



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Atazanavir 300mg + ritonavir 100mg tableta
Indicación específica:	Esquema de segunda línea para el tratamiento de pacientes VIH(+)
Institución que lo solicita:	Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
Número de casos anuales:	1442 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Atazanavir + ritonavir
Formulación propuesta para inclusión	Atazanavir 300mg + ritonavir 100mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Sin Registro Sanitario
Alternativas en el PNUME²:	Atazanavir 300mg tableta

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica empleando la Pirámide de Haynes en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Bases de Datos de TripDataBase, DynaMed, UpToDate, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring, The Cochrane Library; Guías de Práctica Clínica, Evaluaciones de instituciones independientes; y Pubmed; datos de ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos; páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria; así como una búsqueda a texto libre en internet.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La emergencia respecto a la resistencia a los fármacos antirretrovirales es actualmente la causa principal de fracaso terapéutico en el tratamiento de la infección por el VIH y supone un problema de salud pública, así como un problema clínico para muchos enfermos que, con los años, ven reducidas las posibles combinaciones de fármacos capaces de mantener la eficacia en la supresión de la carga viral y, a la vez, una tolerabilidad y seguridad aceptables. Existen dos grandes grupos de técnicas para la determinación de resistencia del VIH al tratamiento antirretroviral: las pruebas genotípicas las cuales evalúan mutaciones

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.



en el material genético del virus, mientras que las pruebas fenotípicas evalúan la capacidad del virus para replicarse con diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales.³

Una variedad de la población viral es el resultado de una sofisticada recombinación, eventos de replicación y/o de selección que induce a la resistencia del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Esta población viral evade a los agentes antirretrovirales, debido a cambios fenotípicos dentro y alrededor del sitio activo de la enzima. Estas mutaciones, que dan lugar a resistencia a los medicamentos, dan como resultado una reducción de la eficacia de la terapia de gran actividad antirretroviral (TARGA). Las correlaciones entre las pruebas genotípicas y fenotípicas con el tratamiento, la historia clínica, y la importancia de las mutaciones identificadas en el VIH-1 de pacientes infectados se utilizan para determinar la presencia de mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores de proteasa (IP).⁴

La enzima de la transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 es una enzima altamente susceptible de cometer errores en su función de transcripción reversa, introduciendo bases nitrogenadas en forma errática en el cADN y, por lo tanto, modificando la secuencia de aminoácidos en las moléculas traducidas. Por otra parte, tanto los fármacos inhibidores de TR como los inhibidores de la proteasa ejercen una presión selectiva sobre el conjunto de virus existente en un momento dado en el plasma de un sujeto infectado, seleccionando aquellos que presentan mutaciones a nivel de su genoma que los hacen más aptos a las nuevas condiciones existentes en el medio. Estos fenómenos llevan a la producción de virus defectivos pero también a la emergencia de virus con mutaciones en sitios particulares que les brindan resistencia a los fármacos utilizados.⁵

Según el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú⁶, se informa que desde el año 1983 hasta diciembre del 2012, se han notificado un total de 48809 casos de VIH y 29454 casos de SIDA. Como ha sido mencionado previamente, el número de casos de VIH y SIDA notificados ha presentado una tendencia decreciente desde el año 2009, para los casos de SIDA esta tendencia se dio en todos los grupos de edad, mientras que para los casos de VIH notificados, la tendencia fue más pronunciada en los menores de 15 años, en el grupo de 25 a 34 años y en el de 35 a 44 años. En el Perú al año 2012, se estima 3200 niños menores de 15 años viviendo con VIH (Spectrum/ONUSIDA, 2013). Según los datos disponibles por la notificación de casos al sistema de vigilancia, en el periodo 1986-2012 se notificaron un total de 1428 casos de VIH y 725 casos de SIDA en menores de 15 años, evidenciándose una tendencia decreciente en el número de casos notificados en el grupo de menores de 5 años de edad, desde el año 2005. La curva de casos notificados presentó mayores fluctuaciones en el grupo de 5 a 14 años, lo que posiblemente se debe a que en este grupo se notifica un mayor número de niños que no pudieron ser captados durante la atención prenatal, o que habiendo sido identificados como expuestos al VIH, sus padres abandonaron el seguimiento en los primeros 18 meses de edad, antes de determinar su estado serológico.

Según las hojas de monitoreo antirretroviral de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de las ITS VIH/SIDA⁷ hasta septiembre del 2012 los esquemas más utilizados en adultos fueron:

³ García F, Domínguez M. La genotipificación y fenotipificación de la resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a los fármacos antirretrovirales. *Colomb Med* 2003; 34: 143-154

⁴ Mata C, Escoto M, Torres B, Flores M, Vázquez M, Gálvez-Gastelum F et al. Natural polymorphisms and unusual mutations in HIV-1 protease with potential antiretroviral resistance: a bioinformatic analysis. *BMC Bioinformatics* 2014, 15:72

⁵ Vázquez J, Solórzano F, Alvarez T, Sanchez G, Miranda G. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. *Rev Invest Clín* 2004; Vol. 56(2):153-168

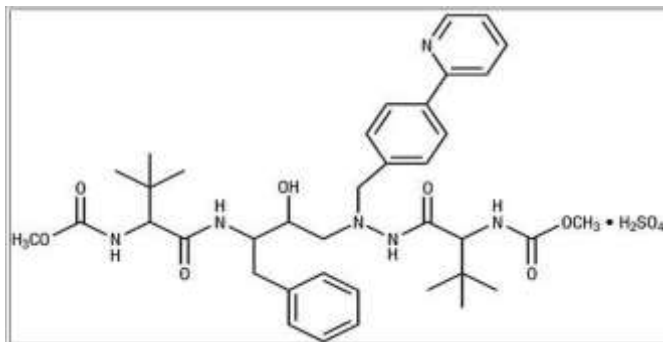
⁶ Ministerio de salud del PERÚ. Dirección epidemiológica del Perú. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/ASISVIH2013.pdf>

⁷ Situación actual de la Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B (diapositiva). Estrategia Sanitaria Prevención y Control de ITS, VIH/SIDA y Hepatitis B. MINSa 2013. (64 diapositivas). [Internet] URL disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2013/vih/ponencia/Carlos-Benites.pdf>

ESQUEMA DE TARGA ADULTOS		
AZT/3TC+EFV	6361	33.3%
AZT/3TC/NVP	4358	22.8%
D4T 30/3TC/NVP	1380	7.2%
D4T 30+3TC+EFV	1309	6.9%
ABC+3TC+EFV	975	5.1%
AZT/3TC+LPV/rtv	753	3.9%
DDI+3TC+LPV/rtv	744	3.9%
ABC+3TC+NVP	591	3.1%
AZT/3TC+ATV+rtv	361	1.9%
DDI+3TC+EFV	360	1.9%
D4T30+3TC+LPV/rtv	281	1.5%
ABC+3TC+LPV/rtv	273	1.4%
ABC+3TC+ATV+rtv	161	0.8%
D4T30+3TC+ATV+rtv	151	0.8%
DDI+3TC+ATV+rtv	140	0.7%
DDI+3TC+NVP	139	0.7%
TDF+3TC+EFV	118	0.6%
DDI+ABC+LPV/rtv	84	0.4%
OTROS	559	2.9%
TOTAL	19098	100%

Farmacología:

Atazanavir⁸, es un azapéptido inhibidor de la proteasa del VIH-1. El nombre químico para el sulfato de atazanavir es el ácido dimetil éster sulfato (3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-pentaazatetradecanodioico (1:1). Su fórmula molecular es C₃₈H₅₂N₆O₇•H₂SO₄, el cual corresponde a un peso molecular de 802.9 (sal de ácido sulfúrico). El peso molecular de la base libre es de 704.9. El sulfato de atazanavir tiene la siguiente fórmula estructural:



Mecanismo de acción: El compuesto inhibe selectivamente el procesamiento específico del virus de las proteínas virales Gag y Gag Pol en células infectadas con VIH-1, previniendo así la formación de viriones maduros.

