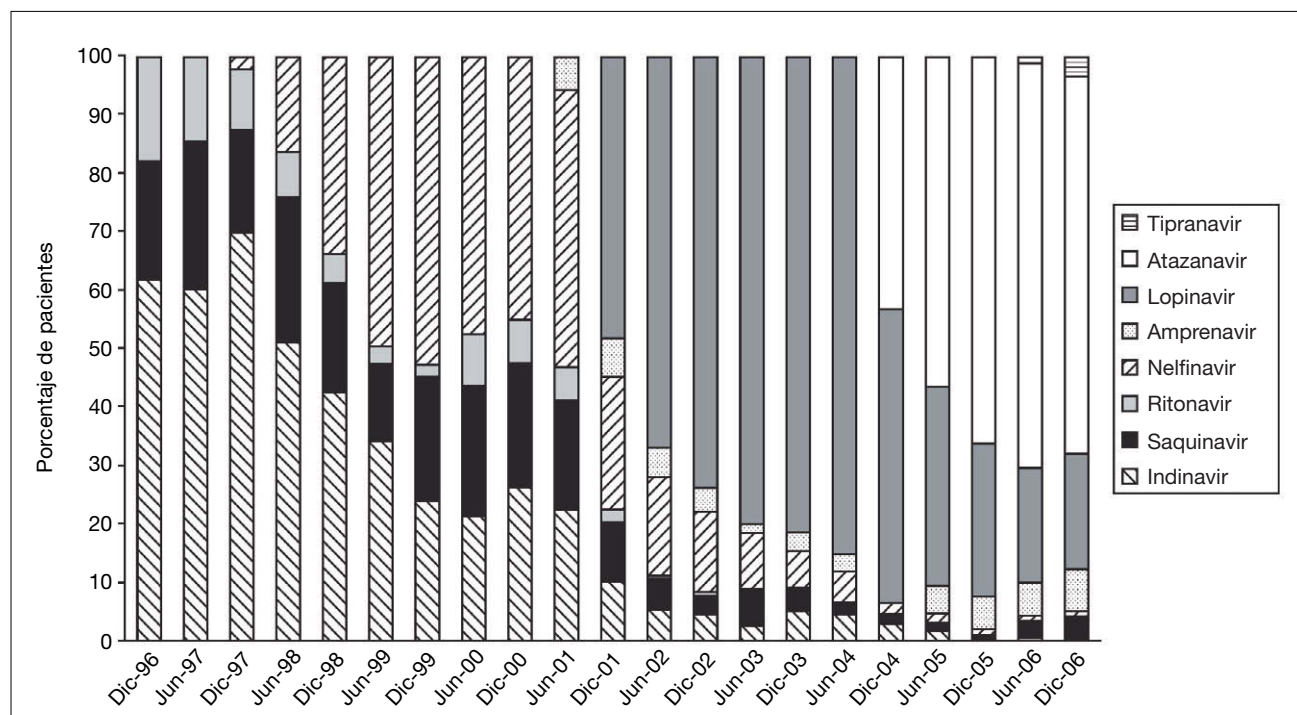


Figura 7. Prescripción relativa de los diferentes inhibidores de la proteasa desde el inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad en el Hospital Carlos III de Madrid⁵⁵.

tos de rescate no avanzado son los siguientes, por orden alfabético: ATV/r, DRV/r, FPV/r, LPV/r y SQV/r. En este escenario se han realizado pocos estudios aleatorizados que nos permitan definir cuál es el IP/r de elección. Hasta hace pocos años, el IP/r estándar era LPV/r. En el estudio CONTEXT no se observaron diferencias significativas entre FPV/r y LPV/r, pero FPV/r no consiguió demostrar la no inferioridad con respecto a LPV/r⁵⁶. En el estudio MaxCmin2, SQV/r en su antigua formulación resultó menos eficaz que LPV/r⁵⁷. En el estudio TITAN, DRV/r demostró superioridad con respecto a LPV/r²³. La mayor eficacia de DRV/r se observó cuando el genotipo basal del VIH mostraba mutaciones primarias a los IP, mientras que la eficacia de ambos IP/r resultó similar cuando no había ninguna mutación primaria a los IP.

