

MÓDULO 3:

FARMACOGENÉTICA Y VIH

TEMA 6:

ASPECTOS RELEVANTES DE LA FARMACOGENÉTICA EN EL VIH

AUTORES:

Dr. Salvador Cabrera Figueroa

Instituto de Farmacia

Universidad Austral de Chile

Dra. Almudena Sánchez Martín

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario de Salamanca

Dr. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé.

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario de Salamanca

INDICE

1. Introducción

2. Objetivos de la farmacogenética en el tratamiento antirretroviral

3. Farmacogenética de los procesos cinéticos involucrados en la respuesta del tratamiento antirretroviral.

3.1. POLIMORFISMOS EN ENZIMAS METABOLIZADORAS

3.1.1. Enzimas metabolizadoras de fase I (CYP450)

3.1.1.1. Subfamilias CYP3A4 y CYP3A5

3.1.1.2. Subfamilia CYP2C19

3.1.1.3. Subfamilia CYP2D6

3.1.1.4. Subfamilias CYP2B6 y CYP2A6

3.1.2. Enzimas metabolizadoras de fase II

3.1.2.1. UDP-glucuroniltransferasas (UGT o UDPGT)

3.2. POLIMORFISMOS EN PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

3.2.1. P-glicoproteína

3.2.2. Proteínas de multirresistencias

3.2.3. Proteínas transportadoras de aniones y cationes orgánicos

4. Toxicogenética del tratamiento antirretroviral y su aplicación clínica

4.1. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

4.1.1. Abacavir

4.1.2. Nevirapina

4.2. HEPATOTOXICIDAD

4.2.1. Nevirapina

4.3. HIPERBILIRRUBINEMIA Y SINDROME DE GILBERT

4.3.1. Atazanavir e indinavir

4.4. NEUROTOXICIDAD

4.4.1. Efavirenz

4.5. HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

4.5.1 Ritonavir

4.6. NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y ACIDOSIS LÁCTICA

4.6.1. Análogos de nucleósidos

4.7. TOXICIDAD RENAL

4.7.1. Tenofovir

4.8. PANCREATITIS E HIPERAMILASEMIA

5. Conclusiones

6. Bibliografía

1. Introducción

La última gran pandemia a la que ha tenido que hacer frente la humanidad, la causada por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), responsable del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ya ha cumplido más de 29 años de historia. La primera publicación que tuvo lugar en relación con esta enfermedad se difundió el 5 de Junio de 1981, en Morbidity and Mortality Weekly Reports, revista editada por Centers for Diseases Control and Prevention, en donde se describieron 5 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en jóvenes homosexuales que fueron ingresados en 3 hospitales de Los Ángeles (EEUU), y que se consideran como los primeros casos publicados atribuidos a esta enfermedad. Desde entonces, mucho hemos avanzado en el conocimiento de la que es, al menos, la enfermedad más mediática de nuestro tiempo. En un principio, los principales avances se centraron en la identificación del agente causal y su diagnóstico. Fue así como en 1983 (dos años después de la publicación de los primeros casos de SIDA) se describió el agente etiológico de la enfermedad, posteriormente denominado VIH y, dada la alta letalidad de la infección, comenzó una desesperada carrera, que ha alcanzado cotas históricas, para encontrar fármacos que contribuyesen a controlar la infección y medidas que consiguiesen frenar su extraordinaria expansión. En 1985, la disponibilidad de un test serológico supuso un importante avance, ya que permitió identificar de manera fácil y fiable a los pacientes infectados por este agente. Pero no fue hasta 1987 cuando tuvo lugar el hito más esperado en la lucha contra esta infección: la disponibilidad del primer agente antirretroviral (ART) eficaz, un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN, en inglés NRTI) denominado, por entonces, azidotimidina. Sin embargo, el optimismo inicial por este importante logro dejó paso a una cierta desesperanza cuando se comprobó que los resultados clínicos que se obtenían eran discretos y transitorios, sensación acentuada por la ya entonces evidente e incontrolable expansión de la infección, especialmente en el tercer mundo. La aparición de nuevos fármacos ITIAN y el desarrollo de una nueva familia, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN, en inglés NNRTI) en los años siguientes, así como las combinaciones de algunos de estos fármacos, abrieron tímidamente el horizonte terapéutico, y esto supuso la consecución de resultados clínicos algo mejores que los obtenidos hasta entonces. Sin embargo, no fue hasta 1996, especialmente tras la histórica conferencia de Vancouver, cuando el panorama de la infección por el VIH

comenzó a cambiar de manera significativa en los países desarrollados. Este “milagro” se debió fundamentalmente a dos factores de efectos aditivos: la aparición de los primeros inhibidores de la proteasa (IP, PI en inglés) y la generalización de la terapia de combinación con tres fármacos ART. Había nacido la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA o tratamiento HAART de las siglas en inglés High Activity Antiretroviral Therapy), que ha significado un cambio significativo en la historia natural de esta enfermedad, y que ha sido a su vez uno de los avances más espectaculares de la medicina en los últimos años. El control de la replicación del virus, que puede conseguir un tratamiento TARGA efectivo, conocido hoy en día como tratamiento antirretroviral (TAR), permite la recuperación inmunológica de los pacientes y, en el contexto de ésta, un cambio en su pronóstico vital. Sin embargo, y aunque los avances que se han producido desde entonces en el tratamiento de la infección por el VIH no han tenido la trascendencia que tuvo la aparición de los IP y con ellos el TAR, estos avances siguen siendo frecuentes y continuos. Pocas enfermedades, por no decir ninguna, han tenido en la historia de la medicina una evolución tan rápida y continua como lo ha tenido y tiene el VIH/SIDA, algo que la convierte en tan apasionante como exigente para los especialistas que se encargan del cuidado de estos pacientes. En el momento actual hay 25 fármacos AR aprobados para su comercialización por la Agencia Europea del Medicamento EMEA (European Medicines Agency), pertenecientes a 5 familias distintas: ITIAN, ITINN, IP, los inhibidores de la fusión (IF, en inglés FI) y los inhibidores de la integrasa (IInt, en inglés, INSTI). A pesar de este importante número de familias terapéuticas, de los prometedores avances y de las iniciativas mundiales para abordar la epidemia de SIDA, incluido un mayor acceso a los programas eficaces de tratamiento y prevención, el número de personas que viven con el VIH sigue aumentando, así como el de defunciones causadas por el SIDA.

Muchos autores afirman que la aparición de la terapia ART combinada abrió una profunda brecha entre los países ricos y los pobres que se ha ido agrandando desde entonces. Podemos afirmar que en la actualidad, hay dos epidemias de SIDA, la de los países ricos y la de los países en vías de desarrollo. En la primera, el SIDA se ha convertido en una enfermedad crónica, habiéndose reducido la mortalidad de forma espectacular y frenado la diseminación del VIH. Por el contrario, en los países en desarrollo los medicamentos no llegan, los infectados se mueren y el VIH sigue

extendiéndose. Se están realizando múltiples esfuerzos para ayudar a estos países pero existen dificultades insalvables en muchos casos. A pesar de estas enormes diferencias en el acceso a la medicación, es necesario reconocer que aquellos países del mundo desarrollado que tienen acceso al TAR y aquellos del mundo en desarrollo que lentamente están accediendo a él, han experimentado consecuencias altamente beneficiosas, como lo demuestran los destacables descensos en la incidencia de las diversas infecciones oportunistas y el notable incremento en la supervivencia de los pacientes. De hecho, hoy podemos hablar de conceptos y opciones impensables hace tan sólo una década, como son la reconstitución inmune, la supresión de las profilaxis contra los patógenos oportunistas y la transformación de la infección por el VIH en una enfermedad crónica. Estos logros indiscutibles de la TAR han puesto sobre la mesa, sin embargo, otros problemas importantes, que hasta ese momento no habían tenido una gran relevancia, como son la aparición de comorbilidades (la más frecuente y preocupante de las cuales es, en nuestro medio, la infección por el virus de la hepatitis C), las interacciones medicamentosas, los efectos adversos de los fármacos, muchos de ellos de gran repercusión clínica, la aparición de resistencia a los ART y la necesidad de conseguir grados óptimos de adherencia al tratamiento, que inexcusablemente ha de ser duradera en el tiempo si se quiere lograr un control efectivo y continuado de la replicación viral. De hecho, en el momento actual, y aunque se sigue trabajando en el diseño y desarrollo de fármacos que ataquen otras dianas del VIH, el objetivo fundamental del TAR pasa por conseguir combinaciones de fármacos que faciliten la adherencia y disminuyan la toxicidad manteniendo la eficacia. Es decir, optimizar la terapéutica antirretroviral actualmente disponible. Por otra parte, el propósito del TAR en un paciente en particular es conseguir la máxima supresión de la replicación viral durante el mayor tiempo posible con el fin de evitar la afectación del sistema inmunológico y poder conseguir un periodo, relativamente largo, de vida libre de la enfermedad. Sin embargo, incluso cuando los pacientes inicialmente responden adecuadamente al tratamiento, la enfermedad puede progresar si la efectividad de los tratamientos se reduce como consecuencia de diversos factores relacionados con el paciente, con los fármacos administrados y con los mecanismos virales. En este escenario se han reconocido como tales factores las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos utilizados, y la falta de adherencia e intolerancia a los mismos, además de las altas tasas de replicación y de mutación de las diferentes cepas y la existencia de reservorios latentes.

En la actualidad se encuentran disponibles numerosos agentes ART, prescritos en combinaciones de tres o más fármacos que aún proporcionan un número de combinaciones efectivas limitado. Además, la duración de la efectividad de la respuesta tiende a disminuir progresivamente en cada nuevo tratamiento, de forma que se agotan las opciones representadas por combinaciones muy complejas o las experimentales. Por esta razón, deben optimizarse las estrategias disponibles para lograr una supresión viral a largo plazo con una mínima toxicidad.