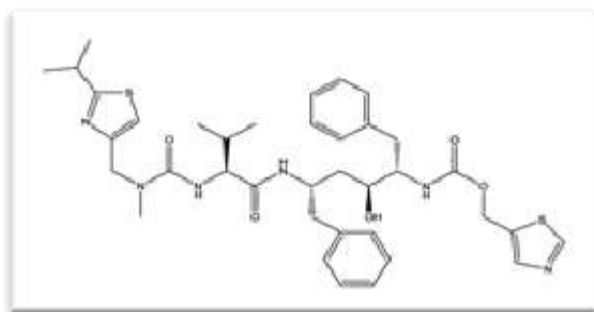
Actividad antiviral in vitro: Atazanavir muestra actividad anti-VIH-1 con una concentración efectiva 50% promedio (CE50) de 2 a 5 nM en ausencia de suero humano, contra una variedad de aislados de laboratorio y clínicos del VIH-1 cultivados en células mononucleares de sangre periférica, macrófagos, células CEM-SS y células MT-2. ATV tiene actividad contra aislados del virus VIH-1 Grupo M subtipos A, B, C, D, AE, AG, F, G y J en cultivo celular. ATV tiene una actividad variable contra los aislados del VIH-2 (1.9 a 32

⁸ Ministerio de Salud-Perú. REYATAZ. [Internet] URL disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portalbiblioteca2/biblio/plm/PLM/productos/52715.htm>

nM), con valores de CE50 por encima de los valores de CE50 de aislados que fallaron. Estudios de combinación de dos fármacos con atazanavir mostraron una actividad antiviral aditiva antagonística, in vitro, con abacavir y con los NNRTIs (delavirdina, efavirenz y nevirapina) y una actividad antiviral aditiva in vitro con los IPs (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), NRTIs (didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina y zidovudina), el inhibidor de la fusión del VIH-1, enfuvirtida, y dos compuestos usados en el tratamiento de la hepatitis viral, adefovir y ribavirina, sin aumento de la citotoxicidad.

Resistencia in vitro: Los aislados del VIH-1 con una disminución de la sensibilidad al atazanavir han sido seleccionados in vitro y obtenidos de pacientes tratados con atazanavir o con atazanavir/ritonavir. Los aislados del VIH-1 de tres cepas virales diferentes, que eran 93 a 183 veces resistentes a atazanavir fueron seleccionados in vitro por 5 meses. Las mutaciones en estos virus del VIH-1 que contribuyeron a la resistencia a atazanavir incluían I50L, N88S, I84V, A71V, y M46I. También se observaron los cambios en los sitios de clivaje de la proteasa después de la selección del fármaco. Los virus recombinantes que contenían la mutación I50L fueron cultivados alterados y mostraron un aumento en la sensibilidad in vitro a otros IPs (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir). Las sustituciones I50L y I50V dieron origen a una resistencia selectiva a atazanavir y amprenavir, respectivamente, y no parecía ser resistencia cruzada.

Ritonavir⁹, es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), con actividad contra el citado virus. Ritonavir es un polvo de color blanco a canela ligero; y posee un sabor metálico amargo. Es ligeramente soluble en metanol y etanol, es soluble en isopropanol y es prácticamente insoluble en agua. Ritonavir tiene como nombre químico éster 5-tiazolilmetil del ácido 10-Hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil) - 4-tiazolil]-3, 6-dioxo-8, 11-bis (fenilmetil)-2, 4, 7, 12-tetraazatridecan-13-oico, [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]. Su fórmula molecular es C₃₇H₄₈N₆O₅S₂ y su peso molecular es de 720.95. Posee la siguiente estructura:



Ritonavir es un inhibidor peptidomimético activo por la vía oral de las proteasas aspartilo del VIH-1 y el VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH toma a dicha enzima incapaz de procesar a la poliproteína precursora gag-pol, lo cual lleva a la producción de partículas del VIH con una morfología inmadura, las cuales no son capaces de iniciar nuevos ciclos de infección. Ritonavir posee una afinidad selectiva por la proteasa del VIH; y tiene una mínima actividad inhibitoria contra las proteasas aspartilo humanas.

Los resultados de los estudios in vitro indican que ritonavir es activo contra todas las cepas del VIH evaluadas en una variedad de líneas celulares humanas transformadas y primarias. Las concentraciones de la droga que inhiben al 50% y al 90% la replicación viral in vitro son aproximadamente 0.02 µM y 0.11 µM, respectivamente. Se encontraron potencias similares en cepas del VIH tanto sensibles como resistentes a zidovudina (AZT). Los estudios que midieron una toxicidad celular directa de ritonavir sobre diversas líneas celulares no

⁹ Ministerio de Salud-Perú. NORVIR. [Internet] URL disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portalbiblioteca2/biblio/plm/PLM/productos/52715.htm>



mostraron una toxicidad directa en concentraciones de hasta 25 μ M, dando como resultado un índice terapéutico in vitro de por lo menos 1000.

IV. Tratamiento

La Base de Datos Micromedex¹⁰ indica que la dosis de atazanavir en adultos para el tratamiento de la infección por VIH es:

- Naive (sin tratamiento previo): atazanavir 300mg/ritonavir 100mg vía oral una vez al día con alimentos.
- Naive (sin tratamiento previo): incapaz de tolerar ritonavir 400mg por vía oral una vez al día con los alimentos.
- Naive (sin tratamiento previo): uso concomitante con efavirenz, atazanavir 400mg/ritonavir 100mg por vía oral una vez al día con alimentos.
- Tratamiento previo: atazanavir 300mg/ritonavir 100mg por vía oral una vez al día con alimentos.
- Tratamiento previo: con uso concomitante con tenofovir y un antagonista del receptor H2, atazanavir 400mg/ritonavir 100mg por vía oral una vez al día con alimentos.

Guías de Práctica Clínica (GPC)

La Organización Mundial de Salud¹¹ en sus Guías de Práctica Clínica consolidadas señala que la segunda línea de antirretrovirales para adultos debe constar de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR) más un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir. Se recomienda la siguiente secuencia de segunda línea:

- Tras el fracaso de tenofovir más lamivudina (o emtricitabina), basada en régimen de primera línea, utilizar zidovudina más lamivudina como la columna vertical INTR en regímenes de segunda línea.
- Tras el fracaso de zidovudina o estavudina más lamivudina, basada en régimen de primera línea, utilizar tenofovir más lamivudina (o emtricitabina) como columna vertebral INTR en regímenes de segunda línea.
- El uso de INTR en dosis fija combinada es recomendado como método preferido.
- Las combinaciones de dosis fijas estables al calor de atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir son las opciones IP preferidos como antirretrovirales de segunda línea.

¹⁰ Micromedex Drug Summary Information. ATAZANAVIR. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

¹¹ World Health Organization. Consolidated ARV guidelines, June 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/art/thirdlineart/en/>

**Table 7.19 Summary of preferred second-line ART regimens for adults and adolescents**

Target population	Preferred second-line regimen*	
Adults and adolescents (≥10 years)	If d4T or AZT was used in first-line ART	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r or LPV/r
	If TDF was used in first-line ART	AZT + 3TC + ATV/r or LPV/r
Pregnant women	Same regimens recommended for adults and adolescents	
HIV and TB coinfection	If rifabutin is available	Standard PI-containing regimens as recommended for adults and adolescents
	If rifabutin is not available	Same NRTI backbones as recommended for adults and adolescents plus double-dose LPV/r (that is, LPV/r 800 mg/200 mg twice daily) or standard LPV dose with an adjusted dose of RTV (that is, LPV/r 400 mg/400 mg twice daily)
HIV and HBV coinfection	AZT + TDF + 3TC (or FTC) + (ATV/r or LPV/r)	

*ABC and ddI can be used as NRTI backup options but add complexity and cost without clinical advantages. DRV/r can be used as an alternative PI and SQV/r in special situations, but neither is currently available as a heat-stable fixed-dose combination, but a DRV + RTV heat-stable fixed-dose combination is in development.

La Guía de Práctica Clínica Británica¹² para el tratamiento de VIH en adultos recomienda terapia antirretroviral en pacientes naïve, iniciar con 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), además de un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r), un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) o un inhibidor de la integrasa (IIN). Asimismo, recomienda que los pacientes que inician tratamiento antirretroviral, utilicen tratamiento antirretroviral combinado que contiene atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, efavirenz, raltegravir o elvitegravir/cobicistat como un tercer agente. No recomiendan el uso de atazanavir en pacientes VIH-positivos que van a recibir irinotecan.

Table. Summary Recommendations for Choice of ART

	Preferred	Alternative
Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone	Tenofovir (TDF) and emtricitabine (FTC)	Rilpivirine (RPV)‡
Third agent	Atazanavir/ritonavir (ATV/r) Darunavir/ritonavir (DRV/r) Efavirenz (EFV) Raltegravir (RAL) Elvitegravir (ELV)/cobicistat (COBI)	Abacavir (ABC) and lamivudine (3TC)*‡ Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) Nevirapine (NVP)†

*ABC is contraindicated if human leukocyte antigen (HLA)-B*57:01 positive.

