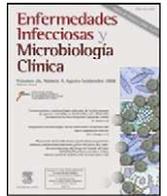


# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Infección por el VIH en el adulto

## Manejo de la toxicidad por fármacos antirretrovirales<sup>☆</sup>

Pere Domingo<sup>a,\*</sup> y Fernando Lozano<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 23 de noviembre de 2010

Aceptado el 1 de diciembre de 2010

On-line el 15 febrero 2011

#### Palabras clave:

Tratamiento antirretroviral

Toxicidad precoz

Toxicidad crónica

Toxicogenética

Adherencia

### R E S U M E N

Desde el inicio de la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), existe la evidencia de que el factor más importante que ha limitado la indudable eficacia del TARGA ha sido la toxicidad secundaria al tratamiento. Dicha toxicidad puede adoptar dos perfiles temporales: la toxicidad precoz, a corto plazo o tolerabilidad, y la toxicidad a largo plazo o toxicidad crónica. Ambos tipos de toxicidades son importantes no sólo por la carga adicional de comorbilidad que suponen, sino también por el hecho de que frecuentemente el paciente establece la relación entre la toma de medicamentos y la aparición de síntomas o signos de toxicidad. Este hecho puede suponer, en muchos casos, un menoscabo de la adherencia del paciente al TARGA y precipitar un fracaso virológico. En el caso de la toxicidad crónica, su aparición se verá favorecida por la exposición continuada a los fármacos de forma indefinida.

Las actuaciones a realizar frente a la aparición de toxicidad por antirretrovirales pueden resumirse en dos; por un lado, la retirada del fármaco implicado en la aparición de la toxicidad y su sustitución por un congénere que no la presente y, por otro, la implementación de intervenciones farmacológicas o no dirigidas a la corrección de los trastornos secundarios a dicha toxicidad. Debe tenerse en cuenta que si dicha intervención es farmacológica, los fármacos utilizados para dicho fin pueden interactuar con los antirretrovirales y, a resultas de ello, causar toxicidad adicional.

En los últimos años se han incorporado nuevos fármacos e incluso nuevas familias al arsenal antirretroviral, cuya toxicidad tanto a corto como a largo plazo es mucho menor que la de los antirretrovirales de primera generación. Es en desarrollo de nuevos fármacos con perfiles más benignos de toxicidad, así como en el conocimiento de los determinantes genéticos de la toxicidad farmacológica (toxicogenética), donde residen las mayores esperanzas para minimizar la toxicidad secundaria al TARGA. En este sentido la farmacogenética debe constituir una ayuda inestimable hacia el objetivo de personalizar el TARGA más eficaz y menos tóxico para cada uno de nuestros pacientes.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Management of antiretroviral drug toxicity

#### A B S T R A C T

Highly active antiretroviral therapy (HAART)-associated toxicity has been the most important limiting factor of the doubtless efficacy of this treatment. HAART-associated toxicity can have two kinds of temporal profiles; early toxicity, also known as tolerability, and long-term or chronic toxicity. Both types of toxicity are of foremost importance, not only because they represent an added co-morbidity, but also because the patient often associates the starting of HAART with toxic effects. This fact has often been linked to a decrease in patient adherence to the treatment, which may eventually lead to virological failure. The appearance of long-term toxic effects is usually due to continuous, even indefinite, exposure to antiretroviral drugs.

When antiretroviral drug toxicity develops, the caregiver usually has two choices; to decrease and/or reverse such toxicity. On the one hand, withdrawal of the offending agent and its substitution for another agent with a different toxicity profile, and on the other, pharmacological or non-pharmacological interventions directed at correcting the toxicity-associated problems. However, it should be kept in mind that pharmacological interventions always have the possibility of giving rise to interactions with antiretroviral drugs, eventually leading to new toxic effects.

#### Keywords:

Antiretroviral therapy

Early toxicity

Long-term toxicity

Toxicogenetics

Adherence

<sup>☆</sup> Nota: sección acreditada por el SEAFORMEC. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formación>.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [pdomingo@santpau.cat](mailto:pdomingo@santpau.cat), [pere.domingo@uab.cat](mailto:pere.domingo@uab.cat) (P. Domingo).

Fortunately, in the last few years, new drugs and drug families have been added to the antiretroviral armamentarium. Most of these drugs have more benign toxicity profiles than first-generation antiretroviral drugs. No doubt our best hope to decrease HAART-associated toxicity relies upon treatment with these new drugs, together with the knowledge of the genetic determinants of antiretroviral drug-associated toxicity (toxicogenetics). Hopefully, toxicogenetics will be of paramount importance in the future to design new antiretroviral regimens best fitted to a given patient, in order to personalize HAART with the objective of building up more effective and less toxic regimens.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) hace más de 14 años supuso un cambio radical en la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). No obstante, poco tiempo después de la introducción del TARGA, fue ya evidente que el factor limitante más importante de su indudable eficacia era la toxicidad inherente a los fármacos antirretrovirales<sup>1</sup>. Además, los efectos adversos y la toxicidad de dichos compuestos se hallan potenciados por la ineludible necesidad de administrarlos de forma indefinida, dada la imposibilidad de erradicar la infección por el VIH-1 con el TARGA, con lo que, en el caso de muchas toxicidades, los efectos nocivos de los fármacos antirretrovirales se acumulan en el tiempo.

La actitud ante la toxicidad inducida por fármacos de cualquier clase o familia puede resumirse en dos tipos de actuaciones que constituyen la base del manejo de la toxicidad farmacológica. Por un lado, la interrupción de la exposición del paciente a un determinado o determinados compuestos a los que se atribuyen el o los efectos adversos. Este tipo de actuación suele ser más necesaria cuando se trata de toxicidades que aparecen precozmente tras la exposición al fármaco y, especialmente, en el caso de reacciones adversas graves o que ponen en peligro la vida del paciente. Por otro lado, existen efectos adversos en que puede no ser preciso interrumpir la exposición al fármaco y que pueden corregirse de forma parcial o total mediante intervención farmacológica o de otras clases. Este tipo de toxicidad suele corresponderse con la toxicidad crónica o a largo plazo y no suele suponer una amenaza para la vida del paciente al menos de forma inmediata.

El perfil temporal de la toxicidad por fármacos permite, pues, clasificarla en dos tipos: toxicidad de aparición precoz, que también ha venido a denominarse tolerabilidad, y toxicidad crónica o a largo plazo. Los fármacos antirretrovirales presentan con diferentes frecuencias y gravedad ambos tipos de toxicidad y de este modo las consideraremos en esta revisión sobre su manejo y tratamiento.

## Toxicidad precoz por fármacos antirretrovirales

### *Alteraciones cutáneas*

En general, las reacciones cutáneas producidas por los antirretrovirales (ARV) son de aparición temprana, aunque algunas, como los efectos retinoides y las alteraciones pigmentarias, pueden presentarse más tardíamente. En cuanto a su espectro, abarcan desde formas absolutamente inocuas hasta otras muy graves que comprometen la vida del paciente.

