

# Aplicabilidad de los estudios farmacogenéticos en la práctica clínica

José Antonio Iribarren Loyarte

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

En estos últimos años, la investigación en el campo de la farmacogenética y la farmacogenómica está permitiendo identificar distintas variantes o marcadores que pueden ayudar a definir los beneficios y riesgos de los pacientes que precisan tratamiento antirretroviral. Es bien conocido el efecto beneficioso de la delección 32 del coreceptor CCR5 en la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, en cierta medida, en la respuesta al tratamiento. Las bases de la reconstitución inmunitaria tras el inicio del tratamiento antirretroviral, aunque se están estudiando intensamente, son probablemente multifactoriales y poligénicas, por lo que no hay, en la actualidad, conclusiones claras aplicables a la práctica clínica.

Entre los riesgos, aún no se han producido avances significativos en el campo de la lipodistrofia. El origen de la dislipidemia asociada al tratamiento antirretroviral y el propio exceso de riesgo cardiovascular conferido por algunos fármacos antirretrovirales es, probablemente, de origen poligénico y aún no bien definido. Se conocen bastante bien las bases genéticas de la toxicidad neurológica por efavirenz y de la hiperbilirrubinemia secundaria a atazanavir, aunque su traslación a la clínica diaria aún no se ha valorado adecuadamente. Se han descrito algunos aspectos que ayudan a entender las bases moleculares de la reacción de hipersensibilidad (RHS) a la nevirapina y de toxicidad hepática por dicho fármaco, aunque no «capturan» la mayoría de los casos, por lo que será necesario proseguir los estudios. Hay algunos datos que correlacionan la toxicidad renal por tenofovir con variaciones genéticas en algunas proteínas de transporte.

El avance más significativo para la práctica clínica es la correlación de la presencia del alelo *HLA-B\*5701* con la RHS al abacavir (ABC); especialmente el hecho de que en un ensayo clínico con muchos pacientes y diferentes etnias el valor predictivo negativo de la prueba sea del 100%, es decir, la probabilidad de no desarrollar la RHS (comprobada inmunológicamente) es de 100% si el paciente es *HLA-B\*5701* negativo. Estos datos sugieren la

necesidad de la implementación de esta prueba en la práctica clínica diaria.

**Palabras clave:** Farmacogenética. Tratamiento antirretroviral. VIH.

Applicability of pharmacogenetic studies in daily clinical practice

In the last few years, research in pharmacogenetics and pharmacogenomics has identified distinct variants or markers that can help to define the benefits and risk of patients requiring antiretroviral treatment. The beneficial effect of the deletion 32 allele of the CCR5 coreceptor on the natural history of HIV infection and, to a certain extent, on treatment response is well known. The bases of immune reconstitution after initiation of antiretroviral therapy, although the subject of intense study, are probably multifactorial and polygenetic and consequently conclusions with clear applicability to clinical practice are currently lacking. Among the risks, no significant progress has been made in lipodystrophy. The origin of dyslipidemia associated with antiretroviral treatment and the excess cardiovascular risk conferred by some antiretroviral drugs is probably polygenetic and, at present, poorly defined. The genetic bases of efavirenz-induced neurological toxicity and of hyperbilirubinemia secondary to atazanavir are fairly well known, although their application in daily clinical practice has not been adequately assessed. Some aspects that help to understand the molecular bases of hypersensitivity reaction to nevirapine and of nevirapine-induced hepatotoxicity have been described but are not applicable in most cases and consequently further studies are required. Some data correlate tenofovir-induced renal toxicity with genetic variations in some transport proteins. The most significant advance for clinical practice is the correlation between the presence of the *HLA-B\*5701* allele and hypersensitivity reaction to abacavir. In particular, one clinical trial with a large number of patients from distinct ethnic groups found that the probability of not developing hypersensitivity reaction (immunologically confirmed) was 100% if the patient was *HLA-B\*5701*-negative. These data suggest the need to implement this test in daily clinical practice.

**Key words:** Pharmacogenetics. Antiretroviral treatment. HIV.

Correspondencia: Dr. J.A. Iribarren Loyarte.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia.  
P.º Dr. Beguiristain, s/n. San Sebastián. Guipúzcoa. España.  
Correo electrónico: JOSEANTONIO.IRIBARRENLOYARTE@osakidetza.net

La generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha cambiado sustancialmente la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de forma que actualmente es posible conseguir en la mayoría de los pacientes una supresión viral prolongada, que conlleva beneficios inmunológicos, clínicos y pronósticos. Existen, sin embargo, pequeños grupos de pacientes en los que se observa una discordancia entre la respuesta virológica o inmunológica. Asimismo y, aun reconociendo que el factor fundamental en la aparición de fracaso del tratamiento es su incumplimiento o, en mucha menor medida, la elección de fármacos a los que el virus no es susceptible, se observan algunos casos aislados de pacientes que presentan fracaso virológico sin una explicación convincente para éste.