†NVP is contraindicated if baseline CD4 cell count is >250/400 cells/μL in women/men.

‡Use recommended only if baseline viral load (VL) is <100,000 copies/mL: RPV as a third agent, ABC and 3TC as NRTI backbone.

¹² Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>



En la Guía de Práctica Clínica de los Estados Unidos¹³ para el uso de agentes antirretrovirales en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1, indica que en la actualidad existen cinco regímenes recomendados para la terapia antirretroviral de pacientes naive, cuatro con inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) y un régimen con un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir:

Basado en régimen con INSTI:

- Dolutegravir/abacavir/lamivudina solo para pacientes con HLA-B*5701 negativo
- Dolutegravir más tenofovir/emtricitabina
- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina solo en pacientes con pre-ART CrCL>70mL/min
- Raltegravir más tenofovir/emtricitabina

Basado en régimen con IP/r:

- Darunavir/ritonavir mas tenofovir/emtricitabina

Dos regímenes previamente clasificados como regímenes recomendados han sido trasladados a la categoría de regímenes alternativos; atazanavir/ritonavir, basado en los resultados de un ensayo clínico comparativo, que mostró una mayor tasa de interrupción con atazanavir/r debido a las toxicidades en comparación con darunavir/r o raltegravir, más tenofovir/emtricitabina.

Tres regímenes atazanavir/ritonavir mas abacavir/lamivudina, efavirenz mas abacavir/lamivudina, y rilpivirina/tenofovir/emtricitabina, han figurado previamente como regímenes recomendados como línea de base VIH ARN <100000copias/mL o recuento de CD4 >200células/mm³, ahora se encuentran en la categoría de alternativa por su limitado uso.

Dos regímenes que utilizan dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (darunavir/ritonavir más raltegravir; y lopinavir/ritonavir mas lamivudina, se encuentran entre otros regímenes, con la advertencia que su uso se limita a aquellos pacientes que no pueden tomar ya sea tenofovir o abacavir.

El Protocolo Clínico y Guía Clínica de Brasil¹⁴ para el manejo de la infección por el VIH en adultos, señala que el tratamiento de segunda línea en situaciones en la que se evita el uso de efavirenz y nevirapina, se debe proceder a su sustitución por un inhibidor de la proteasa, de modo que el régimen antirretroviral tenga la siguiente estructura: 2 INTR + IP/r.

Lopinavir/ritonavir debe ser el IP/r preferido por las siguientes razones: la co-formulación con ritonavir, la experiencia de uso, mayor número de estudios clínicos con seguimiento a largo plazo, potencia y durabilidad conferida en el esquema, menor costo y facilidad logística, ya que no requiere almacenamiento en frío. Atazanavir/ritonavir es la opción alternativa a lopinavir/ritonavir, debido a su perfil de toxicidad favorable y eficacia de la supresión viral. Las desventajas relacionadas con esta asociación son su alto costo y su no co-formulación con ritonavir, que conlleva un riesgo potencial que se tome atazanavir solo, dando como resultado el fracaso virológico. También se hizo hincapié en la necesidad de refrigeración de ritonavir. Cabe señalar que la combinación de lopinavir/ritonavir se asocia con una mayor incidencia de dislipidemia y que atazanavir/ritonavir está asociado con hiperbilirrubinemia indirecta e ictericia en un 4% de los casos. El uso de atazanavir/ritonavir debe evitarse en pacientes que requieren inhibidores de la bomba de protones (Ejm. Omerpazol). La opción de atazanavir sin ritonavir como adyuvante farmacológico se mantuvo exclusivamente para los casos raros de intolerancia a dosis bajas de ritonavir. En esta situación tenofovir no debe ser parte del esquema terapéutico, ya que puede reducir la vida media de atazanavir. Si no es potenciado con ritonavir, la dosis de atazanavir debe ser de 400mg/día.

¹³ National Institutes of Health-NIH. AIDSinfo. Offering information on HIV/AIDS treatment, Prevention, and Research. Guidelines for the Used of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and adolescents. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en:<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>

¹⁴ Ministério de Saude. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e directrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos. Brasilia-2013 [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.aids.gov.br/pcdt/protocolo-clinico>



	USO	SITUACIÓN
Primera Opción	Atazanavir/ritonavir	Contraindicación para lopinavir/ritonavir
Segunda Opción	Fosamprenavir/ritonavir	Contraindicación para lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir

La Guía Clínica Chilena AUGE¹⁵ "Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA" indica que los inhibidores de proteasa disponibles en Chile son lopinavir/ritonavir, saquinavir, fosamprenavir, atazanavir y darunavir. Ritonavir se utiliza como refuerzo del tratamiento con inhibidor de proteasa por ser un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo p450 y la glicoproteína p, en dosis de 100 a 200mg/día, con lo que aumenta considerablemente los niveles plasmáticos de atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir y saquinavir, mejorando la farmacocinética de estos inhibidores de proteasa, lo que se asocia a una mayor eficacia virológica y una disminución del riesgo de desarrollo de resistencia, pero también a un mayor impacto metabólico. En general, se recomienda que la administración de un inhibidor de proteasa se acompañe de dosis bajas de ritonavir. Solo atazanavir en dosis de 400mg/día y fosamprenavir en dosis de 1400mg cada 12 horas pueden en situaciones especiales utilizarse sin "booster" (potenciador) si bien en general se prefiere su uso reforzado. Se ha comparado atazanavir no reforzado con atazanavir/r, observándose que sin ritonavir y en dosis de 400mg/día, atazanavir tiene menor impacto metabólico pero se asocia a una mayor tasa de fracaso virológico y desarrollo de resistencia que cuando se utiliza en asociación con ritonavir. Sin embargo, las estrategias de inicio con atazanavir reforzado y retiro posterior de ritonavir han mostrado eficacia sostenida en el tiempo y similar uso reforzado.

La Guía de Práctica Clínica de Colombia¹⁶ basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos, señala las siguientes recomendaciones de tratamiento antirretroviral de primera línea:

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento antirretroviral de primera línea

	ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS O NUCLEÓTIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	TERCER COMPONENTE	
Hombres y mujeres con 13 años de edad o más			
Tratamiento recomendado	ABC/3TC* o TDF/FTC*	Efavirenz Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Raltegravir	
Alternativas	AZT/3TC*	Nevirapina Lopinavir/ritonavir Fosamprenavir/ritonavir	
Mujer embarazada			
	ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS O NUCLEÓTIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA	TERCER COMPONENTE	
Tratamiento recomendado	AZT/3TC*	Lopinavir/ritonavir o Atazanavir/ritonavir	Para seleccionar el tratamiento, escoger una combinación de análogo de nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa MÁS una selección del tercer componente. Las alternativas reemplazan las opciones consideradas como tratamiento recomendado. En caso de requerirlo, es posible combinar un tratamiento recomendado de una combinación de análogo nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa con una opción de tercer componente considerado como alternativa, y viceversa. * = Presentaciones coformuladas
Alternativas	ABC/3TC* o TDF/FTC*	Nevirapina	

¹⁵ Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA. Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013

¹⁶ MInsalud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de práctica clínica (GPC). Basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos. Colombia. 2014.



