

Efectos adversos de atazanavir

R. Palacios^a, M. González^b, J. Ruiz^b y Jesús Santos^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^bSección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Atazanavir es un fármaco que inhibe la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con muchas de las características de otros inhibidores de la proteasa y algunas ventajas sobre éstos, como la posología sólo una vez al día, la baja carga de comprimidos, la menor alteración gastrointestinal y un perfil metabólico más favorable, incluida la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. La hiperbilirrubinemia y la ictericia secundaria son su principal efecto adverso, aunque en raras ocasiones lleva a la suspensión del fármaco. Otros efectos adversos, como la nefrolitiasis o las alteraciones electrocardiográficas, son francamente raras.

Palabras clave: Atazanavir. Perfil metabólico. Efectos adversos. Hiperbilirrubinemia. Ictericia.

Adverse effects of atazanavir

Atazanavir is a drug that inhibits HIV protease. It has many of the characteristics of other protease inhibitors and also some advantages over these, such as the single dose of once per day, low capsule load, less gastrointestinal problems and a very friendly metabolic profile, including carbohydrate metabolism. Secondary high plasma bilirubin and jaundice are its main adverse effect which only on rare occasions requires stopping the drug. Other adverse effects, such as nephrolithiasis or ECG changes are extremely rare.

Key words: Atazanavir. Metabolic profile. Adverse effects. Hyperbilirubinaemia. Jaundice.

Introducción

Atazanavir (ATV, antes BMS 232632) es un fármaco que inhibe la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de forma muy selectiva, tiene muchas de las características de otros inhibidores de la proteasa (IP) y algunas ventajas sobre éstos, como la posología sólo una vez al día, la baja carga de comprimidos y un efecto favorable sobre el perfil lipídico. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en junio de 2003 y por la

Agencia Europea del Medicamento (EMEA) en septiembre de 2004. Ha sido desarrollado y comercializado por Bristol-Myers-Squibb¹.

Para la revisión de este capítulo hemos analizado los ensayos clínicos de ATV en pacientes naïve (BMS-AI424-034², que compara efavirenz [EFV] con ATV; CASTLE [BMS AI424138]³, que compara ATV/r con lopinavir/ritonavir [LPV/r]; el estudio BMS 089⁴, que compara ATV con ATV/r y el estudio ALERT⁵, que compara fosamprenavir/r [FOS/r] con ATV/r); en pacientes pretratados (BMS-AI424-045⁶, que compara ATV/r con LPV/r) y en estudios de simplificación de IP a ATV (Estudio SWAN⁷ [BMS AI424-097], ATAZIP⁸ y SLOAT⁹). No revisaremos las alteraciones del perfil lipídico ni la alteración hepática, que se tratan en otros capítulos.

Ensayos clínicos

Pacientes naïve

En el estudio 034², en el que se prescribía ATV (400 mg/día) sin potenciar con la pareja de inhibidores análogos de los nucleósidos (ITIAN) zidovudina y lamivudina, hubo un 6% de suspensiones por efectos adversos en el grupo de ATV. Las náuseas (14%), la ictericia (5%) y la hiperbilirrubinemia (33%) fueron los efectos adversos de grado 2-4 más frecuentes. A las 48 semanas hubo un incremento de la insulina basal, pero sin diferencias significativas (11,3 frente a 12,3 µU/ml).

En otro estudio realizado en pacientes naïve, el CASTLE³, la pareja de ITIAN era tenofovir y emtricitabina (TDF-FTC) y el ATV estaba potenciado con ritonavir (300/100 mg/día). A las 48 semanas, en el 2% de los pacientes del grupo de ATV/r se suspendió el tratamiento por efectos adversos, mientras que los efectos gastrointestinales fueron menos frecuentes que en el grupo de LPV/r (náuseas 4% y diarrea 2%), al contrario que la ictericia (4%) y la hiperbilirrubinemia (34%), que fueron más frecuentes en el grupo de ATV/r.

El tercer estudio en pacientes naïve es el 089⁴, en el que se compara ATV/r (300/100 mg/día) con ATV (400 mg/día) sin ritonavir con la pareja de ITIAN lamivudina y una presentación de estavudina de liberación retardada. A las 48 semanas, 8 de 95 pacientes (12%) del grupo de ATV/r y uno de 105 (<1%) del grupo de ATV suspendieron el tratamiento por efectos adversos. La ictericia (3 vs 1%) y la hiperbilirrubinemia (59 vs 20%) fueron superiores en el grupo potenciado. Dos pacientes, uno en cada grupo, presentaron hiperglucemia (> 250 mg/dl).

