

Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral

Mar Masiá-Canuto, Enrique Bernal-Morell y Félix Gutiérrez-Rodero

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elche. Universidad Miguel Hernández. Alicante. España.

Las dislipemias son muy frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral (TAR) y se asocian preferentemente con el uso de determinados fármacos. Pueden presentarse elevaciones aisladas o combinadas de los triglicéridos y del colesterol total con cambios variables en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), que configuran perfiles lipídicos con un riesgo cardiovascular diferente. Existen cada vez más evidencias de que la dislipemia asociada al TAR acelera el desarrollo de arteriosclerosis. En los últimos años se han difundido los resultados de diversos estudios epidemiológicos retrospectivos y prospectivos que han detectado una mayor incidencia de episodios cardiovasculares en los pacientes en TAR, que está estrechamente relacionada con la dislipemia y la duración de la terapia con antirretrovirales. Aunque el beneficio clínico del tratamiento de la dislipemia inducida por el TAR todavía no se ha demostrado, los expertos coinciden en que la evaluación y el tratamiento de las dislipemias deben formar parte de la práctica clínica habitual de los médicos que tratan pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Existe acuerdo en que deben seguirse las recomendaciones propuestas para la población general, considerando también una modificación del TAR empleando fármacos con un perfil lipídico más favorable. La experiencia con el tratamiento farmacológico de las dislipemias en pacientes con infección por el VIH es todavía limitada, pero se está generando cada vez más información que confirma la eficacia y seguridad de los fármacos hipolipemiantes en estos enfermos y respalda su uso clínico, con las limitaciones impuestas por las interacciones farmacológicas entre las estatinas y algunos medicamentos antirretrovirales.

Palabras clave: Dislipemia. Hiperlipemia. Riesgo cardiovascular. VIH. Sida. Tratamiento antirretroviral.

Lipid alterations and cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy

Dyslipidemia is common in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy (ART) and it is often associated with the use of specific antiretroviral drugs. The phenotypic profile can include elevated triglycerides or cholesterol alone, or mixed patterns with varying changes in LDL and HDL lipoproteins, which imply different levels of cardiovascular risk. Growing evidence indicates that ART-associated hyperlipidemia accelerates the development of atherosclerosis and coronary heart disease in HIV-infected patients. In recent years, a number of retrospective database reviews and prospective cohort studies have reported a higher incidence of coronary events in patients receiving ART, which seems to be closely related with the presence of dyslipidemia and the duration of exposure to ART. Although the clinical benefit of treating ART-related dyslipidemia remains unproven, most experts recommend a policy of cardiovascular disease prevention and management similar to that used in non-HIV-infected individuals. In addition, the use of antiretrovirals associated with a more favorable lipid profile is considered. Clinical experience with lipid-lowering therapy in HIV-infected patients is still limited, but there is increasing data confirming its efficacy and safety in this setting. Drug interactions should be taken into account when statins are used in patients receiving protease inhibitors.

Key words: Dyslipidemia. Hyperlipidemia. Cardiovascular risk. HIV. AIDS. Antiretroviral therapy.

Introducción

Las alteraciones metabólicas constituyen uno de los efectos adversos más preocupantes del tratamiento antirretroviral (TAR). Su importancia se puso de manifiesto con la descripción a finales de 1997 de un síndrome caracterizado por lipodistrofia o redistribución de la grasa asociado a hiperlipidemia y resistencia insulínica en enfermos que recibían inhibidores de la proteasa¹⁻³. Aunque la identificación de este síndrome llevó a pensar que todos los trastornos metabólicos podían tener una patogenia común y que podrían englobarse en un síndrome metabólico único, en la actualidad se sabe que estas alteraciones no siempre se presentan agrupadas. Las dislipemias en par-

Correspondencia: Dra. Mar Masiá-Canuto.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario de Elche.
Camí de l'Almazara, s/n. 03202 Elche. Alicante. España.
Correo electrónico: marmasia@ya.com

Manuscrito recibido el 21-4-2006; aceptado el 21-4-2006.

ticular son muy frecuentes en los pacientes que reciben TAR y pueden presentarse sin cambios en el contenido total o regional de la grasa⁴⁻⁶. El interés de las dislipemias asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) deriva de su estrecha relación con la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

Dislipemias y morbilidad cardiovascular en pacientes con infección por el VIH

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la dislipemia, particularmente la elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), constituye un factor de riesgo cardiovascular en la población general, y existen cada vez más evidencias de que la dislipemia asociada al TAR puede también acelerar el desarrollo de arteriosclerosis en la población infectada por el VIH-1. Se han encontrado diversos marcadores o predictores de arteriosclerosis en los pacientes con infección por el VIH-1, especialmente en los que reciben inhibidores de la proteasa. Además de un perfil lipídico aterogénico, se ha observado una elevación de la proteína C reactiva⁷, una mayor incidencia de placas ateroscleróticas en las arterias femorales y carótideas⁸⁻¹⁰ y signos de disfunción endotelial en las arterias¹¹.

Aunque todavía no se dispone de datos epidemiológicos definitivos sobre la repercusión a largo plazo de las dislipemias asociadas al TAR, en los últimos años se han difundido los resultados de diversos estudios retrospectivos y prospectivos que, en general, han detectado una mayor incidencia de episodios cardiovasculares en los pacientes en TAR¹²⁻¹⁶. Los datos más robustos son los de la base de datos de los hospitales franceses¹², los de la cohorte HOPS (HIV Outpatient Study) de Estados Unidos¹³ y los procedentes del estudio multicohorte D:A:D¹⁴⁻¹⁶. En el análisis de la base de datos de los hospitales franceses, que incluye cerca de 40.000 pacientes, se observó un aumento en la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) que se relacionó con la duración del TAR¹². En la cohorte HOPS se examinó la relación entre la terapia antirretroviral y la incidencia de cardiopatía isquémica (IAM o angina) en 5.672 pacientes de 9 centros en Estados Unidos entre enero de 1992 y enero de 2003. La incidencia de IAM aumentó significativamente a partir de la introducción de los inhibidores de la proteasa en 1996, aunque el número total de infartos fue reducido y la mayoría se produjeron en sujetos con varios factores de riesgo cardiovascular¹³. La frecuencia de IAM fue mayor en los tratados con inhibidores de la proteasa que en los que no recibían estos fármacos.

El estudio epidemiológico más numeroso realizado hasta ahora para investigar la incidencia de accidentes cardiovasculares en pacientes con infección por el VIH-1 es el estudio multicohorte D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study)¹⁴⁻¹⁶. Se trata de un estudio prospectivo internacional en el que se han incluido más de 23.000 pacientes de varias cohortes para determinar la incidencia de IAM, accidentes cerebrovasculares y diabetes mellitus y su relación con el TAR. En una actualización reciente de los datos hasta febrero de 2004¹⁵, con 76.577 pacientes-año de seguimiento, se confirma que existe una asociación estrecha entre la duración del TAR y el riesgo de sufrir un IAM, de manera que, en relación con

los no tratados, el riesgo relativo de IAM es de casi el doble al cabo de 1-2 años de tratamiento y de más del cuádruple tras 6 años de tratamiento. La incidencia de IAM en los no tratados fue de 1,39 episodios por 1.000 pacientes-año y llegó a 6,07/1.000 pacientes-año en los tratados durante 6 o más años (riesgo relativo [RR] frente a no tratados, 4,38; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2,39-8,04). El riesgo ajustado por cada año adicional de TAR fue de 1,17 (IC 95%: 1,11-1,24). Cuando se ajustó por concentraciones de lípidos (colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL], y triglicéridos) la magnitud de la asociación entre TAR e IAM se redujo de manera que el RR de IAM por cada año adicional de TAR fue de 1,10 (IC 95%: 1,01-1,19). Este hallazgo indica que la dislipemia explica parcialmente la relación entre el TAR y el riesgo de IAM.