Por otra parte, los fármacos antirretrovirales presentan, en algunos pacientes, efectos adversos y la toxicidad, especialmente a largo plazo, es una de las preocupaciones fundamentales en nuestras consultas en la actualidad. Conocer adecuadamente los mecanismos responsables de la eficacia y de la toxicidad de los fármacos, permitiría mejorar los resultados clínicos del tratamiento antirretroviral.

Es bien conocido que aspectos como las respuestas discordantes y, más claramente, los efectos tóxicos de los fármacos (no sólo los antirretrovirales<sup>1</sup>) se producen en algunos pacientes, pero no en otros. Es también bien conocida la variabilidad de las concentraciones, tanto plasmáticas como intracelulares, de la mayoría de fármacos antirretrovirales entre los pacientes, lo que se ha atribuido a diferencias en los distintos «pasos» farmacocinéticos que determinan la diferente exposición sistémica al fármaco y que probablemente está en el origen, al menos de parte, de la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento y de la toxicidad. Aunque se desconocen con certeza las causas de estas diferencias, en los últimos años van emergiendo datos que indican la importancia de factores inmunogenéticos (genes de respuesta inmunitaria, sistema HLA) y farmacogenéticos (genes implicados en la codificación de enzimas modificadoras de fármacos, proteínas transportadoras y receptores de fármacos)<sup>2</sup>.

El metabolismo de los fármacos tiene como objetivo convertir el fármaco en metabolitos más solubles en agua, y, por tanto, más fácilmente excretados. El hígado es el órgano más implicado en dicho metabolismo, que puede ocurrir mediante reacciones de fase I (oxidación, reducción o hidrólisis) y/o de fase II o conjugación (acetilación, glucuronización, sulfatación o metilación) con compuestos endógenos para conseguir una excreción más fácil del organismo mediante la conversión de fármacos relativamente solubles en lípidos a fármacos relativamente solubles en agua<sup>3</sup>. El origen de la farmacogenética data de hace unos 40 años, precisamente tras el descubrimiento de que un empeoramiento en una reacción de fase I (la hidrólisis del relajante muscular, utilizado en anestesia, succinilcolina por la enzima butirilcolinesterasa) prolongaba el período de parálisis y apnea cuando se utilizaba dicho relajante en algunos pacientes. Pronto se vio que ello ocurría aproximadamente en 1 de cada 3.500 personas que eran homocigotas para el gen que codificaba una forma atípica de butirilcolinesterasa. En estos últimos años se ha comprobado que una parte importante de la variabilidad tiene que ver con los procesos farmacocinéticos que sufre el fármaco en cuestión, regulados funda-

mentalmente por la biotransformación de los fármacos (en el que el sistema enzimático del citocromo P450 tiene gran importancia) y la absorción, la distribución y la excreción de éstos (en los que tienen un papel principal las proteínas transportadoras).

El sistema enzimático del citocromo P450 es una superfamilia de enzimas microsomales metabolizadoras de fármacos y constituye el grupo de enzimas más importantes que catalizan la fase I del metabolismo de los medicamentos. Varias enzimas (entre ellas la uridina difosfato glucuronil transferasa 1A1 [UGT1A1], que también cataboliza la bilirrubina) catabolizan reacciones de la fase II.

Las proteínas transportadoras tienen la función de facilitar la entrada o salida de los fármacos del interior de la célula. La mayoría de las proteínas que «bombean» fármacos al medio extracelular pertenecen a la superfamilia ABC (*adenosine triphosphate-binding cassette*), y la glucoproteína P (gp-P) (codificada por el gen denominado *MDR1* o *ABCB1*) es la mejor estudiada y la que transporta, entre otros, a los inhibidores de la proteasa (IP). Otros transportadores relevantes para la «exportación» de fármacos fuera de la célula son las proteínas asociadas a resistencias a múltiples fármacos (MRP, del inglés *multidrug-resistance associated proteins*), entre las que destacan: MRP1 (codificada por *ABCC1*) y MRP2 que transportan, entre otros, IP; MRP4 y MRP5, implicados en el transporte de adefovir, tenofovir, zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y estavudina (d4T). Además, otras proteínas transportadoras facilitan la entrada de los fármacos dentro de la célula<sup>4</sup>.