Las erupciones exantemáticas morbiliformes y maculopapulosas son las reacciones cutáneas más comunes, que llegan a afectar al 8-12% de los pacientes que reciben TAR<sup>2</sup>. Aunque todos los ARV pueden ocasionarlas, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) y abacavir (ABC) son los que lo hacen con mayor frecuencia (tabla 1). Suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento y acompañarse de prurito. Se resuelven varios días después de la retirada del ARV responsable (formalmente indicada si el exantema es de grado 2b-4) y su

tratamiento de elección lo constituyen los antihistamínicos, aunque cuando son intensas, se recomienda el uso de corticoides. La erupción debida a nevirapina (NVP), más frecuente en el sexo femenino, en mujeres con cifras de linfocitos CD4<sup>+</sup> superiores a 250 células/ $\mu$ l y en varones con más de 400 células/ $\mu$ l, puede prevenirse subiendo progresivamente la dosis durante las primeras semanas de tratamiento<sup>3</sup>. Se ha descrito un 40-50% de reactividad cruzada entre la erupción cutánea de NVP y la de efavirenz (EFV), pero no entre las de ambos y la de etravirina (ETR). Por ello, si el exantema es intenso o grave, no es aconsejable la introducción de EFV tras una erupción de NVP o viceversa.

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica rara vez son producidos por ARV; no obstante, NVP es el que con mayor frecuencia (0,5-1%) puede ocasionarlos (tabla 1)<sup>4</sup>. Es importante saber que ambas reacciones pueden iniciarse como una erupción morbiliforme que evoluciona a pápulas, ampollas confluentes y despegamiento epidérmico. En lo que respecta a su manejo terapéutico, es vital realizar una inmediata retirada del agente causal, que debe ir acompañada del mantenimiento del estado hidroelectrolítico y nutricional, así como de la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas secundarias.

Los efectos retinoides (queilitis, xerosis, eccema esteatótico, alopecia, paroniquia, onicodistrofia, etc.), denominados así por remedar las lesiones cutáneas y ungueales inducidas por los retinoides orales, son mayoritariamente causados por indinavir (IDV) y remiten tras la retirada de este. La hiperpigmentación cutánea es una anomalía meramente estética que suele revertir lentamente cuando se retira el ARV responsable, por regla general emtricitabina (FTC) o zidovudina (ZDV). Este último inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos (ITIAN) produce también una hiperpigmentación ungueal típica en forma de banda (melanoni-quia longitudinal).

### *Reacciones de hipersensibilidad*

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad (RHS) a múltiples ARV (tabla 1), pero es abacavir (ABC) el que más frecuentemente las produce (alrededor del 5%)<sup>5</sup>. La RHS por ABC aparece durante las primeras 6 semanas de tratamiento en el 90% de los casos (media, 11 días) y se caracteriza por la asociación de un exantema morbiliforme o maculopapular, generalmente leve o moderado, con fiebre, artromialgias, síntomas gastrointestinales, respiratorios y constitucionales, a los cuales pueden añadirse también hipotensión, alteraciones de múltiples órganos (linfadenopatías, mucositis, hepatitis, nefritis intersticial, neumonitis, miocarditis, etc.) y alteraciones hematológicas, entre las que destaca la eosinofilia<sup>5,6</sup>. No obstante, el exantema puede no aparecer hasta en una tercera parte de los casos<sup>5</sup>. Puesto que su diagnóstico es clínico, la mejor ayuda para realizarlo es mantener un alto índice de sospecha. El cuadro clínico se resuelve tras suspender la administración de ABC, pero si este se mantiene o se reintroduce, puede progresar rápidamente y conllevar un fracaso multiorgánico y la muerte<sup>5-7</sup>. Por ello, ante la sospecha de una RHS por ABC debe retirarse este fármaco de forma inmediata y definitiva. Se debe informar al paciente de que el reinicio del tratamiento con ABC

**Tabla 1**  
Efectos adversos cutáneo-mucosos y ungueales asociados con los antirretrovirales

Tipo de lesión	Fármacos causantes	
	Más frecuentes	Infrecuentes o anecdóticos
Exantema	NVP, ETR, TPV, FTC	EFV, ABC, 3TC, TDF, ATV, DRV, FPV, IDV, NFV, RAL, MVC, ENF
Síndrome Stevens-Johnson o NET	NVP (1%)	ABC, EFV, ETR, DRV, FPV, FPV, ddi
R. hipersensibilidad	ABC (5-8%)	NVP, EFV, ETR, FPV, IDV, NFV, RTV, FPV, ZDV, ddi, 3TC, ENF
Efectos retinoides	IDV (30%)	
Hiperpigmentación cutánea	FTC	ZDV, IDV
Melanoniquia	ZDV	IDV
Hipertricosis		ZDV, FTC
Vasculitis leucocitoclástica		IDV, EFV, ddi, ZDV
Papuloeritrodermia		ddi

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; ddi: didanosina; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; ENF: enfuvirtide; ETR: etravirina; FPV: fosamprenavir; FTC: emtricitabina; IDV: indinavir; MVC: maraviroc; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; TPV: tipranavir; ZDV: zidovudina.

**Tabla 2**  
Prevalencia de los efectos adversos gastrointestinales producidos por los inhibidores de la proteasa potenciados más utilizados en la actualidad

Fármaco	Náuseas (%)	Vómitos (%)	Diarrea (%)
LPV/r	4-8	3-5	5-19
FPV/r	3-7	2-6	8-18
ATV/r	3-4	0	2-4
DRV/r	2-4	0-2	4

ATV/r: atazanavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; FPV/r: fosamprenavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir.

podría causarle una rápida recurrencia de los síntomas, más grave que la presentación inicial, e incluso la muerte.

Se ha demostrado la existencia de una estrecha asociación entre la presencia del haplotipo HLA-B\*5701 y el desarrollo de RHS a ABC. La ausencia de HLA-B\*5701 tiene un valor predictivo negativo del 100% respecto a la aparición de aquella<sup>7</sup>, por lo que se recomienda su investigación en todo paciente infectado por el VIH-1 que vaya a comenzar tratamiento con ABC. Por la misma razón, el uso de este ITIAN está contraindicado en los portadores del alelo HLA-B\*5701.

### Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos y diarrea son los efectos adversos agudos más frecuentes y los que más a menudo motivan la sustitución de los ARV<sup>8</sup>, entre los que destacan los inhibidores de la proteasa (IP) como sus causantes. Los IP actuales, potenciados con pequeñas dosis de ritonavir (lopinavir [LPV/r], fosamprenavir [FPV/r], atazanavir [ATV/r] y darunavir [DRV/r]), producen menos trastornos gastrointestinales que los IP más antiguos (ritonavir [RTV] a dosis plenas, IDV y nelfinavir [NFV]), si bien su frecuencia varía sustancialmente de unos IP/r a otros, que es bastante mayor para LPV/r y FPV/r que para ATV/r y DRV/r (tabla 2). Saquinavir (SQV/r), otro de los IP más antiguos, tiene un perfil de toxicidad gastrointestinal intermedio. Los datos de tipranavir (TPV/r), un IP actualmente muy poco utilizado, son muy escasos, pero posiblemente sus efectos gastrointestinales sean parecidos a los de los IP/r peor tolerados.

