

---

# Cambios metabólicos y corporales en pacientes que "simplifican" el tratamiento antirretroviral

---

Fumero E, Fisác C\* y Podzamczar D

---

## Resumen

*La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA, o HAART en inglés, por highly active antiretroviral therapy) que incluía inhibidores de proteasa (IP) a partir de 1996, modificó de forma sustancial la evolución de la infección por el HIV, consiguiendo una dramática disminución de la mortalidad y de la incidencia de complicaciones oportunistas de la infección (1,2). Sin embargo las enormes ventajas de estos tratamientos deben balancearse con una serie de inconvenientes importantes como la complejidad de sus pautas incluyendo un elevado número de comprimidos, y una toxicidad considerable a corto y largo plazo (3), incluyendo las alteraciones metabólicas y la lipodistrofia(4-6). Todo ello dificulta la adherencia (7) y lleva en la práctica diaria a un fallo del tratamiento en una proporción elevada de pacientes (8) .*

*Afortunadamente, en los últimos 4 años se han incorporado al arsenal terapéutico frente al HIV nuevos fármacos potentes, bien tolerados en general y más sencillos en su posología: los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), nevirapina y efavirenz, y un nuevo análogo de nucleósido (AN), abacavir (9-12). Esto ha permitido que en la mayoría de pacientes naïve se inicie un tratamiento antirretroviral con pautas que no incluyen IP (9-12). Al mismo tiempo, iniciar una estrategia denominada de «simplificación» en pacientes en tratamiento previo con IP más 2 AN, que consiste en cambiar el IP por nevirapina, efavirenz o abacavir.*

## Introducción

En este capítulo nos ocuparemos de los cambios metabólicos y corporales que se han observado en los numerosos estudios en los que se ha utilizado esta estrategia terapéutica y compararemos los resultados obtenidos con las diferentes alternativas.

Más recientemente se ha implicado a los AN en la patogenia de la lipodistrofia (13-16) y se sugerido también que con algunas pautas de AN pueden aparecer alteraciones lipídicas (17,18). Al final del capítulo comentaremos brevemente algunos estudios en los que se ha intentado mejorar las alteraciones metabólicas a partir de cambios en los AN utilizados.

## Estudios de simplificación

Si bien recientemente se han venido realizando numerosos estudios de "simplificación" del tratamiento antirretroviral como estrategia terapéutica en pacientes con lipodistrofia, es importante resaltar las limitaciones de la mayoría de ellos: estudios observacionales, no aleatorizados, en ocasiones con un limitado número de pacientes y evaluados a corto plazo. Así mismo, el diagnóstico de lipodistrofia y su magnitud, así como los métodos de medición de la grasa regional o incluso de las variables metabólicas no son uniformes, lo que dificulta la comparación entre estudios y más aún, el interpretar con juicio clínico los resultados obtenidos. Por otra parte, son escasos los estudios que toman en cuenta los factores de riesgo desde el punto de vista metabólico y cardiovascular.

A continuación comentaremos los principales estudios de simplificación del tratamiento antirretroviral comunicados en Congresos Internacionales o publicados.

## Nevirapina

### Estudios no aleatorizados

El primer ensayo de simplificación de la terapia antirretroviral, realizado por Carr y cols (19), incluía pacientes en terapia con IP (IDV o RTV/SQV) con lipodistrofia y alteraciones metabólicas que cambiaron de manera no aleatorizada a nevirapina (NVP, n=16) o sustituían el IP por nelfinavir (NFV, n=12). Las observaciones a 6 meses demostraron una mejoría en los parámetros metabólicos, especialmente en colesterol,

triglicéridos y resistencia a la insulina exclusivamente en los pacientes tratados con NVP a diferencia de los pacientes tratados con NFV quienes mantuvieron o incluso empeoraron algunos de dichos parámetros. A pesar de las limitaciones en su diseño, el pequeño número de pacientes incluidos y el corto seguimiento, esta observación sugiere que la simplificación del tratamiento puede aportar un beneficio metabólico si se retira el IP.

Martínez y cols. observaron junto a una reducción significativa de los niveles de colesterol (disminución del 22%, p=0.0005), triglicéridos (disminución del 57%, p=0.0001) glucosa (disminución del 15%, p=0.008) y resistencia a la insulina (disminución del 45%, p=0.0001), una mejoría parcial de la lipodistrofia — aunque sin utilizar métodos objetivos— en un grupo de 23 pacientes tras cambiar el IP por nevirapina (20).