La Guía para el manejo de los pacientes adultos con infección por VIH de Argentina¹⁷, señala que la evidencia actual disponible indica que es posible iniciar un esquema antirretroviral con INNTI o con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir (ambos regímenes son de similar eficacia). Debido a razones de costo-efectividad y en el marco de una política de optimización de los recursos, el Ministerio de Salud recomienda lo siguiente:

Elegir una droga de la columna A y una combinación de nucleós(t)idos de la columna B (las columnas son independientes)	A	B	Consideraciones	Elegir una droga de la columna A y una combinación de nucleós(t)idos de la columna B (las columnas son independientes)	A	B	Consideraciones
Recomendados	- EFV - NVP	- AZT/3TC - ABC/3TC - TDF/3TC - TDF/FTC	- EFV: NO se recomienda en mujeres embarazadas (1er trimestre) o que no utilicen consistentemente métodos de contracepción confiables - NVP: Usar con extrema precaución en mujeres con CD4>250/mm ³ , en hombres con CD4>400/mm ³ y sólo si los beneficios superan a los riesgos. - ABC: No debe utilizarse con precaución en pacientes con cargas virales >100000 copias/mL. Solicitar test de hipersensibilidad, HLAB5701 antes de prescribirlo - TDF/3TC y TDF/FTC son las combinaciones de INTI que deben utilizarse en personas con hepatitis B crónica	Alternativos	- ATV/r - fAPV/r - LPV/r - SQV/r	- ddl + 3TC	ddl: Utilizar excepcionalmente, sólo cuando no se puedan utilizar otros nucleós(t)idos. Atazanavir: No utilizar en pacientes que requieran más de 20 mg/día de omeprazol o equivalentes. Saquinavir: En pacientes vienen recibiendo SQV, mantenerlo según criterio médico y deseo del paciente. Si hay que iniciar TAR, solo indicarlo si no hay otra alternativa superadora de otro IP/r. Se asoció con prolongación de intervalos PR y QT en voluntarios sanos. Se recomienda obtener ECG basal antes de utilizar. NO utilizar en pacientes con intervalo QT prolongado (>450mseg), hipokalemia o hipomagnesemia refractaria, bloqueo AV completo, o que reciban otros medicamentos que prolonguen el QT.

El Servicio de Salud de Castilla-La Mancha¹⁸ en la Actualización del Informe Técnico Antirretroviral 2014 Ruta Eficiencia Terapia Antirretroviral, indican que Atazanavir es un inhibidor de la proteasa de dosificación administrada una vez al día con buen perfil metabólico, que ha permitido una nueva estrategia de simplificación en la que atazanavir sustituye a otro inhibidor de la proteasa. Los estudios que avalan la eficacia y la seguridad de esta estrategia terapéutica son el SWAN¹⁹, ATAZIP²⁰, SIMPATAZ²¹ y el estudio AI424-06750²². Estos estudios muestran que en los pacientes en tratamiento estable con un inhibidor de la proteasa (potenciado o no) y con carga viral plasmática indetectable el cambio a atazanavir 400mg en dosificación una vez al día (en caso de tomar tenofovir se pauto atazanavir/ritonavir 300mg/100mg), mantiene las tasas de respuesta virológica y mejora el perfil de seguridad (menos suspensiones de tratamiento y mejoría del perfil lipídico) a las 48 semanas. Esta estrategia es especialmente recomendable cuando el

¹⁷ Ministerio de Salud. Dirección de Sida y ETS. Guía para el manejo de los pacientes adultos con infección por VIH. República de Argentina 2013.

¹⁸ Servicio de Salud de Castilla-La Mancha-SESCAM. Ruta Eficiencia Terapia Antirretroviral Actualización 2014.

¹⁹ Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, van WE, 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(11):1484-1492.

²⁰ Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51(1):29-36.

²¹ Rubio R, Serrano O, Carmena J, Asensi V, Echevarria S, Flores J et al. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir-based regimens in real-life conditions. HIV Med 2010;11(9):545-553.

²² Sension M, ndrade Neto JL, Grinsztejn B, Molina JM, Zavala I, Gonzalez-Garcia J et al. Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;51(2):153-162.



paciente presenta hiperlipidemia secundaria a un inhibidor de la proteasa y no se controla con tratamiento hipolipemiante. La monoterapia con atazanavir/ritonavir no se recomienda debido a los peores resultados obtenidos en ensayos clínicos^{23,24}.

En la Norma Técnica de Salud para la atención integral del adulto con infección por VIH²⁵, se indica lo siguiente:

"En pacientes con falla virológica, los medicamentos disponibles como parte del esquema de rescate son Atazanavir, Lopinavir, Darunavir, Raltegravir, Etravirina y Maraviroc, los cuales se elegirán de acuerdo al resultado de la prueba de genotipificación para VIH".

En la Norma Técnica de Salud para la atención integral y tratamiento antirretroviral de los niños, niñas y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²⁶, indica que en caso de primer fallo o resistencia y según genotipificación, los esquemas pueden incluir además los siguientes medicamentos antirretrovirales:

Antirretroviral (ARV)	Dosis por Kg de peso:
Ritonavir (RTV).	350 – 400 mg x m ² por dosis cada 12 horas.
Nelfinavir (NFV)	2 – 13 años de edad: 45 a 55 mg/kg 2 veces al día Máximo: 1,250mg por dosis
Saquinavir. (SQV).	750 mg x m ² por dosis cada 12 horas.
Tenofovir (TDF). Uso aprobado para niños mayores de 12 años y > 30Kg de peso	300 mg cada 24 horas
Lopinavir/ritonavir (LPV/rtv)	6m-12años: 230 mg LPV x m ² x dosis cada 12 hrs 7 a 15 Kg: 12 mg/kg LPV cada 12 horas 15 a 40 Kg: 10 mg/kg LPV cada 12 horas > 40 Kg y adolescentes: 400mg LPV por dosis cada 12 horas Máximo 400 mg LPV x dosis Incrementar dosis si se usa con Nevirapina o Efavirenz
Atazanavir/ritonavir (ATV/rtv) Uso aprobado para niños mayores de 6 años.	6-18 años: 15 a <25 kg: ATV 150 mg + RTV 80 mg cada 24 horas 25 a <32 kg: ATV 200 mg + RTV 100 mg cada 24 horas 32 a <39 kg: ATV 250 mg + RTV 100 mg cada 24 horas ≥39 kg: ATV 300 mg + RTV 100 mg cada 24 horas
Darunavir/ritonavir (DRV/rtv) Uso aprobado para niños mayores de 06 años.	6-18 años: 20-30 kg: DRV 375 mg + RTV 50 mg cada 12 hrs 30-39 kg: DRV 450 mg + RTV 60 mg cada 12 hrs ≥40 kg: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12hrs ≥18 años: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 hrs
Raltegravir Uso aprobado para niños mayores de 16 años.	400 mg cada 12 horas.

²³ Pulido F, Serrano O, Rivero A, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48-week primary analysis of the 96-week multicentre, open-label, single-arm, pilot OREY study. Program and abstracts of the 12th European AIDS Conference; Cologne, Germany, 2009. PS4/6.

²⁴ Castagna A, Spagnuolo V, Galli L. 48-weeks outcomes of atazanavir/ritonavir monotherapy as maintenance strategy in HIV-1 treated subjects with viral suppression: Interim analysis results of the moDAT Study (nCT01511809). Program and abstracts of the 14th European AIDS Conference; October 16-19, 2013; Brussels, Belgium. Abstract PS4/2.

²⁵ Resolución Ministerial N° 962-2014/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/DGSP-V.02 "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Perú

²⁶ Resolución Ministerial N° 567-2013/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N° 102-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los Niños, Niñas y Adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)". 2013 Perú



Recomendaciones de acuerdo a sumarios

En la base de datos Dynamed²⁷ indica que en las Guías de Práctica Clínica de Estados Unidos, recomienda para el tratamiento de la infección por VIH como regímenes iniciales en pacientes sin tratamiento previo:

- Pacientes adultos y adolescentes no embarazadas: 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos-NRTI (tenofovir y emtricitabina), más 1 efavirenz, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, raltegravir, dolutegravir, o elvitegravir/cobicistat. En pacientes con alelo HLA-B*5701 negativo se indica dolutegravir más abacavir más lamivudina.
- En mujeres embarazadas zidovudina, lamivudina (o emtricitabina) y lopinavir potenciado con ritonavir.
- En niños se indica triple terapia con lamivudina o emtricitabina, además de abacavir (≥ 3 meses de edad), zidovudina o tenofovir, más lopinavir/ritonavir, efavirenz (≥ 3 años de edad), o atazanavir/ritonavir (≥ 6 años de edad).