Los ITIAN inducen relativamente pocos trastornos gastrointestinales, los cuales, no obstante, son más frecuentes con ZDV y ddi que con ABC y tenofovir (TDF)<sup>2</sup>. Los ITINN ocasionan aún menos efectos adversos de este tipo y los ARV de las nuevas familias, como los inhibidores de la integrasa, los antagonistas de CCR5 y los inhibidores de la fusión, tienen una excelente tolerabilidad gastrointestinal<sup>2</sup>. El tratamiento de estos trastornos incluye la sustitución del agente causal cuando son intensos o no desaparecen, además de antieméticos o antidiarreicos como loperamida. Asimismo, pueden servir de ayuda determinadas medidas dietéticas como, por ejemplo, aumentar la ingesta de alimentos ricos en fibras vegetales.

### Efectos adversos neuropsiquiátricos

No constituyen una toxicidad común a diversos ARV ni a los de una misma clase, sino que se asocian característicamente con EFV, fármaco que los produce en la mitad o más de los pacientes a los que se les administra<sup>9</sup>. Su espectro clínico es muy amplio, pero los más comunes son: trastornos del sueño (sueños anormales o vívidos, insomnio, somnolencia), mareos, dificultad de concentración, confusión, cefalea, irritabilidad y nerviosismo<sup>9</sup>. Con menos frecuencia EFV se asocia a depresión y más rara vez aún a ideas suicidas y a reacciones paranoides o maníacas. Estos efectos adversos suelen desaparecer durante las primeras 24 semanas de tratamiento, la mayoría de las veces entre la segunda y la cuarta semana<sup>9</sup>, pero en un 10-15% de los pacientes persisten durante periodos prolongados, especialmente los trastornos del sueño y el nerviosismo<sup>10,11</sup>. En estos casos persistentes, constituyen un motivo frecuente de interrupción del tratamiento. Entre los factores favorecedores de la toxicidad neuropsiquiátrica de EFV, cabe destacar la presencia del polimorfismo CYP2B6 T/T en la posición G516T, que se asocia con concentraciones plasmáticas más elevadas de EFV<sup>12</sup> y la existencia de enfermedades psiquiátricas previas. También ZDV puede ocasionar efectos adversos neuropsiquiátricos (sobre todo cefalea y confusión), pero en mucha menor cuantía que EFV, y aún más raramente lo hacen otros ARV.

Con el fin de prevenir los efectos adversos neuropsiquiátricos, especialmente los más intensos, se aconseja evitar la administración de EFV a pacientes con comorbilidades psiquiátricas (depresión, esquizofrenia, etc.). Se ha comunicado que la dosificación escalonada de EFV (200 mg/día durante los días 1-6, 400 mg/día durante los días 7-13 y 600 mg/día a partir del día 14) reduce significativamente la frecuencia inicial de mareos, trastornos de la concentración y alucinaciones, sin menoscabar su eficacia virológica<sup>13</sup>. Asimismo, para minimizar estos efectos se aconseja tomar EFV por la noche, antes de acostarse. Y en cuanto a la farmacoterapia, los mareos pueden contrarrestarse con antihistamínicos del tipo meclizina o dimenhidrinato; para ayudar a conciliar el sueño puede utilizarse zolpidem, lorazepam o difenhidramina (un antihistamínico con efecto sedante); y para evitar la interrupción precoz del sueño: trazodona. Cuando los síntomas son intensos o persistentes conviene sustituir EFV por otro fármaco de la misma o distinta familia.

### Hepatotoxicidad

La toxicidad hepática por ARV constituye otro de los efectos adversos agudos más frecuentes del TAR (5-10%) y uno de los motivos más importantes para la suspensión de este<sup>14</sup>. Su espectro clínico es muy variado y abarca desde elevaciones de las enzimas hepáticas (EEH) asintomáticas y transitorias hasta, mucho más raramente, la hepatitis aguda fulminante. Asimismo, su patogenia

puede estar mediada por mecanismos muy diversos: toxicidad directa, reacción inmunoalérgica, daño mitocondrial, reconstitución inmune, esteatohepatitis, etc.<sup>14</sup>. La coinfección por los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC), el genotipo 3 de este último y una ingesta elevada de alcohol favorecen el desarrollo de toxicidad hepática por los ARV<sup>14</sup>.

Diversos ARV de las distintas familias se han asociado con hepatotoxicidad<sup>14</sup>. Entre los ITINN, NVP presenta un mayor riesgo de inducir reacciones inmunoalérgicas con afección hepática potencialmente grave en pacientes que previamente no han realizado TAR y tienen más de 250 células CD4/ $\mu$ l si son mujeres y más de 400 células CD4/ $\mu$ l en los varones. A más largo plazo, y probablemente por toxicidad directa, los ITINN pueden producir también EEH, en particular en los pacientes coinfectados con VHC o VHB<sup>15</sup>. Sin embargo, no suele ocurrir toxicidad hepática cruzada entre NVP y EFV<sup>15</sup>, y menos aún entre ellos y ETR. Los IP potenciados actuales son mucho menos hepatotóxicos que RTV a dosis plenas, IDV y NFV, cuyo uso en los países desarrollados puede considerarse como anecdótico. Entre los ITIAN, estavudina (d4T), ZDV y didanosina (ddl), que pueden inducir daño mitocondrial, y ABC, que puede ocasionar una RHS con afectación hepática, son potencialmente más hepatotóxicos que TDF, 3TC y FTC. Las nuevas familias de ARV (inhibidores de la integrasa, antagonistas de CCR5, etc.) tienen un perfil de seguridad hepática muy favorable<sup>14</sup>.

Se ha descrito una nueva forma de hepatotoxicidad, la hipertensión portal no-cirrótica, que se asocia con el uso prolongado de ddl y se produce a consecuencia de la obliteración de las venas portales terminales<sup>16,17</sup>.

El tratamiento de la hepatotoxicidad depende de su mecanismo patogénico, de su repercusión clínica y de la gravedad del daño hepático<sup>18</sup>. Existe una indicación neta de suspender inmediatamente el TAR causante de la hepatotoxicidad cuando: a) se trata de una hepatitis sintomática y especialmente si presenta ictericia franca; b) se sospecha que sea una manifestación de una RHS (aparición precoz, coexistencia con lesiones cutáneas y síntomas sistémicos, etc.); c) cursa con una descompensación de una hepatopatía crónica previa (encefalopatía, ascitis, ictericia, etc.); d) ocurre en el contexto de una acidosis láctica por ITIAN (véase a continuación), y e) se presenta con una EEH de grado 4 (10 o más veces los valores normales de laboratorio o más de 3-5 veces las cifras existentes antes de iniciar el tratamiento)<sup>14,18</sup>. Además, si se trata de una RHS con manifestaciones cutáneo-mucosas y sistémicas graves está indicada la administración de corticoides<sup>14</sup>, y si existe una acidosis láctica grave secundaria a toxicidad mitocondrial, es conveniente administrar riboflavina, L-carnitina, coenzima Q y vitamina C (véase más adelante). En todos los casos, una vez se haya resuelto el cuadro clínico, puede reintroducirse una nueva combinación de ARV, evitando los que sean sospechosos de haberlo ocasionado y los que tengan un peor perfil de hepatotoxicidad<sup>14,18</sup>.

