

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Tratamiento Antirretroviral y Alteraciones Metabólicas



Georges Seurat, «Modelo de espaldas», óleo sobre madera, 24 x 15 cm, 1887.

La Dislipidemia Producida por el Tratamiento Antirretroviral Aumenta el Riesgo Cardiovascular

Centre for the Analysis of Cost-Effective Care, Divisions of General Internal Medicine and Clinical Epidemiology, The Montreal General Hospital, Montreal, Canadá y otros centros participantes. Pág. 3

Estrategias para Reducir el Riesgo de Enfermedad Cardiovascular Asociada con el Tratamiento Antirretroviral

Massachusetts General Hospital Program in Nutritional Metabolism, Boston, EE.UU. Pág. 5

Menor Riesgo de Hipertensión Arterial en Pacientes VIH Positivos Tratados con Atazanavir

Department of Medicine and Health Services, University of Washington, Seattle, EE.UU. Pág. 7

Cambios Favorables en el Perfil Metabólico de Pacientes Tratados con Atazanavir

Department of Clinical Immunology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania y otros centros participantes. Pág. 9



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

La Dislipidemia Producida por el Tratamiento Antirretroviral Aumenta el Riesgo Cardiovascular

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Impact of Dyslipidemia Associated With Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on Cardiovascular Risk and Life Expectancy

de los autores

Grover SA, Coupal L, Gilmore N, Mukherjee J

integrantes del

Centre for the Analysis of Cost-Effective Care, Divisions of General Internal Medicine and Clinical Epidemiology, The Montreal General Hospital, Montreal, Canadá y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

American Journal of Cardiology

95(5):586-591, Mar 2005

Aunque los inhibidores de la proteasa disminuyen la morbimortalidad por el VIH, aumentan el riesgo de futuros eventos cardiovasculares atribuibles a la dislipidemia aterogénica.

Introducción

Los inhibidores de la proteasa forman parte de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART, por sus siglas en inglés). Si bien estos fármacos reducen la morbilidad y mortalidad asociadas con el VIH, aumentan el riesgo de episodios cardiovasculares, lo que se debe, en parte, a que la HAART suele asociarse con acumulación de grasa, hiperinsulinemia, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión, que son factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

En un estudio reciente (Murphy RL y colaboradores, 2003) se comparó la terapia con atazanavir y nelfinavir; el primero no modificó la concentración de lípidos en la sangre, mientras que el segundo produjo aumento de los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. A partir de esta información, los autores realizaron un estudio cuyo objetivo fue estimar el aumento del riesgo coronario a corto plazo y la disminución consecuente de la expectativa de vida a largo plazo mediante el empleo de un modelo de Markov para el cálculo de la expectativa de vida por enfermedad cardiovascular.

Metodología

Se utilizó la información aportada por un estudio (AI 424-008) aleatorizado y controlado con droga activa que comparó la seguridad, tolerancia y actividad antiviral del inhibidor de la proteasa atazanavir con las de nelfinavir, ambos en combinación con estavudina y lamivudina. El tratamiento fue administrado a adultos con carga viral > 2 000 copias/ml de ARN de VIH y recuento de células T CD4⁺ > 100/μl en el examen inicial de detección, sin manifestaciones de sida. Fueron evaluados 578 pacientes provenientes de 54 centros. Se demostró que el atazanavir y el nelfinavir tuvieron actividades similares cuando se evaluó el efecto por la carga viral en plasma en la semana 48. Además, se analizaron las concentraciones de lípidos al inicio y en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16, y luego cada 8 semanas.

Se compararon los resultados del grupo que recibió atazanavir (n = 181) con el tratado con nelfinavir (n = 91). Se calculó el riesgo a 10 años en función de las concentraciones de lípidos observadas a las 32 semanas; para ello se emplearon las ecuaciones de riesgo de Framingham. Se agregó a la evaluación la presencia de otros factores de riesgo, como diabetes, tabaquismo e hipertensión arterial; así se conformaron grupos de bajo, alto y muy alto riesgo.

Se empleó el modelo de Markov para estimar los cambios en la expectativa de vida asociados con las modificaciones de los factores de riesgo. Fueron excluidos los pacientes que recibían digitálicos, antiarrítmicos y drogas que modificaran los lípidos, además de mujeres embarazadas y quienes aportaran muestras con factores que pudieran introducir sesgos. Luego de ingresar en el estudio, se siguió la evolución de varones y mujeres de 30 años para obtener datos de mortalidad durante una media de 12.2 años. Mediante modelos multivariados se estableció el pronóstico de riesgo de muerte coronaria por ictus o por otras causas a lo largo de 10 años de seguimiento. Se consignaron edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertrofia ventricular izquierda. Fueron registrados los valores de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta y baja densidad, triglicéridos, intolerancia a la glucosa y presión arterial media.

