

Toxicogenética del tratamiento antirretroviral (y II): neurotoxicidad, hepatotoxicidad, acidosis láctica, daño renal y otros efectos adversos del tratamiento antirretroviral

Victoria Sánchez Hellín^a y Félix Gutiérrez Rodero^{a,b}

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Elche. Alicante. España.

^bDepartamento de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Alicante. España.

Diversos estudios farmacogenéticos han analizado la influencia de determinados polimorfismos genéticos en la toxicidad del tratamiento antirretroviral. En esta revisión se describen algunos de los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales en los que se ha documentado que puede existir una predisposición genética: la toxicidad neurológica en pacientes en tratamiento con efavirenz, por lo general asociada al polimorfismo 516G>T de la isoenzima hepática 2B6 del sistema del citocromo P450 (CYP2B6); las reacciones de hipersensibilidad a nevirapina asociadas con alelos específicos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), principalmente el alelo *HLA-DRB1*0101* que, en combinación con un recuento elevado de linfocitos CD4, se ha asociado a reacciones sistémicas y hepatitis en pacientes de raza caucásica, y el alelo *HLA-Cw8* asociado con las reacciones de hipersensibilidad en personas de la isla italiana de Cerdeña y de Japón; la hepatotoxicidad con nevirapina (NVP) asociada al polimorfismo C>T en la posición 3435T del gen *ABCB1* (MDR-1) que codifica la glucoproteína P (gp- P) (protector); la hiperbilirrubinemia en pacientes expuestos a atazanavir o indinavir portadores del polimorfismo *UGT1A1*28*; la neuropatía periférica con análogos de nucleósidos asociada al haplogrupo T del genoma mitocondrial (mayor riesgo) y al genotipo *HFE C282Y* del gen de la hemocromatosis (protector); la mutación en el codón 964 (R964C) del gen *POLG* que codifica la ADN polimerasa mitocondrial gamma descrita en un paciente tailandés con acidosis láctica; los haplotipos *ABCC2* asociados con la tubulopatía proximal inducida por tenofovir, y el riesgo de pancreatitis en las personas con mutaciones en los genes *CFTR* y *SPINK-1*.

Palabras clave: Farmacogenética. VIH. Sida. Tratamiento antirretroviral. Toxicidad. Efectos adversos.

Toxicogenetics of antiretroviral treatment (II): Neurotoxicity, hepatotoxicity, lactic acidosis, kidney damage, and other adverse effects of antiretroviral drugs

Several pharmacogenetics studies have analyzed the influence of specific genetic polymorphisms on the toxicity of antiretroviral treatment.

The present review describes some of the adverse effects of antiretroviral drugs in which a genetic predisposition may be involved: efavirenz-induced neurological toxicity, generally associated with the 516G>T polymorphism of liver enzyme cytochrome P450 2B6 (CYP2B6); hypersensitivity reactions to nevirapine, associated with specific alleles of major histocompatibility complex, mainly the *HLA-DRB1*0101* allele, which, in combination with a high CD4 lymphocyte count, has been associated with systemic reactions and hepatitis in Caucasians, and the *HLA-Cw8* allele, which is associated with hypersensitivity reactions in persons from the Italian island of Sardinia and from Japan; nevirapine-induced hepatotoxicity associated with the C>T polymorphism in position 3435T of the *ABCB1* (MDR-1) gene codifying for glycoprotein P (lower risk); hyperbilirubinemia in patients exposed to atazanavir or indinavir carrying the *UGT1A1*28* polymorphism; peripheral neuropathy with nucleoside analogues associated with haplogroup T of the mitochondrial genome (higher risk) and with the *HFE C282Y* genotype of the hemochromatosis gene (lower risk); the mutation in codon 964 (R964C) of the *POLG* gene that codifies the mitochondrial polymerase DNA gamma described in a Thai patient with lactic acidosis; the *ABCC2* gene haplotypes associated with tenofovir-induced proximal tubulopathy, and the risk of pancreatitis in persons with mutations in the *CFTR* and *SPINK-1* genes.

Key words: Pharmacogenetics. HIV. AIDS. Antiretroviral treatment. Toxicity. Adverse effects.

Introducción

La terapia antirretroviral combinada ha cambiado drásticamente la historia natural de la infección por el virus de

Correspondencia: Dr. F. Gutiérrez.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Elche.
Camí de l'Almazara, 11. 03203 Elche. Alicante. España.
Correo electrónico: gutierrez_fel@gva.es; gutierrezfel@gmail.com

la inmunodeficiencia humana (VIH). Con los fármacos antirretrovirales disponibles actualmente es posible conseguir una supresión viral prolongada en la mayoría de los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, como contrapartida, estos fármacos pueden producir numerosos efectos adversos y, en el momento actual, la toxicidad es precisamente una de las principales preocupaciones del tratamiento antirretroviral. La importancia de la toxicidad a largo plazo, en particular, es crítica, ya que el tratamiento ha de administrarse de forma continuada. De esta manera, evitar los efectos adversos de los medicamentos constituye una de las estrategias más importantes para mejorar los resultados clínicos de la terapia antirretroviral.

Es bien conocido que la toxicidad farmacológica se produce en unos pacientes y no en otros. Aunque las razones por las que algunos individuos son más susceptibles de sufrir efectos adversos todavía no se conocen bien, existen cada vez más evidencias de que los factores inmunogenéticos (HLA/genes de la respuesta inmunitaria) y farmacogenéticos (genes que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos, las proteínas transportadoras y los receptores) pueden ser importantes¹. La variabilidad genética entre individuos podría, así, desempeñar una función determinante en la predisposición a sufrir efectos adversos en algunos de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que existe una gran variabilidad interpaciente en las concentraciones plasmáticas e intracelulares de la mayoría de los fármacos antirretrovirales. Esta variabilidad, atribuida a la variación en los procesos farmacocinéticos que determinan la exposición sistémica al fármaco, contribuye a la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento y, como cabría esperar, constituye uno de los determinantes de la eficacia y, en algunos casos, de la toxicidad. Entre los factores implicados en la variabilidad farmacocinética de los antirretrovirales, uno de los que ha recibido mayor atención en los últimos años ha sido las diferencias en la expresión de los sistemas de transporte o el metabolismo de los fármacos en el organismo.

El hígado es el órgano principal para la biotransformación de las sustancias químicas, tanto exógenas como endógenas. El metabolismo de los fármacos se realiza en 2 fases: la fase I, que incluye reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis, y la fase II, en la que tienen lugar reacciones de conjugación con compuestos endógenos para dotar al fármaco de mayor polaridad y facilitar su excreción del organismo. El principal grupo de enzimas implicado en la fase I es el sistema del citocromo P450 (CYP450). Entre las enzimas implicadas en la fase II, una de las más importantes es la uridina difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), que también cataliza las reacciones de conjugación de la bilirrubina.