2. Objetivos de la farmacogenética en el tratamiento antirretroviral

En el actual escenario, las principales estrategias a día de hoy dirigidas a optimizar la terapéutica ART (lograr la selección del TAR más adecuado para cada paciente, buscando la máxima eficacia y mínima toxicidad) se han centrado en el desarrollo de nuevos ART más efectivos y menos tóxicos, la simplificación de la terapia, el uso de los test de resistencias, el mantenimiento de concentraciones efectivas, pero no tóxicas, dentro de un rango apropiado y últimamente la determinación del perfil genético de los pacientes. Con respecto a esta última estrategia, se está evaluando la utilidad clínica de la farmacogenética en el campo de los fármacos AR, que tiene como principales objetivos:

- ✓ Correlacionar el genotipo con el fenotipo clínico.
- ✓ Identificar los pacientes con mayor riesgo de sufrir determinadas efectos adversos o tener diferente respuesta al tratamiento.
- ✓ Individualizar la terapia: “The right drug at the right dose for the right patient”.
- ✓ Mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos.

3. Farmacogenética de los procesos cinéticos involucrados en la respuesta al tratamiento antirretroviral.

La experiencia clínica actual nos muestra importantes diferencias de respuesta al tratamiento antirretroviral entre distintos pacientes. Así, se observa que tras la administración de una misma dosis, las concentraciones plasmáticas determinadas son distintas. Esta variabilidad interindividual es muy elevada, y aunque probablemente sea

debida a múltiples factores (fisiológicos, endógenos, ambientales, patológicos, etc.), cada vez están adquiriendo mayor relevancia los factores genéticos.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que en la variabilidad farmacocinética están involucradas las diferentes etapas del sistema de distribución de los medicamentos (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción) y por tanto la existencia de polimorfismos genéticos en genes que codifican ciertas proteínas implicadas en estos procesos pueden influir de manera importante y contribuir tanto en la eficacia como en la toxicidad de estos fármacos.

A continuación se describen brevemente los polimorfismos genéticos más estudiados y con mayor relevancia clínica en los diferentes procesos farmacocinéticos anteriormente señalados.

3.1. POLIMORFISMOS EN ENZIMAS METABOLIZADORAS

Las reacciones metabólicas se dividen en reacciones de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) y reacciones de fase II o de conjugación, que reducen la reactividad química e incrementan la solubilidad de los fármacos para facilitar su excreción del organismo.

Entre las consecuencias de los polimorfismos en enzimas metabolizadoras se pueden destacar:

- ✓ Aumento/disminución de la dosis efectiva.
- ✓ Prolongación/acortamiento del efecto terapéutico.
- ✓ Efectos adversos y toxicidad de fármacos.
- ✓ Incremento de interacciones fármaco-fármaco.

3.1.1. Enzimas metabolizadoras de fase I (CYP450)

El sistema citocromo P450 es un grupo amplio y complejo de proteínas metabolizadoras que desarrolla un papel principal en la fase I del metabolismo de fármacos. Se encuentran ampliamente distribuidas por todo el organismo, sin embargo el hígado es el órgano con mayor expresión de estas enzimas. Se agrupan en familias y subfamilias en función de la similitud en la secuencia del ADN que los codifica. Así, el citocromo

P450 está codificado por 57 genes y 33 pseudogenes y dividido en 18 familias y 42 subfamilias. Las isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, CYP2D6, CYP2A6 y CYP2B6 son las de mayor participación en el metabolismo de los ART. Su expresión está regulada por factores genéticos, fisiopatológicos y ambientales. Por ello, numerosos polimorfismos relacionados con estas isoenzimas han sido estudiados en los últimos años con el objetivo de evaluar su implicación en el metabolismo de los ART y su posible aplicación clínica. Se ha observado que la mayoría de ellos son poco frecuentes en la población general y que algunos sólo se han descrito en grupos étnicos determinados. En la actualidad se siguen estudiando nuevos polimorfismos.

3.1.1.1. Subfamilias CYP3A4 y CYP3A5

El CYP3A4 y CYP3A5 son las isoenzimas que se encuentran en mayor proporción ya que constituyen aproximadamente el 30% del contenido total del CYP450 en el hígado. Además son las encargadas del metabolismo del 50% de los fármacos, entre los que se encuentran dos familias importantes de ART: IP y ITINN. Estas dos isoenzimas presentan varios polimorfismos, 20 alelos diferentes han sido descritos para CYP3A4 y 11 para CYP3A5.

Se han estudiado varios polimorfismos y su relación con la farmacocinética de las dos familias de ART que más se metabolizan por estas isoenzimas, siendo motivo de especial estudio los siguientes fármacos: efavirenz, nelfinavir, indinavir, saquinavir y lopinavir/ritonavir. Los SNP que han sido estudiados son el CYP3A4*1B (- 392 A>G), CYP3A5*3 (6986 A>G) y CYP3A5*6 (14690 G>A).

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados hasta el momento, no demuestran ningún efecto significativo de estos polimorfismos en la farmacocinética de efavirenz y nelfinavir. Sin embargo, se ha encontrado una asociación del CYP3A5*3 con una disminución de la eliminación urinaria de saquinavir.

3.1.1.2. Subfamilia CYP2C19

Se han descrito 26 alelos en el gen que codifica la isoenzima CYP2C19. Actualmente, varios de los polimorfismos genéticos encontrados en este gen están relacionados con

una disminución de la actividad enzimática y por lo tanto con un fenotipo metabolizador lento. La frecuencia de estos polimorfismos es del 3-5% en la raza blanca y del 15-20% en la asiática.

Respecto a la farmacocinética de ART, sólo se ha estudiado el CYP2C19*2 (681G>A) y su implicación con el metabolismo de efavirenz y nelfinavir. En el caso de efavirenz no se ha encontrado ninguna relación, sin embargo las concentraciones plasmáticas de nelfinavir fueron mayores en los individuos que eran heterocigotos u homocigotos para el alelo raro. El mismo estudio también demostró una tendencia a la disminución del fallo virológico en los individuos heterocigotos.

3.1.1.3. Subfamilia CYP2D6

El CYP2D6 fue la primera enzima humana metabolizadora de fármacos que se clonó y se caracterizó a nivel molecular. Esta isoenzima al presentar una capacidad metabólica baja puede saturarse con facilidad, lo que puede desencadenar efectos adversos de importancia significativa.

El gen que codifica el CYP2D6 es muy polimórfico. Se han descrito más de 70 alelos diferentes, por lo que existe una elevada variabilidad entre individuos y poblaciones. Debido a estos polimorfismos genéticos, se pueden encontrar individuos con diferente capacidad metabolizadora, los cuales se han clasificado en metabolizadores lentos, intermedios, rápidos y ultrarrápidos.

La raza es uno de los factores que influyen en la variabilidad del CYP2D6. En este sentido, se estima que la prevalencia de los metabolizadores lentos es aproximadamente de un 6% al 10% en la raza blanca, del 2% en los asiáticos, y mayor del 10% en la raza negra.

En esta subfamilia sólo se han estudiado los polimorfismos genéticos que pueden disminuir la actividad enzimática, entre ellos el CYP2D6*3 (2549delA), CYP2D6*4 (1846 G>A) y CYP2D6*6 (1707delT), y su relación con la farmacocinética del efavirenz y nelfinavir.

Los resultados demuestran que los individuos homocigotos o heterocigotos para estos polimorfismos presentan concentraciones plasmáticas más elevadas de ambos fármacos. No obstante, para interpretar correctamente estos resultados, hay que tener en cuenta que estos fármacos no se metabolizan principalmente por esta isoenzima, por lo que es necesario realizar también un análisis de los polimorfismos de los otros enzimas implicados.

3.1.1.4. Subfamilias CYP2B6 y CYP2A6

La isoenzima CYP2B6 está implicada principalmente en el metabolismo de los AR que forman parte de la familia de los ITINN. Recientemente se ha demostrado que la isoenzima CYP2A6 también puede desempeñar un papel importante en el metabolismo de estos compuestos.

El CYP2B6 es una isoenzima que presenta varios polimorfismos genéticos, habiéndose descrito un total de 29 alelos, mientras que el CYP2A6 presenta un total de 37. La frecuencia de polimorfismos en el CYP2B6 es mayor en población de raza negra.

Desde el punto de vista de la farmacogenética de ART, se han descrito varios SNP en el gen que codifica para el CYP2B6 que están relacionados con un aumento de las concentraciones plasmáticas de efavirenz y nevirapina. Los que han demostrado mayor asociación son CYP2B6*6 (516 G>T y 785 A>G) y el CYP2B6*16 (983 T>C).

Así, los resultados obtenidos en los diferentes estudios, muestran que los individuos heterocigotos u homocigotos para el alelo raro presentan concentraciones plasmáticas más elevadas que los individuos homocigotos para el alelo de referencia.

3.1.2. Enzimas metabolizadoras de fase II

Las reacciones de fase II son consideradas reacciones de conjugación y están catalizadas por transferasas, las cuales transfieren diferentes grupos entre ellos glucurónidos, sulfatos, glutatión, aminoácidos y metilos a los fármacos que han sido metabolizados por enzimas de fase I; con la función de reducir la reactividad química e incrementar la solubilidad de los sustratos.

Estas isoenzimas se expresan en numerosos tejidos, aunque principalmente en el hígado. Los polimorfismos genéticos existentes en los genes que codifican la síntesis de estas enzimas de fase II pueden cambiar con frecuencia su actividad y producir importantes diferencias interindividuales que influyen en la eficacia y tolerancia de un número elevado de fármacos.

En el caso de los fármacos ART, las enzimas más estudiadas en cuanto a polimorfismos genéticos y su implicación en el metabolismo son las UDP-glucuroniltransferasas (UGT o UDPGT).