Para calcular la expectativa de vida se utilizó una muestra hipotética de 1 000 individuos que se introdujo en el modelo a una edad "x" (de 30 a 74 años) con niveles especificados de factores de riesgo. En este modelo, los sobrevivientes de enfermedad coronaria, vascular cerebral y otras causas luego de 1 año pueden permanecer aparentemente sanos o haber sobrevivido. Al cabo del año siguiente se repite la evaluación de manera similar. Si el proceso se continúa hasta la edad convencional de 102 años, puede calcularse la expectativa de vida media por la suma del total de personas/año de vida, que se divide por 1 000, el número de individuos en riesgo incorporados al modelo. Para calificar a uno de los tratamientos como "mejor que otro" se debe calcular los años de vida salvados, equivalentes a la mejor expectativa de vida correspondiente a uno de ellos menos la menor expectativa de vida del otro.

Se aplicó el modelo de expectativa de vida cardiovascular a los datos de lípidos del estudio AI 424-008 para calcular este aspecto en pacientes tratados con atazanavir o nelfinavir; para ello se partió del supuesto de que los infectados por VIH tenían la misma expectativa de vida que los sujetos sanos.

Resultados

Al inicio, la mediana de concentración de lípidos fue similar en ambos grupos de tratamiento. Después de 32 semanas, los niveles de colesterol y triglicéridos en el grupo que recibió nelfinavir fueron significativamente superiores a los del grupo

tratado con atazanavir. Esta situación se mantuvo en las evaluaciones de las semanas 48 y 56.

El riesgo coronario a 10 años y el cambio en la expectativa de vida asociado con las modificaciones en los lípidos varió entre el 2% y 13% en varones entre los 30 y 70 años tratados con atazanavir, mientras que en quienes recibieron nelfinavir las cifras correspondientes fueron de 3.0% a 19%. Entre las mujeres estos índices resultaron del 0.5% a 8% para atazanavir y entre el 0.8% y 11.5% para nelfinavir. El riesgo coronario más bajo asociado con atazanavir respecto de nelfinavir para varones y mujeres se tradujo en una expectativa de vida adicional de 0.63 a 1.03 años en los casos de bajo riesgo, y de 0.46 a 0.71 años en los de alto riesgo.

Discusión

La HAART se asocia con dislipidemia. En un estudio aleatorizado se comprobó que mientras el nelfinavir se relaciona con alteraciones en la concentración plasmática de lípidos, el atazanavir no produjo modificaciones significativas respecto de los valores iniciales, hechos que se vinculan con un aumento del 50% en el riesgo de enfermedad coronaria durante los 10 años siguientes y, por consiguiente, con una disminución de la expectativa de vida a largo plazo. A partir de estas pruebas, puede interpretarse que la HAART empleada en la actualidad influye negativamente sobre diversos factores de riesgo cardiovascular y, si bien no hay estudios que indiquen que la incorporación de los inhibidores de la proteasa aumente directamente los episodios cardiovasculares en pacientes con VIH, notificaciones testimoniales, estudios de casos y controles e investigaciones prospectivas de cohortes sugieren la existencia de una asociación entre la droga y las consecuencias nocivas sobre el aparato circulatorio. Un ejemplo es el

hallazgo de que los inhibidores de la proteasa producen alteraciones aterogénicas de las lipoproteínas y cierta disfunción endotelial que anuncia episodios cardiovasculares.

Conclusiones

Hay claras evidencias de que la HAART con esquemas que incluyen IP se asocia con riesgo de dislipidemia. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que atazanavir es un IP con muy buen perfil lipídico. En este sentido, en un ensayo de comparación entre atazanavir y nelfinavir se comprobó que los pacientes que recibieron nelfinavir tuvieron incrementos significativos de los niveles de colesterol total, triglicéridos y LDLc; en cambio, los tratados con atazanavir no presentaron cambios significativos en estos parámetros luego de 32 y 56 semanas de evaluación. Otros estudios han asociado el uso de IP con la aparición de diversos componentes del síndrome metabólico, como aumento de la resistencia periférica a la insulina, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial y obesidad central. Estas alteraciones pueden aparecer al inicio de la terapia e incrementarse con la duración de ésta.

Cabe señalar, comentan los expertos, que si bien no hay evidencia clara de que el uso de IP aumente el riesgo de episodios cardiovasculares, se han descrito alteraciones de las lipoproteínas aterogénicas y disfunción endotelial en pacientes bajo HAART, incluidos los IP. También, en pacientes jóvenes que recibían HAART se ha observado deterioro significativo de la vasodilatación mediada por flujo y aterosclerosis prematura. Estas evidencias, finalizan los autores, destacan la importancia de evitar las alteraciones de los lípidos plasmáticos asociadas con la terapia antirretroviral, lo que produce marcados beneficios en pacientes con infección por VIH bajo HAART.

Estrategias para Reducir el Riesgo de Enfermedad Cardiovascular Asociada con el Tratamiento Antirretroviral

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIC en base al artículo

Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Patients with Human Immunodeficiency Virus

del autor

Grinspoon S

integrante del

Massachusetts General Hospital Program in Nutritional Metabolism, Boston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

American Journal of Medicine

118(Supl. 2):23-28, Abr 2005

Si bien los pacientes con infección por VIH y sida presentan alteraciones metabólicas causadas por el virus, la medicación específica produce grados variables de dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión y redistribución de la grasa; estas alteraciones originan enfermedad cardiovascular, por lo que deben implementarse estrategias preventivas y terapéuticas.