Además de las enzimas implicadas en la biotransformación de los fármacos, las células contienen diferentes proteínas transportadoras que exportan los fármacos desde el interior de las células al medio extracelular y otras que facilitan su entrada al interior de las células. La mayoría de las proteínas que bombean fármacos al medio extracelular pertenecen a la superfamilia ABC (*adenosine triphosphate-binding cassette*) y, entre ellas, la glucoproteína P (gp-P) es una de las más ubicuas y mejor estudiadas. Esta glucopro-

teína es el producto del gen *ABCB1*, también llamado *multi-drug resistance protein-1* [MDR-1], y transporta múltiples sustratos, entre los que se encuentran los inhibidores de la proteasa (IP)². Otros transportadores importantes para exportar fármacos fuera de las células son las proteínas asociadas con resistencia a múltiples fármacos (*multi-drug resistance associated proteins* [MRP]). La MRP1 (codificada por el gen *ABCC1*) y la MRP2 (codificada por el gen *ABCC2*) transportan una gran cantidad de aniones orgánicos, incluidos los IP². Las proteínas MRP4 y MRP5 están implicadas en el transporte de adefovir, tenofovir y diferentes inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) como zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y estavudina (d4T)^{3,4}. Finalmente, dentro de las proteínas que facilitan la entrada de los fármacos al interior de las células, están los transportadores de aniones orgánicos humanos (hOAT) y los de cationes (hOCT). Numerosos fármacos, entre ellos adefovir, tenofovir y diferentes ITIAN e IP son sustratos de estos transportadores⁵.

Variaciones en los genes que codifican las proteínas implicadas en el transporte o el metabolismo de los fármacos antirretrovirales pueden afectar a su actividad e influir de este modo en la eficacia y/o en la toxicidad de los fármacos. Del mismo modo, variaciones en los genes asociados con la respuesta inmunitaria pueden predisponer a determinados pacientes a sufrir reacciones de hipersensibilidad con determinados fármacos. La identificación de genotipos asociados con un mayor riesgo de acontecimientos adversos podría, potencialmente, mejorar la seguridad y la tolerancia de los fármacos. En estos últimos años se han descrito numerosos polimorfismos genéticos asociados con toxicidad del tratamiento antirretroviral, aunque no todos ellos han podido confirmarse. En este artículo se revisa la información disponible sobre la predisposición genética a la toxicidad neurológica en pacientes en tratamiento con efavirenz (EFV); las reacciones de hipersensibilidad y la hepatotoxicidad con nervalapina (NVP); la hiperbilirrubinemia en pacientes tratados con atazanavir o indinavir (IDV); la neuropatía periférica y la acidosis láctica asociadas con análogos de nucleósidos, la toxicidad renal en pacientes tratados con tenofovir, y las alteraciones pancreáticas.

Neurotoxicidad con efavirenz

Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN) que se metaboliza a nivel hepático mediante el complejo enzimático del CYP450, como ocurre con los IP y con el resto de los ITINAN. El tratamiento con EFV ocasiona efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (SNC) hasta en la mitad de los pacientes^{6,7}. 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, somnolencia y alteración en la capacidad de concentración⁶⁻⁸ que tienden a mejorar progresivamente en unas pocas semanas. Sin embargo, también se han descrito síndromes depresivos graves, psicosis, agresividad, y reacciones maníacas y paranoides⁷⁻¹¹.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que existe gran variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas de EFV y que los pacientes en los que se alcanzan concentraciones más elevadas del fármaco tienen

un mayor riesgo de desarrollar síntomas neuropsiquiátricos^{7,8,10-12}. El metabolismo de EFV se realiza principalmente por medio de la isoenzima 2B6 del sistema del CYP450 (CYP2B6), responsable del aclaramiento del 90% del EFV circulante¹³. Se ha demostrado que el gen que codifica esta isoenzima es extraordinariamente polimórfico (28 alelos descritos), sobre todo en la población de raza negra¹⁴, y que existe una gran variabilidad interindividual en la cantidad y en la actividad catalítica de esta isoenzima en el hígado humano¹⁵. La variante alélica del gen que parece afectar más a la expresión del CYP2B6 en el hígado y que altera más el metabolismo del EFV es un cambio de G a T en el codón 516 (polimorfismo 516G>T), marcador del alelo CYP2B6*6^{16,17}. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con este polimorfismo, en especial los homocigotos con 2 copias de alelos no funcionantes (genotipo TT), presentan las concentraciones plasmáticas de EFV más elevadas¹⁶⁻²¹ y pueden tener un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos neuropsiquiátricos graves^{10,11,16,17}.

Aunque otras isoenzimas del CYP450, entre ellas el CYP3A4 y el CYP3A5, se han implicado también en el metabolismo del EFV, su papel parece muy limitado^{13,16,20}. En un análisis farmacogenético de los estudios *AIDS Clinical Trial Groups* (ACTG) A5095/5097s se investigó la relación de los polimorfismos genéticos de las isoenzimas CYP2B6, CYP3A4 y CYP3A5 con las concentraciones plasmáticas de EFV (y los efectos adversos sobre el SNC) en 157 pacientes de diferentes razas (89 blancos [euroamericanos], 50 negros [afroamericanos], 15 hispanos, 3 otras razas)¹⁶. El genotipo TT 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 EFV 3 veces más elevadas que las encontradas en las personas con genotipo GG. Los pacientes con genotipo GG tuvieron las concentraciones plasmáticas más bajas y aquellos con el genotipo GT presentaron concentraciones intermedias. Esta gradación en las concentraciones plasmáticas de EFV según el genotipo CYP2B6 G516T se observó también cuando se analizaron por separado los pacientes de raza blanca y negra, y se mantuvo a lo largo de las 24 semanas que duró el estudio. El genotipo CYP2B6 G516T se asoció también con la presencia de efectos adversos neuropsiquiátricos durante la primera semana de tratamiento con EFV. Del resto de los polimorfismos estudiados, sólo el CYP3A4 A-392G y el CYP3A5 A6986G se asociaron débilmente con las concentraciones plasmáticas de EFV¹⁶.

La estrecha asociación existente entre el polimorfismo CYP2B6 G516T y las concentraciones plasmáticas de EFV se ha confirmado en otras investigaciones¹⁷⁻²⁰. En un estudio realizado en España en el que se analizaron los polimorfismos 516G>T en 100 pacientes de raza blanca tratados con EFV, el 52% de los pacientes tenían el genotipo *wild-type* (GG), el 43% el genotipo heterocigoto (GT) y el 5% el genotipo homocigoto (TT)¹⁸. Las mayores concentraciones plasmáticas de EFV se encontraron en los pacientes con el genotipo TT y las más bajas en los que tenían genotipo GG, con valores intermedios en los que tenían genotipo GT. En este estudio, el 40% de los pacientes con el genotipo homocigoto y el 20% de los que tenían el genotipo heterocigoto presentaban concentraciones plasmáticas excesivas de EFV (> 4 µg/ml). Por el contrario, entre los

que tenían el genotipo *wild-type* GG, sólo el 5% presentaban concentraciones plasmáticas elevadas y el 20% presentaba concentraciones subterapéuticas del fármaco (<1 µg/ml)¹⁸. En otro estudio realizado en la Cohorte Suiza, se evaluó la presencia de este alelo como marcador farmacogenético de la farmacocinética y toxicidad del EFV en 167 pacientes, midiendo las concentraciones de fármaco tanto en el plasma como en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC)¹⁹. En este caso, también se observó que el genotipo TT se asoció con mayores concentraciones plasmáticas e intracelulares de EFV. Además, las concentraciones intracelulares y el genotipo CYP2B6 G516T fueron predictores del desarrollo de toxicidad neuropsiquiátrica¹⁹.