3.1.2.1. UDP-glucuroniltransferasas (UGT o UDPGT)

Las UDP-glucuroniltransferasas son unas enzimas encargadas de catalizar la conjugación de un amplio grupo de sustratos. Normalmente esta reacción se considera detoxificante.

Dentro de este grupo, la UGT1A1 es una enzima específica que se encarga de catalizar la conjugación de la bilirrubina. Se han descrito más de 30 polimorfismos genéticos que pueden anular o reducir la actividad de esta enzima, causando enfermedades hepáticas más o menos graves.

En el caso de los ART, varios polimorfismos han sido estudiados para comprobar su relación con la hiperbilirrubinemia que presenta un porcentaje importante de pacientes en tratamiento con atazanavir o indinavir. Los resultados muestran que el polimorfismo más implicado es el UGT1A1*28, que reduce la actividad del enzima en los individuos homocigotos para el alelo raro.

Recientemente, también han sido estudiados los polimorfismos genéticos de la isoenzima UGT2B7, ya que se ha observado que es la principal enzima implicada en la N-glucuronidación del efavirenz. Los polimorfismos que se han estudiado son el UGT2B7*1c (735 A>G) y UGT2B7*2 (802 C>T).

3.2. POLIMORFISMOS EN PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

Existe una elevada variabilidad interindividual en los procesos de absorción y biodisponibilidad de numerosos fármacos. Esta variabilidad no puede ser explicada únicamente por la difusión pasiva de moléculas a través de membranas celulares o por el efecto de primer paso; por ello, se atribuye un papel cada vez más importante a determinadas proteínas transportadoras, las cuales intervienen en los procesos de absorción oral de fármacos y su paso a través del tubo digestivo, la barrera hematoencefálica, la excreción biliar y urinaria o el acceso a determinados tejidos.

Las proteínas transportadoras se dividen en dos grandes grupos: aquellas que transportan los fármacos desde el interior celular al exterior y aquellas que facilitan la entrada al interior celular. Dentro del primer grupo se encuentra la superfamilia de transportadores dependientes de ATP (ATP-Binding Cassette Transporters, ABC) que tienen como función excluir una gran variedad de sustratos (productos metabólicos, lípidos, fármacos, etc.) del interior de las células. En el segundo se encuentran los transportadores de aniones y cationes orgánicos.

Las variaciones en los genes que codifican estas proteínas pueden también contribuir de manera muy importante a la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento antirretroviral.

3.2.1. P-glicoproteína

La P-glicoproteína (P-gp) es una proteína transportadora de membrana que pertenece a la familia de transportadores ABC, subfamilia MDR/TAP. El gen MDR1 (multi drug resistance), también denominado ABCB1, codifica la P-gp y se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7. La P-gp está formada por 1280 aminoácidos y 12 dominios transmembrana que forman un dímero. Cada mitad de la proteína contiene seis segmentos α -hélice, necesarios para el transporte de los sustratos, y un dominio citosólico que contiene el lugar de unión al ATP, necesario para el transporte activo. Se encuentra distribuida ampliamente por todo el organismo (hígado, páncreas, riñón, etc.), y además presenta un alto nivel de expresión en el intestino y en la barrera

hematoencefálica. Se une a una gran variedad de fármacos y su función es expulsarlos de las células, por lo que puede disminuir su concentración intracelular.

Los polimorfismos genéticos de esta proteína han sido ampliamente estudiados. Se han descrito 50 polimorfismos y 3 deleciones/inserciones. Entre los más importantes destacan el 3435 C>T y 2677 G>T/A, que están asociados a una disminución en la expresión de la P-gp. Son muchos los estudios que se han realizado para establecer la relación de estos polimorfismos con la farmacocinética de varios IP y del efavirenz, sin embargo los resultados no han sido concluyentes.

3.2.2. Proteínas de multirresistencias

Las proteínas de multirresistencias (MRP) están codificadas por los genes ABCC1, ABCC2, ABCC3 y ABCC4; y desempeñan también un papel importante en el transporte de fármacos AR.

Las MRP1 y MRP2 se encargan del transporte de aniones orgánicos, en los que se incluyen los IP, mientras que las MRP4 y MRP5 están involucradas en el transporte de tenofovir y varios inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) (lamivudina, zalcitabina, estavudina, etc.).

Numerosos polimorfismos genéticos han sido descritos en estas proteínas transportadoras. El más relevante es el polimorfismo 3463 A>G en el gen que codifica a la proteína MRP4, el cual se encuentra relacionado con la farmacocinética de tenofovir. Los resultados muestran que los individuos heterocigotos u homocigotos para el alelo raro presentan concentraciones plasmáticas de tenofovir más elevadas que los individuos homocigotos del alelo de referencia, aunque son necesarios más estudios que confirmen estos resultados.

3.2.3. Transportadores de aniones y cationes orgánicos.

Los transportadores de aniones y cationes orgánicos tienen como sustratos varios fármacos AR, entre ellos tenofovir y diferentes ITIAN e IP. Están codificados por el gen OAT1 (SLC22A6), del cual se han estudiado varios polimorfismos, entre ellos el 453

G>A y 728 G>A, y su relación con la farmacocinética del tenofovir. Hasta la fecha no ha sido posible encontrar algún tipo de asociación.

TABLA 1. Resumen de los principales polimorfismos genéticos implicados en el metabolismo y transporte de los fármacos AR.

GEN	Alelo /SNP	Efecto en la respuesta	FÁRMACO
CYP3A4	CYP3A4*1B (-392 A>G)	Posible aumento de las concentraciones plasmáticas	Efavirenz
CYP3A5	CYP3A5*3 (6986 A>G) CYP3A5*6 (14690 G>A)	Disminución de la eliminación urinaria	Saquinavir
CYP2C19	CYP2C19*2 (681 G>A)	Aumento de las concentraciones plasmáticas	Nelfinavir
CYP2D6	CYP2D6*3 (2549 delA) CYP2D6*4 (1846 G>A) CYP2D6*6 (1707delT)	Aumento de las concentraciones plasmáticas	Nelfinavir Efavirenz
CYP2B6	CYP2B6*6 (516 G>T) CYP2B6*16 (983 T>C)	Aumento de las concentraciones plasmáticas	Efavirenz
UGT1A1	UGT1A1*28 (TA7)	Reducción de la actividad enzimática.	Atazanavir Indinavir
UGT2B7	UGT2B7*1c (735 A>G) UGT2B7*2 (802 C>T)	N.D.	Efavirenz
ABCB1 (MDR1)	3435 C>T 2677 G>T	Disminución de la expresión de la proteína	IP Efavirenz
MRP1 (ABCC1)	816 G>A 825 T>C	N.D.	IP
MRP2 (ABCC2)	1249 G>A 1346 C>G	N.D.	IP
MRP4 (ABCC4)	3463 A>G	Aumento de las concentraciones plasmáticas	Tenofovir ITIAN
OAT1	453 G>A	N.D.	Tenofovir

(SLC22A6)	728 G>A		
-----------	---------	--	--

* N.D. = No disponible.

4. Toxicogenética del tratamiento antirretroviral y su aplicación clínica

Uno de los avances más importantes que se están realizando en el campo de la farmacogenética de AR es la identificación de marcadores genéticos asociados con el riesgo individual de desarrollar determinados efectos adversos debidos al tratamiento. Así, se han identificado marcadores genéticos relacionados con el riesgo de desarrollar neurotoxicidad con efavirenz, reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad con nevirapina, hiperbilirrubinemia con atazanavir e indinavir, neuropatía periférica y acidosis láctica con ITIAN y toxicidad renal con tenofovir.

A pesar del gran avance que supone los resultados obtenidos en estas investigaciones, aún son necesarios un mayor número de estudios farmacogenéticos para poder aplicar estos conocimientos en la práctica clínica.

4.1. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

4.1.1. Abacavir

Tras la comercialización de este análogo de nucleósido, la principal limitación de su uso ha sido la reacción de hipersensibilidad (RHS), que se presenta en un 5-8% de los pacientes y que cursa como un síndrome inflamatorio multisistémico que incluye hipotensión, riesgo de fallo multiorgánico y muerte en un 0,014% de los pacientes; siendo la causa más frecuente de discontinuación de tratamiento con este fármaco.

Los síntomas más comunes de la RHS a abacavir incluyen el *rash* y fiebre, pero la ausencia de los mismos en algunos casos impide la identificación correcta de esta reacción y aumenta el riesgo de que abacavir vuelva a ser utilizado en el mismo paciente. Otros síntomas son de tipo pseudogripal, gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), respiratorios (disnea, tos, dolor de garganta), musculoesqueléticos o letargo. La RHS a abacavir aparece normalmente en las seis primeras semanas de tratamiento (aunque puede ocurrir en cualquier momento) y desaparece a las 72 horas de la retirada del fármaco. Dada su potencial gravedad, los

medicamentos que contienen abacavir (Ziagen[®], Kivexa[®] y Trizivir[®] en España) llevan un aviso en su ficha técnica y prospecto y una tarjeta en el cartonaje que el paciente en tratamiento con este fármaco debe separar y llevar siempre consigo. La reintroducción de abacavir en pacientes que han mostrado hipersensibilidad se asocia a un porcentaje importante de reacciones muy graves o mortales (aproximadamente del 35%).

Algunos estudios evaluaron que la incidencia de esta reacción era mayor en población blanca (5- 8%) que en población negra (2- 3%), por lo que sospechó de la existencia de factores demográficos o genéticos. Hasta el año 2002 no se habían identificado los factores o el mecanismo de esta RHS. En este año, los marcadores del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) HLA-B*5701, HLA-DR7 y HLA-DQ3, localizados en las regiones de clase I (HLA-B) y II (HLA-DR y HLA-DQ) del complejo mayor de histocompatibilidad demostraron tener un valor predictivo positivo para la RHS a abacavir. El complejo mayor de histocompatibilidad es el más polimórfico de los genes humanos y el locus HLA-B el más variable, habiéndose identificado hasta la fecha más de 250 alelos. Los polimorfismos se localizan fundamentalmente en los exones 2 y 3 que codifican dominios responsables de la unión a péptidos y de restricciones de compatibilidad en los linfocitos.