La incidencia de infección por VIH en el mundo es de 37.8 millones; en 2003 se diagnosticaron 4.8 millones de nuevos casos y 2.9 millones de fallecimientos a causa de esta enfermedad. A partir de estos y otros datos, se calcula que entre los años 2000 y 2010 habrá otros 45 millones de personas infectadas. La terapia antirretroviral de gran actividad (HAART, por sus siglas en inglés) consiste en inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la fusión.

Los NRTI son profármacos que se metabolizan dentro de las células por fosforilación escalonada, con lo que se producen trifosfatos análogos didesoxinucleótidos que compiten con los endógenos por la fijación a sustratos de la transcriptasa inversa. Los NNRTI producen un cambio conformacional de la enzima. Los IP inhiben la proteasa del VIH, por lo que las copias virales producidas no pueden infectar a nuevas células. La combinación de estos fármacos (HAART) reduce la carga viral y preserva el sistema inmunitario. Si bien con la aplicación de esta terapia se logró disminuir la mortalidad y morbilidad de la enfermedad por VIH, también se registraron alteraciones metabólicas y en la distribución de la grasa corporal. Entre los efectos adversos se han observado acidosis láctica, niveles elevados de triglicéridos y de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), resistencia a la insulina, lipoatrofia y lipodistrofia.

Se sabe que los pacientes infectados por VIH, aunque aún no estén en tratamiento, presentan anomalías de las concentraciones de lípidos que parecen más frecuentes que en la población general. La lipodistrofia asociada al VIH es un estado de dislipidemia resistente a la insulina que se manifiesta por adiposidad visceral y pérdida de grasa subcutánea abdominal y periférica. Se desconoce la etiología de las alteraciones lipodistróficas de los pacientes no tratados con HAART. Algunos pacientes tratados con terapia antirretroviral (TAR) pueden presentar lipodistrofia, que hasta el momento no ha sido bien explicada; no obstante, se supone que puede estar causada por una respuesta inflamatoria a la infección viral o por efecto del propio retrovirus; a ello se agrega disfunción endotelial y modificaciones de la fibrinólisis normal. Los tres factores mencionados contribuyen a que se produzca aumento del riesgo cardiovascular.

La lipodistrofia consiste en redistribución de la grasa que da origen a una "giba de búfalo", además de aumento de la grasa abdominal, mamaria y visceral y disminución de ésta en las regiones de la cara, brazos, piernas y nalgas. Como expresión de

la dislipidemia se incrementan los niveles de triglicéridos, LDLc y el colesterol total, la glucemia y la resistencia a la insulina, y disminuye el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Estas alteraciones metabólicas son similares al síndrome metabólico, que se caracteriza por resistencia a la insulina—dado que para obtener respuestas biológicas se necesitan mayores concentraciones de esta hormona— y se asocia con aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares. Un elevado porcentaje de los pacientes VIH positivos presentan síndrome metabólico en comparación con la población general (45% vs. 15%) (Hadigan C y colaboradores, 2003). Se denomina síndrome metabólico a la presencia de 3 o más de los siguientes factores: perímetro de cintura > de 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres, concentración de triglicéridos > 150 mg/dl, LDLc < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres, presión arterial > 130/85 mm Hg y glucemia > 110 mg/dl.

La HAART se asocia con la mayoría de los casos de lipodistrofia. Diversos estudios sugieren que los IP contribuyen a la resistencia a la insulina, aunque esta relación no ha sido demostrada en todos los casos. Sin embargo, la estavudina también se ha asociado con esta alteración metabólica. Del mismo modo, se ha comprobado la aparición de lipodistrofia en sujetos bajo HAART pero con esquemas que no contienen IP.

En los pacientes con VIH tanto la lipodistrofia como el síndrome metabólico aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV); para disminuir este riesgo es conveniente el tratamiento de la dislipidemia. El riesgo, medido a partir de la incidencia de infarto de miocardio en relación con la duración de la HAART, ha aumentado el 26% por cada año de tratamiento; además, es mayor en los casos de edad avanzada, antecedentes de tabaquismo, sexo masculino, cardiopatía previa y diabetes.

Un valioso indicador indirecto de ECV es el grosor de la íntima-media de las arterias carótidas (enfermedad macrovascular), dado que su aumento representa aterosclerosis prematura. La incidencia de lesiones carotídeas fue del 53% en un grupo de pacientes tratados con IP, del 15% en otro grupo también infectado por el retrovirus pero no tratado con IP y del 7% en un tercer grupo de control (Maggi P y colaboradores, 2000).

Las anomalías metabólicas mencionadas han motivado diversos estudios. En ellos se observó que la resistencia a la insulina precede a la lipodistrofia. Los IP afectan al transportador de glucosa GLUT-4, predominante en el músculo y el tejido adiposo.

De esta manera, las alteraciones de la sensibilidad a la insulina pueden contribuir a modificaciones de la homeostasis lipídica en pacientes con infección por VIH. Otro efecto de los IP es el aumento de la concentración de triglicéridos.