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 983T>C y el 785 A>G (marcadores del alelo CYP2B6*16)²², el 593T>C (marcador del alelo CYP2B6*27)²³ y el 1132C>T (marcador del alelo CYP2B6*28)²³ que, especialmente en individuos homocigotos, representan un riesgo elevado de desarrollar concentraciones plasmáticas excesivas de EFV. Aunque EFV no es un sustrato de la gp-P, se ha sugerido que un polimorfismo del gen *ABCB1* que codifica esta proteína puede asociarse con concentraciones plasmáticas más bajas del fármaco y con mayores incrementos de linfocitos CD4²⁴.

La mayoría de los estudios farmacogenéticos realizados hasta ahora se han centrado en el efecto de polimorfismos individuales. Sin embargo, los procesos farmacocinéticos y la respuesta a los medicamentos son fenómenos complejos en los que es probable que se produzca una interacción entre proteínas codificadas por múltiples genes. Estudios preliminares sugieren que el análisis combinado de varios alelos puede mejorar la capacidad predictora de la exposición plasmática, de la respuesta al tratamiento e incluso de la toxicidad del EFV²⁵. En el subestudio genético del ensayo ACTG 384 en el que se comparaba didanosina (ddI) más d4T frente a AZT más 3TC, y EFV frente a nelfinavir, el modelo de análisis que incluía a los alelos CYP2B6 516G>T y *ABCB1* 2677G>T fue el mejor predictor de la exposición plasmática a EFV en pacientes de raza blanca²⁵. Del mismo modo, la interacción entre estos 2 genes predijo mejor la respuesta al tratamiento, mientras que para el fracaso por toxicidad, el modelo con mejor capacidad predictora fue el que incluía los genes *ABCB1* 2677G>T y *ABCB1* 3435C>T²⁵.

El reconocimiento de que determinados polimorfismos genéticos puede influir en el metabolismo del EFV 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 sin afectar a la eficacia en pacientes con variantes alélicas del CYP2B6 asociadas con una mayor exposición al fármaco, resulta particularmente atractiva. Esta estrategia se ha empleado con éxito en casos aislados¹⁰ y en un estudio reciente en el que se emplearon dosis más bajas de EFV en pacientes con genotipos CYP2B6 516G>T se observó una reducción de los síntomas del SNC en 10 de 14 casos que recibieron dosis ajustadas según las concen-

traciones plasmáticas del fármaco (200-400 mg/día) y se mantuvo la eficacia virológica del tratamiento²⁶. 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 EFV, orientada a incrementar la seguridad y la tolerancia de este fármaco. No obstante, el alto grado de superposición entre los genotipos y la multiplicidad de factores que pueden influir en la exposición al fármaco es probable que limiten el valor de los polimorfismos individuales en la práctica clínica.

Reacción de hipersensibilidad a nevirapina

La reacción de hipersensibilidad (RHS) a NVP se produce aproximadamente en el 5% de los pacientes con infección por el VIH que comienzan tratamiento con este fármaco y se manifiesta por fiebre con hepatitis y/o exantema cutáneo, y en algunas ocasiones con síntomas multisistémicos^{27,28}. Aunque generalmente se resuelve al suspender el fármaco, en algunos casos esta reacción puede ser mortal²⁸. Las características de la RHS sugieren que puede haber una predisposición genética y que el cuadro se produce por una respuesta inmunológica dependiente de los linfocitos CD4 que está desencadenada por antígenos específicos asociados con la NVP. La reacción aparece generalmente en la segunda o tercera semana de tratamiento y es más rápida y grave cuando se reintroduce el fármaco^{27,28}. Un recuento de CD4 bajo antes de iniciar el tratamiento es protector, de manera que la reacción se desarrolla con mayor frecuencia y es más grave en personas no infectadas por el VIH que reciben el fármaco en profilaxis tras una exposición²⁹, en mujeres infectadas por el VIH con linfocitos CD4 > 250 células/μl (*odds ratio* [OR] = 12) y en varones con linfocitos CD4 > 400 células/μl (OR = 3)²⁷.

Tres estudios independientes sugieren que esta reacción puede tener una base inmunogenética y que está asociada con antígenos HLA del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)³⁰⁻³². En una cohorte australiana de 235 pacientes tratados con NVP, de los que 26 presentaron reacciones de hipersensibilidad, los pacientes con el haplotipo HLA-DRB1*0101 y un porcentaje de linfocitos CD4 > 25% tuvieron un riesgo 17 veces mayor de desarrollar RHS manifestada por hepatitis o síntomas sistémicos, con valores predictivos positivo y negativo del 40 y 96%, respectivamente³⁰. Ninguna de las 2 variables por separado se asoció con un mayor riesgo de desarrollar una RHS en el análisis multivariante, lo que sugiere que la predisposición genética puede ser un prerrequisito, pero es insuficiente por sí misma para el desarrollo de la RHS, y que la reacción puede ser atenuada o abolida si el recuento de linfocitos CD4 es bajo³⁰.

El papel de los antígenos HLA en la RHS a NVP se ha confirmado en otros estudios^{31,32}. En pacientes de la isla de Cerdeña (Italia) se observó una incidencia inusualmente elevada de RHS a NVP en comparación con otros grupos étnicos y se investigó si estaba relacionada con antígenos específicos HLA³¹. Se estudió a 49 pacientes con infección por el VIH tratados con NVP y 82 pacientes infectados no tratados con este fármaco. El 26% de los pacientes expuestos a NVP (13/49) desarrolló una RHS. Se tipificaron los alelos HLA-A, HLA-Cw, HLA-B y HLA-DR en todos los grupos. El 46% (6/13) de los pacientes con RHS presentaba

los haplotipos HLA-Cw*8-HLA B*14, comparado con el 5% (2/36) del grupo tolerante³¹. La frecuencia de los haplotipos HLA-Cw*8-HLA B*14 encontrada en los pacientes con RHS fue 7,5-9,5 veces superior a la encontrada en la población de la isla y a la de los grupos tolerante y no expuesto a NVP. Aunque en este estudio no se pudo determinar cuál de los 2 haplotipos estaba principalmente relacionado, en un estudio posterior en población japonesa, donde el haplotipo HLA-B14 no se encuentra presente, se tipificaron los alelos HLA-A, HLA-B, HLA-Cw, HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en 309 pacientes³². La frecuencia alélica de HLA-Cw8 y HLA-B14 fue del 13 y 0%, respectivamente. El grupo con RHS a NVP incluyó a 11 pacientes (grupo 1) y el grupo tolerante, a 29 (grupo 2). La frecuencia del alelo HLA-Cw*8 fue del 42, 10 y 9-14%, para el grupo 1, grupo 2 y población japonesa general, respectivamente, lo cual confirma la asociación entre el haplotipo HLA-Cw*8 y el riesgo de desarrollar una RHS con NVP³².