En la base de datos de BestPractice²⁸ indica:

- El objetivo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), es mejorar la calidad de vida, reducir la mortalidad y la morbilidad relacionada con el VIH, suprimir la carga viral durante el mayor tiempo posible y restaurar y preservar la función inmunológica.
- Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) y los inhibidores de la proteasa (IP) son los más utilizados en combinación. Las tabletas en combinación en dosis fijas, que combinan 2 o 3 clases de medicamentos en 1 comprimido están disponibles, y pueden ayudar a mejorar el cumplimiento de la terapia.
- INTR:
 - Abacavir/lamivudina y tenofovir/emtricitabina son co-formulados como doble INTR y son a menudo una opción de primera elección.
 - Tenofovir/emtricitabina co-formulado con efavirenz (un INNTR) como un solo comprimido al día, es actualmente el tratamiento de elección.
 - Zidovudina, didanosina y estavudina no son recomendados como parte de un régimen inicial, principalmente debido a la toxicidad.
 - Los pacientes deben ser HLA B*5701 negativos para la prescripción de abacavir, ya que serían más propensos a tener reacción de hipersensibilidad si son positivos para HLA B*5701.
 - No se recomienda la monoterapia con un INTR, los regímenes duales INTR, y la mayoría de los regímenes triples INTR.
- INNTR:
 - Efavirenz es a menudo una opción de primera elección.
 - Rilpivirina, delaviridina y etravirina también pueden ser considerados de primera elección.
 - Nevirapina ya no es recomendado como alternativa en pacientes sin tratamiento previo.
- IP:
 - Las opciones de primera elección incluyen atazanavir potenciado con ritonavir, darunavir potenciados con ritonavir (régimen de dos veces al día) o fosamprenavir potenciado con ritonavir (régimen de dos veces al día).
 - Las alternativas incluyen lopinavir, atazanavir no potenciado, fosamprenavir no potenciado, fosamprenavir potenciado con ritonavir, lopinavir potenciado con ritonavir y saquinavir potenciado con ritonavir.

²⁷ HIV INFECTION. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: mayo 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

²⁸ Rothman R. Ehmann M. HIV infection. Choice of antiretrovirals. BestPractice [Internet]. Actualizado Feb 18, 2015. [Consultado junio del 2015]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>



- Otros IP incluyen indinavir, nelfinavir, darunavir y tipranavir.
- Los IP potenciados son más duraderos cuando los pacientes no son adherentes.
- Los IP tienen más efectos adversos por lo tanto, los regímenes de INNTR son generalmente preferidos.
- Inhibidores de la Integrasa-IIN:
 - Raltegravir, dolutegravir y elvitegravir son opciones para la terapia de primera línea.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

En la base de datos Cochrane Library, PubMed y TripDatabase no se encontró estudios que comparen atazanavir/ritonavir en dosis fija combinada versus atazanavir más ritonavir por separado.

- J Gatell et al. en el estudio SWAN²⁹, ensayo clínico aleatorizado abierto, de no inferioridad con 48 semanas de duración en el que participaron 419 pacientes infectados con el VIH estables durante más de 3 meses (carga viral <50copias/mL y CD4 >50células/mm³) como tratamiento antiviral con un IP, los pacientes fueron aleatorizados a seguir con un régimen antiviral previo o cambiar en su tratamiento el IP a atazanavir o a atazanavir/ritonavir. Los resultados de la variable principal, % de rebote virológico (carga viral >50copias/mL), dieron una diferencia de -8.8 (IC 95% -14.8 a -2.7), mostrando no ser inferior el cambio a antirretroviral respecto al IP previo.
- Soriano V. et al. en el estudio SLOAT³⁰, ensayo aleatorizado abierto, unicéntrico de no inferioridad, de 48 semanas de duración en el que participaron 189 pacientes con VIH estables durante más de 6 meses (carga viral <50copias/mL), estos fueron aleatorizados para continuar con su régimen antiviral previo o a cambiar su tratamiento de IP a atazanavir o a atazanavir/ritonavir. No se presentaron los resultados de la variable principal, % de pacientes con rebote virológico (carga viral >50copias/mL), tampoco se presenta el análisis estadístico de los mismos. Esto hace sospechar que no cumple el criterio de no inferioridad con el que se diseñó el estudio.
- Jhonson M. et al.³¹ realizaron un estudio para evaluar atazanavir/ritonavir (300mg/100mg) una vez al día, atazanavir/saquinavir (400mg/1200mg) una vez al día, y lopinavir/ritonavir (400mg/100mg) dos veces al día, cada uno con tenofovir (300mg) una vez al día y un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa en pacientes infectados con VIH tratados previamente, los resultados obtenidos en la semana 16, disponible en el informe de la FDA, no muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de enfermos con una disminución de la carga viral inferior a 400copias/mL (atazanavir+ritonavir 57% versus lopinavir+ritonavir 60%). En el mismo informe, en la semana 48 la proporción de pacientes con el mismo objetivo fue de 55% versus 57% respectivamente, y para una carga viral inferior a 50copias/mL de 38% versus 45% (con ausencias de diferencias estadísticamente significativas). Según un análisis a posteriori en el caso que aparezcan resistencias en las posiciones 10, 46, 54, 82 o 90 (las más importantes para la aparición de resistencias) la asociación lopinavir+ritonavir es la más eficaz.

²⁹ Gatell J. 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 (A1424-097) 48-week results. HIV/AIDS. 2007.

³⁰ Soriano V. et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in VIH-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. J. Antimicrob Chemother. 2008.

³¹ Johnson M, Grinsztejn B, Rodríguez C, Coco J, E De Jesus, Lazzarin A, Lichtenstein K, Rightmire A, Sankoh S, R Wilber. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. AIDS. 2005 Apr 29;19(7):685-94



- J Baril et al.³², realizaron un meta-análisis para evaluar la eficacia y seguridad de atazanavir no potenciado en comparación con el inhibidor de la proteasa con ritonavir como tratamiento de mantenimiento en adultos infectados por VIH con supresión virológica establecido después de la inducción. Los autores realizaron búsqueda de publicaciones en varias bases de datos sin límites de tiempo o idioma, de igual manera se realizaron búsqueda en conferencias. Para el estudio se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que compararon un régimen de IP/RTV (inhibidor de proteasa/ritonavir) con atazanavir sin potenciar, después de la inducción con IP/RTV. El meta-análisis se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios, el recuento de células CD4, niveles de lípidos y pruebas de función hepática. Los resultados se informaron como riesgos relativos (RR).

En los resultados, 5 estudios (n=1249) cumplieron los criterios de inclusión. El meta-análisis no demostró diferencias estadísticamente significativas en la eficacia (es decir, el ARN del VIH <50copias/mL) entre el IP/RTV y atazanavir no potenciado (RR=1.04; IC 95% 0.99 a 1.10). Sin heterogeneidad observada ($I^2=0\%$) Los hallazgos fueron similares en un sub-análisis de los estudios donde atazanavir/RTV fue el único IP/RTV utilizado durante la inducción (RR=1.04; IC 95% 0.98 a 1.10; $I^2=0\%$). Los resultados para la proporción de pacientes que alcanzaron el ARN del VIH <400copias/mL también mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa (RR=1.05; IC 95% 0.99 a 1.11; $I^2=0\%$). El meta-análisis también no mostró diferencias significativas entre los dos grupos para el cambio en el recuento de CD4 (MD=14.10; IC 95% -13.27 a 41.48; $I^2=53\%$). Una reducción significativa en el colesterol total ($p<0.00001$), triglicéridos ($p=0.0002$), lipoproteína de baja densidad (LDL) colesterol ($p=0.009$) y la hiperbilirrubinemia ($p=0.002$) se observó con atazanavir sin potenciar vs IP/RTV.

Los autores concluyeron indicando que el meta-análisis demostró que cambiar a los pacientes con supresión virológica de un IP potenciado-RTV a atazanavir sin potenciar conduce a mejorar la seguridad (es decir alteraciones de los parámetros de la sangre) sin sacrificar la eficacia virológica.

- J Molina et al.³³ realizaron un estudio abierto multicéntrico de no inferioridad con una duración total de 96 semanas, cuyo objetivo fue evaluar la no inferioridad con un margen del 10% de ATV/r (300mg/100mg) una vez al día, frente a LPV/r (400mg/100mg) dos veces al día, ambos tratamientos junto con tenofovir (TDF) 300mg y emtricitabina (FTC) 200mg una vez al día. El principal criterio de medición fue el porcentaje de pacientes con ARN del VIH inferior a 50copias/mL a la semana 48. También hubo criterios de mediciones secundarias, como el porcentaje de pacientes con ARN del VIH inferior a 400copias/mL, cambio en el recuento de células CD4 y seguridad.