En el capítulo 4 de la presente monografía se revisa extensamente la experiencia clínica con ATV/r en tratamientos de rescate⁹. El estudio más importante es el BMS-AI424-045⁵⁸, en el que se comparó ATV/r 300/100 mg una vez al día con LPV/r 400/100 mg 2 veces al día asociados con tenofovir y un segundo ITIAN en 358 pacientes pretratados en los que habían fracasado al menos a 2 TARGA, incluidas las 3 familias de ARV. En el 33 y el 38% de casos había 4 o más mutaciones primarias basales a IP, con una mediana de 2 en ambos grupos. La eficacia a las 96 semanas de tratamiento resultó similar con ambos tratamientos, con CV < 400 copias/ml (ITT-TLOVR) en el 44 y el 46% de los pacientes, demostrándose no inferioridad de ATV/r respecto a LPV/r. El perfil lipídico fue claramente favorable a ATV/r. En este estudio de rescate no avanzado, pero ya con un número considerable de mutaciones basales a IP, ATV/r resultó tan eficaz como LPV/r⁵⁸, pero en otro estudio similar ATV no potenciado resultó menos eficaz⁵⁹, por lo que es

aconsejable administrar siempre ATV/r en los tratamientos de rescate en los que se considere indicado el fármaco. En estudios retrospectivos ATV/r ha demostrado su eficacia cuando en el genotipo basal hay menos de 3 mutaciones en las posiciones 10F/I/V, 16E, 33I/F/V, 46I/L, 60E, 84V, 85 V y 90M del gen de la proteasa⁹.

En la práctica clínica es fundamental tener en cuenta las mutaciones de resistencia seleccionadas por el virus y las causas que originaron el fracaso, siendo el mal cumplimiento del tratamiento la más importante. ATV/r es una opción muy atractiva en las primeras líneas de rescate por su comodidad, su tolerabilidad y su perfil lipídico. Aunque ATV/r ha demostrado su eficacia cuando hay alguna mutación primaria a los IP, con los resultados del estudio TITAN el IP/r de elección en esta situación sería DRV/r, a menos que por alguna característica muy específica se prefiera otra alternativa. En la actualidad, en los fracasos terapéuticos a los IP/r no suelen seleccionarse mutaciones de resistencia primarias a los IP, a menos que se hubieran producido fracasos previos con IP no potenciados, de manera que en la mayoría de pacientes en los que nos plantearemos el tratamiento en las primeras líneas de rescate no habrá ninguna mutación en el gen de la proteasa o únicamente alguna mutación secundaria. ATV/r será, pues, una excelente opción en este escenario clínico.

Antes de disponer de los nuevos antirretrovirales se habían utilizado con cierta eficacia regímenes que incluían la combinación de 2 IP potenciados con ritonavir en pacientes con escasas opciones terapéuticas. Por su simplicidad y tolerabilidad, ATV tuvo un cierto éxito en esta estrategia, combinándose con LPV/r⁶⁰ o con SQV/r⁶¹. Con los nuevos antirretrovirales, esta estrategia está en desuso⁶².

Papel de atazanavir en situaciones especiales

Coinfección por virus hepatotropos (VHB y/o VHC)

En los pacientes con hepatitis crónica por virus hepatotropos, la toxicidad hepática de todos los antirretrovirales es mayor que en los pacientes sin hepatopatía. El aumento característico de la bilirrubina indirecta asociado con ATV no tiene ninguna relación con la toxicidad hepática. En un metaanálisis se valoró la toxicidad hepática de ATV en pacientes coinfectados por VHB o VHC, incluidos 1.100 pacientes-año de varios estudios aleatorizados (BMS 034, 043, 045 y 089)⁶³. La incidencia de elevación de bilirrubina de grado 3-4 era similar en los pacientes con y sin coinfección por VHB/VHC. En los pacientes con experiencia previa al TAR (estudios 043 y 045), se observó una mayor tasa de elevación de grado 3-4 de las transaminasas en coinfectados que en no coinfectados; no obstante, la necesidad de interrumpir el TAR resultó similar en ambos grupos. La frecuencia de elevación de las transaminasas de grado 3-4 asociada con ATV/r en pacientes coinfectados es de un 6%, similar a la de los otros IP considerados benignos en cuanto al perfil de toxicidad hepática. Estos aspectos se revisan extensamente en un artículo de la presente monografía⁶⁴.

El desarrollo de resistencia a la insulina se ha relacionado con una progresión acelerada de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados⁶⁴. En este sentido, la neutralidad de ATV con respecto a la resistencia insulínica podría suponer un valor añadido⁶⁵.