Todo lo descrito confirma la necesidad de tratamiento de la dislipidemia para disminuir el riesgo cardiovascular; para ello hay disponibles diversos fármacos: estatinas, resinas, niacina o ácido nicotínico y fibratos (gemfibrozilo y clofibrato). Algunos IP pueden aumentar la biodisponibilidad de ciertas estatinas, por lo que deben tomarse las precauciones cuando se utilizan ambos tipos de drogas. La metformina, que produce sensibilización a la insulina, puede ser útil para reducir la resistencia a esta hormona; con el mismo objetivo pueden emplearse las tiazolidinedionas. Otro recurso terapéutico de efectos favorables es la rosiglitazona, dado que se ha comprobado que aumenta la grasa subcutánea en extremidades.

Esta revisión ha reunido valiosa información sobre diversos recursos terapéuticos para pacientes con VIH en tratamiento con HAART; los cuales pueden reducir los efectos adversos de la medicación, corregir la lipodistrofia, la redistribución de la grasa y la resistencia a la insulina. Las estrategias más apropiadas, señala el autor, son el empleo de derivados del ácido fíbrico para la reducción de los lípidos, de metformina para mejorar la sensibilidad a la insulina, y de tiazolidinedionas para la modificación de la distribución de la grasa. Además, los nuevos IP, como el atazanavir, pueden producir menor resistencia a la insulina y dislipidemia menos importante que otras drogas de efectos terapéuticos similares. Si se adoptan estos criterios, señala el autor, será posible reducir el riesgo de alteraciones cardiovasculares graves, que son atribuibles, en parte, al tratamiento antirretroviral integrado por los fármacos actualmente en uso.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006
www.siicsalud.com

Menor Riesgo de Hipertensión Arterial en Pacientes VIH Positivos Tratados con Atazanavir

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Antiretroviral Medications Associated with Elevated Blood Pressure Among Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy

de los autores

Crane HM, Van Rompaey SM, Kitahata ME

integrantes del

Department of Medicine and Health Services, University of Washington, Seattle, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Aids

20(7):1019-1026, Abr 2006

El tratamiento con lopinavir/ritonavir se asocia con aumento significativo de la presión arterial, posiblemente a través del incremento del índice de masa corporal. Este efecto adverso, en cambio, es menos frecuente con atazanavir.

Introducción

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART, por sus siglas en inglés) se ha asociado con reducción significativa de la mortalidad en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No obstante, el tratamiento se acompañó de un aumento de la frecuencia de complicaciones metabólicas, como dislipidemia, alteraciones del metabolismo de la glucosa y trastornos de la morfología corporal, que son causas de importante morbilidad, especialmente en lo que se refiere al riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Si bien la hipertensión es uno de los factores más importantes en la aparición de ECV, se conoce poco acerca de la influencia que ejercen los diversos fármacos antirretrovirales sobre este parámetro. Además, los resultados de los escasos trabajos han sido contradictorios; por ejemplo, un estudio (Saves y colaboradores, 2003) halló que los inhibidores de la proteasa (IP) se asociaron con menor riesgo de hipertensión arterial, en tanto que otros estudios demostraron una asociación entre los antirretrovirales, en especial IP, y el desarrollo de hipertensión arterial. Asimismo, en un amplio trabajo con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*]) o IP se constató que la posible asociación entre la medicación y la aparición de hipertensión desapareció cuando se consideraron ciertos factores basales (por ejemplo, la edad). Tampoco se ha estudiado el efecto de drogas en particular ni la relación con la duración de la HAART.

En el presente trabajo los autores determinaron la asociación entre el tratamiento con antirretrovirales y la aparición de hipertensión en una serie de pacientes en los que se inicia HAART.

Métodos

Este estudio observacional longitudinal incluyó a pacientes que no habían recibido previamente terapia antirretroviral y que eran asistidos en la Universidad de Washington desde 1995. Esta clínica es el centro más amplio de atención para pacientes con infección por VIH en el noroeste de los EE.UU. Hasta la fecha, fueron incluidos 2 236 pacientes, con más de 9 000 personas/año de seguimiento. Todos los pacientes debían tener edad de 18 años o más al momento de la inclusión en el estudio y nunca haber recibido IP o NNRTI. Los participantes iniciaron la HAART entre 1998 y 2005. Fue requisito que tuvieran por lo menos 4 meses de seguimiento tras el inicio del tratamiento con tres o más drogas (con inclusión de IP o NNRTI). Además, antes del inicio del tratamiento los pa-

cientes debían tener varios registros anteriores de presión arterial sin diagnóstico de hipertensión. Los datos se obtuvieron a partir de la base de datos de la Universidad de Washington (UWHIS), que integra la información de todos los sujetos con infección por VIH, ambulatorios o internados. Los datos relacionados con la medicación se obtuvieron a partir del sistema de farmacia de la Universidad.

Los parámetros de evaluación consistieron en las modificaciones de la presión arterial sistólica, diastólica y media durante la terapia; se consideró significativo un incremento en cualquiera de estas mediciones en por lo menos 10 mm Hg. También se tuvo en cuenta la aparición de hipertensión sistólica aislada o de hipertensión mixta.