Hepatotoxicidad con nevirapina

La hepatotoxicidad asociada a NVP puede presentarse con otras manifestaciones de hipersensibilidad o producirse de forma aislada. En un metaanálisis reciente de la seguridad de NVP en diferentes poblaciones de pacientes con infección por el VIH, el 4,9% de los tratados con este fármaco desarrolló acontecimientos adversos hepáticos sintomáticos²⁸. Como ocurre con EFV, la biodegradación hepática de la NVP se lleva a cabo fundamentalmente por la isoenzima 2B6 del CYP450, si bien otras isoenzimas, entre ellas la CYP3A4, se han implicado también en su metabolismo. Aunque la gp-P (codificada por el gen *ABCB1* [*MDR-1*]), transporta múltiples sustratos, entre los que se encuentran los IP, no parece operar como transportador de los ITINAN³³. Sin embargo, en un estudio reciente se ha encontrado una correlación inversa entre las concentraciones de NVP en células mononucleares de sangre periférica y los niveles de expresión de gp-P, lo que sugiere que esta proteína puede tener algún papel en el transporte de NVP³⁴.

En un estudio observacional publicado recientemente se investigó la relación entre los polimorfismos genéticos de CYP2B6, CYP3A4 y MDR1 y la hepatotoxicidad durante el tratamiento antirretroviral con ITINAN en 423 pacientes que iniciaban una pauta que contenía EFV (222 pacientes) o NVP (201 pacientes). El 4,7% de los pacientes experimentaron hepatotoxicidad grave (14 NVP, 6 EFV)³⁵. En contra de lo esperado, el riesgo de hepatotoxicidad se relacionó con variaciones en el gen *MDR1*. El polimorfismo C>T en la posición 3435T del *MDR1* se asoció con un descenso en la probabilidad de desarrollar hepatotoxicidad. En el análisis multivariante, la interacción entre los polimorfismos MDR 3435 C>T y CYP2B6 1459 C>T predijo el riesgo de hepatotoxicidad con una exactitud del 74%. En un estudio similar realizado por el mismo grupo de investigación, se analizó la relación de los polimorfismos de CYP2B6, CYP3A y MDR1 con la hepatotoxicidad por NVP en pacientes no tratados previamente que participaron en el ensayo FTC-302 de Gilead Sciences, un estudio a doble ciego realizado en Sudáfrica en el que se comparaba emtricitabina con 3TC y NVP con EFV³⁶. De los 385 pacientes asignados a NVP, el 17% presentó hepa-

totoxicidad. También en este estudio, el polimorfismo C>T en la posición 3435T del *MDR1* se asoció con un menor riesgo de hepatotoxicidad. El mecanismo mediante el cual este polimorfismo puede reducir el riesgo de hepatotoxicidad por NVP es desconocido. Se ha propuesto que esta variante alélica podría alterar la actividad exportadora de la gp-P en el tracto intestinal, lo que afectaría a la farmacocinética de la NVP o sus metabolitos de tal manera que disminuirían sus concentraciones intracelulares y la toxicidad³⁶.

Hiperbilirrubinemia con atazanavir o indinavir

El 20-50% de los pacientes tratados con atazanavir y el 5-25% de los que reciben IDV desarrollan hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina no conjugada, y en torno al 6% presenta ictericia franca^{37,38}. Este efecto es atribuible a una inhibición competitiva por atazanavir e IDV de la enzima UGT1A1 responsable de la conjugación y aclaramiento de la bilirrubina³⁹ 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 asintomática⁴⁰. En estos pacientes, la incidencia de hiperbilirrubinemia por atazanavir o IDV varía según el genotipo de la región promotora del gen que codifica la UGT1A1: desde el 15% en los que tienen el alelo *wild-type* al 90% en los homocigotos para el alelo *UGT1A1**28; en este último grupo es en el que se alcanzan las concentraciones más altas de bilirrubina y en el que es más probable que se presente ictericia franca^{39,41-43}.

La contribución relativa del alelo *UGT1A1**28 en la hiperbilirrubinemia asociada al tratamiento antirretroviral se evaluó en 96 pacientes (92 de raza caucásica) con infección por el VIH de la Cohorte Suiza tratados con antirretrovirales durante un período de 6 años⁴³. 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 o IDV tuvieron al menos 2 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 2 fármacos. 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 IDV sin genotipificación previa causaría hiperbilirrubinemia en rango de ictericia en el 21,6% de los pacientes, mientras que el tratamiento basado en la genotipificación previo de *UGT1A1**28 reduciría esta tasa al 5,8%⁴³.

En un estudio realizado en España en 118 pacientes tratados con atazanavir/ritonavir, Rodríguez-Nóvoa et al⁴¹ encontraron el alelo *UGT1A1**28 en el 55% de los pacien-

tes (48% heterocigotos, 7% homocigotos). La proporción de pacientes con hiperbilirrubinemia de grado 3-4 (bilirrubina total > 3,2 mg/ml) fue del 80% en los homocigotos, del 29% en los heterocigotos y del 18% en los que tenían un genotipo *UGT1A1 wild-type*. En el análisis multivariante, ser portador de al menos un alelo *UGT1A1**28 se asoció de forma independiente con el desarrollo de hiperbilirrubinemia grave (OR = 2,96)⁴¹. Los mismos investigadores demostraron que existe una correlación entre los valores de bilirrubina y las concentraciones plasmáticas de atazanavir y que el polimorfismo 3435C>T en el gen *MDR1* que codifica la gp-P influye en las concentraciones plasmáticas de atazanavir (los portadores del genotipo *wild-type* presentan concentraciones mayores que los genotipos C/T o T/T)^{41,44}.

A diferencia de lo observado en personas de raza caucásica, en pacientes tailandeses tratados con IDV se ha comunicado que un alelo diferente, el *UGT1A1**6, puede predisponer más a la hiperbilirrubinemia que el alelo *UGT1A1**28⁴².

Neuropatía periférica y acidosis láctica asociadas con análogos de nucleósidos

Los ITIAN bloquean la replicación viral por un mecanismo competitivo con los nucleósidos endógenos para incorporarse al ADN proviral. Aunque actúan de una forma relativamente específica sobre la transcriptasa inversa del VIH, en mayor o menor grado inhiben también la ADN polimerasa mitocondrial gamma, una enzima que es responsable de la replicación del ADN mitocondrial (ADNmt) y que es codificada en el gen *POLG* localizado en el núcleo. Como consecuencia de 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 láctica⁴⁵. Las manifestaciones de toxicidad mitocondrial constituyen una de las principales complicaciones de los ITIAN, si bien sólo algunos pacientes las desarrollan. Por otra parte, existen muchas similitudes entre estas manifestaciones y determinadas alteraciones congénicas (genéticas) de la función mitocondrial. Todo ello sugiere que los factores genéticos pueden ser importantes como determinantes de la predisposición individual a desarrollar toxicidad mitocondrial en los pacientes tratados con ITIAN.

La neuropatía periférica puede desarrollarse hasta en el 15% de los pacientes infectados por el VIH⁴⁶. Aunque puede ser una complicación de la infección por el VIH no tratada, la mayoría de los casos se producen como consecuencia del tratamiento antirretroviral, particularmente cuando se usa ddI y/o d4T^{47,48}.