Frecuencia de dislipemia con los diferentes grupos de fármacos antirretrovirales

La frecuencia de dislipemia difiere sustancialmente según el TAR empleado. Los resultados del análisis transversal de los pacientes incluidos en el estudio D:A:D ofrecen una información interesante sobre la frecuencia de dislipemia con las diferentes pautas de TAR en la práctica clínica¹⁶. En este análisis se incluyeron los datos basales de 17.832 pacientes con diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales y un grupo de sujetos no tratados. La mayor frecuencia de dislipidemias se observó en los tratados conjuntamente con inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (hipertrigliceridemia 54%, hipercolesterolemia 44%, descenso del c-HDL 24%), seguidos de los que estaban tratados con inhibidores de la proteasa (hipertrigliceridemia 39%, hipercolesterolemia 27%, descenso del c-HDL 27%). En relación con los que no recibían TAR, la probabilidad de que existiera hipercolesterolemia en los tratados con inhibidores de la proteasa fue el doble (*odds ratio* [OR]: 2; IC 95%: 1,7-2,3), y el cuádruple en los tratados conjuntamente con inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (OR: 4,7; IC 95%: 3,8-5,7). En los que recibían pautas con inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos, la probabilidad de encontrar hipercolesterolemia fue también mayor que en los que no recibían tratamiento antirretroviral (OR: 1,6; IC 95%: 1,3-1,9). A diferencia de los grupos anteriores, los tratados sólo con inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos no presentaron un mayor riesgo de hipercolesterolemia (OR: 0,8; IC 95%: 0,7-1). Las variables que se asociaron significativamente con la presencia de hipercolesterolemia en este estudio fueron el tratamiento con inhibidores de la proteasa, la duración del tratamiento con inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, una mayor edad, una cifra más alta de linfocitos CD4 y la existencia de lipodistrofia¹⁶.

Una de las principales limitaciones de los estudios epidemiológicos en que se comparan las alteraciones lipídicas asociadas con las diferentes pautas de TAR, es la dificultad para analizar por separado los efectos sobre el perfil lipídico de los distintos fármacos dentro de una misma familia. Es bien conocido que los cambios producidos sobre los lípidos plasmáticos pueden depender no sólo de la familia, sino también del fármaco empleado. El mejor diseño

de investigación para evaluar los efectos de los fármacos antirretrovirales sobre el perfil lipídico es el ensayo clínico aleatorizado. En los últimos años, la mayoría de los ensayos sobre fármacos antirretrovirales han incluido el análisis de los cambios lipídicos como criterio secundario de valoración, lo que está permitiendo conocer mejor el efecto de los diferentes fármacos sobre el perfil lipídico. En los apartados siguientes se comentan los datos disponibles sobre los lípidos plasmáticos, y la frecuencia y características de las dislipemias asociadas con las tres principales familias de antirretrovirales.

Perfil lipídico de los inhibidores de la proteasa

Los cambios lipídicos asociados con los inhibidores de la proteasa han sido un objetivo preferente en numerosos estudios de investigación realizados en los últimos años¹⁷⁻³⁷. En conjunto, respecto a los efectos individuales de los distintos fármacos, la información disponible indica que las dislipemias tienden a ser más marcadas con ritonavir y con lopinavir-ritonavir que con otros inhibidores de la proteasa^{17,19-25}. Amprenavir²⁹ y nelfinavir^{25,31} producen efectos intermedios, mientras que indinavir^{25,32} y saquinavir³³ generalmente producen menos alteraciones lipídicas, sobre todo cuando no se usan en combinación con ritonavir. Atazanavir se diferencia de otros inhibidores de la proteasa en su mejor perfil lipídico³⁵. Los resultados de varios ensayos clínicos donde se ha comparado con diversas pautas de tratamiento antirretroviral han confirmado que induce menos alteraciones lipídicas, tanto en pacientes *naive* como en pretratados^{36,37}, especialmente cuando no se potencia con ritonavir.

En general, en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa suele observarse predominantemente hipertrigliceridemia, sobre todo en los que reciben ritonavir²³ y lopinavir/ritonavir²⁴, pero también es frecuente que se produzca hipercolesterolemia con aumento de c-LDL²⁵⁻²⁹. Las concentraciones de c-HDL tienden a permanecer estables^{25-27,30} o aumentan discretamente^{28,29}. Periard et al²⁵ compararon el perfil lipídico en pacientes tratados con ritonavir, indinavir y nelfinavir. En todos los grupos se observaron elevaciones en las concentraciones de colesterol que fueron más marcadas en el grupo de ritonavir que en el de indinavir o nelfinavir. El tratamiento con ritonavir, pero no con indinavir ni con nelfinavir, se asoció con una elevación importante en los valores de triglicéridos. Las concentraciones de c-HDL no se modificaron²⁵. Con amprenavir se han descrito elevaciones sobre todo de los triglicéridos, y en menor medida del colesterol total y del c-LDL²⁹. Como cabría esperar, la incidencia de dislipemias aumenta cuando se emplean inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir. Con indinavir-ritonavir se producen más modificaciones en el colesterol total y en el c-LDL que con saquinavir-ritonavir³⁴. Las diferencias en el perfil lipídico de atazanavir cuando se administra con y sin ritonavir han sido puestas de manifiesto en el estudio AI424-089, un ensayo aleatorizado en pacientes *naive* en el que se comparaba atazanavir potenciado con ritonavir (300/100 mg) frente a atazanavir no potenciado (400 mg), en ambos casos en combinación con lamivudina y estavudina. El incremento medio en el colesterol total fue del 15% en los pacientes asignados a atazanavir potenciado frente al 6% en los que recibieron atazanavir no potenciado; los triglicéridos aumentaron un 26% en el brazo de ata-

zanavir potenciado y disminuyeron un 3% con atazanavir no potenciado³⁸.

Es interesante mencionar que, excepto en el caso de atazanavir, la mayoría de los estudios han puesto de manifiesto que los trastornos lipídicos asociados con los inhibidores de la proteasa son mucho más frecuentes y de mayor magnitud en los pacientes pretratados que en los *naive*¹⁸⁻²².

Perfil lipídico de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Con los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos las alteraciones lipídicas ocurren con menor frecuencia que con los inhibidores de la proteasa^{39,40}, especialmente en el caso de la nevirapina^{28,41}. Además, estos fármacos en muchos pacientes inducen elevaciones en las concentraciones de c-HDL de mayor cuantía que las observadas con los inhibidores de la proteasa. En los pacientes del estudio Atlantic que recibieron estavudina, didanosina y nevirapina, se observó un perfil lipídico antiaterogénico con aumento del c-HDL y disminución de la proporción colesterol total/c-HDL²⁸. En un trabajo en el que se analizaban las subclases de lipoproteínas en pacientes tratados con efavirenz se observó una dislipemia caracterizada por un aumento ligero del colesterol total y del c-LDL, con una escasa cantidad de LDL pequeñas y densas y un aumento del c-HDL; un perfil lipídico que se asocia con un menor riesgo cardiovascular que el descrito con los inhibidores de la proteasa⁴².

En una comparación directa de nevirapina y efavirenz en el ensayo 2NN, los pacientes tratados con nevirapina presentaron un perfil lipídico más favorable que los que recibieron efavirenz, con mayores aumentos del c-HDL y un descenso más marcado de la proporción colesterol total:c-HDL. En los tratados con nevirapina la elevación de triglicéridos también fue inferior a la observada con efavirenz, aunque las diferencias fueron de una magnitud relativamente pequeña⁴¹.

Perfil lipídico de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

El efecto de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos sobre los lípidos ha sido objeto de especial atención en los últimos años. Aunque en el pasado no se había encontrado asociación entre el uso de estos fármacos y el desarrollo de hiperlipidemia^{16,43}, datos recientes sugieren que algunos de ellos, en particular la estavudina, pueden estar implicados en la producción de dislipemia⁴⁴⁻⁴⁶. Así, en un ensayo clínico que comparaba 3 pautas de tratamiento antirretroviral en pacientes *naive*, dos de ellas compuestas por nelfinavir y dos análogos de nucleósidos (estavudina, lamivudina y nelfinavir, y zidovudina, lamivudina y nelfinavir) y la restante por tres análogos de nucleósidos (zidovudina, lamivudina y abacavir) se comprobó, además del mayor aumento de los lípidos plasmáticos en los 2 brazos de nelfinavir, una mayor elevación en la cifra de triglicéridos a las 48 semanas en el brazo de estavudina, lamivudina y nelfinavir que en el de zidovudina, lamivudina y nelfinavir⁴⁴. En otro ensayo clínico reciente, en el que se comparaba tenofovir frente a estavudina, ambos en combinación con lamivudina y efavirenz (Estudio 903-Gilead Sciences Inc), se observó un perfil lipídico más favorable con tenofovir⁴⁵. En los pacien-

tes tratados con estavudina se produjo una mayor elevación de los triglicéridos, colesterol total y c-LDL, mientras que el c-HDL aumentó más en los tratados con tenofovir⁴⁵. Por último, los resultados preliminares del ensayo 934, también promovido por Gilead Sciences Inc, en el que se comparaban tenofovir-emtricitavina con zidovudina-lamivudina, en ambos casos en combinación con efavirenz, sugieren también un perfil lipídico más favorable con tenofovir que con zidovudina, si bien en este caso las diferencias fueron de menor magnitud que en el ensayo 903⁴⁶.