Polimorfismos en los genes que codifican para las proteínas transportadoras y para enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos pueden tener como consecuencia diferencias en la eficacia o en la toxicidad. Además, variaciones en genes de la respuesta inmunitaria pueden condicionar reacciones de hipersensibilidad o diferencias en la eficacia entre diferentes pacientes. En este sentido, en los últimos años se han descrito numerosos polimorfismos, aislados o asociados como haplotipos (existen excelentes artículos de revisión de «glosario genético»<sup>5</sup>, incluida la revisión en este número de Lubomirov et al) que tendrían un papel potencial en estas variaciones<sup>6</sup>.

La secuenciación del genoma humano y la determinación de más de un millón de polimorfismos junto con mejoras muy relevantes en la metodología de los estudios genéticos en estos últimos años, han supuesto una auténtica «revolución», sobre todo en el conocimiento, y en la posible aplicación futura de estos avances. Sin embargo, la traslación a la práctica clínica de muchos de estos avances resulta todavía complicada por varias razones: a) Con frecuencia los estudios se han centrado en detectar polimorfismos muy concretos relacionados con enfermedades o con distintas respuestas al tratamiento y esta aproximación adolece al menos de varios defectos: 1) con frecuencia no es un único polimorfismo el responsable, sino un grupo de ellos (conformando un haplotipo) dentro de un mismo gen o incluso interacciones entre diferentes polimorfismos de diferentes genes; 2) también con relativa frecuencia un hallazgo concreto no se ha validado y repetido en otra cohorte (tamaños muestrales reducidos, poblaciones con diferente sustrato étnico, falta de validez externa de las conclusiones de un estudio muy local, etc.) y 3) aunque la tecnología está mejorando a gran velocidad, y existen lectores de hasta 500.000 o 1 millón de polimorfismos de nucleótido simple

(SNP, del inglés *single nucleotide polymorphisms*), éstos van ser capaces de capturar sólo una parte de la variabilidad; *b*) algunas enfermedades son claramente poligénicas, lo cual dificulta la heterogeneidad genética la construcción de muestras homogéneas; *c*) se conoce muy poco del papel regulador que tienen las secuencias intrónicas, los cambios epigenéticos (mutación, oxidación del ADN), o el papel de los cambios postraslacionales, y *d*) dadas las diferentes interacciones entre distintos lugares de genoma, probablemente sean necesarias aproximaciones que incluyan una extensa zona del genoma con herramientas bioinformáticas y estadísticas más exigentes<sup>7-10</sup>.

A pesar de estas innegables limitaciones, a lo largo de los capítulos anteriores, varios expertos han revisado el estado del arte de la farmacogenética aplicada al VIH, entendida como la disciplina que analiza las bases genéticas de la variabilidad, tanto en la respuesta a los fármacos concretos como en la aparición de efectos adversos. ¿Son aplicables en nuestra consulta estos métodos para «individualizar» –aún más, o con más base– el tratamiento antirretroviral? Como casi siempre, la respuesta es relativa. En este sentido, hemos de decir, en primer lugar, que la variabilidad en la respuesta al tratamiento y en el desarrollo de toxicidad probablemente sea multifactorial, pues están involucrados factores como la edad, la función del órgano, los tratamientos concomitantes, las interacciones y la propia naturaleza de la enfermedad, habiéndose estimado que los factores genéticos podrían justificar, en términos generales, entre el 20 y el 95% de la variabilidad en la distribución del fármaco y sus efectos<sup>11</sup>. En segundo lugar, el concepto de «individualizar» el tratamiento no es nuevo, y lo hacemos, de una u otra forma cada vez que decidimos el tratamiento antirretroviral (o de otro tipo) del paciente que tenemos delante en nuestras consultas: un clínico ya «individualiza» el tratamiento cuando tiene en cuenta las características «fenotípicas» del paciente (entendidas por éstas sus comorbilidades, las interacciones de los fármacos, los perfiles de toxicidad intrínsecos o su situación psicosocial)<sup>12</sup>. Teniendo esto presente, ¿hay algunos otros factores de un paciente que podemos conocer y nos puede ayudar en nuestras decisiones terapéuticas, *ahora, en 2008*? Las excelentes revisiones previas de este monográfico dejan claro que sí que las hay, pero, ¿cuáles de ellas son suficientemente robustas como para ser aplicadas en la práctica clínica? Para tratar de contestar a esta pregunta, se divide el apartado en 2 partes: *a*) en respuesta al tratamiento, y *b*) en efectos adversos. Además, es importante contemplar que al menos algunos clínicos no están familiarizados con la terminología genética, por lo que iniciaremos esta revisión recomendando un pequeño glosario<sup>5</sup> que permita a todos los clínicos entender y, de algún modo, interpretar este tipo de trabajos.