De los 883 pacientes que se inscribieron en el estudio, un total de 878 fueron tratados, las características demográficas basales resultaron equilibradas entre los grupos, con una mediana de CD4 de 205células/mm³ y una mediana de carga viral en plasma de 4.98log₁₀ copias/mL. En el análisis por intención de tratamiento (abandono igual a fracaso), tenían carga viral indetectable (<50copias/mL) a la semana 48 el 78% de los pacientes que tomaban ATV/r y el 76% de los que recibían LPV/r (IC 95%: -3.8-7.1; $p=1.7$); asimismo, tenían cargas virales por debajo de 400copias/mL el 86% y el 82%, respectivamente (IC 95%: -1.5-8.1; $p=3.3$). El análisis en tratamiento indica que el 84% de las personas tratadas con ATV/r tenían carga viral indetectable, frente al 87% de las que recibían LPV/r (IC 95%: -8.7-1.8; $p=-3.5$). No hubo diferencias significativas en la respuesta entre quienes tenían cargas virales bajas al inicio (<100000copias/mL) y los que las tenían altas (≥ 100000 copias/mL).

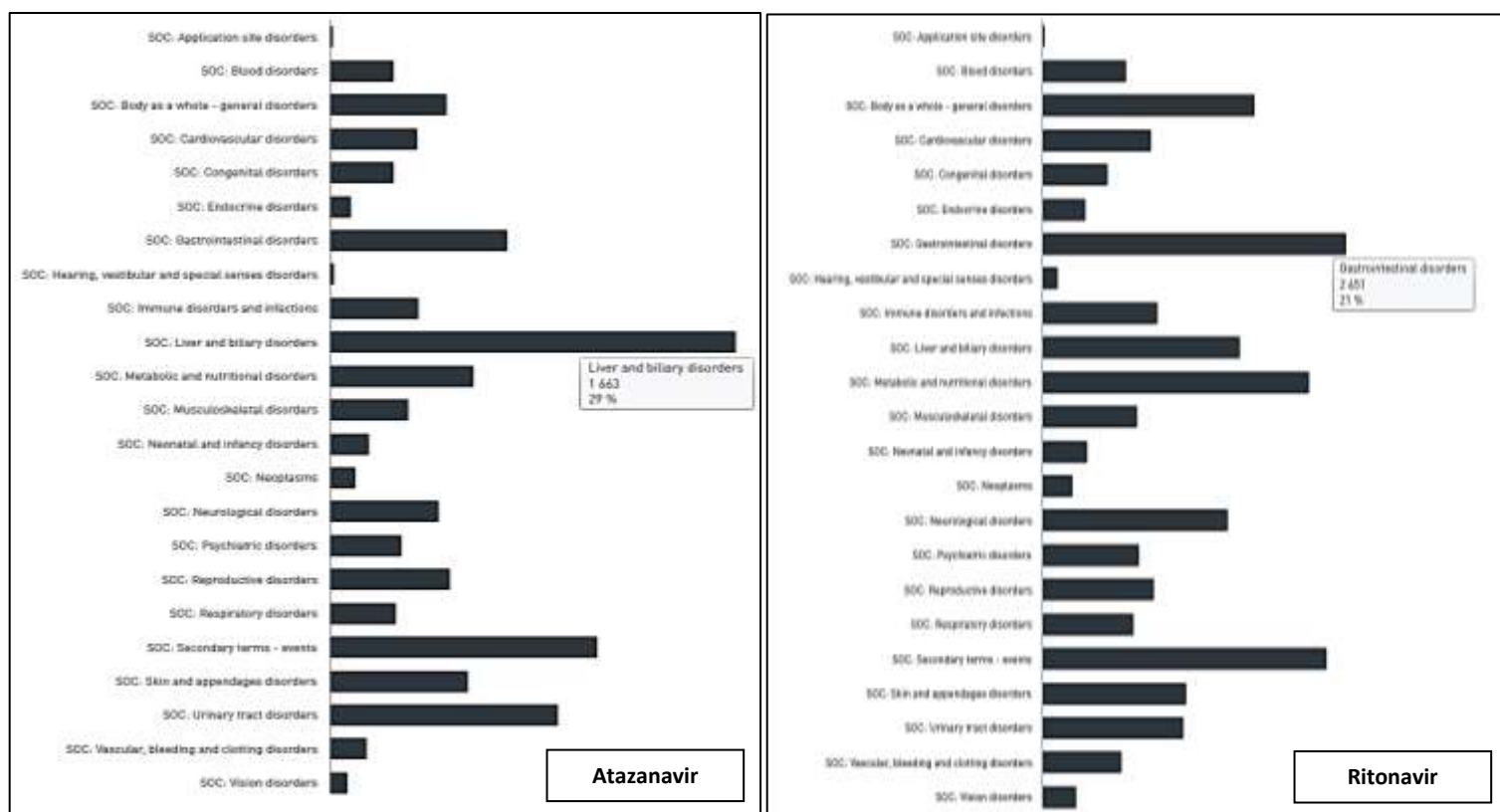
³² J Baril, et al. A Meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in hiv-infected adults with established virological suppression after induction. HIV Medicine (2014)

³³ Molina J-M, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and Safety of Once-daily Atazanavir/Ritonavir Compared to Twice-daily Lopinavir/Ritonavir, Each in Combination with Tenofovir and Emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected Subjects: The CASTLE Study, 48-week Results. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 3-6, 2008.

A la semana 48, el incremento medio de CD4 desde la medición inicial fue de 203células/mm³ en el grupo de ATV/r y de 219células/mm³ en el LPV/r. Según el análisis por intención de tratamiento, entre las personas con recuentos más bajos de CD4 al inicio del estudio (<50células/mm³) hubo mejores tasas de respuesta (% <50copias/mL) entre los que tomaron ATV/r que en los que recibieron LPV/r (78% frente a 63%, respectivamente). El porcentaje de pacientes con un cociente de colesterol total/HDL superior a 5 a la semana 48 fue de 12% entre los que tomaban ATV/r y del 20% entre los que recibían LPV/r. Los triglicéridos también se elevaron más entre los que tomaron LPV/r. En el grupo con ATV/r, un 2% de pacientes inició tratamiento para reducir los lípidos en sangre, mientras que en el de LPV/r este porcentaje fue de 7%. Los efectos secundarios gastrointestinales se dieron con menor frecuencia entre quienes tomaban ATV/r, con una incidencia de diarrea asociada con el tratamiento de grado 2-4 del 2%, frente al 11% entre quienes recibían LPV/r. Las evaluaciones de transaminasas de grado 3-4 fueron escasas en ambos brazos (≤2%). El abandono de tratamiento asociado a la aparición de efectos secundarios fue del 2% y del 3% para ATV/r y LPV/r, respectivamente. Un total de tres pacientes dejaron de tomar ATV/r debido a ictericia e hiperbilirrubinemia. Ambos efectos secundarios se produjeron con mayor frecuencia entre quienes tomaron esta última combinación antirretroviral. En el análisis en tratamiento, el 84% de las personas que tomaban ATV/r tenía carga viral indetectable, frente al 87% de las que recibían LPV/r.

VI. Resumen de la evidencia en seguridad

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 01 de junio del 2015 para los medicamentos atazanavir y ritonavir las siguientes sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAMs)³⁴.



³⁴ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>



Los datos a nivel nacional de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia³⁵ correspondiente al periodo 2006-2014, el medicamento atazanavir reportó 34 clases de RAMs haciendo un total de 99 casos, entre los que encontramos:

TIPO DE REACCIÓN ADVERSA	CASOS
Ictericia	30
Erupción cutánea	11
Bilirrubinemia	10
Hipertrigliceridemia	4
Urticaria	3
Erupción eritematosa	3
Hipertiroidismo	2
Medicamento ineficaz	2
Diarrea	2
Enzimas hepáticas aumentadas	2

Los datos a nivel nacional de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia³⁶ correspondiente al periodo 2006-2014, el medicamento ritonavir reportó 25 clases de RAMs haciendo un total de 42 casos, entre los que encontramos:

TIPO DE REACCIÓN ADVERSA	CASOS
Lípidos, trastornos del metabolismo	7
Lipodistrofia	4
Náuseas	3
Hipertrigliceridemia	3
Gusto, perversión	2
Mialgia	2
Gastritis	2
Ictericia	2
Sgot aumentada	1
Lípidos, trastornos del metabolismo	7

La Agencia Francesa de Medicamentos en el 2014 dio acceso a todos los datos de farmacovigilancia en el que se había reunido notificaciones de 207 casos de litiasis renal atribuidos a atazanavir. El periodo de latencia medio fue de 31 meses; en algunos casos la litiasis se asoció a afectación renal. El análisis de los cálculos o de los cristales disponibles en 81 casos mostró la presencia de atazanavir en una cantidad de hasta 100% de la masa del cálculo. Otros inhibidores de la proteasa con los que también se han descrito litiasis urinaria incluyen a indinavir y darunavir. La prevención de la formación de cálculos debido a medicamentos se basa principalmente en la ingesta significativa de agua.³⁷