Patogénesis y características de la dislipemia asociada al tratamiento antirretroviral

Los cambios en los lípidos plasmáticos de los pacientes con infección por el VIH se describieron antes de la introducción de los inhibidores de la proteasa⁴⁷, aunque su frecuencia y magnitud eran menores que las observadas actualmente con el tratamiento antirretroviral. En la era pre-TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad), muchos pacientes tenían concentraciones bajas de c-HDL y c-LDL e hipertrigliceridemia, un perfil característico de la caquexia asociada a los síndromes de deterioro general que se producen en las enfermedades crónicas, y que probablemente son inducidos por citocinas⁴⁷. Se considera que tanto la hipertrigliceridemia como el c-LDL bajo observados en los pacientes con caquexia asociada al sida son consecuencia de la inhibición de la actividad de la lipoproteína lipasa sérica mediada por el factor de necrosis tumoral y por el interferón- α ⁴⁸.

El mecanismo responsable de las dislipemias secundarias al tratamiento antirretroviral no es bien conocido. No se sabe todavía si se producen por un efecto directo de los fármacos o son el resultado de una interacción entre diferentes factores, incluyendo el tratamiento antirretroviral, la predisposición genética, factores ambientales como la dieta o el ejercicio físico, u otros factores como la respuesta del huésped a la infección VIH-1. En la dislipemia asociada al tratamiento con lopinavir-ritonavir se ha descrito una correlación entre las concentraciones plasmáticas de lopinavir y el incremento del colesterol total y de los triglicéridos⁴⁹⁻⁵¹, si bien esta asociación no ha sido observada en todos los estudios^{52,53}. La variabilidad en el desarrollo de los cambios lipídicos sugiere que la predisposición genética puede tener un papel fundamental. El genotipo de la apolipoproteína E₂ y los polimorfismos en el gen de la apolipoproteína C-III se han implicado en el desarrollo de la dislipemia asociada al tratamiento en los pacientes con infección por el VIH-1⁵⁴⁻⁵⁶.

La influencia de los inhibidores de la proteasa sobre el metabolismo de los lípidos se ha estudiado en modelos experimentales. En un modelo murino se observó que durante el tratamiento con ritonavir aumentaban las *sterol regulatory element binding proteins* (SREBP-1 y 2), proteínas que modifican la expresión de los genes reguladores del metabolismo lipídico, lo que se traducía en un incremento del colesterol y los triglicéridos⁵⁷. Se ha sugerido que los inhibidores de la proteasa podrían inhibir la *cytoplasmic retinoid-acid binding protein type 1* (CRABP-1) y la *low density lipoprotein-receptor-related protein* (LRP)⁵⁸. La inhibición de la CRABP-1 induce una reducción de la actividad del receptor retinoide X, lo que conlleva una disminución de la diferenciación y un aumento de la apoptosis de los adipocitos periféricos, y por tanto una hiperlipi-

demia secundaria a la disminución del almacenamiento de los triglicéridos y a su liberación a la circulación. La inhibición de la LRP, que escinde los ácidos grasos de los triglicéridos circulantes, permitiendo su almacenamiento en los adipocitos, y aumenta la captación hepática de los remanentes de los quilomicrones, produce también un aumento de los triglicéridos plasmáticos. Por otra parte, la resistencia a la insulina característica del síndrome metabólico asociado a los inhibidores de la proteasa produce una alteración funcional de la lipoproteína lipasa, que es la enzima que cataboliza las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que también contribuye a la hipertrigliceridemia en estos pacientes. El tratamiento con inhibidores de la proteasa de células Hep G2 llevó a la acumulación de Apo B intracelular por inhibición de su degradación y, en presencia de ácido oleico, a un aumento de su secreción, lo que podría también estar implicado en la elevación de los lípidos observada durante el tratamiento con estos fármacos⁵⁹.

Como ya se ha comentado, la expresión bioquímica de las dislipemias asociadas al TAR es heterogénea. Pueden presentarse elevaciones aisladas o combinadas de los triglicéridos y del colesterol total con cambios variables en las LDL y HDL, que pueden configurar perfiles lipídicos con un riesgo cardiovascular diferente. En los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa se produce fundamentalmente una elevación de los triglicéridos. La hipertrigliceridemia puede favorecer la producción de unas VLDL grandes y ricas en triglicéridos, que desplazan al colesterol que contiene la lipoproteína, que queda por este motivo empobrecida en colesterol. Después de la acción de las lipasas, estas lipoproteínas pierden el exceso de triglicéridos y se transforman en LDL pequeñas y densas, que son más lesivas para la pared arterial⁶⁰. De hecho, en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa se ha encontrado un predominio de LDL pequeñas y densas⁶¹, una de las alteraciones lipídicas típicas del denominado síndrome metabólico⁶².

El síndrome metabólico ha sido definido en el tercer documento del grupo de expertos del National Cholesterol Educational Program (NCEP), Adult Treatment Panel III o ATP III⁶³, como la constelación de factores de riesgo cardiovascular lipídicos y no lipídicos, habitualmente asociados a variables relacionadas con el estilo de vida, como obesidad y sedentarismo. Para el diagnóstico del síndrome es necesario que se cumplan tres o más de siguientes criterios: obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres); triglicéridos \geq 150 mg/dl; c-HDL < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres; presión arterial \geq 130/ \geq 85; y glucosa en ayunas \geq 110 mg/dl. Recientemente la International Diabetes Federation (IDF)⁶⁴ ha revisado la definición de síndrome metabólico y se han difundido unos nuevos criterios para establecer el diagnóstico, que se diferencian de los anteriores en que es imprescindible la presencia de obesidad abdominal (definida como circunferencia de cintura \geq 94 cm para varones europeos y \geq 80 cm para mujeres europeas) y en que la cifra para definir hiperglucemia se reduce a \geq 100 mg/dl (5,4 mmol/l). La causa fundamental de este cambio se debe a la importancia que tiene el diámetro de la cintura como factor de riesgo cardiovascular y de diabetes mellitus. Algunos de los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa desarrollan lipodistrofia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y disminución

del c-HDL^{1,3,65}, por lo que se considera que tendrían una forma secundaria del síndrome metabólico. La dislipemia asociada a este síndrome se caracteriza por una HDL baja, hipertrigliceridemia moderada y LDL pequeñas y densas, altamente aterogénicas⁶⁶. Entre los pacientes con infección por el VIH-1, se ha observado una prevalencia de síndrome metabólico que oscila entre el 17⁶⁷ y el 45%⁶⁸ dependiendo de las características de la población estudiada, pues en aquellos estudios donde la población estaba formada por una mayor proporción de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y varones la prevalencia de síndrome metabólico fue inferior. La presencia de síndrome metabólico se ha relacionado de forma directa con la edad, el índice de masa corporal y la exposición previa a pautas que contienen inhibidores de la proteasa⁶⁷.

Se ha sugerido que las alteraciones producidas por los inhibidores de la proteasa sobre las lipasas que metabolizan los quilomicrones y las VLDL pueden estar implicadas en la génesis de las hipertrigliceridemias graves que ocasionalmente desarrollan estos pacientes⁶⁹.

Estrategias terapéuticas para la dislipemia asociada al tratamiento antirretroviral

Modificación del tratamiento antirretroviral

Puesto que las alteraciones lipídicas se han asociado con determinadas pautas o fármacos antirretrovirales, la modificación del TAR, sustituyendo el fármaco potencialmente inductor de la dislipemia por otro, constituye una de las posibles estrategias terapéuticas para el tratamiento de los trastornos lipídicos en estos pacientes. Esta estrategia ha sido evaluada ya en numerosos ensayos clínicos^{42,70-91}.

Sustitución de inhibidores de la proteasa. Los cambios en el perfil lipídico tras la sustitución de un inhibidor de la proteasa por un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (nevirapina o efavirenz) o un tercer análogo de nucleósidos (abacavir) han sido analizados por numerosos investigadores^{42,70-82}. En la mayoría de los casos se han observado efectos favorables sobre el perfil lipídico, especialmente después de la sustitución del inhibidor de la proteasa por abacavir o por nevirapina. En el ensayo NEFA, 460 pacientes suprimidos virológicamente con inhibidores de la proteasa se aleatorizaron a recibir abacavir, nevirapina o efavirenz⁸². Las 3 sustituciones se siguieron de una mejoría en el perfil lipídico, pero fue el grupo de nevirapina el que presentó la mayor elevación en el c-HDL^{82,83}.