Para investigar si determinados polimorfismos genéticos podrían influir en la susceptibilidad a desarrollar neuropatía periférica asociada a ITIAN, Hulgán et al⁴⁹ realizaron un análisis genético exploratorio en 509 pacientes que habían participado en el estudio ACTG 384, un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparaba ddI más d4T frente a AZT más 3TC. Durante los 3 años que duró el ensayo, se desarrolló neuropatía periférica en 147 pacientes (29%), 108 (73%) de ellos aleatorizados a recibir ddI más d4T, y 39 (27%) a AZT más 3TC (p < 0,001). Los investigadores estudiaron haplogrupos europeos del genoma

mitocondrial⁴⁹. El ADNmt contiene 38 genes, 13 de ellos genes estructurales que codifican diferentes subunidades de los complejos enzimáticos del sistema de la fosforilación oxidativa. La región mayor no codificante, conocida como región control o D-loop, destaca por su elevada tasa de mutación y por ser muy variable entre las diferentes poblaciones. Los polimorfismos en esta región del genoma mitocondrial se han desarrollado durante los pasados 150.000 años y sus combinaciones definen haplogrupos mitocondriales. La filogenia de los haplogrupos mitocondriales difiere entre continentes y poblaciones, y se ha usado para construir mapas de migraciones humanas. Los haplogrupos mejor caracterizados son los europeos (H, I, J, K, T, U, V, W, X), que fueron los que se analizaron en este estudio. De los 9 haplogrupos mitocondriales estudiados, sólo el haplogrupo T se encontró con una frecuencia mayor en los pacientes que desarrollaron neuropatía periférica. En los pacientes de raza blanca que desarrollaron neuropatía periférica, el 17% pertenecían al haplotipo T, en comparación con el 6,7% de los que no presentaron neuropatía periférica (OR = 2,8). La asociación fue más estrecha cuando se analizaron los pacientes asignados a ddI más d4T. En este subgrupo, 10 de los 48 (20,8%) que desarrollaron neuropatía periférica pertenecían al haplogrupo T comparado con 4 de 89 (4,5%) de los que no la presentaron (OR = 5,4). En el análisis multivariante, los principales predictores independientes del desarrollo de neuropatía periférica fueron la asignación a la rama de ddI más d4T (OR = 2,57), una edad más avanzada en el momento del diagnóstico de la neuropatía (OR = 1,05 por año) y un haplogrupo mitocondrial T (OR = 2,89)⁴⁹. En un análisis posterior, los autores han caracterizado un polimorfismo mitocondrial específico dentro del haplogrupo T, el MTND2 (*) LHON 4917G, que puede estar asociado con un aumento de la susceptibilidad al desarrollo de neuropatía periférica por análogos de nucleósidos⁵⁰.

Teniendo en cuenta que las alteraciones del metabolismo del hierro se han vinculado con disfunción mitocondrial y otros procesos degenerativos, en un segundo análisis los mismos autores evaluaron si las mutaciones en el gen de la hemocromatosis (HFE) podían influir en la susceptibilidad a desarrollar neuropatía periférica en los pacientes que habían participado en el estudio ACTG 384⁵¹. Se analizaron los genotipos HFE C282Y y H63D. La mayoría de los casos de hemocromatosis hereditaria son homocigotos para el genotipo C282Y; los heterocigotos raramente desarrollan la enfermedad, pero muestran un aumento de los depósitos de hierro y un metabolismo anormal de hierro en los macrófagos. La mutación H63D aumenta los depósitos de hierro en presencia de la mutación C282Y; sus efectos independientes sobre el metabolismo del hierro son menos claros. De los 506 pacientes del estudio ACTG 384 en los que se genotipificó el *locus* HFE C282Y, 47 eran heterocigotos; no se encontró ningún homocigoto. Respecto al *locus* HFE H63D se encontraron 74 heterocigotos y ningún homocigoto. En los pacientes que recibieron tratamiento con ddI más d4T, la incidencia de neuropatía periférica fue menor en los heterocigotos para el genotipo HFE C282Y (en todas las razas/etnias) y en los heterocigotos para el genotipo HFE H63D (sólo en los de raza blanca). En el análisis multivariable, sin embargo, sólo el genotipo HFE C282Y mantuvo la significación estadística, actuando como factor protector frente al de-

sarrollo de neuropatía periférica (OR = 0,30), incluso después de ajustar por el haplotipo mitocondrial T⁵¹.

La acidosis láctica es una manifestación grave de toxicidad mitocondrial que se produce ocasionalmente en pacientes que reciben tratamiento con ITIAN, sobre todo con d4T y ddI⁵². Aunque se sospechaba que podía existir una predisposición genética, no se habían investigado marcadores genéticos. En un estudio reciente⁵³, un grupo de investigadores japoneses secuenció 22 exones del gen *POLG* que codifica la subunidad catalítica de la ADN polimerasa mitocondrial gamma, en 11 pacientes infectados por el VIH con historia de hiperlactatemia inducida por d4T, y en 5 pacientes que habían recibido tratamiento prolongado con d4T y presentaban valores normales de lactato sérico. Estos investigadores lograron identificar en un paciente tailandés con acidosis láctica una nueva mutación en el codón 964 del gen *POLG* (R964C). Al caracterizar el efecto bioquímico de esta mutación por análisis recombinante, encontraron que producía una disminución marcada de la actividad enzimática de la ADN polimerasa mitocondrial, que era del 14% en relación con la actividad de la enzima producida por el gen *wild-type*. Además, el cultivo con d4T de células linfoblastoides derivadas del paciente con la mutación R964C redujo significativamente los valores de ADNmt, comparado con lo observado con células con el gen *wild-type*⁵³. A pesar de que sólo encontraron la mutación en un paciente, es biológicamente plausible que esta mutación pueda predisponer al desarrollo de toxicidad mitocondrial inducida por ITIAN.

Toxicidad renal con tenofovir

El principal efecto adverso del tenofovir es la toxicidad renal que se produce preferentemente por daño del túbulo proximal y se manifiesta por diversas alteraciones de la función tubular y/o insuficiencia renal aguda⁵⁴⁻⁵⁸. El tratamiento con este fármaco se ha asociado también con descenso del filtrado glomerular e insuficiencia renal crónica^{59,60}. Los factores mejor caracterizados como favorecedores de la nefrotoxicidad por tenofovir son la presencia de enfermedad renal crónica previa, el uso simultáneo de otros fármacos nefrotóxicos, un peso corporal bajo, la edad avanzada y un recuento bajo de linfocitos CD4⁶¹. En algunos estudios clínicos se ha observado que la coadministración de tenofovir con determinados fármacos antirretrovirales, sobre todo IP potenciados con ritonavir y didanosina, puede asociarse con un mayor riesgo de nefrotoxicidad⁶²⁻⁶⁶. Sin embargo, en los estudios experimentales que han evaluado el efecto de la combinación de tenofovir con otros antirretrovirales se han obtenido resultados discrepantes⁶⁷⁻⁶⁹.