El estudio PREDICT-1 fue el primer ensayo clínico prospectivo aleatorizado y a doble ciego realizado en el campo de la farmacogenética del tratamiento antirretroviral. Los resultados de este estudio demostraron que el cribado prospectivo con la determinación del HLA-B*5701 posibilita una reducción clínicamente significativa de las RHS asociadas al tratamiento con abacavir. Tanto el estudio PREDICT-1 como posteriormente el SHAPE, demostraron que la RHS a abacavir se presenta sólo en las personas portadoras del alelo HLA-B*5701 tanto para población de raza blanca como negra. La prueba tiene un valor predictivo negativo del 100%, es decir, la probabilidad de no presentar RHS cuando el paciente es HLA-B*5701 negativo es del 100%. Respecto a la especificidad de esta prueba, se cree que es menor, pudiendo existir alrededor de un 33-50% de las personas que dan positivo al test y que posteriormente no desarrollarían la RHS.

La determinación del alelo HLA-B*5701 se puede realizar por varias técnicas que incluyen la recogida de sangre o saliva de los pacientes. Es importante utilizar técnicas

de alta resolución que diferencien bien entre el HLA-B*5701 y otros alelos del HLA-B para no obtener un porcentaje elevado de falsos positivos. El método de referencia es la secuenciación del DNA, pero su coste es alto y sólo suele estar disponible en laboratorios especializados, como aquellos involucrados en programas de trasplante de órganos. Por eso se están desarrollando nuevas técnicas entre las que se incluyen el ensayo de PCR-SSP (reacción de la polimerasa en cadena con primers específicos de secuencia) y la citometría de flujo. El ensayo de PCR-SSP en multiplex permite la diferenciación entre alelos similares al HLA-B*5701, que incluyen el alelo HLA-B*5702 y el HLA-B*5703, no involucrados en el desarrollo de la RHS. Este ensayo requiere la extracción de ADN, puede realizarse con varias muestras a la vez y generalmente se puede llevar a cabo en 3-4 horas en los laboratorios de biología molecular.

Los estudios de coste sugieren un coste-efectividad incremental de aproximadamente 32.000 dólares de ahorro por cada RHS evitada, por lo que está clara la utilidad de su introducción en la práctica clínica. Se calcula que por cada 100 pacientes de raza blanca sometidos a cribado, se evitarían 4 episodios de hipersensibilidad y se excluirían innecesariamente a 2 pacientes para tratamiento con abacavir. En pacientes de raza negra, por cada 100 testados, se evitaría una reacción y un paciente sería excluido de recibir el fármaco de forma innecesaria. Donde aún no resulta tan evidente su utilidad es en los pacientes de raza asiática, ya que esta variante genética es mucho menos frecuente.

APLICACIÓN CLÍNICA

En la actualidad, tanto la ficha técnica de los medicamentos que contienen ABC como las principales guías de tratamiento (DHHS, 2008; GESIDA, 2009) recomiendan la realización de la prueba del HLA-B*5701 antes de comenzar cualquier tratamiento que contenga este medicamento para reducir el riesgo de hipersensibilidad con una evidencia de tipo IA; de manera que aquellos pacientes HLA-B*5701 positivos no deberían tomar nunca abacavir y debería ser anotada en sus historias clínicas esta susceptibilidad al fármaco, educando al paciente en relación a la importancia que tiene para su seguridad esta información. En aquellos casos en los que esta prueba no sea posible, es necesario seguir extremando las precauciones para detectar la RHS tan pronto como sea posible. De cualquier modo, y por motivos de seguridad, se incluye

también una recomendación acerca de que aún siendo el HLAB*5701 negativo no se descarta la posibilidad de RHS (hay al menos un caso descrito, aunque no en el estudio PREDICT) y por lo tanto debe informarse y controlarse a todos los pacientes cuando se inicia tratamiento con abacavir.

4.1.2. Nevirapina

La utilización de nevirapina en la terapia antirretroviral puede producir una RHS en aproximadamente el 5% de los pacientes que inician tratamiento con este fármaco. Los síntomas más frecuentes son fiebre con exantema cutáneo y/o hepatitis. Esta reacción suele aparecer normalmente en la segunda o tercera semana de tratamiento y es más rápida y grave cuando se reintroduce el fármaco. Su uso está contraindicado según la ficha técnica en mujeres con $CD_{4+} > 250$ céls/ μ L y en varones con linfocitos $CD_{4+} > 400$ céls/ μ L, ya que se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con un número de linfocitos CD_{4+} elevado. Este hecho sugiere que puede haber una predisposición genética y que el cuadro se produce por una respuesta inmunológica dependiente de los linfocitos CD_{4+} que está desencadenada por antígenos específicos asociados con la nevirapina.

Varios estudios han evaluado la base inmunogenética y la asociación con antígenos HLA del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) que podría tener la RHS a nevirapina. Así, un estudio australiano concluyó que los pacientes que presentaban el haplotipo HLA-DRB1*0101 y un porcentaje de linfocitos $CD_{4+} > 25\%$ tenían un riesgo 17 veces mayor de desarrollar la RHS, con valores predictivos positivo y negativo del 40 y 96%, respectivamente. Sin embargo, al analizar las dos variables por separado, no se estableció mayor riesgo en ninguna de las dos. Por lo tanto, aunque para el desarrollo de la hipersensibilidad la predisposición genética es necesaria, también es dependiente del número de linfocitos CD_{4+} .

Otros estudios también han confirmado el papel de los antígenos HLA en esta RHS. Así, en un estudio realizado en población japonesa, se confirmó la asociación del alelo HLA-Cw*8 y el riesgo de desarrollar una RHS con nevirapina, ya que la frecuencia de este alelo fue mayor en el grupo de pacientes que presentaron la RHS.

APLICACIÓN CLÍNICA

A pesar de que los datos obtenidos evidencian una base inmunogenética de la RHS a nevirapina, aún no se ha utilizado esta información en la práctica clínica. Son necesarios más estudios en distintas zonas geográficas que confirmen estos resultados.

4.2. HEPATOTOXICIDAD

4.2.1. Nevirapina

La hepatotoxicidad asociada a nevirapina es otro de los efectos adversos que puede limitar la utilización de este fármaco en el tratamiento antirretroviral. Nevirapina, al igual que efavirenz, se metaboliza principalmente en el hígado por el CYP2B6 y en menor proporción por otras isoenzimas, como la CYP3A4. A pesar de no ser considerada un sustrato de la P-glicoproteína, recientemente se ha encontrado una correlación inversa entre las concentraciones de nevirapina y los niveles de expresión de esta proteína transportadora, por lo que se sugiere que podría intervenir de alguna manera en su transporte.

Varios estudios han investigado la relación de los polimorfismos en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo (CYP2B6 y CYP3A4) y proteínas transportadoras (P-glicoproteína) de nevirapina con el riesgo de hepatotoxicidad. Los resultados obtenidos muestran que es mayor la correlación existente entre hepatotoxicidad y el polimorfismo en el gen MDR1 (ABCB1) que con los polimorfismos genéticos en el CYP2B6. Por otra parte, la asociación entre los polimorfismos MDR1 3435 C>T y CYP2B6 1459 C>T puede predecir el riesgo de hepatotoxicidad con una exactitud del 74%.

También en el subestudio farmacogenético del ensayo FTC-302 de Gilead Sciences, realizado en Sudáfrica, el polimorfismo C>T en la posición 3435 del gen MDR1 se asoció con un menor riesgo de hepatotoxicidad por nevirapina. El mecanismo mediante el cual este polimorfismo puede reducir el riesgo de hepatotoxicidad por nevirapina no está claramente establecido. Varias teorías plantean la posibilidad de que variaciones genéticas en el gen MDR1 podrían alterar la actividad exportadora de la P-gp a nivel intestinal, lo que disminuiría las concentraciones intracelulares y la toxicidad de nevirapina.

APLICACIÓN CLÍNICA

Los datos obtenidos, en cuanto a la hepatotoxicidad por nevirapina, demuestran una asociación, al menos parcial, con ciertas variaciones genéticas, sin embargo aún no se han aplicado estos conocimientos en la práctica clínica.

4.3. HIPERBILIRRUBINEMIA Y SÍNDROME DE GILBERT

4.3.1. Atazanavir e indinavir

Ambos fármacos son IP, azapéptidos, que inhiben selectivamente el procesamiento de Gag viral y poliproteínas Gag-Pol en células infectadas VIH, lo cual impide la formación de viriones maduros. Entre un 20 y un 50% de los pacientes que toman atazanavir y entre un 5 y un 25% de los que toman indinavir, experimentan una elevación asintomática de bilirrubina indirecta (no conjugada) que se manifiesta a través de una coloración amarilla de la piel y los ojos; pudiéndose afirmar que en torno al 6% desarrolla una ictericia franca. Esta hiperbilirrubinemia es reversible una vez que se discontinúa la administración de los fármacos.

Ambos IP se unen en un elevado porcentaje a las proteínas plasmáticas α -glicoproteína ácida (AAG) y albúmina. Son ampliamente metabolizados en el hígado por el CYP3A4 e inhiben a su vez el CYP3A4 y UGT1A1.