Los resultados de los ensayos clínicos de desarrollo de atazanavir han constatado que este fármaco tiene un perfil lipídico más favorable que otros inhibidores de la proteasa, tanto en pacientes *naïve* como en pretratados^{36,37}. De esta manera se abre otra estrategia terapéutica para el tratamiento de las dislipemias asociadas al tratamiento antirretroviral: la sustitución del inhibidor de la proteasa por atazanavir. Los datos de varios estudios recientes en los que se ha evaluado este cambio confirman que puede ser beneficioso en muchos casos⁸⁴⁻⁸⁶. Así, en el ensayo AI424067, la sustitución de una pauta basada en inhibidor de la proteasa potenciado o no con ritonavir por atazanavir no potenciado con ritonavir resultó en una mejoría significativa del perfil lipídico en pacientes suprimidos virológicamente que presentaban hiperlipemia (c-LDL > 130 mg/dl)⁸⁴. Los resultados pre-

liminares del ensayo AI424097 (Estudio SWAN) realizado también en pacientes suprimidos virológicamente con inhibidores de la proteasa han confirmado el beneficio sobre los lípidos del cambio a atazanavir no potenciado⁸⁵.

Los efectos sobre los lípidos del cambio a atazanavir potenciado con ritonavir en pacientes tratados con una pauta basada en otros inhibidores de la proteasa potenciados están siendo objeto de estudio actualmente en ensayos clínicos aleatorizados. Datos preliminares de estudios observacionales no controlados sugieren que esta estrategia puede ser también beneficiosa sobre el perfil lipídico⁸⁶.

Sustitución de análogos de nucleósidos. La constatación del diferente efecto de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos sobre los lípidos observado en los ensayos ESS40002⁸⁷ y GS-903⁴⁵, ha propiciado la investigación de los cambios en el perfil lipídico al sustituir estos fármacos. Los datos de varios estudios recientes sugieren que puede obtenerse un beneficio sobre los lípidos al sustituir los análogos de timidina (estavudina o zidovudina) por abacavir o tenofovir⁸⁸⁻⁹¹. Los efectos parecen más evidentes cuando se sustituye estavudina por tenofovir. En la fase de extensión del ensayo GS-903, se observó una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol total y c-LDL, además de una mejoría en la lipoatrofia periférica, en un grupo de 85 pacientes que fueron cambiados de estavudina a tenofovir⁹⁰. Los beneficios sobre los lípidos plasmáticos del cambio a tenofovir en los pacientes tratados previamente con análogos de la timidina fueron observados en el estudio RECOVER⁸⁸ y han sido confirmados en el ensayo RAVE⁸⁹. En este ensayo clínico aleatorizado, 105 pacientes que presentaban lipoatrofia con una pauta terapéutica que incluía estavudina o zidovudina fueron aleatorizados a cambiar a abacavir o tenofovir. En ambas ramas se observó un aumento de similar magnitud en la grasa subcutánea en las extremidades. Los descensos en el colesterol total, c-LDL y triglicéridos, sin embargo, fueron más marcados en el grupo que cambió a tenofovir que en el de abacavir⁸⁹. Los resultados preliminares de un ensayo exploratorio aleatorizado en el que se analizan los efectos metabólicos de la sustitución de estavudina por tenofovir, en comparación con una reducción de dosis de estavudina, han puesto también de manifiesto una mejoría significativa del perfil lipídico en los pacientes que cambian a tenofovir⁹¹.

En conjunto los resultados de los estudios que han evaluado la modificación del TAR indican que puede ser una estrategia beneficiosa para reducir los lípidos plasmáticos. No obstante, debido al carácter multifactorial de la dislipemia asociada a la infección por el VIH-1, las alteraciones lipídicas pueden no resolverse con el cambio del TAR. Aunque en los estudios controlados de sustitución difundidos hasta ahora, en general, no se ha observado una mayor frecuencia de fracaso virológico en los pacientes que sustituyeron un fármaco por otro que en el grupo control, en la mayoría de los ensayos los casos fueron cuidadosamente seleccionados y en algunos de ellos sólo se incluyeron pacientes sin fracasos virológicos previos. La elección de una estrategia de sustitución requiere tener en cuenta la historia antirretroviral previa, ya que no todos los pacientes son igualmente candidatos a realizar esta modificación del tratamiento.

Tratamiento hipolipemiente

La experiencia con el tratamiento hipolipemiente en pacientes con infección por el VIH-1 es todavía relativamente limitada⁹²⁻¹⁰⁵. El problema principal con el uso de estas estatinas es su interacción farmacológica con los inhibidores de la proteasa. La mayoría de los inhibidores de la proteasa inhiben y/o inducen el citocromo P-450 (CYP) 3A4, que es el principal sistema enzimático por el que se metabolizan muchas de las estatinas. De los fármacos disponibles en la actualidad, lovastatina, simvastatina y atorvastatina se metabolizan por la vía del CYP3A4, si bien atorvastatina lo hace en menor medida que el resto. Fluvastatina se metaboliza por la vía del CYP2C9. Pravastatina se diferencia de las anteriores en que se elimina por múltiples rutas metabólicas, particularmente la glucoronidación y no utiliza de forma significativa la vía del CYP¹⁰⁶.

Aunque existen todavía muy pocos estudios farmacocinéticos que hayan analizado con profundidad las interacciones entre los inhibidores de la proteasa y las estatinas, los datos disponibles indican que la interacción es particularmente relevante y potencialmente muy peligrosa en el caso de simvastatina y lovastatina. En un trabajo en el que se evaluó la interacción de una combinación de ritonavir y saquinavir (400/400 mg dos veces al día) con simvastatina, atorvastatina y pravastatina en voluntarios seronegativos, se comprobó un aumento en el área bajo la curva de simvastatina y de atorvastatina de 30 veces y 3,4 veces, respectivamente, si bien la exposición a la forma activa de atorvastatina sólo aumentó un 79%. Por el contrario, en el caso de la pravastatina, la interacción fue de escasa magnitud y de signo contrario, y consistió en un descenso en el área bajo la curva de pravastatina de un 50%¹⁰⁷. Se han obtenido resultados parecidos cuando simvastatina y atorvastatina se han usado en combinación con nelfinavir, con un aumento de cinco veces en el área bajo la curva de simvastatina y de un 74% en la de atorvastatina¹⁰⁸. En otro estudio, lopinavir-ritonavir aumentó el área bajo la curva de atorvastatina y pravastatina en un 588 y un 30%, respectivamente¹⁰⁹.

Es posible que existan también interacciones farmacológicas entre las estatinas y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, pero todavía no hay datos farmacocinéticos definitivos. Nevirapina es un inductor selectivo del CYP3A4, mientras que efavirenz tiene un efecto mixto, inductor e inhibidor del CYP3A. Existe por tanto la posibilidad de que estos fármacos puedan inducir el metabolismo de las estatinas y reducir así su actividad. En un estudio farmacocinético reciente, efavirenz redujo la exposición a simvastatina, atorvastatina y pravastatina en aproximadamente un 60, 40 y 40%, respectivamente¹¹⁰. Aunque se necesita más información sobre estas posibles interacciones para poder determinar la dosis apropiada de los diferentes fármacos, los datos disponibles sugieren que las estatinas probablemente puedan utilizarse con seguridad en pacientes en tratamiento con efavirenz o nevirapina¹¹¹.

A diferencia de las estatinas, los fibratos son generalmente bien tolerados y se metabolizan por el sistema del CYP4A además del CYP3A4¹¹², por lo que las interacciones con los inhibidores de la proteasa son improbables.

Aunque existe ya un buen número de estudios no controlados que han evaluado la seguridad y eficacia del tratamiento con estatinas o fibratos, el número de ensayos clínicos aleatorios es todavía muy limitado⁹²⁻⁹⁶, especial-

mente los que han comparado distintas estrategias terapéuticas^{94,95,103}. La mayoría de los estudios publicados indican que el beneficio del tratamiento hipolipemiente es modesto y con frecuencia las concentraciones lipídicas no regresan a valores normales o a los valores fijados en el documento del grupo de expertos del NCEP⁶³.

Recientemente se han difundido los resultados definitivos del estudio ACTG 5087⁹³, un ensayo aleatorizado en el que se comparaba pravastatina con fenofibrato en pacientes con infección por el VIH-1 que presentaban hipercolesterolemia (c-LDL > 130 mg/dl) e hipertrigliceridemia (triglicéridos > 200 mg/dl). Como era de esperar, la pravastatina fue más eficaz para controlar la hipercolesterolemia y el fenofibrato controló mejor la hipertrigliceridemia. La mediana del descenso de colesterol a las 12 semanas en el grupo de pravastatina fue de 48 mg/dl, mientras que en el grupo de fenofibrato los triglicéridos descendieron 138 mg/dl. Un número mayor de pacientes alcanzó los valores de c-LDL recomendados por el NCEP entre los tratados con pravastatina que en los que recibieron fenofibrato, y en los que recibieron fenofibrato hubo una mayor proporción que alcanzó los valores óptimos de triglicéridos y de c-HDL. Sin embargo, a las 12 semanas de tratamiento, sólo el 1% de los tratados con fenofibrato y el 5% de los que recibieron pravastatina, lograron los objetivos del NCEP para c-LDL y triglicéridos. La combinación de fenofibrato y pravastatina, empleada en pacientes que no habían respondido a los fármacos por separado, produjo descensos más marcados y fue bien tolerada⁹³.