Tebas y cols (21), estudiaron detalladamente desde el punto de vista metabólico y morfológico (perfil lipídico en ayunas basal, prueba de tolerancia a la glucosa y DEXA) un grupo de 40 pacientes con carga viral < 200 copias/mL, a quienes también sustituyeron el IP por nevirapina. Se obtuvo una reducción significativa en los niveles de triglicéridos (31%, p=0.005) y en la resistencia a la insulina en tres pacientes en los que se había detectado esta alteración. Sin embargo no hubo mejoría en los cambios corporales.

### Estudios comparativos aleatorizados

El primer estudio publicado de simplificación a pautas con NVP incluía 138 pacientes en tratamiento con IP, con cargas virales inferiores a 50 copias/mL por más de 6 meses y que aleatoriamente fueron asignados a recibir NVP (n=104) o continuar el mismo regimen, (n=34) (aleatorización, 3:1) (22). No se observaron cambios significativos en parámetros lipídicos (colesterol y triglicéridos, en ayunas) a los 6 meses de seguimiento a pesar de que 77,5% y 57,5% de los pacientes tenían niveles de colesterol y triglicéridos por encima de los valores normales, respectivamente, al inicio del estudio. Aproximadamente 70% de los pacientes incluidos presentaban lipodistrofia, observándose mejoría en los cambios corporales en 50% de pacientes según la opinión del médico y del paciente.

En otro estudio aleatorizado se incluyeron 106 pacientes con lipodistrofia que fueron asignados a pautas con NVP o continuar el tratamiento con IP (23). No hubo diferencias en la proporción de pacientes con cargas virales < 400 copias/mL (79% vs. 77%) o de cargas virales < 50 copias/mL (74% vs. 72%) a las 48 semanas de seguimiento. Desde el punto de vista metabólico, los pacientes tratados con NVP disminuyeron

## Cambios metabólicos y corporales en pacientes que "simplifican" el tratamiento antirretroviral

significativamente los niveles de colesterol (de 228 mg/dl a 207 mg/dl,  $p < 0,05$ ) y triglicéridos (de 270 mg/dl a 217 mg/dl,  $p < 0,05$ ) en ayunas, mientras que en la rama de continuación con IP, no hubo cambio (colesterol de 222 a 220 mg/dl, y triglicéridos de 285 a 270 mg/dl). También se observó una mejoría en los índices de calidad de vida evaluados mediante la escala MOS-HIV. Tanto los pacientes como el médico observaron mejoría en los cambios corporales aunque no se objetivaron cambios significativos antropométricos y por DEXA al año de seguimiento.

### Efavirenz

#### Estudios no aleatorizados.

Los resultados de los estudios con EFV son variables y en parte contradictorios. Mientras que en algunos estudios se observó un empeoramiento de los parámetros lipídicos (24,25), en otros no hubo cambios en las alteraciones metabólicas (26,27) o corporales (28,29), o por el contrario, sí se halló una mejoría en algunos parámetros metabólicos (30), y cierta reversión de las alteraciones corporales (31).

Martínez y cols (30) publicaron los resultados prospectivos de 20 pacientes tratados con IP con lipodistrofia (confirmada por el médico) que cambiaron el IP por efavirenz. Se realizó una evaluación clínico-antropométrica, ecográfica y metabólica, basal y a los 6 meses. Los pacientes presentaban importantes alteraciones metabólicas con hipertrigliceridemia en 85%, hipercolesterolemia en 70% y alteraciones en los valores de glucosa en ayunas en 40%. El patrón predominante era el de alteraciones corporales mixtas; si bien no se encontraron cambios significativos en la evaluación antropométrica y ecográfica, sí se objetivó una tendencia hacia la mejoría en los pacientes con lipoacumulación central predominante, consistente en una reducción en el índice cintura/cadera y en los niveles de grasa visceral. Desde el punto de vista metabólico se observó una disminución significativa en los niveles de triglicéridos (reducción del 31%,  $p = 0,03$ ) al igual que en el índice de resistencia a insulina (reducción del 28%,  $p = 0,03$ ); sin embargo, no se demostraron cambios significativos en los valores de colesterol total y sub-fracciones.