La hiperbilirrubinemia es atribuible a la inhibición competitiva por atazanavir o indinavir de la enzima UGT1A1 responsable de la conjugación y aclaramiento de la bilirrubina y se produce con mayor frecuencia en el 5-10% de la población con síndrome de Gilbert, un proceso caracterizado por una alteración genéticamente determinada en la conjugación de la bilirrubina. Este síndrome se asocia con el alelo UGT1A1*28, definido por la presencia de 7 repeticiones del dinucleótido TA (TA7) en la región promotora del gen que codifica la enzima UGT1A1, lo que se traduce en una actividad reducida de esta enzima e hiperbilirrubinemia asintomática. En estos pacientes, la incidencia de hiperbilirrubinemia por atazanavir o indinavir varía según el genotipo de la región promotora del gen que codifica la UGT1A1: desde el 15% en los que tienen el alelo de referencia al 90% en los homocigotos para el alelo UGT1A1*28; en este último grupo es en el que se alcanza las concentraciones más altas de bilirrubina y en el que es más probable que se presente ictericia franca.

La contribución relativa del alelo UGT1A1*28 a la hiperbilirrubinemia asociada al tratamiento antirretroviral se evaluó en 96 pacientes con infección por el VIH de la Cohorte Suiza tratados con AR durante un periodo de 6 años. Se estimó el efecto de los diferentes fármacos y del alelo UGT1A1*28 en las concentraciones de bilirrubina. El análisis confirmó la asociación entre este alelo y el riesgo de hiperbilirrubinemia, de manera que el 67% de los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1*28 que recibieron atazanavir tuvieron al menos dos episodios de hiperbilirrubinemia en el rango de la ictericia (>2,5 mg/dl), en comparación con el 7% observado en los no tratados con ninguno de estos dos fármacos (atazanavir e indinavir). Los autores modelizaron el impacto teórico que podría tener una política de genotipificación antes de iniciar el tratamiento antirretroviral en la incidencia de ictericia. Según sus estimaciones, la administración universal de atazanavir o indinavir sin genotipificación previa causa hiperbilirrubinemia en rango de ictericia en el 21,6% de los pacientes, mientras que el tratamiento basado en la genotipificación previa de UGT1A1*28 reduciría esta tasa al 5,8%. Por otra parte, se ha demostrado que existe una correlación entre los valores de bilirrubina y las concentraciones plasmáticas de atazanavir. Es así como Rodríguez–Novoa *et al*, demostraron que existe una correlación entre los valores de bilirrubina y las concentraciones plasmáticas de atazanavir y que el polimorfismo 3435 C>T en el gen MDR1 que codifica la P-gp influye en las concentraciones plasmáticas de atazanavir (los portadores del genotipo de referencia presentan concentraciones mayores que el resto de genotipos).

A diferencia de lo observado en personas de raza caucásica, en pacientes tailandeses tratados con indinavir se ha comunicado que un alelo diferente, el UGT1A1*6, puede predisponer más a la hiperbilirrubinemia que el alelo UGT1A1*28.

APLICACIÓN CLÍNICA

Actualmente, no existe bibliografía sobre su aplicación en la práctica clínica. Sin embargo, se ha realizado a través de una modelización matemática, la estimación de la disminución de hiperbilirrubinemia al determinar previamente el polimorfismo UGT1A1*28 (la incidencia disminuiría del 21,6 % al 5,8 % si se excluyeran de tratamiento con atazanavir a los portadores de dicho alelo). Estos datos junto con la realización de estudios coste-efectividad podrían ser de utilidad en un futuro para su aplicación en la práctica asistencial.

También, algunos investigadores señalan que un ajuste posológico desde la dosis estándar (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) a una dosis ajustada (400 mg atazanavir), provocaría una disminución de las concentraciones plasmáticas del fármaco, lo cual iría a su vez acompañado de un descenso en la concentración de bilirrubina y en consecuencia de una reducción o normalización de la ictericia. No obstante, es preciso llevar un control estrecho de los niveles plasmáticos de atazanavir para asegurar que sus concentraciones plasmáticas no disminuyen por debajo de la concentración mínima en estado de equilibrio (C_{\min}^{ss}) recomendada para este antirretroviral.

4.4. NEUROTOXICIDAD

4.4.1. Efavirenz

Efavirenz (EFV) es un ITINN que ha mostrado en numerosos estudios clínicos una adecuada eficacia y seguridad en el tratamiento de la infección por el VIH-1, por lo que es frecuentemente utilizado en el tratamiento antirretroviral, tanto en pacientes naïve como experimentados. Sin embargo, posee un estrecho margen terapéutico de C_{\min}^{ss} , ya que C_{\min}^{ss} superiores a 4 mg/L han sido asociadas con toxicidad a nivel del sistema nervioso central (SNC), mientras que la incidencia de fracaso virológico parece estar incrementada cuando las C_{\min}^{ss} son inferiores a 1 mg/L.

El tratamiento con efavirenz ocasiona efectos secundarios sobre el SNC hasta en el 40–70% de los pacientes de acuerdo a algunos estudios publicados. Los síntomas suelen aparecer en los primeros días o semanas de tratamiento y en la mayoría de los casos consisten en mareos, insomnio, pesadillas, inestabilidad, irritabilidad, somnolencia y alteración en la capacidad de concentración, que tienden a mejorar progresivamente en unas pocas semanas. Sin embargo, algunos estudios muestran que estos desórdenes neuropsiquiátricos pueden persistir en más de la mitad de los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con este antirretroviral, por lo que esta problemática deja de ser un inconveniente pasajero para transformarse en un AAM de tipo crónico.

El perfil cinético de efavirenz está condicionado por su metabolismo, por lo que variaciones genéticas en los genes que codifican enzimas responsables de su biotransformación pueden estar asociadas con la variabilidad interindividual en su eficacia y toxicidad. Efavirenz sufre una hidroxilación oxidativa primaria a 8-

hidroxiefavirenz, principal metabolito, y a 7-hidroxiefavirenz, de mucha menor importancia. Esta reacción es llevada a cabo por el CYP2B6.

El CYP2B6, responsable del 90% del metabolismo de efavirenz, es codificado por un gen polimórfico (28 alelos descritos) en el cromosoma 19, y está implicado en el metabolismo de un número creciente de fármacos (el 8% de los medicamentos que existen en el mercado son metabolizados por el CYP2B6). Del importante número de polimorfismos descritos para este gen, algunos de ellos han sido estudiados para determinar su influencia en la expresión del CYP2B6. Los alelos que contienen los siguientes polimorfismos 415 A>G, 516 G>T, 136 A>G, 296 G>A, 785 A>G, 419 G>A, 1172 T>A, 983 T>C y 1459 C>T han sido asociados con diferencias en la expresión de esta proteína.

Diversas investigaciones han puesto de manifiesto que existe una gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de efavirenz y que los pacientes en los que se alcanzan concentraciones más elevadas del fármaco tienen un mayor riesgo de desarrollar síntomas neuropsiquiátricos. Tal como se comentó anteriormente, el metabolismo de efavirenz se lleva a cabo principalmente mediante el CYP2B6, isoenzima codificada por un gen altamente polimórfico, en especial en la población de raza negra; además se ha observado una gran variabilidad interindividual en la cantidad y en la actividad catalítica de esta isoenzima en el hígado. La variante alélica del gen que parece afectar más a la expresión del CYP2B6 en el hígado y que en consecuencia más altera el metabolismo de efavirenz es el cambio de una G por una timina T en el codón 516 (polimorfismo 516G>T), marcador del alelo CYP2B6*6. Diversos estudios han mostrado que los pacientes con este polimorfismo, en especial los homocigotos con dos copias de alelos no funcionales (genotipo T/T), presentan concentraciones plasmáticas de efavirenz más elevadas y en general tendrían un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos neuropsiquiátricos. Es así como en un análisis farmacogenético de los estudios AIDS Clinical Trial Groups (ACTG) se observó que el genotipo T/T en la posición 516 del CYP2B6 fue más prevalente en los pacientes de raza negra (20%) que en los blancos (3%) y se asoció con concentraciones plasmáticas de efavirenz tres veces más elevadas que las encontradas en las personas con genotipo G/G. Los pacientes con genotipo G/G tuvieron las concentraciones plasmáticas más bajas y aquellos con el genotipo G/T presentaron concentraciones intermedias. El

genotipo CYP2B6 G516T se asoció también con la presencia de efectos neuropsiquiátricos durante la primera semana de tratamiento con efavirenz.

Además de las variantes alélicas más conocidas, recientemente se han descrito nuevos polimorfismos asociados con pérdida o disminución de la actividad enzimática del CYP2B6, como el 923 T>C y el 785 A>G (marcadores del alelo CYP2B6*16), el 593 T>C (marcador del alelo CYP2B6*27) y el 1132 C>T (marcador del alelo CYP2B6*28) que, especialmente en individuos homocigotos, representan un riesgo elevado de desarrollar concentraciones plasmáticas excesivas de efavirenz.

El CYP3A4 también está involucrado en el metabolismo hepático de efavirenz, pero en mucha menor proporción que el CYP2B6. Mutaciones A>G en el alelo CYP3A4*1B han mostrado una disminución en la actividad de la proteína codificada, y por lo tanto un leve descenso en el aclaramiento hepático de efavirenz. El CYP2D6 es otra enzima relacionada con el metabolismo de efavirenz, pacientes homocigotos o heterocigotos para el alelo asociado con un fenotipo metabolizador lento presentan concentraciones medias plasmáticas de efavirenz más elevadas que aquellos pacientes con un genotipo CYP2D6 de metabolizador normal.

La influencia de polimorfismos del gen MDR1 que codifica la P-gp en los niveles plasmáticos de efavirenz no está claramente establecida y aún es motivo de discusión, aunque los resultados de algunas investigaciones apuntan a que la presencia de polimorfismos a este nivel provocaría una disminución de las concentraciones de este antirretroviral.