En un estudio prospectivo realizado en 656 pacientes con infección VIH-1 que presentaban hiperlipemia marcada (43,9% triglicéridos > 300 mg/dl; 22,4% colesterol total > 290 mg/dl), Calza et al⁹⁶ evaluaron la eficacia de fibratos (bezafibrato, gemfibrozilo, fenofibrato) y estatinas (pravastatina y fluvastatina). En el análisis a los 6 meses de tratamiento, en los pacientes tratados con fibratos la cifra de triglicéridos descendió un 41,2% y la de colesterol total un 23,3%. Las estatinas redujeron los triglicéridos un 36,1% y el colesterol total un 16,9%. La eficacia se mantuvo a los 12 meses, tanto en los pacientes tratados con fibratos como en los que recibieron estatinas.

Se han publicado recientemente los resultados preliminares del primer ensayo clínico en el que se han comparado las dos principales estrategias terapéuticas para el tratamiento de la hiperlipemia en pacientes con terapia antirretroviral: modificación del tratamiento antirretroviral frente a fármacos hipolipemiantes¹¹³. En este ensayo, 142 pacientes que estaban virológicamente suprimidos con una pauta antirretroviral que incluía inhibidores de la proteasa fueron aleatorizados a 4 grupos: añadir un hipolipemiente (pravastatina o bezafibrato) o cambiar el inhibidor de la proteasa por un inhibidor de la transcriptasa no nucleósido (efavirenz o nevirapina). En un análisis de los pacientes en tratamiento a los 12 meses, se observó una mayor reducción en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos en los grupos de pravastatina y bezafibrato, comparados con los que cambiaron a no nucleósidos. Los triglicéridos descendieron un 41 y 47%, respectivamente, con pravastatina y bezafibrato, comparado con un 25% en el grupo de nevirapina y un 9% en el de efavirenz. Así mismo, el colesterol total disminuyó un 46% y un 37% con pravastatina y bezafibrato, mientras que se redujo un 27% con nevirapina y un 10% con efavirenz. En con-

clusión, los fármacos hipolipemiantes tuvieron un impacto significativamente mayor, tanto en el colesterol como en los triglicéridos, que la sustitución de los inhibidores de la proteasa por no nucleósidos. Por otro lado, el cambio a nevirapina indujo mayores descensos en los lípidos que el cambio a efavirenz.

Muy recientemente se ha comunicado en pacientes con infección por VIH-1 la experiencia con ezetimibe, un inhibidor selectivo de la absorción duodenal de colesterol que se utiliza habitualmente asociado a estatinas. La adición de ezetimibe a un pequeño grupo de pacientes con mala respuesta a dosis bajas de pravastatina produjo una reducción significativa de los parámetros lipídicos¹⁰⁴. La posible utilidad de la niacina (ácido nicotínico) y de los ácidos grasos ω -3 para el tratamiento de la dislipemia asociada a la infección por el VIH-1 está siendo objeto de atención en fechas recientes¹¹⁴⁻¹¹⁶. En un estudio piloto, la administración de niacina redujo significativamente las concentraciones de triglicéridos y de colesterol total en pacientes tratados con antirretrovirales que presentaban dislipemia, pero, desgraciadamente disminuyó la sensibilidad a la insulina¹¹⁵. La eficacia de los ácidos grasos ω -3 en la hipertrigliceridemia asociada al tratamiento antirretroviral ha sido puesta de manifiesto en 2 ensayos clínicos recientes^{114,116}. En un ensayo aleatorizado y doble ciego en 122 pacientes en TAR con triglicéridos > 200 mg/dl, la administración de ácidos grasos ω -3 redujo en un 25% las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y logró normalizarlas en el 20% de los pacientes¹¹⁶.

Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de las dislipemias asociadas al tratamiento antirretroviral

Aunque todavía se desconoce cuál será el efecto a largo plazo del tratamiento de la dislipemia inducida por el tratamiento antirretroviral en los pacientes con infección por el VIH-1, se espera que sea también beneficioso. Los expertos coinciden en que la evaluación y el tratamiento de la dislipemia deben formar parte de la práctica clínica habitual de los médicos que tratan pacientes con infección por el VIH-1^{111,117}. Con el fin de intentar adoptar una conducta común se han elaborado diversas guías de práctica clínica, entre ellas destacan la guía de la Infectious Disease Society of America-AIDS Clinical Trials Group (ACTG)¹¹¹, el Documento de Consenso de Gesida y Plan Nacional de Sida sobre las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal y las recomendaciones de la International AIDS Society-USA¹¹⁷ sobre el tratamiento de las complicaciones metabólicas asociadas con el tratamiento antirretroviral de la infección VIH-1. Todas ellas se basan en el tercer documento de consenso del NCEP⁶³.

El objetivo principal del tratamiento de la dislipemia es la prevención de la enfermedad aterosclerótica. Desde el punto de vista práctico, esto supone lograr valores de c-LDL por debajo de ciertos límites, que dependen del riesgo cardiovascular del paciente. En todas las recomendaciones se aconseja la determinación en ayunas de las concentraciones plasmáticas de lípidos (triglicéridos, colesterol total, c-HDL y c-LDL) antes de empezar el tratamiento antirretroviral y a los 3-6 meses de iniciado el tra-

tamiento. Se deben también evaluar otros factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes familiares de hiperlipidemia o cardiopatía isquémica, y excluir causas de hiperlipidemia secundaria, como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, colestasis hepática, hipotiroidismo y fármacos que aumentan el c-LDL y disminuyen el c-HDL, como los corticoides.

La decisión de tratar o no vendrá determinada por el riesgo individual de enfermedad coronaria de cada paciente. Este riesgo se puede estimar en función de los factores de riesgo cardiovascular no lipídicos (tabla 1) y las concentraciones plasmáticas de c-LDL. Para ello se estratifica a los pacientes según el número de factores de riesgo cardiovascular y las concentraciones de c-LDL, y dependiendo del riesgo estimado se recomienda modificación del estilo de vida con o sin tratamiento farmacológico (tabla 2). Otra forma de evaluar el riesgo de enfermedad coronaria de los pacientes es el cálculo de su riesgo cardiovascular global para lo que se emplean las tablas basadas en el estudio de Framingham, en las que se incluyen el sexo, edad, tabaquismo, colesterol total, presión arterial sistólica y se valora especialmente la existencia de diabetes mellitus. El riesgo de sufrir un episodio coronario (angina, IAM) en los próximos 10 años se estima a partir de la puntuación total obtenida de la suma individual de puntos de cada factor de riesgo. La clasificación del riesgo es la siguiente: bajo < 5%, ligero 5-10%, moderado 10-20%, alto 20-40%, muy alto > 40%. Se puede encontrar una aplicación interactiva para efectuar el cálculo en internet (<http://hin.nhlbi.nih.gov/atp/iii/calculator.es>). En el estudio D:A:D la ecuación de Framingham fue un buen predictor de los sucesos cardiovasculares observados en los pacientes con infección por el VIH-1, aunque infraestimó el riesgo a corto plazo¹¹⁸. El cálculo del riesgo cardiovascular global ofrece la ventaja de no precisar la cifra de c-LDL para establecer la necesidad de tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia. En los individuos con riesgo leve o moderado se recomiendan medidas higiénico-dietéticas. En los pacientes con riesgo alto o muy alto debe valorarse la utilización de tratamiento farmacológico.

La información más importante sobre los fármacos hipolipemiantes que pueden ser empleados en el tratamiento de las dislipemias en pacientes con infección por el VIH-1 se resume en la tabla 3. En base a los datos disponibles se recomienda evitar el empleo de simvastatina o lovastatina (que es estructuralmente similar a la simvastatina) con inhibidores de la proteasa y utilizar atorvasta-

TABLA 1. Factores de riesgo cardiovascular distintos del c-LDL*

- Tabaco
- Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ o en tratamiento)
- Niveles bajos de c-HDL (< 40 mg/dl)
- Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en pariente de primer grado, antes de los 55 años si es varón o antes de los 65 años si es mujer)
- Edad (varón ≥ 45 años, mujeres ≥ 55 años o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo)

*La diabetes se considera un factor de riesgo equivalente a la cardiopatía isquémica, por tanto, en este caso las cifras deseables de colesterol son las mismas que se utilizan en pacientes que han sufrido un episodio coronario. La presencia de c-HDL elevado (> 60 mg/dl) constituye un factor protector y permite restar un factor de riesgo.
c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad;
c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

TABLA 2. Límites de c-LDL para indicación de dieta o tratamiento farmacológico y objetivos terapéuticos en diferentes categorías de riesgo

Categoría de riesgo	Nivel de c-LDL para inicio de dieta (mg/dl)	Nivel de c-LDL para tratamiento farmacológico (mg/dl)	Objetivo de c-LDL (mg/dl)
Enfermedad coronaria o equivalentes* (riesgo a 10 años > 20%)	≥ 100	≥ 130 (100-129: tratamiento opcional)	< 100
Dos o más factores de riesgo (riesgo a 10 años ≤ 20%)	≥ 130	Riesgo a 10 años 10-20%**: ≥ 130 Riesgo a 10 años < 10%**: ≥ 160	< 130
0-1 factores de riesgo (riesgo 10 años < 10%)	≥ 160	≥ 190	< 160

*Los equivalentes a la enfermedad coronaria son otros procesos que conllevan un riesgo de enfermedad coronaria > 20% a los 10 años: diabetes mellitus, otras formas clínicas de enfermedad arteriosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad carotídea sintomática) o múltiples factores de riesgo que confieran un riesgo a los 10 años > 20% según la escala de Framingham.