Por último, en ausencia de los criterios de gravedad anteriormente mencionados, y una vez eliminados otros potenciales agentes hepatotóxicos, como alcohol y otros fármacos, puede continuarse el tratamiento bajo una estrecha monitorización de las enzimas hepáticas<sup>14,18</sup>.

#### Hiperbilirrubinemia

Determinados IP, como IDV y especialmente atazanavir (ATV), ocasionan hiperbilirrubinemia. Se debe al incremento de la bilirrubina indirecta resultante de la inhibición de la enzima uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT) por los mencionados IP, y no a daño hepático. La hiperbilirrubinemia por ATV se asocia con el haplotipo UGT1A1\*28, variante genética causante del síndrome de Gilbert<sup>19</sup>. Con menor frecuencia (4-7%), los pacientes tratados con ATV desarrollan ictericia conjuntival y/o cutánea, que, aunque es una complicación puramente estética, puede ser interpretada como

**Tabla 3**

Efectos adversos de los antirretrovirales utilizados en la actualidad debidos a toxicidad mitocondrial

Manifestación clínica	Fármacos inductores
Mielotoxicidad (anemia, neutropenia)	ZDV
Miopatía	ZDV
Miocardiopatía	ZDV, d4T
Neuropatía periférica	ddl, d4T, ddC
Pancreatitis	ddl, d4T
Acidosis láctica y esteatosis hepática	d4T, ZDV, ddl
Lipoatrofia	d4T, ZDV

d4T: estavudina; ddC: zalcitabina; ddl: didanosina; ZDV: zidovudina.

hepatotoxicidad y causar problemas psicológicos a los pacientes. El manejo de este efecto adverso consiste en la retirada del fármaco causante cuando sea necesario por motivos de intensidad o persistencia de la ictericia.

#### Toxicidad mitocondrial

Los análogos de la timidina y didenucleósidos (d4T, ZDV, ddl y ddC) inhiben la enzima ADN- $\gamma$ -polimerasa humana, que conlleva menor síntesis de ADN mitocondrial, disfunción oxidativa de la cadena respiratoria mitocondrial y menor producción de energía, a resultados de todo lo cual aumenta la producción de lactato y se dañan diversos órganos y sistemas. En la tabla 3 se muestran las distintas anomalías que tiene en común este mecanismo patogénico. Todas ellas son hoy en día mucho menos frecuentes como consecuencia del desuso total o parcial de los ITIAN anteriormente mencionados.

El trastorno más grave de este grupo es la acidosis láctica (hiperlactatemia, acidosis metabólica tipo B y esteatosis hepática microvesicular), que tiene una mortalidad superior al 50%<sup>20</sup>. Antes de instaurarse la acidosis y los síntomas derivados de ella (hiperventilación, disnea, etc.) suele existir una hiperlactatemia sintomática caracterizada por concentraciones plasmáticas más bajas de lactato y un cuadro inespecífico de astenia, anorexia, náuseas y dolor abdominal, cuyo pronóstico es excelente. La determinación sistemática de lactato no es útil y sólo está indicada si existe un cuadro compatible. El diagnóstico implica un alto grado de sospecha y debe ser lo más precoz posible para evitar la acidosis láctica. El manejo clínico depende de la situación clínica del paciente, pero siempre empieza por la suspensión del ITIAN causante. Una vez normalizados los valores de lactato, debe reinstaurarse el TAR con un régimen libre de ITIAN, o con ITIAN que no suelen asociarse a toxicidad mitocondrial (ABC, 3TC, FTC, TDF), vigilando siempre la posible reaparición de manifestaciones clínicas o analíticas<sup>21</sup>. En los casos de acidosis láctica la administración de tiamina, riboflavina, L-carnitina, coenzima Q, vitaminas E y C, etc., se ha asociado a un mejor pronóstico, aunque no existen ensayos clínicos al respecto<sup>20,21</sup>.

La neuropatía periférica de los didenucleósidos es muy similar a la que produce la propia infección por el VIH (polineuropatía axonal de predominio sensitivo) y su incidencia está directamente relacionada con la dosis del fármaco<sup>22</sup>. A las dosis actualmente utilizadas su frecuencia es del 10% para d4T y del 1-7% para ddl. El tratamiento se basa en la retirada del ITIAN causante (la mejoría suele ocurrir 3-6 semanas después, aunque no en todos los pacientes<sup>23</sup>) y el alivio del dolor. A este respecto se ha demostrado la eficacia de la lamotrigina a dosis de 200 mg/12 h<sup>24</sup> y de la L-acetil-carnitina<sup>25</sup>. En los casos de dolor intenso y refractario, puede recurrirse a los derivados morfínicos en parches cutáneos de liberación retardada.

#### Toxicidad a largo plazo de los fármacos antirretrovirales

Como previamente ya se ha comentado, una peculiaridad del TARGA es que precisa administrarse de forma indefinida,

probablemente durante toda la vida del paciente, hecho que facilita que la toxicidad inherente a los componentes de un determinado régimen antirretroviral pueda acumularse a lo largo de la exposición del paciente a estos. Las toxicidades secundarias al TARGA que pueden adoptar un perfil temporal más prolongado suponen una carga de comorbilidad importante que puede precisar intervenciones farmacológicas que en ocasiones, a través de interacciones con los antirretrovirales, pueden causar toxicidad adicional. Muchas de las toxicidades a largo plazo del TARGA adoptan un perfil similar al de los procesos fisiológicos o comorbilidades relacionados con el envejecimiento y, en el momento actual, se considera que dicha toxicidad contribuye a la senescencia prematura que presentan los pacientes con infección por el VIH-1.

*Anomalías metabólicas y RCV*

Este grupo de trastornos incluye dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, todos los cuales son más frecuentes con los IP de primera generación que con los IP potenciados actualmente utilizados y con los análogos de timidina que con los demás análogos de nucleósidos. Asimismo, todas estas anomalías son más comunes en los pacientes con redistribución de la grasa corporal.

Básicamente existen dos tipos de estrategias para el manejo de la dislipemia asociada a la infección por el VIH-1 y al TARGA, que no son en absoluto excluyentes; a saber, sustitución de los fármacos implicados en la génesis de la dislipemia y/o tratamiento hipolipemiente. La sustitución del IP por abacavir (ABC) se ha asociado, en estudios aleatorizados, a una disminución significativa de colesterol total (diferencia media de 24 mg/dl)<sup>26–28</sup> y también con descensos de triglicéridos<sup>10,11</sup> (tablas 4 y 5<sup>26–28,34–38,30,39,40</sup>). Cuando se ha medido el colesterol HDL, o bien no se han hallado diferencias significativas<sup>27</sup> o se ha objetivado un descenso tras 6 meses<sup>29</sup>. Existe coincidencia prácticamente total en los estudios de sustitución del IP por nevirapina (NVP), en la mejora de los valores de triglicéridos tras el cambio, mientras que los datos sobre colesterol son contradictorios, aunque cuando se ha medido el colesterol HDL, se observan incrementos significativos (tablas 4 y 5<sup>26–28,34–38,30,39,40,29–31</sup>). En los estudios de sustitución del IP por efavirenz (EFV) (tablas 4 y 5<sup>26–28,34–38,30,39,40</sup>), tras una mediana de seguimiento de 12 meses, se ha documentado únicamente un incremento del colesterol HDL con respecto al basal<sup>32</sup>. El colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos no varían significativamente tras la sustitución del IP por EFV. Existe un único estudio que ha comparado la estrategia de *switching* de un IP a un ITINN y el tratamiento clásico de las dislipemias con bezafibrato o pravastatina, demostrando la superioridad de la estrategia de intervención farmacológica con hipolipemiantes frente a la estrategia de *switching*<sup>33</sup>.