#### Estudios comparativos aleatorizados

En otro estudio comunicado por Martínez y cols (32), comparativo y aleatorizado, donde los pacientes fueron asignados a continuar su IP o cambiar a EFV, se deter-

minó el perfil lipídico y de insulina en ayunas, y se practicó una evaluación ecográfica de la grasa corporal y antropometría. A los 12 meses de seguimiento los pacientes asignados a efavirenz mejoraron sus índices de acúmulo graso central: relación cintura /cadera y los niveles de grasa intrabdominal, a diferencia del grupo tratado con IP donde no se demostraron cambios; sin embargo, en ambos grupos de tratamiento se observó una progresiva disminución de la grasa periférica. Desde el punto de vista metabólico, los pacientes que cambiaron el tratamiento presentaron elevaciones significativas en los valores de HDLc y una mejoría en la resistencia a la insulina.

### Abacavir

#### Estudios comparativos aleatorizados

El estudio europeo-canadiense (33), CNA30017, comparaba de forma aleatorizada la estrategia de continuar con IP ( $n = 106$ ) o cambiar a abacavir ( $n = 105$ ) en pacientes con cargas virales  $< 50$  copias/mL. Desde el punto de vista de la eficacia, en el análisis por intención de tratar (cambio=fallo) el tiempo hasta el fallo fue significativamente superior en el grupo tratado con ABC, básicamente por la mayor proporción de pacientes en la rama de IP que cambiaron su pauta por toxicidad.

En cuanto a los parámetros metabólicos, en la rama de ABC se observó una reducción significativa en los niveles de colesterol y triglicéridos, (tabla 1) así como una proporción significativamente mayor de pacientes con reducción del colesterol, comparando con IP (48% vs. 30%,  $p = 0,009$ ).

En otros dos estudios aleatorizados,(34,35) , también se observaron reducciones significativas en los niveles de colesterol y triglicéridos aunque no en HDL, en los pacientes que cambiaron a abacavir o trizivir NR, comparados con los que continuaba con su pauta de TARGA.

#### Estudios comparativos de simplificación a pautas que contienen INNTI (EFV o NVP) o análogos de nucleósidos (ABC)

En un estudio prospectivo aunque no aleatorizado, comparativo entre pautas de simplificación con efavi-

renz o nevirapina, se incluyeron 100 pacientes en tratamiento que mantenían una supresión viral con IP y por motivos de intolerancia o toxicidad cambiaban su régimen de tratamiento a uno de los INNTI (36). A los 12 meses se observó una disminución significativa en los valores medios de colesterol (241 a 206 mg/dL;  $p < 0,001$ ) y de triglicéridos (286 a 194 mg/dL;  $p < 0,001$ ), pero sin mejoría en los cambios corporales.

Negredo y cols (25) publicaron un estudio aleatorizado comparando el cambio a efavirenz o nevirapina frente a la continuación de una pauta de IP. En total se asignaron 77 pacientes con cargas virales  $< 80$  copias/mL y recuento de  $CD4 > 300$  células/mL, a recibir pautas con NVP ( $n=26$ ), EFV ( $n=25$ ) o continuar con el esquema con IP ( $n=26$ ). Inicialmente, si bien la proporción de pacientes con lipodistrofia era de alrededor del 75%, no presentaban importantes alteraciones lipídicas (NVP; 203 mg/dL, 223mg/dL, triglicéridos y colesterol, respectivamente), (EFV; 178mg/dL y 227mg/dL), (IP; 231 mg/dL y 207 mg/dL) (tabla 2). Las alteraciones corporales fueron evaluadas por DEXA y a través de fotografías de regiones del cuerpo. Sólo en los pacientes tratados con NVP se observó a partir del tercer mes una mejoría en el perfil lipídico, tanto en los niveles de colesterol ( $p < 0,001$ ) como de triglicéridos ( $p < 0,01$ ). La disminución de la concentración de colesterol se produjo a expensas de la fracción de LDLc ( $p < 0,03$ ) no hallándose —a diferencia de otros estudios— cambios a nivel de HDLc (37,38).

No se reportaron modificaciones en las alteraciones corporales de los pacientes con lipodistrofia, aunque no se especificaba la severidad ni el tipo de la misma.

En la rama de EFV, en cambio, no sólo no hubo mejoría en los parámetros lipídicos, sino incluso se objetivó una elevación en los niveles de triglicéridos por encima de los valores normales a partir del noveno mes.