En la base de datos DYNAMED³⁸ se indica los siguientes efectos adversos:

- Reacciones dermatológicas: se informó con frecuencia rash (erupciones maculopapulares generalmente de leve a moderada). La mediana hasta el tiempo hasta la aparición fue de 7.3 semanas; duración media de 1.4 semanas. Además se informó Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme y erupciones cutáneas tóxicas, incluyendo erupción cutánea con eosinofilia.
- Efectos cardiovasculares: se informaron anomalías en la conducción aurícula ventricular (incluyendo prolongación del intervalo PR). Utilizar con precaución en pacientes con anomalías de conducción cardíaca (por ejemplo, el bloque marcado en primer grado

³⁵ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

³⁶ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

³⁷ La Revue Prescrire. Avril 2014. Tome 34 N° 366

³⁸ ATAZANAVIR. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- AV) debido a falta de experiencia clínica en estos pacientes. Se aconseja utilizar con precaución con otros fármacos que prolongan el intervalo PR (por ejemplo: algunos agentes bloqueadores β -adrenergicos, la combinación fija de lopinavir/ritonavir.
- **Hyperbilirrubinemia:** elevaciones reversibles asintomáticos de bilirrubina se producen en la mayoría de los pacientes con atazanavir, que es un inhibidor competitivo de UGT 1A1 (una enzima que cataliza la glucuronidación de la bilirrubina). Si la ictericia o la ictericia escleral resultante de los niveles por los niveles elevados de bilirrubina ocasionan problemas estéticos, el uso de un antirretroviral puede ser una alternativa; no se recomienda la reducción de la dosis de atazanavir ya que los datos de su eficacia no está disponible. Se reportaron mujeres embarazadas con hiperbilirrubinemia que recibieron atazanavir. Los neonatos expuestos en el útero también se encuentran en riesgo, por lo que se recomienda monitorear la hiperbilirrubinemia grave durante los primeros días de vida.
 - **Hepatotoxicidad:** riesgo de elevación de transaminasas o descompensación hepática en pacientes infectados por VIH con VHB o VHC o enzimas hepáticas elevadas antes del tratamiento con atazanavir. En estos pacientes se recomienda evaluar la función hepática antes y durante el tratamiento con atazanavir.
 - **Colelitiasis y nefrolitiasis:** hubo reportes postcomercialización de nefrolitiasis y colelitiasis, algunos pacientes requirieron hospitalización para el manejo adicional o para el manejo de las complicaciones experimentadas. Si se produce la nefrolitiasis o colelitiasis, se recomienda la interrupción o suspensión temporal de atazanavir.
 - **Hiperglucemia y efectos diabetogénicos:** hiperglucemia (potencialmente resistente), diabetes mellitus de nueva aparición o exacerbación de la diabetes mellitus preexistente, fueron reportados con inhibidores de la proteasa del VIH; además indican el reporte de la cetoacidosis diabética. Iniciar o ajustar el tratamiento antidiabético (por ejemplo insulina, agentes hipoglucémicos orales) según sea necesario.
 - **Síndrome de reconstitución inmune:** durante el tratamiento inicial con atazanavir, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas indolentes o residuales (por ejemplo complejo Mycobacterium avium, W. tuberculosis, citomegalovirus, Pheumocystis jirovecii; esto puede requerir evaluación y tratamiento. Se reportaron trastornos autoinmunes (por ejemplo enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain Barre); la hora de inicio es variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio de la terapia antirretroviral.
 - **Efectos adipogénicos:** posible redistribución o acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, y la aparición cushingoide general. El mecanismos y las consecuencias a largo plazo es desconocido; relación causal no establecida.
 - **Hemofilia A y B:** el aumento de hemorragias, incluyendo hematomas y hemartrosis espontánea, fue reportado con inhibidores de la proteasa del VIH. La relación causal no está establecida.
 - **Resistencia del VIH:** posibilidad de VIH-1 resistente a atazanavir. Diversos grados de resistencia cruzada se producen entre los diferentes inhibidores de la proteasa del VIH. La resistencia a atazanavir no puede impedir el uso posterior de otros IP VIH.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en consumos y costos

A. Consumos:

- Los consumos reportados en el Ministerio de Salud respecto al medicamento Atazanavir tableta hasta marzo del 2015 fueron los siguientes³⁹:

³⁹ MINSA. Productos de ICI SISMED reportada a nivel nacional.



Año	Atazanavir 150mg tableta (unidades)	Atazanavir 200mg tableta (unidades)	Atazanavir 300mg tableta (unidades)
2010	124824	0	0
2011	5962	0	162331
2012	625	0	259110
2013	0	0	368950
2014	0	100	431160
2015	0	1082	475786

*Los reportes del consumo del 2015 son hasta el mes de Marzo

- La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y SIDA, presenta el número de pacientes por esquema terapéutico que reciben atazanavir.

**Pacientes que reciben Atazanavir 300mg tableta
+ Ritonavir 100mg tableta**

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PVVS	Dic-14
AZT/3TC+ATV+rtv	508
ABC+3TC+ATV+rtv	407
TDF+3TC+ATV+rtv	244
DDI+3TC+ATV+rtv	116
DDI+ABC+ATV+rtv	76
D4T30+3TC+ATV+rtv	52
TDF/FTC+ATV+rtv	10
EFV+3TC+ATV+rtv	4
TDF+ABC+3TC+ATV+rtv	4
TDF+AZT+ATV+rtv	3
ABC+NVP+ATV+rtv	2
AZT100+DDI+ATV+rtv	2
D4T30+ABC+ATV+rtv	2
D4T30+DDI+ATV+rtv	2
ABC+3TC+EFV+ATV+rtv	2
ABC+EFV+ATV+rtv	1
NVP+3TC+ATV+rtv	1
ABC+DDI+3TC+ATV+rtv	1
ABC+DDI+EFV+ATV+rtv	1
AZT/3TC+ABC+ATV+rtv	1
AZT/3TC+DDI+ATV+rtv	1
TDF+EFV+3TC+ATV+rtv	1
Total	1,441

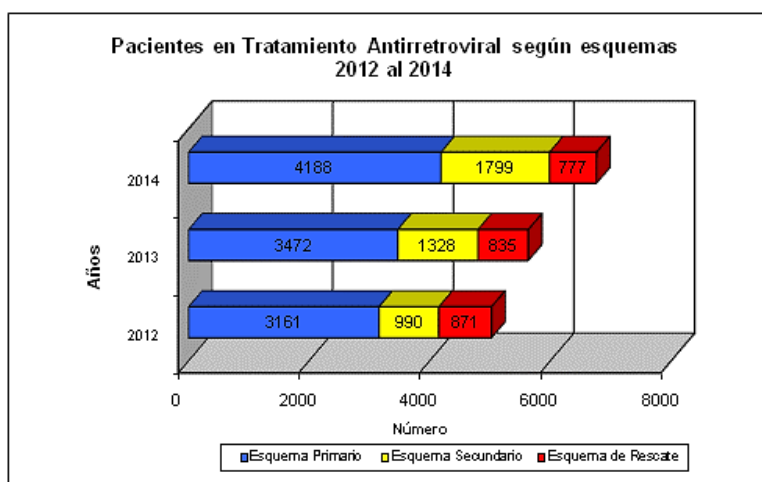
Pacientes que reciben Atazanavir 300mg tableta

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PVVS	Dic-14
AZT/3TC+ATV	17
ABC+3TC+ATV	16
AZT/3TC+ATV+LPV/rtv	7
DDI+3TC+ATV	4
ATV+LPV/rtv	2
D4T30+3TC+ATV	1
D4T+3TC+ATV+LPV/rtv	1
Total	48

- ESSALUD presenta los siguientes indicadores:

INDICADORES	2012	2013	2014
Total de Pacientes en TARV	5022	5635	6764
Casos Nuevos con tratamiento ARV	440	579	738

Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA



Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA

- Los consumos reportados por ESSALUD son:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO UNIDADES				
		2010	2011	2012	2013	2014
Atazanavir 300mg cápsula	CP		16529	96068	136919	145193
Atazanavir 200mg cápsula	CP	181014	214127	254496	264629	282235