La implicación de los ITIAN, especialmente de los análogos de timidina, en la patogénesis de la dislipemia asociada a los regímenes TARGA, ha hecho que la estrategia de *switching* se aplicara también a los componentes ITIAN del TARGA<sup>41,42</sup>. El fármaco implicado más frecuentemente ha sido estavudina (d4T), y en diversos estudios, se ha demostrado que la sustitución de d4T por tenofovir o por ABC se acompaña de una rápida y significativa mejora de las cifras de triglicéridos y de colesterol<sup>41–43</sup>.

La sustitución del IP por NVP o EFV se ha asociado a mejora de la resistencia a la insulina tras 12 meses (tablas 4 y 5)<sup>36,44</sup>. En el subestudio metabólico del NEFA<sup>29</sup>, se observó un descenso de las concentraciones de insulina en las tres ramas de tratamiento. Otro estudio efectuado en nuestro país no mostró mejora de la resistencia a la insulina después de un año del cambio del IP por EFV<sup>32</sup>.

El manejo terapéutico de las dislipemias asociadas a la infección por el VIH-1 y al TARGA se halla estratificado en varios escalones terapéuticos, siendo las medias de inicio comunes a las de

**Tabla 4** Estudios aleatorizados de sustitución de inhibidores de proteasa por abacavir, efavirenz o nevirapina

Ref	Fármaco	N.º cambio/ controles	Duración (meses)	F. virológico (%). Cambio/control	LD basal (%)	Cambio LD	Colesterol total		Descenso medio, mg/dl		TG
							cHDL	cLDL	cHDL	cLDL	
28	TZV	106/103	12	22/22	45	—	29	—	—	9	Mejora de adherencia
27	TZV	84/79	19	14/3 (p=0,01)	—	Sin cambio ICC	35	0	—	43	
26	ABC	105/106	12	12/23 (p=0,03)	—	—	19	—	—	NS	Mejora de adherencia
34	EFV	226/120	12	7/15 (p=0,02)	—	—	No	Aumento	No	Aumento ambos grupos	
35	EFV	69/65	12	4/10	—	—	No	No	No	No	
36	EFV	46/47	12	17/33	100	—	Cambio NS	Aumento 6	NS	NS	
37	d4T/d4I/NVP	52/54	12	26/28	100	Descenso grasa truncos y abdominal	21	—	—	53	Mejora calidad de vida
38	NVP	104/34	6	4/18	70	Mejoría 50% abdominal	Descenso ambos grupos	—	—	Descenso ambos grupos	

ABC: abacavir; cHDL: colesterol de alta densidad; cLDL: colesterol de baja densidad; d4I: didanosina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; LD: lipodistrofia; NVP: nevirapina; TG: triglicéridos; TZV: trizivir.

**Tabla 5**  
Estudios aleatorizados de sustitución de inhibidores de proteasa por más de un fármaco

Ref.	Fármacos	N.º cam-bio/control	Duración (meses)	F. virológico (%) Cambio/control	LD basal (%)	Cambio LD	Descenso medio, col. total (mg/dl)	Descenso medio, cHDL (mg/dl)	Descenso medio, cLDL (mg/dl)	Descenso medio, TC (mg/dl)	Mejor calidad de vida
30	NVP/EFV/IP	26/25/26	12	4/8/8	76	No	NVP: 23; EFV: no	—	Descenso	NVP: 45; EFV: no	—
39	ABC/NVP/ADV/HU vs. IP	49/32	12	14/10	100	SAT: descenso; VAT: sin cambio	50	Sin cambio	—	195	—
40	ABC/EFV/NVP	149/156/155	12	ABC: 24; EFV: 28; NVP: 23	—	—	> 240 mg/dl; NVP: 24%; EFV: 22%; ABC: 9%	—	—	—	—

ABC: abacavir; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; col: colesterol; EFV: efavirenz; HU: hidroxiurea; IP: inhibidor de proteasa; NVP: nevirapina; TC: triglicéridos.

los sujetos sin infección por el VIH-1, e incluyen medidas dietéticas y ejercicio físico, conjuntamente con las modificaciones de los regímenes de TARGA previamente comentadas. Sin embargo, en la mayoría de los casos serán precisas medidas terapéuticas adicionales en forma de intervención con fármacos hipolipemiantes. Las posibles interacciones de los ITIAN con los fármacos utilizados en el tratamiento de las complicaciones metabólicas son muy improbables (tabla 6). Los efectos de los antirretrovirales en el metabolismo de los agentes hipolipemiantes se halla esquematizado en la tabla 6<sup>45</sup>. No existen evidencias disponibles, hasta el momento actual, sobre las interacciones entre agentes antidiabéticos y antirretrovirales incluyendo los inhibidores de la integrasa y los antagonistas CCR5. La mayoría de las sulfonilureas de primera y segunda generación son metabolizadas a través del CYP2C9, el cual es inducido por algunos IP (ritonavir y nelfinavir), con lo que existe base teórica para ajustes de dosis en caso de uso simultáneo de ambos fármacos<sup>45</sup>. Las posibles interacciones entre biguanidas, tiazolidinedionas y TARGA se describen en el siguiente apartado.

Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales son los que determinan principalmente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en los pacientes infectados por el VIH-1. En estos, no obstante, la infección por el VIH-1 no controlada y ciertos regímenes de TARGA incrementan también dicho riesgo, aunque es muy probable que la contribución de estos últimos sea menor que la de los otros factores anteriormente mencionados. El efecto en el riesgo cardiovascular de los IP como familia está mediado, al menos en parte, por la dislipemia asociada con el uso de estos fármacos. Un análisis de la cohorte D:A:D ha revelado que determinados IP (IDV, LPV/r) están relacionados con un mayor riesgo de infarto de miocardio, que no puede justificarse exclusivamente por dicha anomalía metabólica<sup>46</sup>. Este mismo estudio ha mostrado también que el uso reciente (últimos 6 meses) de ABC o ddI se asocia con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, especialmente en los pacientes que tienen un riesgo cardiovascular más elevado<sup>46</sup>. No obstante, la relación entre ABC e infarto de miocardio es un motivo de controversia, pues aunque ha sido constatada también en el estudio SMART y en sendos estudios de casos y controles<sup>47</sup>, otros estudios de cohortes y numerosos ensayos clínicos señalan que dicha relación es inexistente ni se ha demostrado un mecanismo biológico plausible para esta<sup>48</sup>. Todos estos estudios tienen numerosos sesgos que no es posible controlar de forma adecuada y que ponen en duda la contribución causal de los mencionados ITIAN en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

El manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH-1 es similar al de la población general y deben incluir: modificación de los hábitos higiénico-dietéticos con control del peso del sujeto, abstinencia de tabaco (dado que es mayor contribuidor neto al riesgo cardiovascular), control adecuado de la dislipemia según las directrices establecidas por el NCEP, de la homeostasis de la glucosa, de la presión arterial y otros factores de riesgo (hipertrigliceridemia, hiperuricemia, etc.)<sup>49</sup>. En el caso de los pacientes con infección por el VIH-1, la propia infección sin tratamiento se considera un factor de riesgo cardiovascular con una importancia similar a la de la diabetes mellitus, por lo que muchas guías de TAR consideran que debe ofrecerse tratamiento para la infección por el VIH-1 si el paciente tiene un elevado RCV (> 20% a los 10 años) aunque no cumpla los criterios especificados de cifras de linfocitos CD4<sup>50</sup>.