Desde el punto de vista de la eficacia, 96% de los pacientes tratados con NVP y 92% de los pacientes tratados con EFV mantuvieron una supresión viral ( $< 80$  copias/mL) al año de seguimiento. Sólo un paciente en el grupo de NVP y 2 en el de EFV presentaron fallo virológico. Así mismo, los 3 grupos de tratamiento obtuvieron un aumento significativo en el recuento de células CD4 así como una disminución en el recuento de células CD8.

El estudio NEFA, un estudio multicéntrico español (39) comunicado recientemente constituye el primer estudio aleatorizado, que compara las tres opciones de simplificación: NVP, EFV y ABC. Se incluyeron 460 pacientes evaluables, previamente tratados con regímenes que incluían IP con una carga viral de  $HIV < 200$

copias/mL durante al menos 6 meses y que aleatoriamente fueron asignados a ABC ( $n=149$ ), EFV ( $n=156$ ) o NVP ( $n=155$ ) y seguidos durante un año. Los grupos eran comparables en las características basales que incluían: características demográficas, carga viral, CD4, tiempo de tratamiento previo con análogos de nucleósidos y con pautas de TARGA, y alteraciones metabólicas y de morfología corporal.

No hubo diferencias significativas en el fallo del tratamiento (proporción de pacientes con  $CV > 200$  copias/mL o con cambios de tratamiento) entre las tres ramas a los 12 meses de seguimiento (análisis por intención de tratar). Sin embargo, en el grupo tratado con ABC se registró el mayor número de fallos virológicos (10,7% ABC vs. 5,1% NVP vs. 3,2% EFV,  $p=0,019$ ), mientras que los pacientes que recibían NVP y EFV presentaron mayor proporción de suspensión del tratamiento por toxicidad (6,0% ABC vs. 16,7% NVP vs. 16,6% EFV,  $p=0,006$ )

Se realizó un subestudio de alteraciones metabólicas y cambios corporales en 92 pacientes (40), habiéndose presentado recientemente los datos preliminares tras seis meses de seguimiento. Basalmente y cada tres meses se evaluaron en ayunas parámetros lipídicos y del metabolismo de glucosa: colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, insulina, péptido-C y glucosa. La evaluación del estado de resistencia a la insulina se realizó a través del cálculo de HOMA, y de los cambios corporales a través de la observación clínica, antropometría y DEXA.

No existían diferencias en las características basales de los pacientes asignados a los tres grupos de tratamiento. Los pacientes con lipodistrofia (55%) presentaban niveles superiores de insulina (153 vs 108 pmol/L), y un mayor estado de resistencia a la insulina (HOMA: 5.22 vs 3.37). De estos pacientes, 85% presentaban signos de lipodistrofia moderada a severa —principalmente alteraciones mixtas de acúmulo de grasa y lipoatrofia— determinado a través de una valoración graduada (0-4) por el enfermo, distribuyéndose uniformemente en los tres grupos de tratamiento.

Durante el seguimiento, once pacientes presentaron efectos adversos: en la rama de EFV: cinco toxicidad de SNC y dos hipertrigliceridemia severa; en NVP: 4 rash.

Los pacientes que no presentaban lipodistrofia obtuvieron una mejoría metabólica más importante que los que presentaban lipodistrofia.

En los pacientes que recibían NVP se obtuvo una mejoría más importante de las alteraciones lipídicas: mayor aumento de HDL, y reducción del cociente colesterol total/HDL y de triglicéridos, y tendencia a la

## Cambios metabólicos y corporales en pacientes que "simplifican" el tratamiento antirretroviral

reducción de insulina y HOMA (Figura 3 y 4). Con EFV también se elevó la HDL mientras que con ABC si bien el colesterol total se redujo de forma significativa, fue a expensas de LDL pero también de HDL. Al igual que en estudios previos, no hubo cambios significativos en la lipodistrofia.

### Sustitución de análogos de nucleósidos

Se ha postulado que los análogos de nucleósidos jugarían un papel en el desarrollo de lipodistrofia a través de un mecanismo de toxicidad mitocondrial. Aunque es un tema controvertido, algunos autores han sugerido que d4T podría causar con mayor frecuencia este síndrome y ello explica recientes estudios en los que se ha intentado evaluar la posibilidad de mejoría de los cambios corporales al sustituir este antirretroviral por zidovudina o abacavir. Mc Comsey y cols (41) observaron un aumento en el porcentaje de grasa de brazos y piernas aunque sólo objetivable por DEXA, mientras que John y cols (42) hallaron un aumento de peso. Lamentablemente no se evaluó la lipoatrofia facial que es el aspecto más preocupante desde el punto de vista estético y psicológico. En nuestra experiencia y en la de otros grupos, cuando dicha complicación está bien establecida y es severa, no parece responder a cambios en el tratamiento, al menos tras 12-24 meses.