El estudio ALERT⁵ compara FOS/r administrado 1 vez al día (1.400/100 mg/día) con ATV/r (300/100 mg/día), en ambos grupos, con TDF-FTC. A las 48 semanas, sólo un paciente (2%) por grupo había suspendido el tratamiento

Correspondencia: Dr. J. Santos.
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de la Victoria.
Campus Teatinus, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: med000854@saludalia.com

por efectos adversos. La diarrea (53 vs 15%) y las náuseas (13 vs 9%) fueron más frecuentes en el grupo del FOS/r, y la ictericia (6%) y la hiperbilirrubinemia (43%) en el grupo del ATV/r.

Estudios en pacientes pretratados

El estudio pivotal de ATV/r en el tratamiento de rescate es el 045⁶, en el que se compara con LPV/r y con ATV/saquinavir. En el análisis realizado a las 96 semanas, de las dos ramas que completaron el estudio (LPV/r y ATV/r), las retiradas por efectos adversos fueron escasas: el 3% en el grupo de ATV/r y el 4% en el grupo de LPV/r. La diarrea fue mayor con LPV/r (el 13 frente al 3%), y la ictericia (el 7 frente al 0%) y la hiperbilirrubinemia (el 53 frente al 1%), en el grupo de ATV/r.

Estudios de simplificación

En el estudio SWAN⁷ se aleatorizaba a los pacientes en tratamiento con IP que presentaban supresión a mantener la pauta o a simplificar a ATV (400 mg/día) sin potenciar, a excepción de los que recibían TDF en el esquema terapéutico. A las 48 semanas, el 6% suspendió el tratamiento por efectos adversos en ambos grupos. La ictericia y la hiperbilirrubinemia ocurrieron, respectivamente, en el 3 y el 43% de los pacientes del grupo de ATV.

El SLOAT⁹ es un estudio de simplificación, monocéntrico, de pacientes en tratamiento con LPV/r que se aleatorizaban para seguir con LPV/r o cambiar a ATV (400 mg/día), o ATV/r (300/100 mg/día) si la pareja de ITIAN incluía TDF. De los 105 pacientes asignados al grupo de ATV, 2 suspendieron el tratamiento por ictericia grave, ambos casos tratados con ATV/r (300/100 mg/día).

En otro estudio español, el ATAZIP⁸, se aleatorizaba a pacientes suprimidos que recibían LPV/r a mantener el tratamiento con LPV/r o a cambiarlo por ATV/r. A las 48 semanas, de los 126 pacientes del grupo de ATV/r, 6 suspendieron el tratamiento por efectos adversos, 2 de ellos por hiperbilirrubinemia.

En resumen, la frecuencia de suspensión por efectos adversos en pacientes tratados con ATV en ensayos clínicos es muy baja (tabla 1) y oscila entre menos del 1% (Estudio ALERT⁵) y el 12% (Estudio BMS-089⁴). El principal efecto adverso es la hiperbilirrubinemia, que oscila entre el 20 y el

53%, aunque en raras ocasiones es motivo de suspensión del tratamiento y está directamente asociada con las concentraciones plasmáticas de ATV¹⁰. El mecanismo patogénico es la inhibición de la enzima uridín-glucosil-transferasa (UGT) 1A1, que es la causante de la conjugación de la bilirrubina¹¹. Se han descrito varios polimorfismos del gen que codifica esta enzima. Una variante relativamente común (UGTA1A1_28) está asociada con el síndrome de Gilbert, una alteración genética que cursa con hiperbilirrubinemia^{12,13}. No está claro cuál de todas las variantes está relacionada con las diferentes concentraciones de ATV, aunque recientemente se ha comunicado que el riesgo de hiperbilirrubinemia grave se asocia con el polimorfismo MDR1-3435¹⁰ y con la presencia del alelo homocigótico UGT1A1-TA⁷⁻¹⁴. De todas formas, la hiperbilirrubinemia es benigna y totalmente reversible cuando se suspende el fármaco¹⁵.

Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono

ATV, a diferencia de otros IP, altera menos la sensibilidad a la insulina a corto plazo^{16,17}. En un subestudio del ensayo clínico BMS AI424-034, en el que se comparaba ATV con efavirenz, se observó en los 2 grupos de tratamiento un discreto aumento de la insulinemia y del índice HOMA a las 48 semanas de tratamiento, sin diferencias significativas entre los pacientes tratados con uno u otro fármaco². El hecho de tener un mínimo efecto inhibitorio en el transportador de la glucosa estimulado por la insulina, GLUT4, comparado con el gran efecto inhibitorio que provocan otros IP como indinavir, lopinavir y ritonavir¹⁸, podría explicar la diferencia en la frecuencia de aparición de resistencia a la insulina entre ATV y LPV/r¹⁶⁻¹⁸.