El metabolismo y la eliminación de ATV es fundamentalmente hepático y en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del fármaco. En la ficha técnica de ATV se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y no administrarlo en la insuficiencia hepática grave, como sucede con muchos de los antirretrovirales disponibles. Hay pocos datos en esta población y las precauciones que se deben tomar con ATV no difieren significativamente de las que se toman con el resto de IP potenciados. Controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco puede ser de gran ayuda para asegurar valores eficaces y evitar la toxicidad².

Pacientes con dislipidemia y riesgo cardiovascular elevado

En los pacientes con infección por el VIH, el riesgo cardiovascular es cada vez una preocupación más importante. Los pacientes tienen a menudo más factores de riesgo clásicos que la población general, la replicación del propio VIH puede ser otro factor y el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta también con los años de exposición al TAR, especialmente con los IP. Es importante tener en cuenta todos los factores de riesgo y corregir los modificables. ATV es el IP con un mejor perfil metabólico, sin que prácticamente modifique las concentraciones de lípidos ni se haya relacionado con resistencia a la insulina⁶⁵. En varios estudios realizados en pacientes con infección por el VIH con riesgo cardiovascular elevado y dislipidemia, cuyo objetivo principal era valorar la reducción del riesgo cardiovascular o la mejoría del perfil lipídico al sustituir el IP por ATV, se demostró una disminución significativa del riesgo cardiovascular^{66,67}. En la última edición de las guías europeas y españolas ya se recomienda, en los pacientes

con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, administrar un TAR con buen perfil metabólico, valorando la posibilidad de disminuir dicho riesgo con un cambio de TAR antes que añadir más fármacos (hipolipemiantes, etc.)^{2,3}.

Embarazo

ATV figura en la categoría B de la FDA de seguridad en el embarazo², pero no hay una gran experiencia clínica. Posiblemente no se ha utilizado de manera amplia en la práctica clínica por ser un fármaco relativamente nuevo y también debido al temor de que la hiperbilirrubinemia indirecta que puede presentar la madre al tomar ATV pueda incrementar la hiperbilirrubinemia fisiológica del neonato y sus complicaciones (querníctero). Los IP que suelen recomendar las guías terapéuticas en el embarazo son LPV/r (categoría C de la FDA) y SQV/r (categoría B). Recientemente se han presentado varios estudios con ATV/r administrado durante el embarazo con resultados favorables, obteniendo concentraciones terapéuticas en las madres y muy bajas en los fetos, sin ningún caso de transmisión materno-fetal del VIH, sin fracaso virológico en las madres y sin problemas particulares de hiperbilirrubinemia ni otras toxicidades neonatales⁶⁸⁻⁷¹. Posiblemente, ATV figurará en un futuro próximo en las guías terapéuticas entre los fármacos recomendables durante la gestación.

Teniendo en cuenta los datos disponibles en el embarazo, ATV puede ser una opción de tratamiento en las mujeres en edad fértil que requieren TAR y que manifiestamente no toman las medidas oportunas para evitar el embarazo.

En el capítulo 9 de la presente monografía se revisa extensamente el papel de ATV en el embarazo y otras poblaciones con características particulares⁷².

Comentarios finales y conclusiones

1. ATV/r es una excelente opción para el tratamiento inicial de los pacientes con infección por el VIH en los que se decide utilizar un IP/r. Permite diseñar un régimen administrado una vez al día, relativamente con pocas pastillas y con una tolerabilidad digestiva y un perfil lipídico que lo asemejan más a un ITINAN que a un IP/r, pero con la elevada barrera genética propia de los IP/r, sin que se seleccionen mutaciones de resistencia en caso de fallo virológico.

2. En pacientes *naïve*, ningún fármaco con los que se ha comparado ha resultado más eficaz que ATV. Ha demostrado equivalencia o no inferioridad con efavirenz y con LPV/r. FPV/r administrado una vez al día no ha conseguido demostrar no inferioridad frente a ATV/r.