Resultados

La cohorte de análisis estuvo integrada por 444 pacientes que reunieron los criterios de inclusión y a los que se les efectuaron 4 592 registros de presión arterial. La edad promedio de los participantes fue de 35 años, el 84% era de sexo masculino y el recuento promedio de linfocitos T CD4⁺ fue de 163 células/μl. El 53% tenía una carga viral de más de 100 000 copias/ml. El índice de masa corporal (IMC) era de 24.1 kg/m² antes del inicio de la HAART. Al principio, el 7% de los pacientes tenía peso por debajo del normal; el 56% tenía IMC normal; el 27% presentaba sobrepeso; y el 10% era obeso. El 54% (n: 239) de los pacientes recibió HAART con IP, mientras que el 53% (n: 237) fue tratado con HAART con NNRTI. El 7% (n: 32) recibió ambos fármacos y pocos pacientes fueron tratados con esquemas que incluían dosis completas de 2 IP (ritonavir en combinación con saquinavir; n: 17 [4%]), o combinaciones que contenían un IP potenciado con ritonavir (lopinavir/ritonavir; n: 47 [11%]; atazanavir con ritonavir; n: 18 [4%] o amprenavir con ritonavir; n: 4 [1%]). El esquema de inicio se mantuvo en promedio durante 13.5 meses; la duración del tratamiento no fue distinta según el sexo, la raza, la forma de contagio y la coinfección por virus de la hepatitis C (VHC).

La presión arterial sistólica promedio fue significativamente más alta durante el tratamiento con HAART en comparación con las cifras registradas antes del inicio de la terapia ($p < 0.001$); en cambio, la presión arterial diastólica fue semejante en ambos momentos de evaluación ($p = 0.5$). La presión sistólica fue sustancialmente más baja en mujeres, antes y después del comienzo de la HAART ($p = 0.004$ y $p = 0.006$, respectivamente). No se constataron diferencias significativas en la presión arterial según el modo de contagio del virus, el grupo racial o el estado de

infección por VHC. Noventa y cinco de los 444 pacientes presentaron hipertensión durante el período de observación: 83 tuvieron un incremento de 10 mm Hg o mayor en la presión arterial sistólica; 33 mostraron incremento en la presión arterial diastólica; y en 11 se estableció el diagnóstico de hipertensión de comienzo reciente.

En el modelo sin ajuste, la edad superior a los 40 años se asoció considerablemente con aparición de hipertensión (*odds ratio* [OR]: 1.7; $p = 0.05$). Los sujetos afroamericanos fueron más susceptibles de presentar este efecto adverso (OR: 1.6; $p = 0.09$), al igual que los pacientes con un recuento de CD4⁺ igual o por debajo de 200 células/ μ l (OR: 2.0; $p = 0.009$). La aparición de hipertensión se correlacionó con aumento del IMC durante la HAART (OR: 1.3 por cada kg/m² de incremento; $p = 0.006$). En cambio, la carga viral al inicio, el antecedente familiar de hipertensión, el IMC basal y el tabaquismo no fueron factores pronósticos de aparición de hipertensión en el contexto de la HAART. La duración del régimen inicial de HAART fue más corta en los individuos que recibieron esquemas con atazanavir respecto de los tratados con efavirenz ($p = 0.01$).

El mayor aumento del IMC se detectó en individuos asignados a regímenes con amprenavir; sin embargo, al efectuarse la comparación con efavirenz la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir tendieron a presentar mayor edad; no hubo diferencias en el uso de otras drogas según la edad, raza, sexo, duración del esquema inicial de HAART, modificación del IMC, infección por VHC o recuento de CD4⁺.

En el modelo sin ajuste, los IP y los NNRTI como clase farmacológica no se asociaron con aumento de la presión arterial, pero en la evaluación individual de los fármacos se observó que la combinación de lopinavir/ritonavir aumentó considerablemente el riesgo de esta complicación (OR: 3.0; $p < 0.01$); el efecto opuesto se detectó en los tratados con esquemas que incluían atazanavir (OR: 0.3; $p = 0.08$). Otras drogas, entre ellas el ritonavir solo, no se asociaron con mayor riesgo de hipertensión.

El modelo de variables múltiples que consideró edad, raza, sexo, infección por VHC y duración del esquema inicial de HAART confirmó la asociación entre el tratamiento con lopinavir/ritonavir y la aparición de hipertensión (OR: 2.5; $p = 0.03$) y la falta de riesgo en pacientes tratados con atazanavir (OR: 0.4; $p = 0.2$). El recuento de CD4⁺ por debajo de 50 células/ μ l (respecto de más de 200 células/ μ l) se acompañó de un OR de 2.4 de hipertensión ($p = 0.02$). El efecto de lopinavir/ritonavir, señalan los autores, parece atribuible, al menos en parte, al aumento del IMC, dado que cuando este parámetro se incorporó al modelo, el aumento del IMC se asoció significativamente con el riesgo de hipertensión (OR: 1.4; $p = 0.02$). Asimismo, la relación entre el tratamiento con lopinavir/ritonavir e hipertensión desapareció; este fenómeno no se observó en la asociación inversa entre hipertensión y la terapia con atazanavir (OR: 0.1, $p = 0.01$).