## Aplicación clínica actual de los estudios farmacogenéticos de respuesta al tratamiento

La respuesta a un tratamiento está condicionada por múltiples factores, entre los que se encuentra la elección de un régimen terapéutico adecuado, al que el virus sea sensible, la toma continuada de la medicación por parte del paciente que facilite la disponibilidad del fármaco en el sitio

diana que, en el caso de los antirretrovirales, es intracelular, y la concentración del fármaco necesaria para evitar el desarrollo de resistencias. Las proteínas de transporte, que se encargan de regular el flujo de sustancias entre células y a través de distintas barreras biológicas, y las enzimas metabolizadoras son los principales agentes en la consecución de una concentración dada de fármaco<sup>3,13,14</sup> y, dado que su influencia en la aparición de efectos adversos es también relevante, la mayoría de ellos se analizan más adelante. Aunque en algún trabajo se ha encontrado una tendencia a un fracaso virológico menor en pacientes con el polimorfismo 3435C>T (en los que presentan genotipo TT) en el gen *MDR1* que codifica la proteína transportadora gp-P, otros estudios no lo han confirmado, por lo que este hallazgo no es aplicable en la actualidad a la práctica clínica<sup>16</sup>. La tabla 1 sintetiza las principales variaciones genéticas que se han implicado en la respuesta al tratamiento.

Uno de los factores más estudiados, ya desde hace años, en la respuesta al tratamiento lo constituyen los correceptores, necesarios para la entrada del VIH en la célula, de los que existen 2 grandes grupos: los del grupo CCR (mayoritariamente el receptor de quimiocinas CCR5, virus R5) y los que utilizan receptores CXCR (principalmente el receptor CXCR4, virus X4). Un polimorfismo en el gen que codifica para el correceptor CCR5 (una deleción de 32 pares de bases) da lugar a una proteína no funcional, habiéndose observado que la presencia de este polimorfismo en homocigosis se asocia a un efecto protectorio (no absoluto) frente a la infección por el VIH, mientras que el genotipo heterocigoto se ha asociado a una protección más leve y a una progresión más lenta de la infección<sup>17,18</sup>, al menos para algunos grupos de pacientes<sup>19</sup>. Se han analizado también el papel de otros correceptores con resultados contradictorios<sup>20</sup>.

Se están investigando intensamente los factores implicados en la reconstitución inmunitaria tras el tratamiento antirretroviral. Se trata de un proceso complejo en el que intervienen diversas citocinas como interleucinas (IL-2, IL-7, IL-15) y sus respectivos receptores. La IL-7 y la IL-15 son necesarias para la supervivencia de las células T vírgenes y además son responsables de la proliferación de células T de memoria. La IL-2 es necesaria para la expansión de células T in vitro. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) afecta también a la proliferación de células T y los interferones  $\alpha$  y  $\beta$  influyen en la supervivencia de las células T activadas. Se han descrito varios polimorfismos en los genes que codifican estas citocinas y sus transportadores (véase Rodríguez-Nóvoa et al en este mismo número). Sin embargo, las asociaciones con la respuesta de las variaciones genéticas hasta ahora descritas son muy modestas, y sugieren que los mecanismos subyacentes a la reconstitución inmunitaria y su regulación son complejos y, probablemente, influidos por múltiples genes y otros factores.

Se ha sugerido también que polimorfismos en el promotor del gen que codifica para IL-1A se relacionaría con el control de la replicación viral en pacientes en tratamiento<sup>21</sup>. Sin embargo, las evidencias son débiles y, sobre todo, es excepcional encontrar a pacientes a los que se les prescribe un tratamiento al que el virus es susceptible y que lo cumplen bien que presenten un fracaso virológico franco.