Tenofovir es excretado por filtración glomerular y secreción tubular activa. La secreción tubular activa es mediada por 2 tipos de transportadores específicos en las células de los túbulos proximales renales: a) los localizados en las membranas basolaterales, que captan las moléculas pequeñas y solubles de la circulación sistémica facilitando su entrada al interior de las células, y b) los localizados en las membranas apicales, que exportan los fármacos desde el interior de las células a la orina. En el caso del tenofovir, las proteínas que transportan el fármaco desde la circulación sanguínea al interior de las células tubulares han sido bien caracterizadas⁷⁰. Se sabe que en la mem-

brana basolateral de los túbulos proximales es captado por el transportador de aniones orgánicos humano 1 (hOAT1) y el hOAT3. El tenofovir tiene una afinidad 20 veces mayor por el hOAT1 que por el hOAT3. Sin embargo, la expresión de hOAT3 en los túbulos proximales es mucho mayor que la de hOAT1, lo cual sugiere que el hOAT3 podría ser una vía paralela de baja afinidad, pero alta capacidad de transporte⁷⁰. En cuanto a las proteínas exportadoras, aunque las asociadas con resistencia a múltiples fármacos MRP2 y MRP4 y la gp-P están presentes en las membranas apicales de los túbulos renales proximales y existen evidencias indirectas de que la MRP2 podría tener un papel⁷¹, los datos experimentales más robustos indican que tenofovir no es un sustrato de MRP2 (ni de la gp-P) sino de MRP4 que sería la proteína que transportaría el tenofovir a la orina⁷². En diferentes sistemas in vitro se ha puesto de manifiesto que el tenofovir se acumula a concentraciones 5 veces inferiores en células que sobreexpresan MRP4, y que la acumulación se incrementa cuando se añade un inhibidor de la MRP⁷².

Izzedine et al⁷³ plantearon la hipótesis de que determinadas variaciones en los genes que codifican las proteínas transportadoras podrían condicionar una acumulación intracelular de tenofovir que incrementara el riesgo de toxicidad tubular. Estos investigadores realizaron un análisis exploratorio de los genes que codifican las proteínas MRP2 (ABCC2), MRP4 (ABCC4) y gp-P (ABCC1) en 30 pacientes con infección por el VIH de raza caucásica tratados con tenofovir. Los pacientes del estudio se dividieron en 2 grupos: 13 pacientes que habían desarrollado tubulopatía renal proximal secundaria al tratamiento con tenofovir (grupo 1) y 17 pacientes sin anomalías renales (grupo 2). Se realizó un cribado mutacional para los genes *ABCC2* (MRP2) y *ABCC4* (MRP4) en el grupo 1 y todos los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) identificados fueron genotificados en el grupo control para analizar la asociación mediante un estudio de casos y controles. Los 30 pacientes incluidos en el estudio fueron también genotificados para 3 SNP funcionales del gen *ABCB1* (3435C>T, 2677G>T/A y 1236G>T). El desarrollo de tubulopatía se asoció significativamente con el polimorfismo 1249G>A del gen *ABCC2* (MRP2) y con un haplotipo del mismo gen que comprendía 4 polimorfismos, incluido el 1249G>A (OR no ajustada = 4,25; límite inferior del intervalo de confianza del 95%: 1,25). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 respecto al análisis de los genes *ABCC4* (MRP4) y *ABCB1* (gp-P), aunque un polimorfismo sinónimo (es decir, que no altera la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada) en el gen *ABCC4* se asoció con el desarrollo de tubulopatía y entró en el análisis multivariante de los haplotipos ABCC2 como una covariable. Los autores concluyeron que los haplotipos ABCC2 están asociados con la tubulopatía proximal inducida por tenofovir ya que influyeron significativamente en la susceptibilidad a desarrollar disfunción tubular: el CATC actuando como un haplotipo favorecedor de la toxicidad (se encontró en el 40,9% de los casos y en el 13,7% de los controles [$p < 0,01$]), y el CGAC como haplotipo protector (no se encontró en ninguno de los casos y estaba presente en el 20,2% de los controles [$p < 0,01$])⁷³.

Los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela, dado el reducido tamaño muestral y las escasas diferencias encontradas entre los grupos. Por otra parte, se desconoce el efecto funcional de los polimorfismos des-

critos 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 MRP4⁷².

Hiperamilasemia y pancreatitis aguda

Las elevaciones de amilasa o lipasa son frecuentes en pacientes con infección por el VIH y habitualmente se asocian con el tratamiento antirretroviral⁷⁴. En la mayoría de los casos cursan de forma asintomática, aunque ocasionalmente puede producirse pancreatitis aguda⁷⁵.

En población no infectada por el VIH, determinadas mutaciones en el gen *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) 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 se han asociado con un mayor riesgo de pancreatitis^{76,77}. Investigadores de la Cohorte Suiza analizaron si esas mutaciones predisponían a desarrollar alteraciones pancreáticas en pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral⁷⁸. En un estudio transversal identificaron 51 casos (4,5% de todos los pacientes evaluados) con alteraciones pancreáticas (10 habían sufrido pancreatitis aguda y 41 presentaban elevación asintomática de las enzimas pancreáticas) y los compararon con 51 controles apareados por edad, sexo, carga viral, recuento de linfocitos CD4 y fármacos antirretrovirales. En total, encontraron 13 portadores de mutaciones en los genes *CFTR* y *SPINK-1* (12,7%). Las concentraciones de amilasa no eran significativamente diferentes en los pacientes con o sin mutaciones; sin embargo, entre los pacientes con hiperamilasemia, en los que tenían mutaciones se alcanzaron concentraciones de amilasa más elevadas. Además, las mutaciones estaban presentes en 4 de los 10 (40%) casos con pancreatitis aguda y sólo en 7 de los 51 (14%) enfermos del grupo control ($p = 0,01$)⁷⁸.

Conclusiones

La investigación en el campo de la farmacogenética está permitiendo identificar marcadores que pueden ayudar a estratificar el riesgo individual de sufrir determinados acontecimientos adversos en los pacientes que necesitan terapia antirretroviral. Los estudios realizados en estos últimos años han identificado marcadores genéticos asociados con el riesgo de desarrollar neurotoxicidad con EFV, reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad con NVP, hiperbilirrubinemia con atazanavir e IDV, neuropatía periférica y acidosis láctica con ITIAN y toxicidad renal con tenofovir. Los principales alelos y polimorfismos publicados se resumen en la tabla 1. En algunos casos, la asociación se ha confirmado en más de un estudio, como ocurre con la predisposición genética a sufrir toxicidad neurológica con EFV asociada al polimorfismo 516G>T de la isoenzima hepática CYP2B6, las reacciones de hipersensibilidad a NVP asociadas con alelos específicos del HLA, y la hiperbilirrubinemia en pacientes expuestos a atazanavir o IDV portadores del polimorfismo UGT1A1*28. En otros casos, como sucede con la neuropatía periférica con ITIAN asociada al haplogrupo T del genoma mitocondrial o los haplotipos ABCC2

TABLA 1. Principales marcadores genéticos asociados con neurotoxicidad con efavirenz, reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad con nevirapina, hiperbilirrubinemia con atazanavir e indinavir, neuropatía periférica y acidosis láctica con análogos de nucleósidos y toxicidad renal con tenofovir