Los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir tuvieron más del doble de riesgo de presentar aumento de la presión arterial sistólica o hipertensión de diagnóstico reciente (OR: 2.4, $p = 0.04$). La combinación se asoció con un riesgo 3 veces superior de presentar aumento aislado de la presión arterial sistólica (OR: 3.3; $p = 0.01$). Un recuento bajo de CD4⁺ se asoció con un OR de 4.7 de aumento de la presión arterial sistólica y diastólica.

Otras drogas, como el atazanavir, nelfinavir e indinavir, se acompañaron de OR sustancialmente más bajos respecto del tratamiento con lopinavir/ritonavir. Los pacientes que

presentaron hipertensión habían recibido zidovudina con menor frecuencia (OR: 0.5; $p = 0.007$) pero más frecuentemente habían sido tratados con tenofovir (OR: 1.9; $p = 0.02$). Al considerar a los NNRTI en el modelo, se constató que tenofovir/lamivudina también se acompañó de mayor riesgo de hipertensión (OR: 2.3, $p = 0.046$) en comparación con zidovudina/lamivudina, después del ajuste según IP, NNRTI, raza, sexo, edad, recuento de CD4⁺, duración de la HAART e infección por VHC. Al incluirse en el modelo el IMC, nuevamente la asociación entre tenofovir/lamivudina e hipertensión dejó de ser significativa (OR: 1.8; $p = 0.3$).

Discusión

Si bien los IP y los NNRTI como clase farmacológica no parecen asociarse con incremento de la presión arterial, este estudio, señalan los autores, demostró que la combinación de lopinavir/ritonavir duplica este riesgo, un efecto esencialmente atribuible al incremento del IMC. El menor recuento de linfocitos CD4⁺ se asoció con el mismo efecto. Las observaciones, agregan, son preocupantes, dado que la hipertensión arterial constituye un importante factor pronóstico de enfermedad cardiovascular.

El incremento observado con lopinavir/ritonavir parece estar causado fundamentalmente por el lopinavir, dado que en el análisis de drogas por separado el ritonavir no se asoció con mayor riesgo. El amprenavir se acompañó del mismo efecto secundario: aumento de la presión arterial y aumento importante del IMC. Sin embargo, este fármaco actuaría fundamentalmente sobre la presión arterial diastólica, otro factor conocido de riesgo cardiovascular. Por otra parte, si bien el indinavir no indujo hipertensión en todos los pacientes tratados, la administración de esta droga se acompañó del incremento más notorio en las cifras de presión arterial, lo que puede ser consecuencia de la toxicidad renal de este fármaco. La información en su conjunto sugiere que cada droga, por mecanismos específicos, ejercería diversa acción sobre la presión arterial.

Algunos trabajos hallaron que la monoterapia con zidovudina parece inducir menos hipertensión en mujeres; en el presente estudio se constató que esta droga se asoció con menor riesgo en comparación con tenofovir y lamivudina. Aunque en investigaciones previas no se estableció asociación entre la aparición de hipertensión, recuento de CD4⁺ y carga viral, en esta oportunidad, un recuento bajo de CD4⁺ fue un factor pronóstico de aumento de la presión arterial, independientemente de la edad y de otros parámetros incorporados en el modelo de variables múltiples. Es posible, comentan los expertos, que los individuos con bajo recuento de CD4⁺ tengan síndrome de extenuación antes del inicio de la terapia con HAART, lo que explicaría cambios ulteriores más importantes en el IMC.

La duración del seguimiento, la amplia información y la consideración de los cambios en la presión arterial (y no un punto de corte, tal como se tuvo en cuenta en otros estudios) constituyen los principales puntos fuertes de este trabajo. Sin embargo, se requiere mayor investigación para comprender los mecanismos por los cuales los antirretrovirales pueden inducir aumento de la presión arterial para luego adoptar las estrategias de prevención y tratamiento correspondientes. Además, es necesario determinar el papel de otros cambios metabólicos inducidos por los antirretrovirales, como lipoatrofia y lipohipertrofia, en la aparición de hipertensión. Mientras tanto, las observaciones ponen de manifiesto que es importante el estricto control de la presión arterial en los pacientes que inician HAART.

Cambios Favorables en el Perfil Metabólico de Pacientes Tratados con Atazanavir

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Switching to Atazanavir Improves Metabolic Disorders in Antiretroviral-Experienced Patients with Severe Hyperlipidemia

del autor

Möbius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B y colaboradores

integrantes del

Department of Clinical Immunology, Hannover Medical School, Hannover, Alemania y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes

(JAIDS) 39(2):174-180, Jun 2005

El cambio a un régimen basado en atazanavir en pacientes con VIH e hiperlipidemia secundaria al tratamiento antirretroviral combinado redujo significativamente los niveles de colesterol total, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos.