Aunque se ha estudiado la posible correlación entre la respuesta al tratamiento y el complejo mayor de histocompatibilidad (sistema HLA), el único hallazgo reseñable

TABLA 1. Variaciones genéticas implicadas en la respuesta al tratamiento, no dependientes de enzimas metabolizadoras

Diana afectada	Variación	Prevalencia	Consecuencia basal	Consecuencias	Aplicabilidad clínica actual
<b>Proteínas transportadoras</b>					
Glucoproteína gp1	3435C>T (gen <i>MDR1</i> )		TT implica descenso en la expresión de la glucoproteína, comparado con el genotipo salvaje (CC)	Aumento de la concentración intracelular de fármacos. Datos contradictorios: aunque se ha sugerido ↓fracaso virológico, no se ha comprobado en otros estudios	
La presencia del alelo 3435 en el gen de la gp-P ocurre en desequilibrio de ligamiento con 1236 y 2677					
<b>Correceptores</b>					
Correceptor CCR5	Delección 32	Caucásicos: 1% homocigotos; 15% heterocigotos. Más baja en otras poblaciones	Proteína no funcional	— Protección (no absoluta) en homocigotos (pueden infectarse a través de R4)  — Progresión más lenta en heterocigotos n (sólo en algunos grupos)  — Datos contradictorios en respuesta a tratamiento antirretroviral en heterocigotos  Teórico mejor pronóstico de la infección	Podría explicar algunos casos de LTNP
Correceptor CCR2b	Alelo 64I			Sólo un estudio	No
Correceptor CX3CR1	249G>A  280C>T			Homocigotos, más rápida progresión a sida, fracaso inmunológico más temprano. Es posible que sea un mecanismo a estudiar en fracasos	No
<b>IL y sistema de HLA</b>					
IL-1	889C>T		A través de desequilibrio de ligamiento con 4855, produce un aumento transcripción de IL-1	Homocigotos y heterocigotos, peor respuesta al tratamiento. Pocos datos	No
HLA I	<i>Locus A, B, C</i>			Homocigotos asociados a mayor CV antes del tratamiento y menor respuesta de CD4 tras inicio de tratamiento. Aunque sin cambios en supervivencia. Relevancia probablemente escasa	No

gp-P: glucoproteína P; HLA: histocompatibilidad; IL: interleucina.

hasta la fecha se refiere a que, ser homocigoto para los *locus* A, B y C se asocia a una mayor carga viral antes del tratamiento y una menor respuesta de linfocitos CD4, sin ningún impacto sobre la supervivencia<sup>22</sup>.

Así pues, aunque los mecanismos involucrados en la respuesta al tratamiento están siendo intensamente estudiados, son muy complejos y el único hallazgo de relevancia clínica (fuera de los relacionados con la concentración de los fármacos, que se discute más adelante), conocido ya desde hace años, es que la delección 32 se asocia con un menor riesgo de infección.

## Aplicación clínica actual de los estudios farmacogenéticos de toxicidad al tratamiento

### Toxicidad en general

Como ya comentábamos, no todos los pacientes infectados por el VIH desarrollan la misma respuesta al tratamiento antirretroviral en cuanto a efectos adversos, aun con características demográficas e historia farmacológica similares, lo que sugiere la influencia de factores intrínsecos, especialmente los de origen genético. A un clínico le gustaría que, si estos factores estuvieran bien definidos, a igualdad de eficacia, tener la oportunidad de seleccionar un fármaco en función del genotipo del paciente. En la tabla 2 se recogen las variaciones genéticas que se han estudiado con potenciales implicaciones en la toxicidad metabólica.

Uno de los efectos adversos que más condicionan en la actualidad el futuro del tratamiento es el desarrollo de lipodistrofia que, aunque se ha relacionado, sobre todo la lipoatrofia, a la utilización de ITIN (y en mayor medida con d4T) presenta una oscura patogenia. Por su similitud fenotípica con algunas lipodistrofias primarias o hereditarias, se ha estudiado si, a semejanza de estas enfermedades, mutaciones en el gen que codifica la lamina fueran las responsables de la aparición del cuadro, sin hallazgos consistentes que lo corroboren<sup>23</sup>. Asimismo y debido a la alteración en la homeostasia del TNF- $\alpha$  por el tratamiento antirretroviral, se ha investigado también, sin datos positivos, el posible papel de polimorfismos en la región promotora del gen del TNF- $\alpha$ . Tampoco alteraciones en el ADN mitocondrial (ADNmt) parecen explicar, de una forma convincente, el desarrollo de lipoatrofia<sup>24-26</sup>.