**Según la escala de Framingham.

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

TABLA 3. Principales fármacos empleados en el tratamiento de las dislipemias en pacientes con infección por el VIH-1

Grupo	Efecto sobre las lipoproteínas	Indicación	Fármacos y dosis inicial	Interacciones con los antirretrovirales	Efectos secundarios más frecuentes
Estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa)	↓ LDL ↑ HDL ↓ TG	Hipercolesterolemia (↑ c-LDL o c-no-HDL) con TG 200-500 mg/dl	Pravastatina, 20-40 mg/día Atorvastatina, 10 mg/día Fluvastatina, 20-40 mg/día	IP: puede ↑ la exposición a atorvastatina; ↑ o ↓ ligera de la exposición a pravastatina; no datos con fluvastatina ITINN: pueden ↓ la exposición a atorvastatina y pravastatina; no datos con fluvastatina	Miopatía, elevación de enzimas hepáticas
Fibratos	↓ LDL (puede ↑ si niveles de TG ↑ ↑ TG) ↑ HDL ↓ TG	TG > 500 mg/dl	Fenofibrato, 160-200 mg/día Bezafibrato, 400-600 mg/día Gemfibrozilo, 600 mg/12 h	Improbables	Dispepsia, litiasis biliar, miopatía

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; IP: inhibidores de la proteasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

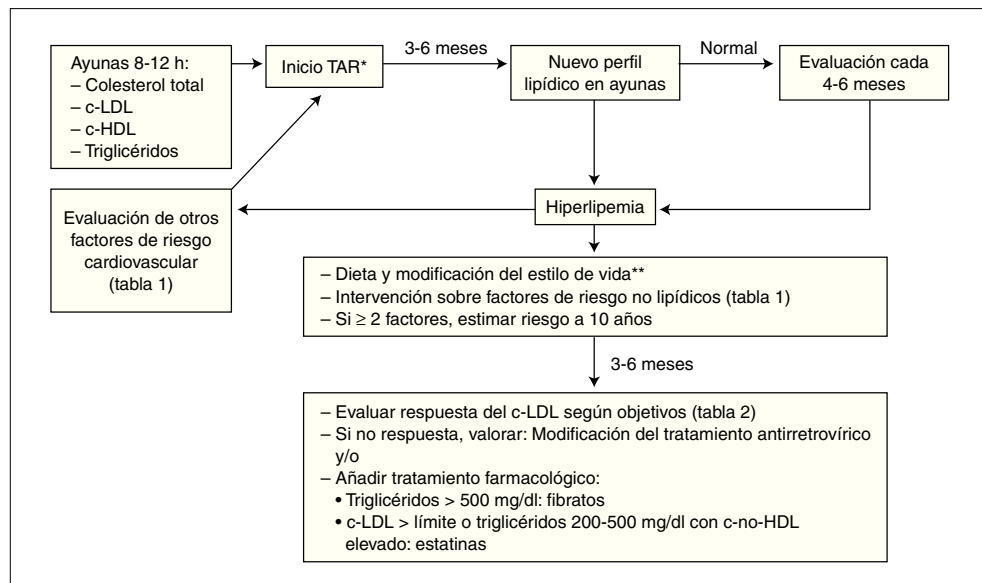


Figura 1. Evaluación de los lípidos en los pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR).

*Si existen más de dos factores de riesgo cardiovascular y/o dislipemia sería recomendable emplear pautas con menor riesgo de alteraciones lipídicas.

**Cuando exista cardiopatía isquémica o cifras de colesterol superiores a 400 mg/dl se recomienda comenzar directamente con tratamiento farmacológico hipolipemiante.

tina con precaución, comenzando con dosis más bajas de las habituales. Por el contrario, se considera que las interacciones con pravastatina probablemente no son clínicamente importantes y se recomienda empezar con las dosis habituales. Puede considerarse un aumento de la dosis de pravastatina cuando se usa en combinación con ritonavir u otros fármacos capaces de inducir el metabolismo de la pravastatina¹¹¹. Aunque con fluvastatina no existen datos farmacocinéticos sólidos, su perfil metabólico, la ausencia de interacciones significativas con otros inhibidores del CYP3A4¹¹⁹ y la experiencia clínica⁹² avalan su uso en combinación con inhibidores de la proteasa¹¹¹. La figura 1 esquematiza la conducta recomendada en las guías de práctica clínica para la evaluación y el tratamiento de la hiperlipemia asociada al TAR^{111,117}.

Conclusiones

Las dislipemias son muy frecuentes en los pacientes que reciben TAR y se asocian preferentemente con determinados fármacos antirretrovirales. Con los inhibidores de la proteasa las dislipemias tienden a ser más marcadas con ritonavir y con lopinavir-ritonavir, mientras que atazanavir es el que tiene un perfil lipídico más favorable. Con los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos las alteraciones lipídicas ocurren con menor frecuencia que con los inhibidores de la proteasa, especialmente en el caso de la nevirapina. Datos recientes sugieren que algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosídicos, en particular los análogos timidínicos (estavudina en mayor medida que zidovudina), pueden estar también implicados en la producción de dislipemia. La expresión bioquímica de las dislipemias asociadas al TAR es heterogénea. Pueden presentarse elevaciones aisladas o combinadas de los triglicéridos y del colesterol total con cambios variables en las LDL y HDL, que pueden configurar perfiles lipídicos con un riesgo cardiovascular diferente. Existen cada vez más evidencias de que la dislipemia asociada al TAR acelera el desarrollo de arteriosclerosis y ya se ha detectado una mayor incidencia de episodios cardiovasculares que está estrechamente relacionada con la duración del tratamiento.

El beneficio clínico del tratamiento de la dislipemia inducida por el TAR todavía no se ha demostrado, pero se espera que tenga unos efectos similares a los observados en pacientes no infectados por el VIH-1. La mayor parte de los expertos coincide en seguir las recomendaciones de tratamiento propuestas para la población general y considerar una modificación del tratamiento antirretroviral. Si bien la experiencia con el tratamiento hipolipemiente en pacientes con infección por el VIH-1 es todavía limitada, se está generando cada vez más información que avala el uso de los fármacos hipolipemiantes, con las limitaciones impuestas por las interacciones farmacológicas entre las estatinas y algunos medicamentos antirretrovirales.

Aunque la repercusión global de los episodios cardiovasculares en la morbilidad y mortalidad a largo plazo de los pacientes con infección por el VIH-1 es todavía limitada, es previsible que el riesgo de complicaciones vasculares siga incrementándose a medida que se prolongue la duración de los tratamientos antirretrovirales y aumente la edad de los pacientes.