Introducción

La implementación de la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART, por sus siglas en inglés) ha producido una significativa disminución de la morbilidad y mortalidad y aumento de la expectativa de vida en los pacientes con infección por VIH. Sin embargo, la combinación de drogas antirretrovirales se asocia con una gran variedad de efectos adversos, como los trastornos metabólicos (hiperlipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina y lipodistrofia). Estas alteraciones metabólicas, semejantes a las características del síndrome metabólico, se han observado durante el curso de la infección por VIH y la HAART, en especial en los regímenes basados en los inhibidores de la proteasa (IP). La dislipidemia, caracterizada por niveles significativamente elevados en ayunas de colesterol total, triglicéridos, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad, aparece en hasta el 70% a 80% de los individuos con infección por VIH bajo HAART y se ha relacionado con casi todos los IP disponibles. La hipertrigliceridemia y las concentraciones elevadas de LDLc y colesterol total, junto con los niveles reducidos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), se han asociado con mayor riesgo cardiovascular en la población general y en los sujetos con infección por VIH tratados con un régimen de terapia antirretroviral combinada con IP. Diversos estudios demostraron que el reemplazo de un régimen basado en IP por otro que contuviera nevirapina, efavirenz o abacavir produjo una mejoría significativa en la dislipidemia. No obstante, hay datos que sugieren que la magnitud de las alteraciones metabólicas difiere entre los distintos IP. El atazanavir, un IP nuevo, es un azapéptido potente y seguro que tiene alto cociente inhibitorio y perfil farmacocinético que permite su administración 1 vez por día. A diferencia de otros IP, el atazanavir parece no asociarse con aumentos de las concentraciones de colesterol total, LDLc o triglicéridos. El objetivo de este ensayo clínico consistió en describir los cambios en el perfil lipídico y la eficacia de los regímenes basados en atazanavir en pacientes con VIH e hiperlipidemia grave.

Métodos

El presente estudio, de tipo abierto, observacional, prospectivo, de 24 semanas de duración, incluyó a una cohorte de pacientes con infección por VIH, con antecedentes de haber recibido terapia antirretroviral combinada y de hiperlipidemia gra-

ve. Los criterios de inclusión fueron individuos de al menos 16 años, con hiperlipidemia grave bajo el régimen antirretroviral combinado en curso (niveles de triglicéridos ≥ 2 mmol/l, colesterol total ≥ 5 mmol/l, HDLc ≤ 1 mmol/l y LDLc ≥ 3 mmol/l). Los criterios adicionales de inclusión comprendieron el fracaso terapéutico, definido como intolerancia al régimen antirretroviral combinado, y otras complicaciones o problemas de adherencia a la terapia. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento con fármacos hipolipemiantes. El objetivo principal residió en evaluar los cambios en el perfil lipídico en este grupo de pacientes. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la seguridad, tolerabilidad y la eficacia antirretroviral después del cambio a atazanavir. Los individuos recibieron una dosis de 400 mg de atazanavir 1 vez por día o 300 mg del mismo agente en combinación con ritonavir (100 mg) 1 vez por día.

El médico tratante seleccionó además en forma individual 2 o 3 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI [*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*]) como esquema básico. Todas las drogas fueron utilizadas según un diseño de tipo abierto. Las evaluaciones se realizaron al momento de la pesquisa, a nivel inicial, a las semanas 4, 8, 12 y 24 y durante las visitas de seguimiento (semanas 36 y 48). Las pruebas de laboratorio comprendieron las determinaciones de los niveles de ARN del VIH en plasma, el recuento absoluto de células T CD4⁺, el perfil lipídico (colesterol total, LDLc, HDLc y triglicéridos), bilirrubina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, lipasa pancreática, glucemia, creatininemia y hemograma completo. El colesterol no asociado con HDL fue definido como el colesterol total menos el HDLc. La seguridad de los regímenes estudiados se valoró mediante la historia clínica, el examen físico, los resultados de laboratorio y el informe de aparición de efectos adversos. La gravedad de estos últimos se evaluó según los criterios modificados de la Organización Mundial de la Salud en una escala de 1 a 4. Se permitió la modificación de las dosis en caso de toxicidad.

En cuanto a la metodología estadística, todos los análisis fueron exploratorios. Se calcularon las diferencias entre las semanas 4, 8, 12, 24 y 48 y los valores iniciales para el perfil lipídico. La significación estadística de los cambios longitudinales en los parámetros lipídicos y el recuento de células T CD4⁺ se evaluaron mediante la prueba de la *t* pareada de Student o la prueba de Bonferroni

para los modelos generales lineales. En todas las comparaciones se utilizaron pruebas de 2 colas, con un nivel α de 0.05. Los cambios en los niveles plasmáticos de ARN del VIH se calcularon mediante la prueba de Wilcoxon.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 33 pacientes con infección por VIH e hiperlipidemia grave. Las características de la cohorte fueron las siguientes: la mediana de edad fue de 46 años; el 94% de los pacientes era de sexo masculino; la mediana de la carga viral al inicio del estudio fue de 72 copias/ml; y la mediana del recuento de células T CD4⁺ en el mismo momento, de 455 células/ μ l. Un total de 26 participantes (78.8%) recibió un régimen antirretroviral combinado basado en IP antes del cambio a una terapia con atazanavir y 9 (27.3%), un régimen sin IP. A nivel inicial, 21 pacientes (63.6%) fueron tratados con 400 mg de atazanavir y 10 (30.3%) con 300 mg de atazanavir más 100 mg de ritonavir. No se observaron diferencias significativas a nivel inicial en los valores lipídicos obtenidos en ayunas o sin ayuno previo.