Por tanto, uno de los principales, sino el principal, factor limitante del tratamiento antirretroviral presenta, hasta ahora, escasos avances.

El aumento de riesgo cardiovascular directamente atribuible a algunos fármacos, aunque pequeño, existe<sup>27</sup>. Se han estudiado polimorfismos en el factor derivado de células de la estroma 1 (SDF-1), asociado con la activación y la agregación plaquetaria y con el correceptor CXCR4, y en la proteína MCP-1, activadora de fagocitos mononucleares, con resultados prometedores pero sin aplicabilidad clínica actual (véase Gutiérrez et al en este mismo número).

Más importante, cuantitativamente, es el aumento de riesgo de episodios cardiovasculares secundarios a la dislipidemia asociada al TARGA, en particular a algunos IP. Se han analizado polimorfismos en los genes que codifican las apolipoproteínas A5, C3 y E que influyen en la apari-

ción de dislipidemia, pero probablemente el sustrato es multigénico: en un estudio que analizaba el papel de 20 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de 13 genes diferentes, se ha observado que variantes en 5 genes (ABCA1, APOA5, APOC3, APOE y CETP) contribuyen a explicar, aunque no del todo, los diferentes valores plasmáticos de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), especialmente en el contexto de un TARGA con ritonavir<sup>28</sup>. Sin embargo, todos estos hallazgos carecen de aplicabilidad clínica actual, por la naturaleza poligénica y en parte desconocida del mecanismo implicado.

La neuropatía periférica era también un efecto adverso importante de los ITIAN en los primeros tiempos del tratamiento antirretroviral, especialmente con la combinación d4T + ddI. La acidosis láctica, patogénicamente relacionada, es un efecto adverso muy raro pero temible. El mecanismo implicado es que los ITIAN, además de bloquear la transcriptasa inversa, inhiben también, en mayor o menor grado, la ADN polimerasa mitocondrial gamma, responsable de la replicación del ADNmt. La delección del ADNmt conlleva un daño en el metabolismo oxidativo y la acumulación de ácidos pirúvico y láctico, lo que puede ocasionar acidosis láctica y neuropatía periférica<sup>29</sup>. En un subestudio genético de pacientes del ensayo ACTG 384 se encontró que el haplotipo T (un haplotipo mitocondrial europeo) se observaba con mayor frecuencia en pacientes con neuropatía periférica (17 frente a 6,7%), habiéndose caracterizado un polimorfismo mitocondrial específico de este haplotipo<sup>30</sup>. Se está estudiando también si hay polimorfismos concretos asociados a un mayor riesgo de acidosis láctica, sin que hoy existan conocimientos aplicables a la clínica diaria.

### Toxicidad por fármacos concretos

#### Reacción de hipersensibilidad al abacavir

La prevención de la reacción de hipersensibilidad al abacavir (RHSA) constituye el primer caso de aplicación de la farmacogenética a la práctica clínica de la utilización de los antirretrovirales. La RHSA es un cuadro síndrome multisistémico que se caracteriza por una combinación variable de fiebre, exantema, síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios y malestar general. Suele ocurrir en las primeras 6 semanas de tratamiento con abacavir (ABC) y, aunque se resuelve rápidamente tras la suspensión del fármaco, existe un riesgo potencialmente mortal tras la reexposición, o incluso tras el mantenimiento de éste a pesar del empeoramiento progresivo del cuadro clínico en su primera utilización. Afecta al 5-8% de los pacientes tratados, con un menor riesgo en pacientes de raza negra y un mayor riesgo en sujetos de raza blanca y cifra elevada de CD8<sup>31</sup>.

Se ha demostrado la asociación de la RHSA con la presencia de un alelo del complejo de histocompatibilidad mayor de clase I, el *HLA-B\*5701* y los alelos asociados del haplotipo ancestral 57.1 HLA-DR7 y HLA-DQ3<sup>32</sup>. En diferentes estudios, la sensibilidad de la presencia de *HLA-B\*5701* como predictor de RHSA oscilan entre 40 y 94%, con lo que, ser portador de *HLA-B\*5701* sería condición necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo del síndrome<sup>33,34</sup>.