#### Anomalías de la distribución de la grasa corporal

El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acúmulo de grasa perivisceral y/o en abdomen, mamas (mujeres) y cuello (lipoacumulación)<sup>51</sup>. Como en las alteraciones metabólicas, las dos estrategias utilizadas son el cambio de fármacos

**Tabla 6**  
Efectos descritos y potenciales de los antirretrovirales en el metabolismo de los agentes hipolipemiantes

Hipolipemiente	Ritonavir	Nelfinavir	Otros IP	Nevirapina	Efavirenz
<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</i>					
Simvastatina	Inhibición, Δ ABC, contraindicada	Inhibición, Δ ABC, contraindicada	Inhibición, Δ ABC, contraindicada	Probable ausencia de efecto	Desconocido
Lovastatina	Inhibición, Δ ABC, contraindicada	Inhibición, Δ ABC, contraindicada	Inhibición, Δ ABC, contraindicada	Probable ausencia de efecto	Desconocido
Atorvastatina	Inhibición, Δ ABC, usar con precaución	Inhibición, Δ ABC, usar con precaución	Inhibición, Δ ABC, usar con precaución	Probable ausencia de efecto	Probable ausencia de efecto
Fluvastatina	Posible inducción	Posible inducción	Posible inducción	Probable ausencia de efecto	Probable ausencia de efecto
Pravastatina	Inducción	Desconocido	Probable ausencia de efecto	Probable ausencia de efecto	Probable ausencia de efecto
<i>Fibratos</i>					
Gemfibrozilo	Posible inducción	Posible inducción	Probable ausencia de efecto	Probable ausencia de efecto	Probable ausencia de efecto
Fenofibrato	Posible inducción	Posible inducción	Probable ausencia de efecto	Probable ausencia de efecto	Probable ausencia de efecto

ABC: área bajo la curva; IP: inhibidor de proteasa; Δ: incremento.

implicados (los ITIAN timidínicos en este caso) y/o la intervención farmacológica, mientras que constituye una peculiaridad de dichos síndromes la cirugía plástica o reparadora mediante relleno facial para corrección de la lipoatrofia y la liposucción para la eliminación de lipoacúmulos<sup>52</sup>. No obstante, la evaluación de los cambios en la distribución de la grasa corporal en pacientes sometidos a regímenes TARGA resulta en extremo difícil por la falta de una definición del síndrome, por la escasa uniformidad de los estudios y por la falta de medidas objetivas en la mayoría de los estudios.

Ni la metformina ni rosiglitazona han demostrado efecto beneficioso alguno en la lipoatrofia en ensayos clínicos aleatorizados<sup>52</sup>. Existe un único ensayo clínico aleatorizado con pioglitazona que ha demostrado que su uso se asocia con incremento de la grasa periférica<sup>53</sup>. Las posibles interacciones de estos fármacos con los antirretrovirales se exponen en la tabla 7. La uridina, que parecía un agente potencialmente útil, no ha podido demostrar, en un ensayo clínico aleatorizado, beneficio alguno en cuanto a reversión de la lipoatrofia<sup>54</sup>. En resumen, no existe ninguna intervención farmacológica satisfactoria y la única que proporciona una satisfacción estética inmediata es la cirugía reparadora. Por lo tanto, la mejor opción consiste en evitar la aparición de lipoatrofia, cuya incidencia ha disminuido de forma notable con la práctica eliminación del uso de análogos de la timidina en el TAR.

### Nefrotoxicidad

TDF puede inducir toxicidad renal en una pequeña proporción de pacientes. Su incidencia en estudios de cohorte<sup>55</sup> es mayor que la observada en ensayos clínicos, en los que solamente se ha

encontrado una reducción discreta (aproximadamente del 10%) y no progresiva del filtrado glomerular<sup>55</sup>. Esta complicación consiste en una disfunción tubular y se manifiesta como un síndrome de Fanconi acompañado de una disminución del filtrado glomerular<sup>55</sup>. Es más frecuente cuando coincide con otros factores de riesgo (insuficiencia renal previa o concomitante, diabetes, hipertensión arterial, fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal y cifras bajas de CD4)<sup>55</sup>. La nefrotoxicidad por TDF suele revertir al retirar el fármaco, aunque dicha reversión puede no ser completa y precisar un largo intervalo de tiempo<sup>56</sup>. IDV y, con mucha menor frecuencia, ATV producen nefrolitiasis por depósito tubular de cristales. No existen intervenciones para corregir la toxicidad renal por FAR más allá de la retirada del fármaco ofensor y su sustitución por otro agente sin capacidad nefrotóxica, el control de los factores que afectan a la función renal (HTA, homeostasis de la glucosa, otros fármacos y especialmente AINE, etc.), mantener un estado adecuado de hidratación y, en casos graves, medidas de sustitución de la función renal. Como en todas las toxicidades, la evaluación de la función renal antes del inicio del TAR resulta mandatoria para evitar toxicidades futuras<sup>55</sup>.

### Osteopenia/osteoporosis

Diversos grupos de investigadores han documentado la asociación entre osteopenia y osteoporosis e infección por el VIH-1, fenómeno que puede incrementarse en el futuro conforme aumente la edad de los pacientes infectados y su exposición acumulada a antirretrovirales y al propio VIH-1<sup>57</sup>. El fármaco antirretroviral más frecuentemente implicado es TDF, tanto en

**Tabla 7**  
Efectos potenciales de los antirretrovirales en el metabolismo de los antidiabéticos

Antidiabético	Ritonavir	Nelfinavir	Otros IP	Nevirapina	Efavirenz
<i>Sulfonilureas</i>					
Tolbutamida	Posible inducción	Posible inhibición	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Glibenclamida	Posible inducción	Posible inhibición	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Glipizida	Posible inducción	Posible inhibición	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Glimepirida	Posible inducción	Posible inhibición	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
<i>Meglitinidas</i>					
Repaglinida	Probable inhibición	Probable inhibición	Probable inhibición	Probable inducción del metabolismo	Probable inducción del metabolismo
<i>Tiazolidinedionas</i>					
Rosiglitazona	Posible inhibición	Posible inhibición	Posible inhibición	Sin efecto	Sin efecto
Pioglitazona	Posible inducción del metabolismo IP	Posible inducción del metabolismo IP	Posible inducción del metabolismo IP		

IP: inhibidor de proteasa.