3. Se ha demostrado que ATV es eficaz en pacientes *naïve* si se administra potenciado con ritonavir y sin potenciar, pero cuando no se potencia hay una mayor tendencia a que el fracaso terapéutico se produzca por fallo virológico y a que se seleccionen mutaciones de resistencia. La mutación característica de ATV es la I50L, que disminuye la sensibilidad a ATV pero aumenta la susceptibilidad a los otros IP, porque es fácilmente rescatable; sin embargo, también aparecen más mutaciones a los ITIAN (M184V). Es, pues, aconsejable seguir la indicación de la EMEA e iniciar el tratamiento con ATV potenciado.

4. ATV es un fármaco de elección en los pacientes con un buen control virológico de la infección por el VIH, pero en los que se plantea la necesidad de cambiar el TAR para evitar o revertir determinados efectos adversos, o en algunos casos para simplificar el tratamiento con un IP. En diversos ensayos clínicos aleatorizados realizados en este escenario clínico se demuestra que con la sustitución de un IP/r por ATV, con o sin ritonavir, se mantiene la eficacia virológica, con una excelente tolerabilidad digestiva y una mejoría significativa del perfil lipídico. ATV puede ser también un fármaco óptimo cuando se considera necesario sustituir efavirenz o nevirapina por toxicidad o interacciones. Como norma general sería recomendable utilizar ATV/r. No obstante, si no hay mutaciones de resistencia en la proteasa o no se han producido fallos virológicos previos a IP podría utilizarse ATV sin potenciar si se considera especialmente importante no administrar ritonavir.

5. ATV es una opción muy atractiva en las primeras líneas de rescate, pues el VIH suele mostrar escasa o nula resistencia a los IP, y la tolerabilidad y simplicidad del fármaco pueden mejorar los problemas de adhesión al tratamiento, principal causa del fracaso terapéutico. En un estudio de rescate no muy avanzado, pero ya con un número considerable de mutaciones basales a IP, ATV/r resultó tan eficaz como LPV/r.

6. ATV es un fármaco bien tolerado por los pacientes con hepatopatía crónica y la hiperbilirrubinemia indirecta que puede producirse no tiene ninguna relación con elevación de las transaminasas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del fármaco y las precauciones que deben tomarse son las mismas que con los otros IP.

7. ATV es el IP con un mejor perfil metabólico sin que prácticamente modifique las concentraciones de lípidos ni se haya relacionado con resistencia a la insulina. Es un fármaco de elección en inicio de tratamiento, simplificación o primeras líneas de rescate en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

8. En definitiva, con el arsenal terapéutico actualmente disponible contra el VIH pueden confeccionarse regímenes muy potentes y eficaces en todos los escenarios clínicos. La supervivencia de los pacientes se asemeja progresivamente a la de la población general y deberán tomar TAR durante muchísimos años, de manera que cobran mucha más importancia factores tales como la tolerabilidad a corto y largo plazo, el riesgo cardiovascular y la comodidad de administración que permita adaptar el tratamiento a la vida de pacientes, y no viceversa. Todos estos factores hacen que ATV desempeñe un importante papel en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado haber realizado asesorías o haber recibido ayudas para investigación o docencia en relación a la infección por el VIH de los siguientes laboratorios farmacéuticos: el Dr. Ribera de Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck, Pfizer, Roche Farma y Schering Plough.

El Dr. Curran de Abbott, Bristol-Myers-Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Pfizer y Roche Farma.