Bibliografía

- Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, 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-F8.
- Massip P, Marchou B, Bonnet E, Cuzin L, Montastruc JL. Lipodystrophy with protease inhibitors in HIV patients. *Therapie*. 1997;52:615.
- Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2001;32:130-9.
- Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:35-43.
- Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999;353:2093-9.
- Capeau J, Raffi F, Savés M (APROCO Study Group). Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV. *Antivir Ther*. 2000;5 Suppl 5:55.
- Henry K, Zackin R, Dube M, Hammer S, Sprecher D, Currier J. ACTG 5056: C-Reactive Protein (CRP) levels and cardiovascular risk status for a cohort of HIV-1-infected persons durably suppressed on an indinavir (IDV)-containing regimen (abstract 694-T). En: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002.
- Depaixon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al; Swiss HIV Cohort Study. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals. Focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15:329-34.
- Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS*. 2000;14:F123-F8.
- Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis*. 2002;162:433-8.
- Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;104:57-62.
- Mary-Krause M, Cotte L, Simon-Coutellier A, Partisani M, Costagliola D. Myocardial infarction (MI) in HIV seropositive men in the era of HAART treatments in France. XIII International AIDS Conference; 2000, July 9-14; Durban.
- Holmberg S, Moorman A, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al; HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease Inhibitor and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002;360:1747-8.
- Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al; Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:1993-2003.
- El Sadr W, Reiss P, De Wit S, De Wit S, D'Arminio Monforte A, Thiebaut R, et al. Relationship between prolonged exposure to combination ART and myocardial infarction: effect of sex, age, and lipid changes. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005, February 22-25; Boston.
- Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al; DAD study group. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients: association with antiretroviral therapy: results from the D:A:D Study. *AIDS*. 2003;17:1179-93.
- Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect*. 2001;42:181-8.
- Dubé MP, Qian D, Edmonson-Melancon H. Prospective study of the effects of amprenavir-based therapy on glucose and lipid metabolism in HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 2000;5 Suppl 5:26.
- Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS*. 2001;15:F1-F9.
- Clumeck N, Brun S, Sylte J, Isaacson J, Chen S, Lazzarin A, et al. Kaletra (ABT-378/r) and efavirenz: one-year safety/efficacy evaluation and phenotypic breakpoints in multiple-PI-experienced patient. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001, February 4-8; Chicago.
- Bernstein B, Moseley J, King M. Safety of Kaletra: data from phase II and phase III clinical trials. 1st International AIDS Society Conference on HIV pathogenesis and treatment; 2001, July 8-11; Buenos Aires.
- Gutiérrez F, Padilla S, Navarro A, Masía M, Hernández I, Ramos J, et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage

- therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:594-600.
23. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med*. 1995;333:1528-33.
 24. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al; M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002;346:2039-46.
 25. Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV cohort study. *Circulation*. 1999;100:700-5.
 26. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, Algren H, Pang M, Chernoff DN, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:35-43.
 27. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS*. 1999;13:F63-F70.
 28. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, Van Leth F, Katlama C, Horban A, et al; Atlantic Study Team. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS*. 2001;15:2407-14.
 29. Dubé MP, Qian D, Edmondson-Melançon H, Sattler FR, Goodwin D, Martinez C, et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2002;35:475-81.
 30. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;104:257-62.
 31. Johnson M, Beall G, Badley A. A phase III, randomized, double-blind trial of Kaletra (ABT-378/r) + stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) vs nelfinavir + d4T/3TC. 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2000, October 22-26. Glasgow.
 32. Van der Valk M, Dubé MP, Edmondson-Melançon H, Qian D, Aqeel R, Johnson DJ, et al. Prospective evaluation of the effect of initiating indinavir-based therapy on insulin sensitivity and B-cell function in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:130-4.
 33. Moyle GJ, Baldwin C. Lipid abnormalities during saquinavir soft-gel-based highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999; 21:423-4.
 34. Gerstoft J, Dragsted UB, Cahn P, Castagna A, Duran A, Hill A, et al. Final analysis of a randomized trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-infected patients. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002, September 27-30. San Diego.
 35. Noor MA, Mulvey R, Elosua C. Comparative effects of atazanavir alone and in combination with low concentration of ritonavir on triglyceride and cholesterol synthesis in vitro. Program and abstracts of the 6th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy. 2004, October 25-28. Washington.
 36. 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.
 37. Johnson M, Grinsztejn B, Rodríguez C, Coco J, DeJesús E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*. 2005;19:685-94.
 38. Malan N, Krantz E, David N, Kastango K, Frederick D, Matthew M, et al, and the -089 Study Group. Efficacy and safety of atazanavir-based therapy in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects, both with and without ritonavir: 48-week results from AI424-089. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2006, February 5-8. Denver.
 39. Moyle G, Baldwin C. Lipid elevations during non-nucleoside RTI (NNRTI) therapy: a cross sectional analysis. *Antivir Ther*. 1999;4 Suppl 2:54.
 40. Núñez M, Soriano V, Rodríguez-Rosado R, Martín L, González-Lahoz J. The SENC (Spanish Efavirenz vs Nevirapine Comparison) trial: preliminary results of a prospective, randomized, controlled, open-label study in HIV+ naive individuals. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000, September 17-20. Toronto.
 41. Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med*. 2004;1:E19.
 42. Liappis AP, Roberts AD, Klouj A, Granger SL, Simon JR, Schuck SZ, et al. Plasma lipids and lipoprotein subclasses among efavirenz-treated HIV patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002, September 27-30. San Diego.
 43. Matthews GV, Moyle GJ, Mandalia S, Bower M, Nelson M, Gazzard BG. Absence of association between individual thymidine analogues or nonnucleoside analogues and lipid abnormalities in HIV-1-infected persons on initial therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24:310-5.
 44. Kumar P, Rodríguez-French A, Thompson M, Tashima K, Williams V, Wanamaker P, et al. Prospective study of hyperlipidemia in art-naïve subjects taking combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nelfinavir (NFV), or stavudine (d4T)/lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002, February 24-28. Washington.
 45. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesús E, Suleiman JM, Miller MD, et al. 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
 46. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesús E, Campo R, Arribas JR, Gazzard B, et al. Superior outcome for tenofovir DF (TDF), emtricitabine (FTC) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) and EFV in antiretroviral naïve patients. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2005, July 24-27. Rio de Janeiro.
 47. Constans J, Pellegrin JL, Peuchant E, Dumon MF, Pellegrin I, Sergeant C, et al. Plasma lipids in HIV-infected patients: a prospective study in 95 patients. *Eur J Clin Invest*. 1994;24:416-20.
 48. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:1045-52.
 49. González de Requena D, Blanco F, García Benayas T, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J, Soriano V. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDS*. 2003;17:443-5.
 50. Tseng A, Loutfy M, Phillips E, Walker S, Rachlis A. The relationship between lipid elevations and lopinavir concentrations in HIV-infected patients on LPV/r-containing salvage regimens. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002, September 27-30. San Diego.
 51. Calboreanu A, Dimet J, Treluyer JM, Abad S, Pecqueux L, Krivine A, et al. Relation between lopinavir plasma blood concentrations and hypertriglyceridemia in naïve and protease inhibitors-experienced patients. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2003, February 10-14. Boston.
 52. Clevenbergh P, Garraffo R, Dellamonica P. Impact of various antiretroviral drugs and their plasma concentrations on plasma lipids in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2003;4:330-6.
 53. Torti C, Quirós-Roldán E, Regazzi-Bonora M, De Luca A, Lo Caputo S, Di Giambenedetto S, et al. Lipid abnormalities in HIV-infected patients are not correlated with lopinavir plasma concentrations. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:324-6.
 54. Grunfeld C, Doerrler W, Pang M, Jensen P, Weisgraber KH, Feingold KR. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3734-40.
 55. Lister RK, Youle M, Nair DR, Winder AF, Rustin MH. Latent dysbetalipoproteinaemia precipitated by HIV-protease inhibitors. *Lancet*. 1999;353:678.
 56. Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets JB, Ferrieres J, Toffoletti A, Massip P, et al. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *AIDS*. 2001;15:2397-406.
 57. Riddle TM, Kuhel DG, Woollett LA, Fichtenbaum CJ, Hui DY. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding proteins in the nucleus. *J Biol Chem*. 2001;276:37514-9.
 58. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998;351:1881-3.
 59. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med*. 2001;7:1327-31.
 60. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels—a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002; 165:285-92.
 61. Schmitz M, Michl GM, Walli R, Bogner J, Bedynek A, Seidel D, et al. Alterations of apolipoprotein B metabolism in HIV-infected patients with antiretroviral combination therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26:225-35.
 62. Kondo A, Muranaka Y, Ohta I, Notsu K, Manabe M, Kotani K, et al. Relationship between triglyceride concentrations and LDL size evaluated by malondialdehyde-modified LDL. *Clin Chem*. 2001;47:893-900.
 63. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.

64. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf. Accessed 2 September 2005.
65. Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, Nguyen TH, Chevenne D, Capeau J, et al. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab.* 1999;25:225-32.
66. Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest.* 1993;92:141-6.
67. Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordóñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care.* 2005;1:132-7.
68. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Frattino P, Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. *Diabetes Care.* 2002;25:1253-4.
69. Baril L, Beucler I, Valantin MA, Bruckert E, Bonnefont-Rousselot D, Coustellier A, et al. Low lipolytic enzyme activity in patients with severe hypertriglyceridemia on highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15:415-7.
70. Becker S, Rachlis A, Gill J, DeJesus E, Pierone G, Kirkland L, et al. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz (EFV) in patients with undetectable viral loads—a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2001, February 4-8. Chicago.
71. Opravil, Yerly S, Lazzarin A, Furrer HJ, Chaves P, Verzaaza P, et al. Protease inhibitor class-sparing maintenance therapy with abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) + zidovudine (ZDV) in patients with long-term suppression of HIV-1 RNA. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2000, January 30-February 2. San Francisco.
72. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, et al; CNA30017 Study Team. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS.* 2001;15:1517-26.
73. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Touraine JL. Reversibility of Peripheral Fat Wasting (Lipoatrophy) on Stopping Stavudine Therapy. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2000, January 30-February 2. San Francisco.
74. Carr A, Smith D, Workman C, Hoy J, Doong N, Amin J, et al. Switching stavudine or zidovudine to abacavir for HIV lipoatrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre, 24-week study. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. 2002, February 24-28. Seattle.
75. Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS.* 1999;13:805-10.
76. Tebas P, Yarasheski K, Powderly WG, Kane E, Marin D, Simpson J, et al. A prospective open label pilot trial of a maintenance nevirapine-containing regimen in patients with undetectable viral loads on protease inhibitor regimens for at least 6 months. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2000, January 30-February 2. San Francisco.
77. Ruiz L, Negro E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balagué M, et al; Spanish Lipodystrophy Group. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:229-36.
78. Martínez E, García-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buirra E, Conget I, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1266-73.
79. Viciano P, Alarcón A, Martín D, Serrano P, López-Cortés LF, Cordero E, et al. Partial improvement of lipodystrophy after switching from HIV-1 protease inhibitors to efavirenz. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2000, January 30-February 2. San Francisco.
80. Bonnet E, Lepec R, Bluteau M, Herve R, Bernard J, Perret B, et al. Evolution of lipodystrophy syndrome and lipidic profile in HIV patients after switching from protease inhibitors to efavirenz. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2000, January 30-February 2. San Francisco.
81. Negro E, Cruz L, Paredes R. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2002;34:504-10.
82. Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al; Nevirapine, Efavirenz, and Abacavir (NEFA) Study Team. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;349:1036-46.
83. Fisac AC, Fumero E, Crespo M, Rosón B, Virgili N, Ribera E, et al. A randomized trial of metabolic and body composition changes in patients switching from PI-containing regimens to abacavir, efavirenz or nevirapine. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2002, February 24-28. Seattle.
84. Sension M, Grinsztejn B, Molina J. AI424067: Improvement in lipid profiles after 12 weeks of switching to atazanavir from boosted or unboosted protease inhibitors in patients with no previous PI virologic failure and hyperlipidemia at baseline. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2005, February 22-25. Boston.
85. Gatell JM, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy of atazanavir (ATV) based HAART in patients switched from a stable PI or boosted PI (PI/r) treatment. Planned week 24 analysis of a phase IIIB 48 week multicenter, open-label, randomized, prospective trial. The SWAN study. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. 2005, July 24-27. Rio de Janeiro.
86. Martínez E, Azuaje C, Antela A, Rivero A, Lozano F, Deig E, et al. Effects of switching to ritonavir-boosted atazanavir on HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy with hyperlipidemia. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005, February 22-25. Boston.
87. Kumar P, Rodriguez-French A, Thompson M, Tashima K, Williams V, Wannamaker P, et al. Prospective study of hyperlipidemia in art-naïve subjects taking combivir/abacavir (COM/ABC), COM/nefinavir (NFV), or stavudine (d4T)/lamivudine (3TC)/NFV (ESS40002). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002, February 24-28. Washington.
88. Domingo P, Labarga P, Palacios R, Guerra MF, Terron JA, Elias MJ, et al; RECOVER Study Group. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. *AIDS.* 2004;18:1475-8.
89. Moyle G, Sabin C, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized, open-label comparative trial of abacavir or tenofovir DF as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy and suppressed HIV RNA on HAART: the RAVE study (abstract 44). 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005, February 22-25. Boston.
90. Madruga JVR, Cassetti I, Suleiman JMAH, Zhong L, Enejosa J, Cheng AK. Improvement in lipoatrophy and lipid abnormalities following switch from stavudine (d4T) to tenofovir DF (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-infected patients: a 48 week follow-up from study 903e. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2005, July 24-27. Rio de Janeiro.
91. Milinkovic A, López S, Vidal S, Miró O, Fernández X, Arnaiz J, et al. A randomized open study comparing the effect of reducing stavudine dose vs switching to tenofovir on mitochondrial function, metabolic parameters, and subcutaneous fat in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy containing stavudine. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005, February 22-25. Boston.
92. Doser N, Kübli S, Telentic A, Marzolini C, Chave JP, Feihl F, et al. Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidemic protease inhibitor-treated HIV-infected patients. *AIDS.* 2002;16:1982-3.
93. Aberg JA, Zackin RA, Brobst SW, Evans SR, Alston BL, Henry WK, et al; ACTG 5087 Study Team. A randomized trial of the efficacy and safety of fenofibrate versus pravastatin in HIV-infected subjects with lipid abnormalities: AIDS Clinical Trials Group Study 5087. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:757-67.
94. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, Baldwin C, Mandalia S, Gazzard BG. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. *AIDS.* 2001;15:1503-8.
95. Miller J, Brown D, Amin J, Kent-Hughes J, Law M, Kaldor J, et al. A randomized, double-blind study of gemfibrozil for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. *AIDS.* 2002;16:2195-200.
96. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *AIDS.* 2003;17:851-9.
97. Baldini F, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Murri R, Ammassari A, De Luca A. Efficacy and tolerability of pravastatin for the treatment of HIV-1 protease inhibitor-associated hyperlipidaemia: a pilot study. *AIDS.* 2000;14:1660-2.
98. Murillas J, Martín T, Ramos A, Portero JL. Atorvastatin for protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *AIDS.* 1999;13:1424-5.
99. Penzak SR, Chuck SK, Stajich GV. Safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hyperlipidemia in patients with HIV infection. *Pharmacotherapy.* 2000;20:1066-71.
100. Schliefer K, Wasmuth JC, Rockstroh JK, Spengler U. Treatment of PI-induced hyperlipidaemia with bezafibrate (abstract 1296). 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999, September 26-29. San Francisco.
101. Thomas JC, Lopes-Virella MF, Del Bene VE, Cerveny JD, Taylor KB, McWhorter LS, et al. Use of fenofibrate in the management of protease inhibitor-associated lipid abnormalities. *Pharmacotherapy.* 2000;20:727-34.

102. De Luis DA, Aller R, Rachiller P, Ignacio Tortosa J. Reversibilidad de hiperlipemia severa secundaria a indinavir con fenofibrato micronizado. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:716-7.
103. Palacios R, Santos J, González M, Ruiz J, Valdivielso P, Márquez M, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:356-7.
104. Negro E, Rey-Joly C, Puig J, Bonjoch A, Moltó J, Blanco A, et al. Ezetimibe, a selective inhibitor of cholesterol absorption, as a new strategy for treatment of hypercholesterolemia secondary to antiretroviral therapy. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005, December 16-19. Washington.
105. Palacios R, Santos J, González M, Ruiz J, Valdivielso P, Márquez M, et al. Efficacy and safety of fenofibrate for the treatment of hypertriglyceridaemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:251-3.
106. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*. 2000;101:207-13.
107. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al; NIAID AIDS Clinical Trials Group. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS*. 2002;16:569-77.
108. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and two HMG-CoA reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:3445-50.
109. Carr RA, Andre AK, Bertz RJ. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir: results in a clinically important pharmacokinetic interaction with atorvastatin but not pravastatin (abstract 1644). 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2000, September 17-20. Toronto.
110. Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Vega JM, Yang A, Alston BL, et al; AIDS Clinical Trials Group A5108 Team. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:307-12.
111. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al; Adult AIDS Clinical Trials Group Cardiovascular Subcommittee; HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2003;37:613-27.
112. Miller DB, Spence JD. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:155-62.
113. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Tampellini L, Sebastiani T, Pocater D, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*. 2005;19:1051-8.
114. Wohl DA, Tien HC, Busby M, Cunningham C, Macintosh B, Napravnik S, et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy-associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1498-504.
115. Gerber MT, Mondy KE, Yarasheski KE, Drechsler H, Claxton S, Stone-man J, et al. Niacin in HIV-infected individuals with hyperlipidemia receiving potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:419-25.
116. De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, Meunier C, Gardette J, Melchior JC; Maxepa-VIH-1 Study Group. Treatment of hypertriglyceridemia in HIV-infected patients under HAART by (n-3) polyunsaturated fatty acids: a double-blind randomized prospective trial in 122 patients (abstract 39). 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005, February 22-25. Boston.
117. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, et al; International AIDS Society-USA. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:257-75.
118. Law MG, D'Arminio Monforte A, Friis-Moller N, Weber R, El-Sadr W, Reiss P, et al. Cardio- and cerebrovascular events and predicted rates of myocardial infarction in the D.A.D study. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2004, February 8-11. San Francisco.
119. Kivisto KT, Kantola T, Neuvonen PJ. Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:49-53.