**Tabla 8**  
Efectos descritos y potenciales de los antirretrovirales en el metabolismo de los antihipertensivos

Antihipertensivo	Ritonavir	Nelfinavir	Otros IP	Nevirapina	Efavirenz
<i>Bloqueadores beta</i>					
Metoprolol	Inducción/inhibición	Probable ausencia de efecto	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Propranolol	Inducción/inhibición	Inducción media	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Timolol	Posible inhibición	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
<i>Antagonistas del receptor de la angiotensina</i>					
Losartán	Probable inducción con formación metabolito activo E-3174	Probable inducción con formación metabolito activo E-3174	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Antagonistas del calcio <sup>a</sup>	Posible inhibición	Posible inhibición	Posible inhibición	Posible inducción	Posible inducción

IP: inhibidor de proteasa.

<sup>a</sup> El uso concomitante de IP o ITINAN con antagonistas del calcio debe contraindicarse hasta que se haya establecido su seguridad.

ensayos clínicos como estudios observacionales<sup>58</sup>. Por lo tanto, el manejo de esta complicación incluye, en un primer escalón, la retirada de TDF y su sustitución por otro fármaco y, en un segundo paso, el tratamiento con fármacos específicos. Los fármacos más frecuentemente utilizados para el tratamiento de la osteopenia y osteoporosis son los bisfosfonatos. Ambos tienen una baja biodisponibilidad y son excretados sin cambio por vía renal, por lo que las interacciones con los antirretrovirales son poco probables<sup>45</sup>. Otras modalidades de tratamiento de la osteopenia/osteoporosis, incluyendo la vitamina D, la calcitonina, los suplementos de estrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, es también muy poco probable que presenten interacciones adversas con los antirretrovirales actuales, aunque no existen estudios disponibles sobre la posibilidad de dichas interacciones<sup>45</sup>.

#### Otros efectos adversos

La hipertensión arterial constituye uno de los elementos integrantes del denominado síndrome metabólico, cuya incidencia en la población con infección por el VIH-1 con TARGA es significativamente superior a la de la población general<sup>59</sup>. Por lo tanto, el envejecimiento de la población infectada y una mayor incidencia de síndrome metabólico hacen prever la necesidad de tratamiento adicional para dicho síndrome en un futuro inmediato y, en consecuencia, la posibilidad de nuevas interacciones farmacológicas. Los antihipertensivos de eliminación renal, que incluyen los diuréticos, metildopa, clonidina y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) probablemente no presentan interacciones significativas con los IP e ITINAN<sup>45</sup>. Por otro lado, muchos antihipertensivos se eliminan fundamentalmente por conjugación y, dado que RTV y NFV son inductores de las UDP-glucuroniltransferasas microsomales, existe potencialidad para interacción, dependiendo de qué enzimas de conjugación se utilicen en la eliminación de los antihipertensivos. Los tres grupos farmacológicos con mayor interés son aquellos en que las isoformas del citocromo P450 intervienen en su metabolismo y son los bloqueadores beta, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los antagonistas del calcio. Las principales interacciones potenciales de estas familias de fármacos se esquematizan en la tabla 8.

Aunque la hiperuricemia no es un criterio definitorio de síndrome metabólico, frecuentemente se asocia a dicha constelación de síntomas. El tratamiento de elección en la mayor parte de los casos de hiperuricemia es el alopurinol. La administración de alopurinol es segura en el contexto de la mayoría de los regímenes TARGA, pero si estos integran didanosina, puede establecerse una interacción potencialmente peligrosa, incrementando de forma consecutiva el riesgo del paciente de padecer toxicidad secundaria a didanosina, especialmente en forma de pancreatitis y neuropatía periférica<sup>60</sup>.

La disfunción sexual es un problema relativamente frecuente tanto en los varones como en las mujeres con infección por el VIH-1. Con respecto a los componentes de los regímenes TARGA con mayor responsabilidad en la aparición de disfunción sexual, esta clásicamente se ha asociado al tratamiento con inhibidores de proteasa, sobre todo IDV, y con EFV<sup>61</sup>. Adicionalmente, los hipolipemiantes también se han implicado como causa de disfunción sexual<sup>62</sup>. Desde hace unos años, se dispone de tratamiento efectivo de la disfunción eréctil, representado por sildenafil, tadalafil y vardenafil. Dichos fármacos se metabolizan a través del CYP450 3A4 y, en consecuencia, su inhibición por el uso concomitante de IP puede causar un incremento de sus concentraciones plasmáticas, lo cual puede exacerbar los efectos adversos de sildenafil en forma de cefalea, *flushing*, hipotensión y priapismo<sup>63</sup>. Por extrapolación, dichos datos se han extendido al resto de los IP y de fármacos utilizados en el tratamiento de la disfunción eréctil y, en la actualidad, en caso de coadministración de ambas clases de fármacos, se recomienda reducir la dosis inicial y, en todo caso, establecer una dosis máxima diaria<sup>64</sup>.

#### Determinantes genéticos de la toxicidad por antirretrovirales: papel de la toxicogenética

La aplicación de la farmacogenética y su capacidad para determinar la eficacia y/o la toxicidad de un determinado fármaco han adquirido en tiempos recientes un notable protagonismo. La traslación más efectiva de la toxicogenética a la práctica clínica ha sido la implementación del cribado del HLA-B\*5701 para evitar la reacción de hipersensibilidad a ABC<sup>7</sup>. No obstante, de forma menos exitosa, desde el punto de vista de su aplicación práctica, se han descrito múltiples polimorfismos de genes que codifican receptores, enzimas u otros elementos implicados en el metabolismo de los antirretrovirales, cuya actividad puede afectar a la concentración efectiva de un determinado fármaco y condicionar tanto su eficacia (por disminución de concentraciones) como su toxicidad (por aumento). Con respecto a esta última se han descrito polimorfismos en el gen que codifica CYP2B6 y que influye en las concentraciones plasmáticas de EFV y NVP, en el gen de UGT1A1 en la hiperbilirrubinemia asociada a IDV y ATV, en el del TNF $\alpha$ , polimerasa mitocondrial, interleucina-1 $\beta$ , y metaloproteasa 1 para la aparición de redistribución de la grasa corporal asociada a la infección por el VIH-1 y al TARGA<sup>65</sup>. Estos avances permiten suponer que el conocimiento presente y el por venir en este campo deberían idealmente permitir conocer, con antelación a la instauración del TAR, qué toxicidad es esperable en un sujeto determinado y con ello evitar el uso de fármacos antirretrovirales susceptibles de causar efectos adversos. Ello sin duda contribuirá a la mejor aceptación del TAR por parte del paciente y maximizará su adherencia, lo cual ha de redundar en un incremento de la tolerancia y eficacia.