Bibliografía

- Molina J, Andrade-Villanueva J, Echevarria P, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Efficacy and safety of boosted once-daily atazanavir and twice-daily lopinavir regimens in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. CAS-TLE: 48 Week results. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. February 3-6, 2008. Abstract 37.
- Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2008 [accedido 12 Jun 2008]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>.
- European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe [accedido 12 Jun 2008]. Disponible en: www.eacs.eu/guide/index.htm.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128 [accedido 12 Mar 2008]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsleys S, et al. International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the international AIDS Society-USA panel. JAMA. 2008;300:555-70.
- Phillips AN, 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.
- Moreno S, Hernández B, Dronda F. Eficacia de atazanavir en pacientes sin tratamiento previo. Enf Infecc Microbiol Clin. 2008; 26 Supl 17:9-13.
- Zamora L, Gatell JM. Atazanavir en simplificación de tratamiento. Enf Infecc Microbiol Clin. 2008; 26 Supl 17:14-21.
- Portilla J, Boix V, Merino E, Reus S. Atazanavir en terapias de rescate. Enf Infecc Microbiol Clin. 2008; 26 Supl 17:22-7.
- Vo TT, Ledergerber B, Keiser O, Hirschel B, Furrer H, Battegay M, et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000-2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. J Infect Dis. 2008;197:1685-94.
- Palacios R, González M, Ruiz J, Santos J. Efectos adversos de atazanavir. Enf Infecc Microbiol Clin. 2008; 26 Supl 17:41-4.
- Martínez E. Perfil lipídico de atazanavir. Enf Infecc Microbiol Clin. 2008; 26 Supl 17:34-40.
- Palacios R, Aguilar I, Santos J. Atazanavir. En: Guardiola JM, Soriano V, editores. Tratamiento de la Infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Barcelona: Editorial Permanyer; 2006. p. 131-40.
- Knobel H, Polo R, Escobar I. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Actualización junio 2008 [accedido 30 Jun 2008]. Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRe/Gesida_dcyre2008_adherenciaTAR.pdf.
- Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antiretroviral. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20 Suppl 2:48-57.
- Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother. 2007;60:1195-205.
- Ananworanich J, Hirschel B, Sirivichayakul S, Ubolyam S, Jupimai T, Pratsitsirikul W, et al. Absence of resistance mutations in antiretroviral-naïve patients treated with ritonavir-boosted saquinavir. Antivir Ther. 2006;11:631-5.
- MacManus S, Yates PJ, Elston RC, White S, Richards N, Snowden W. GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. AIDS. 2004;18:651-5.
- Lima VD, Gill VS, Yip B, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Increased resilience to the development of drug resistance with modern boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2008;198:51-8.
- Johnson M, Grinsztejn B, Rodríguez 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 virologic failures. AIDS. 2006;20:711-8.
- Elston RC, Yates P, Tisdale M, Richards N, White S, DeJesus E. GW433908/ritonavir: 48 week results in PI-experienced subjects: a retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Program and abstracts of the XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. Abstract MoOrB1055.
- De Mendoza C, Valer L, Ribera E, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Ramirez G, 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.
- Madruza JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lo-

- pinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007;370:49-58.
24. Ribera E, Juárez JC, Mortoro B. Fitoterapia e infección por el VIH. Interacciones entre fármacos antirretrovirales y plantas medicinales. Madrid: Gráficas Enar S.A.; 2007.
25. López-Cortés LF. Farmacología, aspectos farmacocinéticos e interacciones de atazanavir. *Enf Infec Microbiol Clin*. 2008; 26 Supl 17:2-8.
26. Von Hentig N. Atazanavir/ritonavir: a review of its use in HIV therapy. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44:103-32.
27. Tashima K, Staszewski S, Nelson M, Rachlis A, Skiest D, Stryker R, et al. Efficacy and tolerability of long-term efavirenz plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors for HIV-1 infection. *AIDS*. 2008;22:275-9.
28. Murphy RL, Da Silva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2008;9:1-10.
29. Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;49:2293-303.
30. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus didanosine, and didanosine plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999;341:1865-73.
31. Montaner JSG, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera DT, Burnside AF, Walmsley S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *eJIAS* [accedido 23 Dic 2007]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/528558>
32. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez A, Liao Q, et al. Clinically significant long-term antiretroviral sequential sequencing study (CLASS) team. Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:284-92.
33. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1011-9.
34. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358:2095-106.
35. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:476-82. Fe de erratas en: *Lancet*. 2006;368:1238.
36. Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J, Ward D, Larson P, Raffi FL. Saquinavir/r (SQV/r) bid versus lopinavir/r (LPV/r) BID, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) qd as initial therapy in HIV-1-infected patients: The Gemini Study. 11th European AIDS Conference. October 24-27, 2007. Madrid, Spain. Abstract PS 1/4.
37. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22:1389-97.
38. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy. 2008;1-59 [accedido 8 sep 08]. Disponible en: http://www.bhiva.org/files/file_1030835.pdf.
39. Smith K, Weinberg W, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5.
40. Elion R, Cohen C, Ward D. Evaluation of the efficacy, safety, pharmacokinetics, adherence, and treatment satisfaction with boosted atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir DF (Truvada) given once-daily in HIV infected, antiretroviral naïve subjects: final results of BATON. 11th European AIDS Conference. October 24-27, 2007. Madrid, Spain. Abstract 7.3/20.
41. Elion R, DeJesus 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.
42. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D; 089 Study Group. 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.
43. Murphy RL, 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.
44. Sanne I, Piliero P, Squires K, Hiry A, Schnittman S; AI424-007 Clinical Trial Group. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:18-29.
45. Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis*. 2004;189:1802-10.
46. Weinheimer S, Discotto L, Friborg J, Yang H, Colonna R. Atazanavir signature I50L resistance substitution accounts for unique phenotype of increased susceptibility to other protease inhibitors in a variety of human immunodeficiency virus type 1 genetic backbones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3816-24.
47. Yanchunas J Jr, Langley DR, Tao L, Rose RE, Friborg J, Colonna RJ, et al. Molecular basis for increased susceptibility of isolates with atazanavir resistance-conferring substitution I50L to other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3825-32.
48. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003;349:1036-46.
49. 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.
50. Mallolas J, Podzamczar D, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutierrez F, 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. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, Australia, July 22-26 2007, abstract WEPEB117LB.
51. 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.
52. Rodríguez-Novoa S, Morello J, Barreiro P, Maida I, García-Gascó P, Vispo E, et al. Switch from ritonavir-boosted to unboosted atazanavir guided by therapeutic drug monitoring. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:821-5.
53. Ribera E, González J, Prieto A, Condes E, Martín Ruiz C, Vergaset J, et al. Uso de tenofovir DF en combinación con atazanavir potenciado y no potenciado en pacientes infectados por el VIH-1. Subanálisis de la cohorte española PROTECTION. XIII Congreso de la SEIMC, Madrid, 11-14 Mayo 2008, abstract 216.
54. Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, Fletcher CV, Margolis DM, Thal GD, et al. AIDS Clinical Trials Group 5201 Study Team. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA*. 2006;296:806-14.
55. Jiménez-Nácher I, García B, Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Morello J, González-Lahoz J, et al. Trends in the prescription of antiretroviral drugs and impact on plasma HIV-RNA measurements. *J Antimicrob Chemother*. 2008. En prensa.
56. Elston RC, Yates P, Tisdale M, Richards N, White S, DeJesus E. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48 week results in PI-experienced subjects: a retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, July 11-16, 2004. Abstract MoOrB1055.
57. Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, Fox Z, Losso M, Benetucci J, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther*. 2005;10:735-43.
58. 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;19:153-62.
59. Cohen C, Nieto-Cisneros L, Zala C, Fessel WJ, Gonzalez-Garcia J, Gladysz A, et al. Comparison of atazanavir with lopinavir/ritonavir in patients with prior protease inhibitor failure: a randomized multinational trial. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1683-92.
60. Ribera E, Azuaje C, Lopez RM, Diaz M, Feijoo M, Pou L, et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS*. 2006;20:1131-9.
61. Winston A, Mallon PW, Satchell C, MacRae K, Williams KM, Schutz M, et al. The safety, efficacy, and pharmacokinetic profile of a switch in antiretroviral therapy to saquinavir, ritonavir, and atazanavir alone for 48 weeks and a switch in the saquinavir formulation. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1475-83.
62. Ribera E, Curran A. Double-boosted protease inhibitor antiretroviral regimens: what role? *Drugs*. 2008. En prensa.

63. Witek J, McCallister S, Odesloo L. Safety of atazanavir (ATV) and ATV/ritonavir (ATV/RTV) in patients co-infected with HIV and hepatitis B and/or C: 1100 patients-years of treatment exposure. 16th International AIDS Conference, Aug 13-18, 2006, Toronto. Abstract WEHB0054.
64. Rivero A, Camacho A, Pérez-Camacho I, Torre-Cisneros J. Atazanavir en la coinfección por VIH y virus de la hepatitis B y/o C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 Supl 17:45-8.
65. Noor M, Flint O, Maa J, Parker R. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*. 2006;20:1813-21.
66. 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.
67. 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.
68. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo 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.
69. Ferreira C, Floch-Tudal C, Meier F, Peytavin G, Treluyer J, Jullien V, et al. Atazanavir in pregnancy: influence on neonatal hyperbilirubinemia. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, MA. Abstract 625.
70. Natha M, Hay P, Taylor G, Brook G, Sarner L, Cunningham L, et al. Atazanavir use in pregnancy: a report of 33 cases. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, CA. Abstract 750.
71. Eley T, Vandeloise E, Child M, Conradie 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. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, MA. Abstract 624.
72. Antela A. Utilidad de atazanavir en poblaciones especiales. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 Supl 17:49-54.