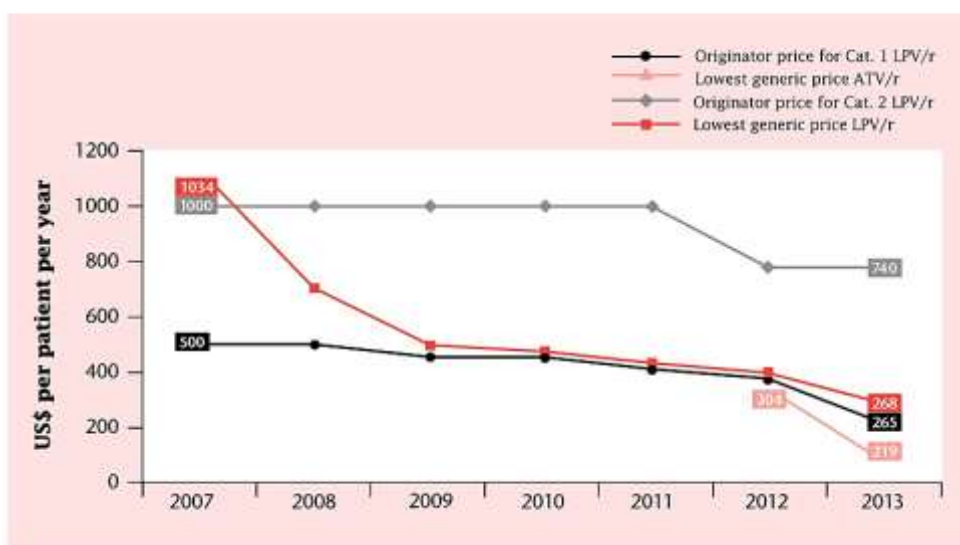
Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA (EsSalud)

B. Costos:

- La Asociación de Médicos Sin Frontera⁴⁰, indica que el costo de atazanavir/ritonavir en combinación a dosis fija es de \$ 0.60 dólares americanos por unidad haciendo un total de \$ 219 dólares americanos al año.

	Daily dose	Mylan
ATV/r 300/100mg tablet	1	219 (0.600)

GRAPH 4: THE EVOLUTION IN PRICE OF BOOSTED PROTEASE INHIBITORS FOR SECOND-LINE REGIMENS



⁴⁰ Medecins Sans Frontieres. Untangling the web of Antiretroviral Price Reductions 16th Edition-July 2013



- El costo del consumo reportado por ESSALUD es el siguiente:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO EN SOLES (S./.)				
		2010	2011	2012	2013	2014
Atazanavir 300mg cápsula	CP		629.424,32	3.658.269,44	5.246.419,45	4.434.889,81
Atazanavir 200mg cápsula	CP	3.667.343,64	4.338.213,02	5.156.088,96	5.368.259,89	5.436.651,32

Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA (EsSalud)

- Los costos según la base de datos del Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE):

Medicamento	Dosis (mg)/día ⁴¹	Costo/Unidad (S./.)	Costo/Dosis/Día (S./.)	Costo/dosis/anual/paciente (S./.)
Atazanavir 300mg tableta	300mg	29.17 ⁴²	32.37	11815.05
Ritonavir 100mg tableta	100mg	3.20 ⁴³		

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Atazanavir (como sulfato) 100mg, 150mg, 300mg se encuentra considerado en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS⁴⁴; y Atazanavir (como sulfato) 100mg, 150mg en la 5° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS⁴⁵.

No se ha encontrado la autorización de atazanavir/ritonavir en combinación a dosis fija en las Agencias Reguladoras de países considerados de alta vigilancia sanitaria⁴⁶: Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, España, Francia, Holanda, Italia, Japón, Noruega, Reino Unido, Suecia, Suiza, Unión Europea y Estados Unidos (aprobación provisional).

En la base de datos del Sistema Integrado de Información SI-DIGEMID, atazanavir y ritonavir cuenta con los siguientes Registros Sanitarios vigentes:

Atazanavir 150mg cápsula	02 Registros Sanitarios
Atazanavir 200mg cápsula	02 Registros Sanitarios
Atazanavir 300mg cápsula	03 Registros Sanitarios
Ritonavir 100mg tableta recubierta	01 Registro Sanitario
Ritonavir 100mg cápsula blanda	01 Registro Sanitario
Ritonavir 100mg cápsula	01 Registro sanitario

En la base de datos "List of Prequalified Medicinal Products"⁴⁷ de la Organización Mundial de la Salud, atazanavir/ritonavir de 300mg/100mg se encuentra precalificado.

⁴¹ Resolución Ministerial N° 962-2014/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/DGSP-V.02 "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Perú

⁴² Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 07/05/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

⁴³ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 16/10/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe>

⁴⁴ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 19th list. April 2015

⁴⁵ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 5th list. April 2015

⁴⁶ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-DIGEMID, Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos-Cenadim. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/enlaces>

⁴⁷ World Health Organization- WHO. List of Prequalified Medicinal Products. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>

Therapeutic area	INN	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference	Date of PQ
HIV	Atazanavir (as sulfate) + Ritonavir	Tablets 300mg + 100mg	Mylan Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	HDPE bottle 30; HDPE bottle 90, 120 (USFDA)	HA507*	2011-Nov-28
HIV	Atazanavir (as sulfate) + Ritonavir	Tablets 300mg + 100mg	Emcure Pharmaceuticals Ltd	Hinjwadi Pune, Maharashtra, India	HDPE bottle 30	USFDA2	

En la base de datos de NEWPORT⁴⁸ se encontró que en varios países la fecha estimada de vencimiento de la patente para atazanavir es el 2019. En la misma base de datos el "Libro Naranja" de Estados Unidos sobre patentes indica:

US Orange Book

Active Ingredient	Patent Applicant	US Brand Name	NDA/ANDA Number	Patent Number	Patent Type	Patent Details Patent Expiry Date	Exclusivity Type	Exclusivity Expiry Date	Dose Form
atazanavir sulfate	Bristol-Myers Squibb Inc	REYATAZ PIV	021567	5849911		20 Jun 2017			Capsule
atazanavir sulfate	Bristol-Myers Squibb Inc	REYATAZ PIV	021567	6087383		21 Dec 2018			Capsule
atazanavir sulfate	Bristol-Myers Squibb Inc	REYATAZ	206352	5849911		20 Jun 2017			Powder
atazanavir sulfate	Bristol-Myers Squibb Inc	REYATAZ	206352	6087383		21 Dec 2018			Powder
atazanavir sulfate	Bristol-Myers Squibb Inc	REYATAZ	206352				NP (i)	02 Jun 2017	Powder

Respecto a patentes registradas en el Perú, no se registra ninguna información.

atazanavir sulfate

Newport Constraint Date

Newport Constraint Date in **Australia** is **12 Jan 2019**. It is based on the expiry date of a **Product Patent**.

[View SPCs](#)
[View US Orange Book](#)

Worldwide Patent Families				Patents by Country				
Active Ingredient	Patent Holder	Corporate Group Type	Patent Type	Patent Country	Estimated Expiry Date	Publication Number	Primary Patent Number	Patent Variables Indications
atazanavir	Cipla Ltd	API/Biotech/US Generic	Component of Combination	Peru	NA (appl)	PE-20091015	WO-2009056818	Acquired immune deficiency syndrome; HIV infection; Viral infection
atazanavir	Bristol-Myers Squibb	API/Big Pharma/Biotech	Process (intermediate)	Peru	NA (appl)	PE-20070008	WO-2006127180	HIV infection
atazanavir	Bristol-Myers Squibb	API/Big Pharma/Biotech	Constraining; Product (derivative)	Peru	NA (appl)	PE-20000185	WO-09936404	HIV infection
atazanavir	Bristol-Myers Squibb	API/Big Pharma/Biotech	Formulation; Process; Product (derivative)	Peru	NA (appl)	PE-20060216	WO-2005108349	HIV infection; Lipid metabolism disorder; Non-insulin dependent diabetes
atazanavir	Bristol-Myers Squibb	API/Big Pharma/Biotech	Formulation; Process; Product (derivative)	Peru	NA (appl)	PE-20060466	WO-2005108349	HIV infection; Lipid metabolism disorder; Non-insulin dependent diabetes

⁴⁸ Thomson Reuters. NEWPORTTM. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio del 2015]. URL disponible en: <http://thomsonreuters.com/en/products-services/pharma-life-sciences/pharma-business-development/newport-premium.html>



IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Atazanavir 300mg + ritonavir 100mg tableta en combinación a dosis fija (CDF), el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) como esquema de segunda línea para el tratamiento de pacientes VIH (+).