## Bibliografía

1. D'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS*. 2000;14:499–507.
2. Hawkins T. Understanding and managing the adverse effects of antiretroviral therapy. *Antivir Res.* 2010;85:201–9.
3. Antón P, Soriano V, Jiménez-Nácher I, Rodríguez-Rosado R, Dona MC, Barreiro PM, et al. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses. *AIDS*. 1999;13:524–5.
4. Murphy R, Montaner J, Nevirapine. A review of its development, pharmacological profile and potential for clinical use. *Exp Opin Invest Drugs.* 1996;5:1183–99.
5. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther.* 2001;23:1603–14.
6. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1137–42.
7. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358:568–79.
8. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;34:407–14.
9. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med.* 2005;143:714–21.
10. Hawkins T, Geist C, Young B, Giblin A, Mercier RC, Thornton K, et al. Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor-treated patients. *HIV Clin Trials.* 2005;6:187–96.
11. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Negro E, Ferrer MJ, Sirena G, et al. Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:560–5.
12. Haas D, Ribaud H, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS.* 2004;18:2391–400.
13. Gutiérrez-Valencia A, Viciano P, Palacios R, Ruiz-Valderas R, Lozano F, Terrón A, et al. Stepped-dose versus full-dose efavirenz for HIV infection and neuropsychiatric adverse events. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:149–56.
14. Soriano V, Puoti M, García-Gascó P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS.* 2008;22:1–13.
15. Sulkowski M, Thomas D, Mehta S, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology.* 2002;35:182–9.
16. Maida I, Nuñez M, Rios MJ, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:177–82.
17. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: A Nested Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2009;49:626–35.
18. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus (HCV). 2007 updated recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS.* 2007;21:1073–89.
19. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis.* 2005;192:1381–6.
20. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró JM, Domingo P, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;34:838–46.
21. Pedrol E, Ribell M, Deig E, Villà MC, Miró O, Garrabou G, et al. Tratamiento de la hiperlactatemia sintomática y de la acidosis láctica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. *Med Clin (Barc).* 2005;125:201–4.
22. Dalakas MC. Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *Peripher Nerv Syst.* 2001;6:14–20.
23. Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, Hoke A, McArthur JC. HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS.* 2002;16:2105–17.
24. Simpson D, McArthur J, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003;60:1508–14.
25. Valcour V, Yeh TM, Bartt R, Clifford D, Gerschenson M, Evans SR, et al. Acetyl-L-carnitine and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated neuropathy in HIV infection. *HIV Med.* 2009;10:103–10.
26. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1-RNA. *AIDS.* 2001;15:1517–26.
27. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2002;185:1251–60.
28. Lapeuillade A, Clumeck N, Mallolas J, et al. Comparison of metabolic abnormalities and clinical lipodystrophy 48 weeks after switching from HAART to Trizivir versus continued HAART: the Trizal study. *HIV Clin Trials.* 2003;4:37–43.
29. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS.* 2005;19:917–25.
30. Negro E, Ribalta J, Paredes R, et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS.* 2002;16:1383–9.
31. Tebas P, Yarasheski K, Henry K, et al. Evaluation of the virological and metabolic effects of switching protease inhibitor combination antiretroviral therapy to nevirapine-based therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:589–94.
32. Estrada V, De Villar N, Larrad MT, Lopez AG, Fernandez C, Serrano-Rios M. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2002;35:69–76.
33. Calza L, Manfredi R, Colanelli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS.* 2005;19:1051–8.
34. Rachlis A, Becker S, Gill J, et al. Successful substitution of protease inhibitors with SUSTIVA (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA levels: results of a prospective, randomized, multicenter, open label study (DMP 266-049) [abstract 475]. En: Programs and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology; 2000.
35. Katlama C, Staszewski S, Cluck N, et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: results of a prospective, randomized, multicenter, open label study (DMP 006-027) [abstract LbPeB7044]. En: Programs and abstracts of the 13th International Conference on AIDS (Durban, South Africa). Rome: International AIDS Society; 2000. p. 283.
36. Martinez E, Romeu J, Garcia-Viejo A, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy [abstract 668]. En: Programs and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Chicago). Alexandria, VA: Foundation for Retroviruses and Human Health; 2001.
37. Ruiz L, Negro E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:229–36.
38. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, De la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under longterm successful triple combination therapy. *AIDS.* 2000;14:807–12.
39. Carr A, Hudson J, Chuah J, Mallal S, Law M, Hoy J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label multicentre study. *AIDS.* 2001;15:1811–22.
40. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003;349:1036–46.
41. Domingo P, Labarga P, Palacios R, et al. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. *AIDS.* 2004;18:1745–8.
42. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004;292:191–201.
43. Moyle G, Sabin C, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS.* 2006;20:2043–50.
44. Moyle GJ, Baldwin C, Mandalia S, Comitiss S, Burn P, Gazzard B. Changes in metabolic parameters and body shape after replacement of protease inhibitor with efavirenz in virologically controlled HIV-1-positive persons: single arm observational cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;28:399–401.
45. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:1195–211.
46. D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet.* 2008;371:1417–26.
47. Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;22:F17–24.
48. Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M, Boccara F. Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7:127–33.
49. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–524.
50. Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS.* 2009;23:1841–9.
51. Giralt M, Domingo P, Villarroya F. Lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy for HIV infection: the adipocyte as a tar-

- get of antiretroviral-induced mitochondrial toxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26:88–93.
52. Gutierrez M, Mateo G, Domingo P. Strategies in the treatment of HIV-1-associated adipose redistribution syndromes. *Expert Opinion Pharmacother.* 2007;12:1871–84.
  53. Slama L, Lanoy E, Valantin MA, et al. Effect of pioglitazone on HIV-1-related lipodystrophy: a randomized double-blind placebo-controlled trial (ANRS 113). *Antivir Ther.* 2008;13:67–76.
  54. McComsey GA, Walker UA, Budhathoki CB, et al. Uridine supplementation in the treatment of HIV lipodystrophy: results of ACTG 5229. *AIDS.* 2010;24:2507–15.
  55. Domingo P, Knobel H, Guierrez F, Barril G, Fulladosa X. Valoración y manejo de la nefropatía en el paciente con infección por VIH-1: Una revisión práctica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:185–98.
  56. Wever K, Van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:78–81.
  57. Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2003;36:S101–105.
  58. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51:963–72.
  59. Worm SW, Friis-Møller N, Bruyand M, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in HIV-infected patients: impact of different definitions of the metabolic syndrome. *AIDS.* 2010;24:427–35.
  60. Liang D, Breaux K, Rodriguez-Barradas M, et al. Allopurinol increases didanosine (ddl) absorption in HIV-infected patients [abstract #A-498]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 December 16–19; Chicago, Illinois.
  61. Martinez E, Collazos J, Mayo J, Blanco MS. Sexual dysfunction with protease inhibitors. *Lancet.* 1999;353:810–1.
  62. Bruckert E, Giral P, Heshmati HM, et al. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *J Clin Pharm Ther.* 1996;21:89–94.
  63. Merry C, Barry MG, Ryan M, et al. Interaction of sildenafil and indinavir when co-administered to HIV-positive patients. *AIDS.* 1999;13:F101–107.
  64. Langtry HD, Markham A, Sildenafil. A review of its use in erectile dysfunction. *Drugs.* 1999;57:967–89.
  65. Vidal F, Gutierrez F, Gutierrez MM, et al. Pharmacogenetics of adverse effects due to antiretroviral treatments. *AIDS Rev.* 2010;12:15–30.