### Conclusiones

Las pautas de TARGA que incluyen IP son muy eficaces pero una de sus principales limitaciones es el desarrollo de alteraciones metabólicas y probablemente contribuyen también a la aparición del complejo síndrome de lipodistrofia.

La estrategia de simplificación del tratamiento antirretroviral, sustituyendo el IP por un INNTI o por abacavir permite mantener la supresión viral, facilitar la adherencia al tratamiento mediante la utilización de pautas más sencillas, y mejorar de forma notable las alteraciones metabólicas, especialmente con el descenso de los niveles de colesterol y triglicéridos.

Existen ciertas diferencias entre las distintas opciones en términos de eficacia virológica y beneficios metabólicos. Mientras que abacavir es menos efectivo en pacientes que han recibido previamente al TARGA pautas de mono o biterapia con análogos de nucleósidos, los pacientes tratados con nevirapina presentan una mejoría metabólica más consistente con un patrón

"cardioprotector", con aumento de HDL, de la relación HDL/colesterol total, e incluso de triglicéridos en algunos estudios. Efavirenz también eleva los niveles de HDL pero los resultados hasta ahora han sido más variables y en algunos trabajos incluso se ha observado aumento de triglicéridos.

La compleja patogenia del síndrome de lipodistrofia probablemente explica la escasa reversibilidad de los cambios corporales en los estudios en los que se sustituye el IP.

### Bibliografía

1. Palella F, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
2. Mellors J, Munoz A, Giorgi J, et al. Plasma viral load and CD4 + lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-954.
3. Ferrer E, Consiglio E, Podzamczar D, et al. Analysis of discontinuation of protease inhibitor therapy in routine clinical practice. *Scan J Infect Dis* 1999; 31: 495-499.
4. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann G, Chisholm D, Cooper D. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-2099.
5. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 135-142.
6. Martinez E, Mocroft A, García-Viejo M, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357: 592-598.
7. Duran S, Saves M, Spire B, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15: 2441-2444.
8. Fatkenheuer G, Rockstroh J, Salzberg B, et al. Virologic treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 1402-1403.
9. Montaner J, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, the Netherlands, Canada and Australia study. *JAMA* 1998; 279: 930-937.
10. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to ZDV/3TC in HIV-infected naive patients (THE COMBINE STUDY). *Antiviral Therapy* (en prensa)
11. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-1873.
12. Staszewski S, Keiser P, Gathe J, et al. Comparison of antiviral response with abacavir/combivir to indinavir/combivir in therapy-naive adults at 48 weeks (CNA 3005). 39° ICAAC, San Francisco 1999. Abstract 505.
13. van der Valk M, Gisolf E, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15: 847-855.
14. Mallal S, John M, Moore C, James I, McKinnon B. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to sub-



- cutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-1316.
15. Saves M, Chene G, Suissa S. Lipodystrophy and nucleoside analogue therapy in HIV-infected patients: important question, few valid answer. *JAIDS* 2000; 25: 96-97.
  16. Bogner J, Vielhauer V, Beckmann R, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *JAIDS* 2001; 27: 237-244.
  17. St Marc T, Touraine J. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13: 2188-2189.
  18. Saint Marc T, Partisani M, Poizor-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14: 37-49.
  19. Carr A, Thorisdottir A, Samaras K, et al. Reversibility of protease inhibitor lipodystrophy syndrome on stopping PI and switching to nelfinavir. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999. Abstract 641.
  20. Martinez E, Lozano L, Conget I, et al. Reversion of lipodystrophy after switching HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13: 805-810.
  21. Tebas P, Yarashesky K, Powderly W, et al. A prospective open-label pilot trial of maintenance nevirapine-containing regimens in patients with undetectable viral loads on protease inhibitors regimens for at least 6 months. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2000. Abstract 45.
  22. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz J, González-Lahoz J. Risk and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000, 14: 807-812.
  23. Ruiz L, Negro E, Domingo P, et al. Clinical, virological and immunological benefit of switching the protease inhibitor by nevirapine in HAART-experienced patients suffering lipodystrophy: 48-weeks follow-up. *JAIDS* 2001; 27: 229-236.
  24. Moyle G, Baldwin C, Dent N, et al. Management of indinavir-associated metabolic changes by substitution with efavirenz in virologically controlled HIV-1 persons. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999. Abstract 669.
  25. Negro E, Cruz L, Paredes R, et al. 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: 504-510.
  26. Viciano P, Alarcon A, Martin D, et al. Partial improvement of lipodystrophy after switching from HIV-1 protease inhibitor to Efavirenz. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco 2000. Abstract 48.
  27. Estrada V, De Villar N, Martinez-Larrad T, Téllez M, Serrano-Ríos M. Switching to Efavirenz from protease inhibitor-based therapy does not improve insulin resistance after one year in HIV patients with lipodystrophy syndrome. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 671.
  28. Rozembaum W, Adda N, Nguyen T, et al. Prospective follow-up substitution of protease inhibitor for efavirenz in patients with HIV-related lipodystrophy syndrome. 1st International Workshop on Adverse Drugs Reactions and Lipodystrophy in HIV. San Diego, 1999.
  29. Bonnet E, Lepec R, Bluteau M, et al. Evolution of lipodystrophy syndrome and lipidic profile in HIV patients after switching from protease inhibitor to Efavirenz. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco 2000. Abstract 49.
  30. Martinez E, García-Viejo M, Blanco JL, et al. Impact of switching from Human Immunodeficiency Virus-1 protease inhibitor to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1266-1274.
  31. Harris M, Larsen G, Montaner J, et al. Replacing protease inhibitor for efavirenz for management of protease inhibitor toxicity. 1st International Workshop on Adverse Drugs Reactions and Lipodystrophy in HIV. San Diego, 1999.
  32. Martinez E, Romeu J, García-Viejo M, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1 infected patients with lipodystrophy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 668.
  33. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. 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: 1517-1526.
  34. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A. TRIZAL: a randomized comparative study of switch to TRIZIVIR compared to HAART in patients successfully treated with HAART. 41th ICAAC. Chicago 2001. Abstract 671.
  35. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *JID* 2002 (en prensa).
  36. Casado JL, Arrizabalaga J, Antela A, et al. Long-term efficacy and tolerance of switching the protease inhibitor for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: A 52 week, multicentre, prospective study. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 673.
  37. van de Valk M, Kastelein J, Murphy R, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001; 15: 2407-2414.
  38. Fisac C, Virgili N, Ferrer E, et al. Metabolic and anthropometric changes observed in HIV-infected patients treated with Combivir (ZDV/3TC) plus nelfinavir or nevirapine (a substudy of the COMBINE study). 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, Argentina, 2001; Abstract 506.
  39. Martinez E, Podzamczar D, Ribera E, et al. Switching protease inhibitors to Nevirapine, Efavirenz or Abacavir: A randomized, multicentre, open-label, simplification trial. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract LB17.
  40. Fisac C, Fumero E, Crespo M, 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. Seattle 2002. Abstract 699.
  41. Mc Comsey G, Lonerga T, Fisher R, et al. Improvements in lipodystrophy are observed after 24 weeks when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract 701.
  42. John M, James I, McKinnon, et al. A randomised, controlled, open-label study of revision of antiretroviral regimens containing stavudine (d4T) and/or a protease inhibitor (PI) to zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC)/abacavir (ABC) to prevent or reverse lipodystrophy: 48-week data. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract 700.

.....

## Summary

The introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART), which occurred in 1996 and included protease inhibitors (PIs), has substantially modified the evolution of HIV infections and has attained a dramatic decrease in mortality and in the incidence of opportunistic diseases prompted by the infection (1,2). However, the enormous advantages of these therapies must be balanced with a series of significant inconveniences, such as the complexity of its patterns, including a high number of pills and a considerable toxicity both in the short and long term (3), as well as metabolic alterations and lipodystrophia (4-6). All the above hinders adherence (7) and leads daily practice to therapeutic failures in a high percentage of the patients (8).

Fortunately, during the last 4 years, the therapeutic arsenal against HIV has been enhanced with new potent drugs that are, in general, well tolerated and whose doses are simpler: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), nevirapine and efavirenz, plus a new nucleoside analog (NA), abacavir (9-12). At the same time, a so-called «simplification» strategy has started to be applied in patients with prior experience in PI-plus-2 NA therapy, consisting in replacing PIs by nevirapine, efavirenz or abacavir.