En un pequeño estudio transversal realizado en nuestro país, ninguno de los pacientes tratados con ATV con o sin ritonavir presentó resistencia insulínica (RI) tras una media de 1,5 años de tratamiento con ATV y 6 años de tratamiento antirretroviral¹⁹. En otro estudio no controlado de cambio de 21 pacientes con IP (10 nelfinavir, 9 LPV/r, uno amprenavir y uno indinavir) a ATV sin potenciar, hubo una mejoría significativa de la sensibilidad a la insulina²⁰.

Tabla 1. Características de los efectos adversos de los principales ensayos clínicos de atazanavir

Ensayos y referencia bibliográfica	n	Suspensiones (%)	GI (%)	Ictericia (%)	Hiperbilirrubinemia (%)
BMS-034 ²	405	6	14	5	33
CASTLE ³	440	2	6	4	34
BMS-089 ATV ⁴	105	1	—	—	20
BMS-089 ATV/r ⁴	95	12	—	—	59
ALERT ⁵	53	0,5	15	6	43
BMS-045 ⁶	120	3	3	7	53
SWAN ⁷	278	6	—	3	43
ATAZIP ⁸	121	4,7	2	2	5
SLOAT ⁹	102	2	—	—	—

GI: gastrointestinales.

Otros efectos adversos

La litiasis renal es uno de los efectos adversos más frecuentes del indinavir²¹ y también de otros IP²²⁻²⁴. Se han descrito casos de urolitiasis de cristales de ATV, pero con una frecuencia muy escasa²⁵⁻²⁸. En una reciente publicación se han comunicado 30 casos por la US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System²⁷. Los pacientes con antecedentes de litiasis renal, poca ingesta hídrica y un pH elevado en orina son los que tienen más riesgo de presentarlo^{27,28}. En alguna ocasión se mantuvo el tratamiento con ATV incrementando la hidratación del paciente²⁸.

Los estudios de desarrollo clínico en los que se evaluaba el perfil de seguridad de ATV mostraron en el electrocardiograma (ECG) un alargamiento asintomático de los intervalos PR y QT, este último en relación con la dosis (800 mg/día)²⁹⁻³⁰. El efecto con 400 mg sobre el intervalo QT parece ser mínimo²⁹⁻³⁰. En los ensayos clínicos no se han observado taquiarritmias²⁹⁻³⁰. Se han encontrado alteraciones en los genes que codifican la regulación de los canales del potasio, por lo que los fármacos que inducen alargamiento del QT podrían producir arritmias graves en pacientes con estas alteraciones genéticas³¹. Muchos IP han demostrado in vitro bloqueo de los canales HERG³². Recientemente se ha comunicado un estudio realizado en pacientes del acceso expandido de ATV (AI424-900), en que se observó que en 56 de 75 sujetos se notó un incremento del complejo QRS en 56 de 75 pacientes tras una media de 22 meses de tratamiento con ATV, tanto potenciado como no³³. Sin embargo, los intervalos PR y QTc no se modificaron. En otro estudio se encontraron resultados parecidos tras un mes de tratamiento con ATV potenciado³⁴. En general, no se recomienda la realización de ECG antes de iniciar tratamiento antirretroviral. Sin embargo, en los pacientes con más riesgo (edad, sexo femenino, cardiopatía o historia de disfunción ventricular, bloqueos cardíacos, tratamientos con fármacos que bloquean el nodo sinusal, etc.), y tratamiento con ATV o IP en general, se debería realizar un ECG basal y repetirlo periódicamente³⁵.

En resumen, ATV es un IP seguro y bien tolerado, con menor alteración gastrointestinal que otros IP y con algunas características singulares en lo que respecta a los efectos adversos, como su perfil metabólico más favorable, incluida la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono. La hiperbilirrubinemia y la ictericia secundaria son su principal efecto adverso, aunque en raras ocasiones lleva a la suspensión del fármaco. Otros efectos adversos, aunque más frecuentes que con otros IP, como la nefrolitiasis o las alteraciones ECG, son muy raros.

Declaración de conflicto de intereses

Las Dras. R. Palacios, M. González y J. Ruiz han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. Jesús Santos ha declarado haber asistido a asesorías y ha participado como ponente en cursos de formación organizados por Bristol-Myers-Squibb.