Varios estudios prospectivos<sup>35-37</sup>, la mayoría de ellos en pacientes de raza caucásica, han analizado la utilidad clínica de la realización del test genético para reducir la in-

TABLA 2. Variaciones genéticas estudiadas para explicar toxicidad metabólica

Diana afectada	Variación	Prevalencia	Consecuencia basal	Consecuencia sobre infección	Relevancia	Aplicabilidad clínica actual
<b>Hiperlipidemia</b>						
APOA5	1131T>C		Disminución actividad APOA5	Deterioro más rápido del perfil lipídico, con ↑ de colesterol total, TG y ↓ cHDL	No validado en gran cohorte	No
APOC3	482C>G, 455C>T, 3238C>G	Probablemente mayor en raza negra		Dislipidemia con ↑ TG y ↓ HDL	Posible, observado en al menos 3 cohortes, pero con el inconveniente del plausible origen poligénico de las alteraciones lipídicas	No
APOE	Diferentes isoformas	ε3/ ε4 (25%) ε3/ ε2 (15%)		↑ LDL, ↓ TG Aumento RCV	Datos controvertidos	No
SREBP1	3322C>G		Alteración SRBEP1	Hiperlipidemia, resistencia a insulina, apoptosis adipocitaria	Datos contradictorios	No
<b>Lipodistrofia</b>						
ADN mitocondrial	Varias		Depleción ADN mitocondrial funcionante	Lipoatrofia	Datos procedentes de pequeños estudios, no validados	No
Lamina	Mutación en gen que codifica laminas A y C		Alteración de la maduración de la lamina	Lipodistrofia	Comprobada como enfermedad familiar, estas mutaciones no se han encontrado en pacientes con infección por el VIH	No
TNF-α	238G>A		Hiperproducción de TNF-α?	Puede aumentar riesgo de lipodistrofia	Datos contradictorios	No
IL-1β e IL-6	3954C>T		Modulación a la baja de respuesta inflamatoria con niveles más bajos de TNF	Teóricamente factor 'protector' de lipodistrofia	Datos contradictorios	No
<b>Aterosclerosis</b>						
SDF-1	SDF-1-3'801G>A		Menor expresión SDF-1	Protector	Datos preliminares sobre aterosclerosis carotídea por eco	No (datos preliminares)
MCP-1	2518G		Mayor activación fagocitaria	↑ Riesgo	Datos preliminares, no validados	

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IL: interleucina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; RCV: riesgo cardiovascular; SDF-1: factor derivado de células de la estroma 1; TG: triglicéridos; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

cidencia de reacción de hipersensibilidad (RHS). La prevalencia observada de *HLA-B\*5701* osciló entre 6,6 y 8%. En todos los estudios, la genotipificación previa disminuyó la incidencia de la RHS de un 6,5-12% inicial a un 0-3% tras la instauración de la prueba, aun incluyendo algunos casos de pacientes en los que, a pesar de ser *HLA-B\*5701* positivos, por error, se les prescribió ABC.

Dada la variabilidad demográfica de estos estudios, se ha realizado un ensayo clínico (PREDICT-1) aleatorizado, a doble ciego que incluye 1.882 pacientes y compara, en pacientes nunca tratados con ABC, el impacto de 2 estrategias terapéuticas en la incidencia de RHS: a) instauración del tratamiento tras excluir de éste a los pacientes *HLA-B\*5701* positivos, y b) la práctica clínica habitual de instaurar el tratamiento sin realizar previamente el test<sup>38</sup>. Los pacientes se estratificaron por raza, estado de tratamiento antirretroviral y por la introducción de un no análogo de forma simultánea. La prevalencia de *HLA-B\*5701* positivo fue de 5,7% (6% en caucásicos y < 1% en pacientes de raza negra). El diagnóstico clínico de RHS se hizo en el 7,8% del grupo control frente al 3,4% en el grupo evaluado para *HLA-B\*5701* ( $p < 0,0001$ ). La confirmación inmunológica de RHS mediante test epicutáneo se obtuvo en 2,7% de los pacientes del grupo control, frente a 0% del grupo de pacientes previamente evaluados. Así, el valor predictivo negativo de la prueba *HLA-B\*5701*, es decir, la probabilidad de no presentar RHS cuando el paciente es *HLA-B\*5701* negativo (que es lo que fundamentalmente le pide el facultativo a una prueba de estas características para el objetivo de predecir la «no toxicidad») es del 100% (tabla 3).