APLICACIÓN CLÍNICA

El reconocimiento de que determinados polimorfismos genéticos pueden influir en el metabolismo del efavirenz y condicionar diferencias farmacocinéticas marcadas entre los individuos podría tener implicaciones en la terapia antirretroviral. En el momento actual este fármaco se administra a una dosis fija de 600 mg una vez al día. La posibilidad de que una dosis más baja pudiera reducir los efectos adversos manteniendo la eficacia en pacientes con variantes alélicas del CYP2B6 asociadas con una mayor exposición al fármaco, resulta muy atractiva, tanto así que ya se ha empleado con éxito en casos aislados. En un estudio reciente en el que se emplearon dosis más bajas de

efavirenz en pacientes con genotipos CYP2B6 516G>T (200-400 mg/día según las concentraciones plasmáticas del fármaco), se observó una reducción de los síntomas del SNC y se mantuvo la eficacia virológica del tratamiento. La genotipificación del CYP2B6 podría así, ser de utilidad como adyuvante para una estrategia de terapia personalizada, basada en la medición de las concentraciones plasmáticas de efavirenz, orientada a incrementar la seguridad y la tolerancia de este fármaco. No obstante, es probable que el alto grado de superposición entre los genotipos y la multiplicidad de factores que pueden influir en la exposición al fármaco limite el valor de los polimorfismos individuales en la práctica clínica. Por tanto, la decisión última de ajuste posológico debería pasar siempre a través de un estudio fenotípico por medio de la determinación de las concentraciones plasmáticas de efavirenz.

4.5. HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

4.5.1. Ritonavir

El uso de ritonavir o de IP potenciados con ritonavir parece ser uno de los predictores más significativos del desarrollo de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Estas alteraciones metabólicas no ocurren en todos los pacientes y por ello se ha propuesto la existencia de polimorfismos en los genes relacionados con el metabolismo de las lipoproteínas y los adipocitos que contribuirían a esta variabilidad interindividual.

Las variantes alélicas en los genes de la apolipoproteína C-III (APOC3) y la apolipoproteína E (APOE) parecen relacionadas con aumentos de triglicéridos en plasma. Por tanto, aquellas personas que utilizan ritonavir y además poseen las variantes alélicas con perfil lipídico más desfavorable, tienen un mayor riesgo de desarrollo de hipertrigliceridemia severa y debería estudiarse el uso de alternativas a los IP potenciados.

Las apolipoproteínas A5 y C3 regulan el metabolismo de los triglicéridos en sentidos opuestos. La APOA5 reduce los valores plasmáticos de triglicéridos posiblemente a través de la inhibición de la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad y acelerando la hidrólisis de los triglicéridos mediada por la lipoproteína lipasa. La APOC3, al contrario que la APOA5 disminuye la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y el aclaramiento hepático de los triglicéridos mediante la inhibición de la lipoproteína lipasa y de la lipasa hepática. Los polimorfismos en el gen de la APOC3

que condicionan un mayor riesgo de hipertrigliceridemia grave son - 482 C>T, - 455 T>C y 3238 C>G. Esta asociación ha sido demostrada en pacientes de raza europea aunque existen controversias en pacientes de otras razas.

La APOE es un ligando para quilomicrones y partículas de lipoproteínas de muy baja densidad, que son aclarados del torrente sanguíneo mediante la unión de la APOE al receptor de la LDL. Esta lipoproteína presenta fundamentalmente 3 isoformas (APOE2, APOE3 y APOE4) codificadas por tres alelos (epsilon 2, 3 y 4). El genotipo más frecuente es el de la APOE ϵ_3/ϵ_3 . Las variantes de la APOE más desfavorables son las APOE ϵ_3/ϵ_2 y la APOE ϵ_3/ϵ_4 .

APLICACIÓN CLÍNICA

Aunque hasta la fecha sólo se encuentra realmente comprobada la relación entre los genes de la APOC3 y la APOE y el riesgo de dislipemia, lo que parece más probable es la existencia de un “modelo multigen”, es decir, que en la respuesta lipídica al tratamiento antirretroviral participe un conjunto amplio de otros genes. Arnedo et al llevaron a cabo un estudio en el que evaluaron el papel de 20 SNP de 13 genes asociados a dislipidemia en la población general con el fin de aumentar la precisión de la predicción del riesgo de dislipidemia secundaria al tratamiento antirretroviral. Este estudio concluyó que las variantes en 5 genes (ABCA1, APOA5, APOC3, APOE y CETP) contribuyen a explicar la dislipemia asociada a tratamientos que contienen ritonavir, sobre todo los valores plasmáticos de triglicéridos y colesterol HDL.

Esta teoría complicaría la interpretación de las pruebas genéticas relacionadas con las apolipoproteínas y por ello hace más difícil su aplicación en la práctica clínica, ya que requiere de la intervención de profesionales, médicos o farmacéuticos, con formación específica sobre este tema.

4.6. NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y ACIDOSIS LÁCTICA

4.6.1. Análogos de nucleósidos

La neuropatía periférica es un efecto adverso derivados del tratamiento con los ITIAN, principalmente por la utilización de didanosina y estavudina. Este efecto adverso puede producirse hasta en el 15% de los pacientes infectados por el VIH y es debido al propio mecanismo de acción de los ITIAN. Estos fármacos además de bloquear la transcriptasa

inversa, inhiben también, en mayor o menor grado, la ADN polimerasa mitocondrial gamma, encargada de la replicación del ADN mitocondrial (ADNmt) y codificada por el gen POLG localizado en el núcleo. Debido a la depleción de ADNmt puede producirse daño en el metabolismo oxidativo y acumulación de ácido pirúvico y láctico, lo que puede ocasionar diversos efectos adversos, entre ellos, neuropatía periférica y acidosis láctica.

La investigación de la relación entre determinados polimorfismos genéticos y su implicación con la predisposición a desarrollar neuropatía periférica asociada a ITIAN, se llevó a cabo en un subestudio genético de pacientes del ensayo ACTG 384. Los resultados obtenidos mostraron que el haplotipo T (un haplotipo mitocondrial europeo) sí estaba relacionado ya que se observaba con mayor frecuencia en pacientes con neuropatía periférica (17 frente 6,7%). En un análisis posterior, se caracterizó un polimorfismo mitocondrial específico dentro del haplotipo T, el MTND2 (*) LHON 4917G, el cual se ha asociado con un aumento de la susceptibilidad al desarrollo de este efecto adverso. Al estar vinculadas las alteraciones del metabolismo del hierro con la disfunción mitocondrial y otros procesos degenerativos, en el mismo estudio se evaluó si las mutaciones en el gen de la hemocromatosis (HFE) podían influir también en la susceptibilidad a desarrollar neuropatía periférica. Los resultados mostraron que la incidencia era inferior en los heterocigotos para los genotipos HFE C282Y y HFE H63D. Sin embargo, al realizar un análisis multivariable, sólo el genotipo HFE C282Y mantuvo la significación estadística, por lo que podía actuar como factor protector frente al desarrollo de neuropatía periférica.

La acidosis láctica también es considerada una manifestación grave de toxicidad mitocondrial que puede producirse sobre todo en pacientes que están en tratamiento con ITIAN, en especial con didanosina y estavudina. Actualmente, se están realizando varios estudios para comprobar si ciertos polimorfismos en el gen POLG, que codifica la subunidad catalítica del ADN polimerasa mitocondrial gamma, están asociados a un mayor riesgo de acidosis láctica, pero aún no hay resultados concluyentes que permitan incorporarlos a la práctica clínica.

4.7. TOXICIDAD RENAL

4.7.1. Tenofovir

Uno de los principales efectos adversos que presenta tenofovir es la toxicidad renal, la cual se manifiesta principalmente con diversas alteraciones de la función tubular y/o insuficiencia renal aguda. En algunas ocasiones también se ha asociado con descenso del filtrado glomerular e insuficiencia renal crónica. Entre los factores de riesgo para desarrollar esta toxicidad se encuentran la presencia de enfermedad renal crónica previa, la administración concomitante con otros fármacos nefrotóxicos, la edad avanzada, un peso corporal bajo y un número de linfocitos CD₄₊ bajo.

Tenofovir es un fármaco que se excreta principalmente por filtración glomerular y secreción tubular activa. En este proceso intervienen 2 tipos de transportadores específicos: unos localizados en las membranas basolaterales (hOAT1 y hOAT3), que favorecen la entrada de los fármacos desde la sangre hasta el interior de las células y otros localizados en las membranas apicales (MRP4 en el caso del tenofovir), que favorecen la salida de los fármacos del interior de las células a la orina. La existencia de variaciones genéticas en los genes que codifican estos transportadores podría estar relacionada con la toxicidad renal, ya que este fármaco se acumularía en el interior de las células de los túbulos renales.

Un pequeño estudio en población caucasiana, en el que se incluyeron solamente 30 pacientes, evaluó la relación de los polimorfismos genéticos en los genes que codifican las proteínas MRP2 (ABCC2), MRP4 (ABCC4) y la toxicidad renal de tenofovir. Los resultados obtenidos mostraron una relación significativa con el polimorfismo 1249 G>A del gen ABCC2. Sin embargo, estos resultados, deben interpretarse con precaución, debido al pequeño tamaño muestral y a las escasas diferencias encontradas entre los grupos. Por otra parte, se desconoce el efecto funcional de los polimorfismos descritos y los mecanismos por los que estas variantes podrían incrementar la susceptibilidad a la toxicidad del tenofovir, teniendo en cuenta que el tenofovir no es un sustrato de MRP2, sino de MRP4.

APLICACIÓN CLÍNICA

Se requieren estudios con mayor tamaño muestral para confirmar estos resultados, por lo que aún no es posible su aplicación en la práctica clínica.