Gen	Alelo/Polimorfismo	Asociación	Fármaco	Confirmación*	Referencia bibliográfica
<i>CYP2B6</i>	CYP2B6*6 516 G>T	Neurotoxicidad del SNC	EFV	Sí	16,17,18, 19
<i>HLA-DR</i>	HLA-DRB1*0101	Alto valor predictivo negativo de reacción de hipersensibilidad	NVP	No	30
<i>HLA-B</i>	HLA-B*14	Hipersensibilidad (Cerdeña)	NVP	No	31
<i>HLA-C</i>	HLA-Cw*8	Hipersensibilidad (Cerdeña y Japón)	NVP	Sí	31, 32
<i>ABCB1 (MDR1)</i>	3435 C>T	Disminuye el riesgo de hepatotoxicidad	NVP	Sí	35,36
<i>UGT1A1</i>	UGT1A1*28	Síndrome de Gilbert	Atazanavir	Sí	39,43
		Hiperbilirrubinemia (caucásicos)	IDV		
	UGT1A1*6	Hiperbilirrubinemia (asiáticos)	IDV	Sí	42
<i>MT-CO1</i>	7028 C>T	Neuropatía periférica	ITIAN	No	49
<i>MT-ND3</i>	10398 G>A				
<i>MT-ND5</i>	13368 G>A				
<i>HFE</i>	187 C>G	Neuropatía periférica	ITIAN	No	51
	845 G>A				
<i>POLG</i>	NA	Acidosis láctica	ITIAN	No	53
<i>MRP2 (ABCC2)</i>	1249 G>A	Tubulopatía proximal (caucásicos)	Tenofovir	No	73

*Opinión de los editores de la página www.hiv-pharmacogenomics.org, versión 12 November 2007 en función de los estudios referenciados. Un «No» no indica necesariamente controversia, sino ausencia (temporal) de estudios confirmatorios.
EFV: efavirenz; NVP: nevirapina. IDV: indinavir; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; NA: no aplicable.

asociados con la tubulopatía proximal inducida por tenofovir, los marcadores necesitan ser confirmados.

Aunque la importancia de los conocimientos generados en los estudios farmacogenéticos es incuestionable, su aplicación a la terapia antirretroviral en la práctica clínica es todavía muy limitada. La multiplicidad de mecanismos fisiopatológicos, en los que es probable que se produzca una interacción entre proteínas codificadas por múltiples genes, que pueden influir en la exposición al fármaco y en el desarrollo de los acontecimientos adversos, junto al alto grado de superposición entre genotipos, en algunos casos, y las notables diferencias genéticas étnicas y raciales, es probable que limiten el valor de los polimorfismos individuales en la práctica clínica. Con los datos disponibles, los marcadores genéticos que podrían encontrar en el futuro aplicación serían el del alelo *CYP2B6**6 para identificar pacientes en riesgo de desarrollar toxicidad neuropsicológica y realizar ajuste de la dosis de EFV, los alelos *HLA-DRB1**0101 y *HLA-Cw8* del complejo mayor de histocompatibilidad asociados con las reacciones de hipersensibilidad a NVP y el alelo *UGT1A1**28 antes de empezar tratamiento con atazanavir o IDV para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia. Su introducción en la práctica clínica requerirá, en todo caso, una extensa evaluación previa en la que se establezca su exactitud diagnóstica en diferentes poblaciones y se analice su relación coste-efectividad.

Agradecimientos

Victoria Sánchez tiene un contrato de la Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA del FISs (ISCIII-RETIC RD06).

Bibliografía

- Telenti A, Zanger UM. Pharmacogenetics of anti-HIV Drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:9.1-9.30.
- Huisman MT, Smit JW, Schinkel AH. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS*. 2000; 14:237-42.
- Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, Paibir SG, Flynn PM, Srinivas RV, et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiretroviral drugs. *Nat Med*. 1999;5:1048-51.
- Wijnholds J, Mol CA, Van Deemter L, De Haas M, Scheffer GL, Baas F, et al. Multidrug-resistance protein 5 is a multispecific organic anion transporter able to transport nucleoside analogs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97: 7476-81.
- Izzedine H, Launaty-Vacher V, Deray G. Renal tubular transporter and antiretroviral drugs: an update. *AIDS*. 2005;19:455-62.
- Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima K, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1865-73.
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd L, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001;15:1193-4.
- Gutiérrez F, Navarro A, Padilla S, Antón R, Masía M, Borrás J, et al. Prediction of neuropsychiatric adverse events associated with long-term efavirenz therapy, using plasma drug level monitoring. *Clin Infect Dis*. 2005;41: 1648-53.
- Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA, Fellay J, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:20-30.
- Hasse B, Gunthard H, Bleiber G, Krause M. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. *Clin Infect Dis*. 2005;40:e22-23.
- Lowenhaupt E, Matson K, Qureshi B, Saitoh A, Pugatch D. Psychosis in a 12-year-old HIV-positive girl with an increased serum concentration of efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e128-30.
- Stahle L, Moberg L, Svensson JO, Sonnerborg A. Efavirenz plasma concentrations in HIV-infected patients: inter- and intraindividual variability and clinical effects. *Ther Drug Monit*. 2004;26:267-70.
- Ward BA, Gorski JC, Jones DR, Hall SD, Flockhart DA, Desta Z. The cytochrome P450 2B6 (*CYP2B6*) is the main catalyst of efavirenz primary and

- secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:287-300.
14. Klein K, Lang T, Saussele T, Barbosa-Sicard E, Schunck WH, et al. Genetic variability of CYP2B6 in populations of African and Asian origin: allele frequencies, novel functional variants, and possible implications for anti-HIV therapy with efavirenz. *Pharmacogenet. Genomics*. 2005;15:861-73.
15. Lang T, Klein K, Fischer J, Nüssler AK, Neuhaus P, Hofmann U, et al. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics*. 2001;11:399-415.
16. Haas DW, Ribaudo H, Kim R, Tierney C, Wilkinson G, Gulick R et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Group study. *AIDS*. 2004;18:2391-400.
17. Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y, Yoshino M, 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 Comm*. 2004;319:1322-6.
18. Rodríguez-Novoa S, Barreiro P, Rendón A, Jiménez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Influence of 516 G>T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1358-61.
19. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Bleiber G, Buclin T, Lee BL, et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:1-5.
20. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing efavirenz and/or nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis*. 2005;192:1931-42.
21. Ribaudo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *Clin Infect Dis*. 2006;42:401-7.
22. Wang J, Sonnerborg A, Rane A, Josephson F, Lundgren S, Stahle L, et al. Identification of a novel specific CYP2B6 allele in Africans causing impaired metabolism of the HIV drug efavirenz. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:191-8.
23. Rotger M, Tegede H, Colombo S, Cavassini M, Furrer H, Dacosterd L, et al. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:557-66.
24. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistant transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002;359:30-6.
25. Motsinger AA, Ritchie MD, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, et al. Multilocus genetic interactions and response to efavirenz-containing regimens: an adult AIDS clinical trials group study. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:837-45.
26. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, et al. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1230-7.
27. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Suppl 2):S80-9.
28. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34 (Suppl 1):S21-33.
29. Patel SM, Johnson S, Belknap SM, Chan J, Sha BE, Bennett C. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:120-5.
30. Martin M, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DBR1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS*. 2005;5:97-9.
31. Littera R, Carcassi C, Masala A, Piano P, Serra P, Ortu F, et al. HLA-dependent hypersensitivity to nevirapine in Sardinian HIV patients. *AIDS*. 2006;20:1621-6.
32. Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, Honda M, Genka I, Teruya K et al. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine. *AIDS*. 2007;21:264-5.
33. Stormer E, von Moltke LL, Perloff MD, Greenblatt DJ. Differential modulation of P-glycoprotein expression and activity by non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors in cell culture. *Pharm Res*. 2002;19:1038-45.
34. Almond LM, Edirisinghe D, Dalton M, Bonington A, Back DJ, Khoo SH. Intracellular and plasma pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:132-42.
35. Ritchie M, Haas DW, Motesinger A, Donahue J, Erdem H, Raffanti S, et al. Drug transporter and metabolizing enzyme gene variants and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor hepatotoxicity. *Clin Infect Dis*. 2006;43:779-82.
36. Haas DW, Barlett J, Andersen J, Sanne I, Wilkinson G, Hinkle J, et al. Pharmacogenetics of nevirapine associated hepatotoxicity: an adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. *Clin Infect Dis*. 2006;43:783-6.
37. Plosker GL, Noble S. Indinavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 1999;58:1165-203.
38. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1732-47.
39. Zucker S, Qin X, Rouster S, Yu F, Green R, Keshavan P, et al. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12671-6.
40. Huang CS, Huang MJ, Lin MS, Yang SS, Teng HC, Tang KS. Genetic factors related to unconjugated hyperbilirubinemia amongst adults. *Pharmacogenet Genom*. 2005;15:43-50.
41. Rodríguez-Novoa S, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Pardo G, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS*. 2007;21:41-6.
42. Boyd MA, Srasuebkul P, Ruxrungtham K, Mackenzie PI, Uchaipichat V, Stek M, et al. Relationship between hyperbilirubinaemia and UDP-glucuronosyltransferase 1A1(UGT1A1) polymorphism in adult HIV-infected Thai patients treated with indinavir. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:321-9.
43. Rotger M, Taffé P, Bleiber G, Günthard HF, Furrer H, Vernazza P, et al. Gilbert Syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*. 2005;192:1381-6.
44. Rodríguez-Novoa S, Barreiro P, Rendón A, Barrios A, Corral A, Jiménez-Nacher I, et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435C→T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis*. 2006;42:291-5.
45. Lewis W, Copeland WC, Day BJ. Mitochondrial DNA depletion, oxidative stress, and mutation: mechanisms of dysfunction from nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Lab Invest*. 2001;81:777-90.
46. Keswani SC, Pardo CA, Cherry CL, Hoke A, McArthur JC. HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS*. 2002;16:2105-17.
47. Browne MJ, Mayer KH, Chafee SB, Dudley MN, Posner MR, Steinberg SM, et al. 2', 3'-dideohydro-3'-deoxythymidine (d4T) in patients with AIDS or AIDS-related complex: a phase I trial. *J Infect Dis*. 1993;167:21-29.
48. Kelleher T, Cross A, Dunkle L. Relation of peripheral neuropathy to HIV treatment in four randomized clinical trials including didanosine. *Clin Ther*. 1999;21:1182-92.
49. Hulgán T, Haas DW, Haines J, Ritchie M, Robbins G, Shafer R, et al. Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an adult AIDS Clinical Trial Group study. *AIDS*. 2005;19:1341-9.
50. Canter J, Haas D, Kallianpur A, Ritchie M, Robbins G, Shafer R, et al. The mitochondrial pharmacogenomics of haplogroup T: MTND2 (*) LHON4 917G and antiretroviral therapy-associated peripheral neuropathy. *Pharmacogenomics J*. 2008;8:71-7.
51. Kallianpur A, Hulgán T, Canter J, Ritchie M, Haines J, Robbins G, et al. Hemochromatosis (HFE) gene mutations and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20:1503-13.
52. Lactic Acidosis International Study Group. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21:2455-64.
53. Yamanaka H, Gatanaga H, Kosalaraksa P, Matsuoka-Aizawa S, Takahashi T, Kimura S, et al. Novel mutation of human DNA polymerase ϵ associated with mitochondrial toxicity induced by anti-HIV treatment. *J Infect Dis*. 2007;195:1419-25.
54. Coca S, Parazella MA. Acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 2002;324:342-4.
55. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1070-3.
56. Rifkin BS, Parazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med*. 2004;117:282-4.
57. Padilla S, Gutiérrez F, Masía M, Cánovas V, Orozco C. Low frequency of renal function impairment during one-year of therapy with tenofovir-containing regimens in the real-world: a case-control study. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19:421-4.
58. Saunoy M, Vidal F, Peraire J, Saulea S, Veia AM, Viladés C, et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS*. 2004;18:1741-2.
59. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1194-8.

60. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007;21:1119-27.
61. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 2007;21:1273-81.
62. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:283-90.
63. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1082-5.
64. Crane HM, Kestenbaum B, Harrington RD, Kitahata MM. Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. *AIDS*. 2007;21:1431-9.
65. Masiá M, Gutiérrez F, Padilla S, Ramos JM, Pascual J. Didanosine-associated toxicity: a predictable complication of therapy with tenofovir and didanosine? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:427-8.
66. Masiá M, Gutiérrez F, Padilla S, Ramos JM, Pascual J. Severe toxicity associated with the combination of tenofovir and didanosine: case report and review. *Int J STD AIDS*. 2005;16:646-8.
67. Vidal F, Domingo JC, Guallar J, Saumoy M, Cordobilla B, Sánchez de la Rosa R, et al. In vitro cytotoxicity and mitochondrial toxicity of tenofovir alone and in combination with other antiretrovirals in human renal proximal tubule cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3824-32.
68. Venhoff N, Setzer B, Melkaoui K, Walker UA. Mitochondrial toxicity of tenofovir, emtricitabine and abacavir alone and in combination with additional nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther*. 2007;12:1075-85.
69. Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, Vela JE, Tong L, Fuller MD, et al. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther*. 2007;12:267-72.
70. Motohashi H, Sakurai Y, Saito H, Masuda S, Urakami Y, Goto M, et al. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:866-74.
71. Miller DS. Nucleoside phosphonate interactions with multiple organic anion transporters in renal proximal tubule. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299:567-74.
72. Ray A, Cihlar T, Robinson K, Tong L, Vela J, Fuller M, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3297-304.
73. Izzedine H, Hulton JS, Villard E, Goyenvalle C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis*. 2006;194:1481-91.
74. Argiris A, Mathur-Wagh U, Wilets I, Mildvan D. Abnormalities of serum amylase and lipase in HIV-positive patients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1248-52.
75. Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seronegative patients: a case control study of 44 patients. *Am J Med*. 1995;98:243-8.
76. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:653-8.
77. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000;119:615-23.
78. Felley C, Morris M, Wonkam A, Hirschel B, Flepp M, Wolf K, et al. The role of CFTR and SPINK-1 mutations in pancreatitis disorders in HIV-positive patients: a case-control study. *AIDS*. 2004;18:1521-7.