A las 24 semanas se halló una disminución significativa de 45.6% en las concentraciones de triglicéridos (5.81 + 4 mmol/l al inicio *versus* 3.16 + 2.6 mmol/l a las 24 semanas; $p = 0.002$) y de 17.9% en los niveles de colesterol total (6.45 + 1.9 mmol/l al inicio *versus* 5.3 + 1.3 mmol/l a las 24 semanas; $p = 0.001$). Considerados sólo los valores obtenidos en ayunas, se detectó una disminución significativa del 50% en los niveles de triglicéridos (6.65 + 4.5 mmol/l al inicio *versus* 3.33 + 3 mmol/l a las 24 semanas; $p = 0.006$) y de un 20% en las concentraciones de colesterol total (6.49 + 2 mmol/l al inicio *versus* 5.21 + 1.4 mmol/l a las 24 semanas; $p = 0.01$). Las reducciones de los niveles de triglicéridos y colesterol total se verificaron a partir de las 4 semanas de cambio al tratamiento por atazanavir. Después de 24 semanas de terapia se observó una reducción significativa del 21.7% en el colesterol no asociado con HDL (5.76 + 1.9 mmol/l al inicio *versus* 4.5 + 1.3 mmol/l a las 24 semanas; $p = 0.003$) y, considerados sólo los valores en ayunas, la disminución de este parámetro fue del 23% (5.81 + 2.1 mmol/l al inicio *versus* 4.48 + 1.4 mmol/l a las 24 semanas; $p = 0.025$).

Las concentraciones de HDLc y LDLc no cambiaron significativamente entre el nivel inicial y las 24 semanas. A las 48 semanas se detectó un aumento de los niveles de triglicéridos respecto de la semana 24, aunque éstos permanecieron bajos en comparación con el valor inicial. Los niveles de colesterol total continuaron reducidos a las 48 semanas. Junto con el incremento de las concentraciones de triglicéridos aumentó el porcentaje de pacientes tratados con ritonavir más atazanavir (de 10 a 18) a partir de la semana 24.

Al inicio, sólo 16 (48.5%) de los 33 participantes mostraron niveles de carga viral de < 50 copias/ml. Después de las 24 semanas, 19 de 33 (57.6%) pacientes presentaron niveles de carga

viral de < 50 copias/ml y 9 de 16 (56.3%) luego de las 48 semanas. Los cambios en la mediana de los niveles de carga viral y del recuento de células T CD4⁺ entre el nivel inicial y las semanas 24 o 48 no fueron estadísticamente significativos. Dos pacientes (6.1%) experimentaron fracaso virológico bajo la terapia con atazanavir (incremento de los niveles de carga viral superior a las 50 copias/ml respecto del nivel inicial) y 10 (30.3%) permanecieron con replicación viral detectable.

Dos de los 33 participantes (6.1%) suspendieron el estudio antes de la semana 24 (uno por dolor abdominal que impidió continuar con el seguimiento y el otro por fracaso virológico). Seis pacientes (18.2%) presentaron efectos adversos: 2 con ictericia y 4 con síntomas gastrointestinales (náuseas, flatulencias, dolor abdominal [12.1%]). Además, uno de estos participantes tuvo una erupción cutánea probablemente relacionada con el atazanavir y otro presentó disfunción eréctil. Todos los efectos adversos fueron clasificados como leves a moderados (grados 1 o 2).

Discusión y conclusión

Este estudio, señalan los autores, demuestra los efectos beneficiosos sobre la hiperlipidemia del cambio a un régimen basado en atazanavir en pacientes con infección por VIH y antecedentes de tratamiento antirretroviral combinado con dislipidemia. Los sujetos tratados con atazanavir presentaron una disminución significativa de los niveles de triglicéridos y colesterol total. Esta mejoría en el perfil lipídico puede influir sobre la reducción del riesgo cardiovascular, la necesidad de utilización de agentes hipolipemiantes y los riesgos consiguientes de interacciones farmacológicas. Además, la disminución de las concentraciones de triglicéridos reduce el riesgo de pancreatitis aguda y, posiblemente, la resistencia a la insulina en la lipodistrofia asociada al VIH. A diferencia de otros ensayos en los cuales los IP fueron reemplazados por NRTI o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI) para el tratamiento de la hiperlipidemia y la intolerancia a la glucosa, en este estudio se halló beneficio metabólico sin introducir una nueva clase de drogas contra el VIH. Además, los resultados avalan las pruebas que refieren que las alteraciones metabólicas con los IP no constituyen un efecto específico de clase.

En conclusión, el cambio a un régimen basado en atazanavir en pacientes con infección por VIH e hiperlipidemia produjo una reducción significativa de los niveles de colesterol total, colesterol no asociado con HDL y triglicéridos. Este régimen constituye una opción terapéutica en pacientes con perfil lipídico de alto riesgo para eventos cardiovasculares. Además, la terapia con atazanavir fue segura, efectiva y bien tolerada. Es necesario, señalan los autores, efectuar estudios a largo plazo para demostrar si los cambios descritos se traducen en beneficios clínicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006

www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
admiedit@siicsalud.com
www.siicsalud.com

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Bristol Myers Squibb Argentina.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, agosto de 2006. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.