4.8. PANCREATITIS E HIPERAMILASEMIA

Las elevaciones de amilasa o lipasa suelen aparecer con frecuencia en pacientes con infección por el VIH y normalmente se asocian con la terapia antirretroviral. En la mayoría de los casos su manifestación es asintomática, aunque puede llegar a ocasionar una pancreatitis aguda.

El riesgo de desarrollar pancreatitis en individuos sanos se ha asociado con variaciones genéticas en el gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulador) y en el gen SPINK-1 (serine protease inhibitor Kazal-1) que codifica un inhibidor de la tripsina en el citoplasma de las células acinares pancreáticas. Un estudio realizado por investigadores de la Cohorte Suiza analizó la implicación de estas variaciones genéticas en pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral. Los resultados obtenidos mostraron que entre los pacientes con hiperamilasemia, los que tenían variaciones genéticas alcanzaban niveles más elevados de amilasa.

APLICACIÓN CLÍNICA.

Actualmente estos conocimientos farmacogenéticos no se han aplicado en la práctica clínica.

TABLA 2.- Resumen de los principales polimorfismos genéticos asociados con el riesgo de desarrollar determinados efectos adversos debidos al tratamiento antirretroviral.

GEN	Alelo/SNP	TOXICIDAD	FÁRMACO
APOA5	553 G>T	Hiperlipidemia e hipertrigliceridemia	Ritonavir
APOC3	- 482 C>T - 455 T>C 3238 C>G	Hiperlipidemia e hipertrigliceridemia	Ritonavir
APOE	APOE ε3/ε4	Hiperlipidemia e hipertrigliceridemia	Ritonavir

	APOE ε3/ε2		
CEFP	-629 C>A 279 G>A	Hiperlipidemia e hipertrigliceridemia	Ritonavir
SPINK-1	112 C>T	Pancreatitis	N.D.
CFTR	1717-1G>A IVS8 5T	Pancreatitis	N.D.
CYP2B6	CYP2B6*6 516 G>T	Neurotoxicidad	Efavirenz
HLA-B	HLAB*5701 HLA-B*14	Reacción de hipersensibilidad	Abacavir Nevirapina
HLA-C	HLA-Cw*8	Reacción de hipersensibilidad	Nevirapina
HLA-DR	HLA- DRB1*0101	Alto valor predictivo negativo de reacción de hipersensibilidad	Nevirapina
UGT1A1	UGT1A1*28 UGT1A1*6	Hiperbilirrubinemia, síndrome de Gilbert	Atazanavir Indinavir
ABCB1 (MDR1)	3435 C>T	Disminución del riesgo de hepatotoxicidad	Nevirapina
MRP2 (ABCC2)	1249 G>A	Tubulopatía proximal	Tenofovir
MRP4(ABCC4)	669 C>T	Tubulopatía proximal	Tenofovir
MT-ND1	4216 T>C	Neuropatía periférica	ITIAN
MT-ND2	4917 A>G	Neuropatía periférica	ITIAN
MT-ND5	13368 G>A	Neuropatía periférica	ITIAN
HFE	187 C>G 845 G>A	Neuropatía periférica	ITIAN
POLG	NA	Toxicidad mitocondrial	ITIAN

*N.D.= No disponible.

5. Conclusiones

El descubrimiento de nuevas dianas o estrategias terapéuticas con herramientas genómicas es un área de enorme interés y la mayoría de los fármacos que se desarrollen en los próximos años lo harán de la mano de la farmacogenómica. Actualmente, más del

50% de los ensayos clínicos con fármacos que se llevan a cabo en España tienen asociado un estudio farmacogenético.

Existe una evidencia creciente de que la farmacogenética cobrará progresivamente mayor importancia en los servicios de salud. Algunas autoridades sanitarias predicen que en el futuro será considerado no ético el no realizar las pruebas genéticas a pacientes expuestos a fármacos que puedan provocarles efectos adversos dependiendo de su fenotipo.

Las consecuencias psicosociales, las implicaciones en la posible utilización discriminatoria, los costes asociados y la complejidad debida a la variación genética según grupos humanos y zonas geográficas, así como consideraciones de tipo ético, pueden ser factores que dificulten la incorporación de estos datos en la determinación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas.

Para la implicación futura de la farmacogenética en la práctica clínica será fundamental el apoyo de las instituciones públicas, la formación específica de los profesionales de la salud, el desarrollo de estudios de coste-eficacia y la resolución de posibles problemas éticos y legales.

6.- BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson PL, Lamba J, Aquilante CL, Schuetz E, Fletcher CV. Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Aug 1;42(4):441-9.
2. Arab-Alameddine M, Di Iulio J, Buclin T, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, Fayet A, Décosterd LA, Eap CB, Biollaz J, Telenti A, Csajka C; Swiss HIV Cohort Study. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of efavirenz in HIV-1-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 May;85(5):485-94. Epub 2009 Feb 18.
3. Arnedo M, Taffé P, Sahli R, Furrer H, Hirschel B, Elzi L, Weber R, Vernazza P, Bernasconi E, Darioli R, Bergmann S, Beckmann JS, Telenti A, Tarr PE; Swiss

- HIV Cohort Study. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2007 Sep;17(9):755-64.
4. Bertrand J, Treluyer JM, Panhard X, et al. Influence of pharmacogenetics on indinavir disposition and short-term response in HIV patients initiating HAART. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jul;65(7):667-78. Epub 2009 May 14.
 5. Burger D, van der Heiden I, la Porte C, van der Ende M, Groeneveld P, Richter C, Koopmans P, Kroon F, Sprenger H, Lindemans J, Schenk P, van Schaik R. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Feb;61(2):148-54.
 6. Cabrera S, Santos D, Valverde MP, et al. Influence of the cytochrome P450 2B6 genotype on population pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jul; 53 (7):2791-8.
 7. Cabrera SE, Cordero M, Iglesias A, Valverde MP, Domínguez-Gil A, García MJ. Efavirenz-rifampicin interaction: therapeutic drug monitoring to efavirenz dosage optimization in HIV/TBC patients. *AIDS*. 2008 Nov 30;22(18):2549-51.
 8. Cabrera Figueroa S, Iglesias Gómez A, Sánchez Martín A, et al. Long-term efficacy and safety of efavirenz dose reduction to 200 mg once daily in a Caucasian patient with HIV. *Clin Drug Investig*. 2010;30(6):405-11.
 9. Cabrera Figueroa SC, de Gatta MF, García LH, Hurlé AD, Bernal CB, Correa RS, Sánchez MJ. The convergence of therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing to optimize efavirenz therapy. *Ther Drug Monit*. 2010 Oct;32(5):579-85.
 10. Cabrera SE, Valverde MP, García MJ, et al. Pharmaceutical intervention in the follow-up of antiretroviral therapy. *An R Acad Nac Farm* 2009; 75 (1): 43–62.
 11. Canter JA, Haas DW, Kallianpur AR, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, Murdock DG, Hulgán T. The mitochondrial pharmacogenomics of haplogroup T: MTND2*LHON4917G and antiretroviral therapy-associated peripheral neuropathy. *Pharmacogenomics J*. 2008 Feb;8(1):71-7. Epub 2007 Aug 7.

12. Chen J, Sun J, Ma Q, et al. CYP2B6 polymorphism and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in Chinese HIV-infected patients. *Ther Drug Monit.* 2010 Oct;32(5):573-8.
13. Colombo S, Soranzo N, Rotger M, Sprenger R, Bleiber G, Furrer H, Buclin T, Goldstein D, Décosterd L, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Influence of ABCB1, ABCC1, ABCC2, and ABCG2 haplotypes on the cellular exposure of nelfinavir in vivo. *Pharmacogenet Genomics.* 2005 Sep;15(9):599-608.
14. Cressey TR, Lallemand M. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. *Infect Genet Evol.* 2007 Mar;7(2):333-42. Epub 2006 Oct 11. Review.
15. Di Iulio J, Fayet A, Arab-Alameddine M, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, Furrer H, Günthard HF, Colombo S, Csajka C, Eap CB, Decosterd LA, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. In vivo analysis of efavirenz metabolism in individuals with impaired CYP2A6 function. *Pharmacogenet Genomics.* 2009 Apr;19(4):300-9.
16. Estrela RC, Santoro AB, Barroso PF, Tuyama M, Suarez-Kurtz G. CYP3A5 genotype has no impact on plasma trough concentrations of lopinavir and ritonavir in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Aug;84(2):205-7. Epub 2008 Feb 20.
17. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, Decosterd LA, Furrer H, Opravil M, Pantaleo G, Retelska D, Ruiz L, Schinkel AH, Vernazza P, Eap CB, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet.* 2002 Jan 5;359(9300):30-6.
18. Felley C, Morris MA, Wonkam A, Hirschel B, Flepp M, Wolf K, Furrer H, Battegay M, Bernasconi E, Telenti A, Frossard JL The role of CFTR and SPINK-1 mutations in pancreatic disorders in HIV-positive patients: a case-control study. *AIDS.* 2004 Jul 23;18(11):1521-7.
19. Foulkes AS, Wohl DA, Frank I, Puleo E, Restine S, Wolfe ML, Dube MP, Tebas P, Reilly MP. Associations among race/ethnicity, ApoC-III genotypes, and lipids in HIV-1-infected individuals on antiretroviral therapy. *PLoS Med.* 2006 Mar;3(3):e52.