Cambios metabólicos y corporales en pacientes que "simplifican" el tratamiento antirretroviral

**TABLA 1** Resumen de los principales estudios aleatorizados de simplificación

	Diseño	Resultados	Observaciones
Ruiz L. <i>JAIDS 2001; 27:229-236(23).</i>	-Prospectivo, abierto, multicéntrico. -IP (n=29) vs. NVP (n=31). -Evaluación de cambios corporales: antropometría y DEXA.	Disminución significativa en los niveles de colesterol y triglicéridos en ayunas a las 48 semanas de seguimiento Mejor adherencia y cambios en calidad de vida en los pacientes tratados con NVP. No se observaron cambios significativos en la composición corporal.	-No se conoce la severidad de la lipodistrofia en los pacientes.
Martínez E. <i>8th CROI. Chicago 2001. Abst 668(30).</i>	-Prospectivo, abierto. -IP (n=47) vs. EFV (n=46) en pts con lipodistrofia. -Evaluación ecográfica de grasa regional.	Mejoría significativa en los niveles de HDLc e insulín-resistencia a los 12 meses de seguimiento en los pacientes tratados con EFV. Mejoría en los parámetros de acumulo grasa central, progresión de lipoatrofia en el grupo con EFV.	
Clumeck N. <i>AIDS 2001; 15:1517-1526 (33).</i>	-Prospectivo, abierto, multicéntrico. -IP (n=106) vs. ABC (n=105).	La proporción de pacientes con hipertrigliceridemia (TG>2.3 mmol/L) e hipercolesterolemia (Colesterol>5.2 mmol/L) disminuyó significativamente en los pacientes tratados con ABC al año de seguimiento; 47% a 26% en el grupo ABC y 36% a 29% en el grupo con IP, en el caso de hipertrigliceridemia y de 61% a 30% vs 66% a 48% en el caso de hipercolesterolemia.	-Los valores de lípidos no se realizaron en ayunas. -No se determinaron sub-fracciones de lipoproteínas. -No se evaluaron cambios corporales.
Katlama C. <i>41th ICAAC Abs 671 (34).</i>	-Prospectivo, abierto, multicéntrico. -IP (n=103) vs. TRIZIVIR (n=106).	Mayores reducciones en los niveles de colesterol y triglicéridos a las 48 semanas de seguimiento en los pacientes tratados con ABC.	-No se conocen sub-fracciones de colesterol. -No se reportan datos de antropometría.
Negredo E. <i>CID 2002;34: 504-510 (25).</i>	-Prospectivo, abierto. IP (n=26) vs. NVP (n=26) vs. EFV (n=25). -Determinaciones en ayunas de triglicéridos, colesterol y sub-fracciones: HDLc y LDLc. -Evaluación de cambios corporales mediante DEXA y antropometría.	Sólo el grupo tratado con NVP obtuvo una mejoría significativa en los niveles de triglicéridos y colesterol a los 12 meses de seguimiento. La disminución en los valores de colesterol ocurrió a expensas de cambios en los valores de LDLc. Los pacientes tratados con EFV aumentaron sus niveles promedio de triglicéridos a partir del 9º mes alcanzando niveles por encima de los valores normales. No se reportaron cambios en la composición corporal.	-No se conoce la proporción de pacientes con lipoatrofia y acumulación grasa.
Fisac C. <i>9th CROI 2002. Abst 699(40).</i>	-Prospectivo,abierto,multicéntrico (Sub-estudio metabólico del NEFA). -NVP (n=30) vs. EFV (n=33) vs. ABC (n=29). -Determinaciones en ayunas de triglicéridos,colesterol, HDLc, LDLc, péptido-C e insulina. -Cálculo de insulín- resistencia, HOMA. -Antropometría y DEXA . -Datos preliminares a 6 meses.	55% de los pacientes presentaban lipodistrofia, predominantemente mixta. La mayoría (88%) entre moderada y severa. El grupo total mostró una mejoría significativa en los niveles de colesterol y las sub-fracciones, siendo más importante en pacientes sin lipodistrofia. Los pacientes tratados con NVP presentaron una mejoría más importante en términos de HDLc y triglicéridos, y una proporción mayor de pacientes sin alteraciones lipídicas. Los pacientes tratados con ABC redujeron significativamente los valores de colesterol, a expensas de reducción en LDLc pero también de HDLc.	-Pocos cambios antropométricos a los 6 meses de tratamiento.