Bibliografía

- Goldsmith D, Perry C. Atazanavir. *Drugs*. 2003;63:1679-93.
- Squires K, Lazzarin A, Gatell J, Powderly WG, Potrovskiy V, Delraissy JF, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combina-

- tion with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 36:1011-9.
- Molana JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008;372:646-55.
- Malan Dr, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:161-7.
- Smith Ky, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;28:5.
- Johnson M, Grinsztjn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006; 20:711-8.
- Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1484-92.
- Mallolas J, Podzamczar D, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutiérrez F, et al. Efficacy and safety of switching from boosted Lopinavir (LPV/r) to boosted Atazanavir (ATV/r) in patients with virologic suppression receiving a LPV/r containing HAART: The ATAZIP study. 4th Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney Australia, Julio 2007. Abstract 117LB.
- Soriano V, Garcia-Gasco P, Vispo E, Ruiz-Sancho A, Blanco F, Martín-Carbonero L, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:200-5.
- Rodríguez-Novoa S, Barreiro P, Rendon A, Barrios A, Corral A, Jimenez-Nacher I, et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435 C->T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis*. 2006;42:291-5.
- Burchell B, Brierley C, Rance D. Specificity of human UDPglucuronosyltransferases and xenobiotic glucuronization. *Life Sci*. 1995;57:1819-31.
- Bosma P, Chowdhury J, Bakker C, Gantla S, De Boer A, Oostra B, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333:1171-5.
- Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet*. 1996;347:578-81.
- Rodríguez-Novoa S, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Pardo G, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J, et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS*. 2007;21:41-6.
- Sulkowski M. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 2:90-7.
- Noor MA, Parker RA, O'Mara E, Grasela DM, Currie A, Hodder SL, et al. The effects of HIV protease inhibitors atazanavir and lopinavir/ritonavir on insulin sensitivity in HIV-seronegative healthy adults. *AIDS*. 2004;18:2137-44.
- Noor MA, Flint OP, Maa JF, Parker RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS* 2006;20:1813-21.
- Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem*. 2000;275:20251-4.
- Bernal E, Masía M, Padilla S, Ramos M, Martín-Hidalgo A, Gutiérrez F. Resistencia insulínica en pacientes con infección por el VIH en tratamiento prolongado con efavirenz, lopinavir/ritonavir y atazanavir. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:252-4.
- Guffanti M, Caumo A, Galli L, Bigoloni A, Galli A, Dagba E, et al. Switching to unboosted atazanavir improves glucose tolerance in highly pretreated HIV-1 infected subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:503-9.
- Daudon M, Estepa L, Viard JP, Joly D, Jungers P. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet*. 1997;349:1294-5.
- Green ST, McKendrick MW, Schmid ML, Mohsen AH, Prakasam SF. Renal calculi developing de novo in a patient taking saquinavir. *Int J STD AIDS*. 1998;9:555.
- Engeler DS, John H, Rentsch KM, Ruef C, Oertle D, Suter S. Nelfinavir urinary stones. *J Urol*. 2002;167:1384-5.
- Doco-Lecompte T, Garrec A, Thomas L, Trechot P, May T, Rabaud C. Lopinavir-ritonavir (Kaletra) and lithiasis: seven cases. *AIDS*. 2004;18:705-6.
- Pacanowski J, Poirier JM, Petit I, Meynard JL, Girard PM. Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient. *AIDS*. 2006;20:21-31.

26. Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med.* 2006;355:2158-9.
27. Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Birnkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS.* 2007;21:1215-8.
28. Couzigou C, Daudon M, Meynard JC, Borsa-Lebas F, Higuieret D, Escaut L, et al. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis.* 2007;45:105-8.
29. Bristol-Myers Squibb Company. Reyataz (atazanavir sulfate) package insert, revised February 2006. Princeton [accedido 13 Jun 2006]. Disponible en: http://www.bms.com/cgiin/anybin.pl?sql=elect+PPI+from+TB_PRODUC_T_PPI+where+PPI_SEQ=103.
30. Bristol-Myers Squibb Company. BMS-232632: Atazanavir briefing document May 2003. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3950B1_01_BristolMyersSquibbatazanavir.pdf.
31. Sesti F, Abbott GW, Wei J, et al. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:10613-8.
32. Anson BD, Weaver JG, Ackerman MJ, Akinsete O, Henry K, January CT, et al. Blockade of HERG channels by HIV protease inhibitors. *Lancet.* 2005;365:682-6.
33. Gianottia N, Guffantia M, Gallia L, Margonato A, Chiaravallia G, Bigolonia A, et al. Electrocardiographic changes in HIV-infected, drug-experienced patients being treated with atazanavir. *AIDS.* 2007;21:1648-51.
34. Ly T, Ruiz ME. Prolonged QT interval and torsades de pointes associated with atazanavir therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44:e67-8.
35. Lundgren JD, Bategay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008;9:72-81.