20. Fox J, Boffito M, Winston A. The clinical implications of antiretroviral pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2006 Jun;7(4):587-96. Review.
21. Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K, Tachikawa N, Kikuchi Y, Oka S. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS*. 2007 Jan 11;21(2):264-5.
22. Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, Sanne I, Wilkinson GR, Hinkle J, Rousseau F, Ingram CD, Shaw A, Lederman MM, Kim RB; Adult AIDS Clinical Trials Group. Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 15;43(6):783-6. Epub 2006 Aug 15.
23. Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18 (18): 2391-400.
24. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, Wilkinson GR, Clifford DB, D'Aquila RT, De Gruttola V, Pollard RB, Merigan TC, Hirsch MS, George AL Jr, Donahue JP, Kim RB. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis*. 2005 Dec 1;192(11):1931-42. Epub 2005 Nov 1.
25. Haas DW. Will pharmacogenomic discoveries improve HIV therapeutics? *Top HIV Med*. 2005 Aug-Sep;13(3):90-5.
26. Hasse B, Gunthard HF, Bleiber G, et al. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (3): e22-3.
27. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, Nangle K, Scott T, Spreen WR, Warren LL, Roses AD; CNA30027 Study Team; CNA30032 Study Team. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004 Mar;5(2):203-11.
28. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly DV, Lechelt KE. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother*. 2008 Mar;42(3):387-96. Epub 2008 Feb 26. Review.
29. Hulgán T, Haas DW, Haines JL, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, Kallianpur AR, Summar M, Canter JA. Mitochondrial haplogroups and

- peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an adult AIDS clinical trials group study. *AIDS*. 2005 Sep 2;19(13):1341-9.
30. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007 Dec;116(3):496-526. Epub 2007 Oct 9. Review.
 31. Iribarren Loyarte JA. [Applicability of pharmacogenetic studies in daily clinical practice.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 May;26 Suppl 6:45-54.
 32. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvalle C, Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Lechat P, Deray AG. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis*. 2006 Dec 1;194(11):1481-91. Epub 2006 Oct 26.
 33. Josephson F, Allqvist A, Janabi M, Sayi J, Aklillu E, Jande M, Mahindi M, Burhenne J, Bottiger Y, Gustafsson LL, Haefeli WE, Bertilsson L. CYP3A5 genotype has an impact on the metabolism of the HIV protease inhibitor saquinavir. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 May;81(5):708-12. Epub 2007 Feb 28.
 34. King J, Aberg JA. Clinical impact of patient population differences and genomic variation in efavirenz therapy. *AIDS*. 2008 Sep 12;22(14):1709-17. Review.
 35. Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, King TM, Carten ML, Fletcher CV. Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Mar 1;47(3):298-303.
 36. Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, Anderson PL, Wolfe P, King TM, Delahunty T, Bushman LR, Fletcher CV. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;83(2):265-72. Epub 2007 Jun 27.
 37. Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, Kenu E, Court MH. CYP2B6, CYP2A6 and UGT2B7 genetic polymorphisms are predictors of efavirenz mid-dose concentration in HIV-infected patients. *AIDS*. 2009 Oct 23;23(16):2101-6.
 38. Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of CYP3A: considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics*. 2009 Aug;10(8):1323-39.
 39. Littera R, Carcassi C, Masala A, Piano P, Serra P, Ortu F, Corso N, Casula B, La Nasa G, Contu L, Manconi PE. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS*. 2006 Aug 1;20(12):1621-6.

40. Lubomirov R, Csajka C, Telenti A. ADME pathway approach for pharmacogenetic studies of anti-HIV therapy. *Pharmacogenomics*. 2007 Jun;8(6):623-33. Review.
41. Lucas A, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Apr;59(4):591-3. Epub 2007 Feb 22.
42. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):568-79.
43. Moutsinger AA, Ritchie MD, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, Wilkinson GR, Clifford DB, D'Aquila RT, Johnson VA, Pollard RB, Merigan TC, Hirsch MS, Donahue JP, Kim RB, Haas DW. Multilocus genetic interactions and response to efavirenz-containing regimens: an adult AIDS clinical trials group study. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Nov;16(11):837-45.
44. Muñoz de Benito RM, Arribas López JR. [Prospective validation of a pharmacogenetic test: the PREDICT-1 study.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 May;26 Suppl 6:40-4.
45. Owen A, Pirmohamed M, Khoo SH, Back DJ. Pharmacogenetics of HIV therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Oct;16(10):693-703.
46. Owen A. The impact of host pharmacogenetics on antiretroviral drug disposition. *Curr Infect Dis Rep*. 2006 Sep;8(5):401-8.
47. Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics and the potential for the individualization of antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Feb;21(1):16-24. Review.
48. Phillips EJ. The pharmacogenetics of antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2006 May;1(3):249-56.
49. Rauch A, Nolan D, Thurnheer C, Fux CA, Cavassini M, Chave JP, Opravil M, Phillips E, Mallal S, Furrer H; Swiss HIV Cohort Study. Refining abacavir hypersensitivity diagnoses using a structured clinical assessment and genetic testing in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2008;13(8):1019-28.
50. Ribaldo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Marzolini C, Fletcher CV, Tashima KT, Kuritzkes DR, Acosta EP;

- Adult AIDS Clinical Trials Group Study. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):401-7. Epub 2005 Dec 27.
51. Ritchie MD, Haas DW, Motsinger AA, Donahue JP, Erdem H, Raffanti S, Rebeiro P, George AL, Kim RB, Haines JL, Sterling TR. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2006 Sep 15;43(6):779-82. Epub 2006 Aug 15.
 52. Roca B. Pharmacogenomics of antiretrovirals. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2008 Jun;3(2):132-5. Review.
 53. Rodríguez-Nóvoa S, Barreiro P, Jiménez-Nacher I, Rendón A, Soriano V. Pharmacogenetics in HIV therapy. *AIDS Rev*. 2005 Apr-Jun;7(2):103-12. Review.
 54. Rodríguez-Nóvoa S, Barreiro P, Jiménez-Nacher I, Soriano V. Overview of the pharmacogenetics of HIV therapy. *Pharmacogenomics J*. 2006 Jul-Aug;6(4):234-45. Epub 2006 Feb 7. Review.
 55. Rodríguez-Novoa S, Barreiro P, Rendón A, et al. Influence of 516G>T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (9): 1358-61.
 56. Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, Cuenca L, González-Pardo G, Khoo S, Back D, Owen A. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 1;48(11):e108-16.
 57. Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V. Pharmacogenetics of tenofovir treatment. *Pharmacogenomics*. 2009 Oct;10(10):1675-85.
 58. Rodríguez-Nóvoa S, Soriano Vázquez V. [The pharmacogenetics of response to antiretroviral therapy.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 May;26 Suppl 6:10-7.
 59. Roses A. "Personalized medicine: elusive dream or imminent reality?": A commentary. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jun;81(6):801-5.
 60. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, Stancil B, Mosteller M, Brothers C, Wannamaker P, Hughes A, Sutherland-Phillips D, Mallal S, Shaefer M; Study of Hypersensitivity to Abacavir and

- Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 1;46(7):1111-8.
61. Saitoh A, Singh KK, Powell CA, Fenton T, Fletcher CV, Brundage R, Starr S, Spector SA. An MDR1-3435 variant is associated with higher plasma nelfinavir levels and more rapid virologic response in HIV-1 infected children. *AIDS*. 2005 Mar 4;19(4):371-80.
 62. Sánchez Hellín V, Gutiérrez Rodero F. [Toxicogenetics of antiretroviral treatment (II): neurotoxicity, hepatotoxicity, lactic acidosis, kidney damage, and other adverse effects of antiretroviral drugs.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 May;26 Suppl 6:24-33. Review.
 63. Schackman BR, Scott CA, Walensky RP, Losina E, Freedberg KA, Sax PE. The cost-effectiveness of HLA-B*5701 genetic screening to guide initial antiretroviral therapy for HIV. *AIDS*. 2008 Oct 1;22(15):2025-33.
 64. Solas C, Simon N, Drogoul MP, Quaranta S, Frixon-Marin V, Bourgarel-Rey V, Brunet C, Gastaut JA, Durand A, Lacarelle B, Poizot-Martin I. Minimal effect of MDR1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of indinavir in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Sep;64(3):353-62. Epub 2007 May 22.
 65. Stebbing J, Bower M. Comparative pharmacogenomics of antiretroviral and cytotoxic treatments. *Lancet Oncol*. 2006 Jan;7(1):61-8. Review.
 66. Strassburg CP, Lankisch TO, Manns MP, Ehmer U. Family 1 uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A): from Gilbert's syndrome to genetic organization and variability. *Arch Toxicol*. 2008 Jul;82(7):415-33. Epub 2008 May 20. Review.
 67. Tarr PE, Taffé P, Bleiber G, Furrer H, Rotger M, Martinez R, Hirschel B, Battegay M, Weber R, Vernazza P, Bernasconi E, Darioli R, Rickenbach M, Ledergerber B, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders. *J Infect Dis*. 2005 May 1;191(9):1419-26. Epub 2005 Mar 22.

68. Tarr PE, Telenti A. Toxicogenetics of antiretroviral therapy: genetic factors that contribute to metabolic complications. *Antivir Ther.* 2007;12(7):999-1013. Review.
69. Telenti A, Zanger UM. Pharmacogenetics of anti-HIV drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:227-56. Review.
70. Tozzi V, Libertone R, Liuzzi G. HIV pharmacogenetics in clinical practice: recent achievements and future challenges. *Curr HIV Res.* 2008 Nov;6(6):544-54. Review.
71. Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 319 (4):1322-6.
72. Vidal Marsal F. [Pharmacogenetics of antiretroviral therapy 2008: toward personalized treatment?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 May;26 Suppl 6:1-3.
73. Waters L, Nelson M. Why do patients fail HIV therapy? *Int J Clin Pract.* 2007 Jun;61(6):983-90. Review.
74. Yamanaka H, Gatanaga H, Kosalaraksa P, Matsuoka-Aizawa S, Takahashi T, Kimura S, Oka S. Novel mutation of human DNA polymerase gamma associated with mitochondrial toxicity induced by anti-HIV treatment. *J Infect Dis.* 2007 May 15;195(10):1419-25. Epub 2007 Apr 4.
75. Zucman D, Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 May 1;45(1):1-3.