Este ensayo clínico aleatorizado demuestra la utilidad clínica de un marcador genético (el *HLA-B\*5701*), cuya presencia es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de RHS y, sobre todo, cuya ausencia tiene un

valor predictivo negativo (VPN) de 100% de desarrollo de RHS comprobada inmunológicamente. Estudios de coste-efectividad<sup>34</sup>, incluido alguno realizado en nuestro país<sup>39</sup>, sugieren la utilidad de su introducción en la práctica clínica: por cada 100 pacientes de raza blanca sometidos a cribado, se evitarían 4 episodios de RHS y se excluirían innecesariamente a 2 pacientes para tratamiento con ABC. En pacientes de raza negra, por cada 100 testados, se evitaría una reacción y un paciente sería excluido de recibir el fármaco de forma innecesaria<sup>40</sup>.

Por lo tanto, esta prueba es de aplicabilidad clínica inmediata y debiera estar disponible cuando un clínico se plantea la utilización de ABC. Un aspecto sin resolver es el caso del paciente *HLA-B\*5701* negativo que presenta un cuadro clínico indicativo de RHS. Dado que, aunque no en el ensayo PREDICT-1, hay al menos un caso descrito de paciente con RHS comprobado inmunológicamente a pesar de ser *HLA-B\*5701* negativo<sup>35</sup>, lo prudente será actuar en función de la clínica: observación estrecha en las primeras 48 h y, si se comprueba empeoramiento progresivo sin otra causa evidente, deberá retirarse el fármaco y no reintroducirlo en el futuro por la seguridad del paciente.

#### Toxicidad por efavirenz

Se ha correlacionado la toxicidad neuropsiquiátrica de efavirenz (EFV) con concentraciones anormalmente elevadas de éste en la mayoría de estudios, aunque no en todos. En subestudios farmacogenéticos de 2 ensayos clínicos (ACTG5097 y ACTG384), se ha comprobado que los niveles de EFV se correlacionan con el polimorfismo 516G>T, de forma que aquellos pacientes homocigotos (516TT), y en menor medida heterocigotos (516GT), presentan concentraciones más elevadas del fármaco que la

TABLA 3. Variaciones genéticas y reacciones de hipersensibilidad a fármacos

Fármaco	Variación genética	Prevalencia	Estudios realizados	Ensayos clínicos y estudios coste-efectividad	Aplicación actual en la práctica clínica
Abacavir	<i>HLA-B*5701</i>	Raza caucásica: 6-8% Raza negra: < 1%	Varios estudios — Sensibilidad como predictor de RHSA: 40-94% — En estudios prospectivos, la genotipificación previa disminuyó la incidencia de RHS de 6,5-12% inicial a 0-3%	EC PREDICT 1 — RHSA clínica: 7,8 frente a 3,4% — RHSA confirmada inmunológicamente: 2,7 frente a 0% — VPN del test: 100% — Estudios coste-efectividad: Raza blanca: por cada 100 tests se evitan 4 RHSA y se deja de dar abacavir, de forma innecesaria, a 2 pacientes. Raza negra: por cada 100 tests se evita una RHSA y se deja de dar, innecesariamente, el fármaco a un paciente	Sí, inmediata, coste efectivo
Nevirapina	<i>HLA-DRB1*01</i>	Estudios en pocas zonas geográficas (Cerdeña, Japón)	Asociado a porcentaje de CD4 > 25%, 17 veces más riesgo de RHS.	No	Np
	<i>HLA-Cw8</i>		Independiente, no		

RHS: reacción de hipersensibilidad; RHSA: RHS al abacavir; VPN: valor predictivo negativo.

variante no mutada (516GG)<sup>41,42</sup>. Esto se ha comprobado posteriormente en otros estudios<sup>43</sup>, incluido uno llevado a cabo en nuestro país<sup>44</sup>, en que, de 100 pacientes de raza blanca tratados con EFV, 52% eran *wild-type* (GG); 43% heterocigotos (GT) y un 5% homocigotos (TT). En este estudio, aunque había correlación entre un genotipo concreto y las concentraciones, ésta no era perfecta: el 40% de los homocigotos y el 20% de los heterocigotos presentaban concentraciones > 4 µ/ml, frente a 5% de la variante no mutada (GG), de los que, además, el 20% tenían concentraciones teóricamente infraterapéuticas (< 1 µ/ml).

Se ha intentado aplicar esto en la práctica clínica, en casos aislados<sup>45</sup> y, en un estudio con muy pocos pacientes en que, en los pacientes con variantes 516GT y TT se utilizaron dosis más bajas, con reducción de los síntomas del sistema nervioso central (SNC) en 10 de 14 pacientes en que se ajustó la dosis a las concentraciones, sin pérdida de eficacia<sup>46</sup>. Sin embargo, como se ha señalado anteriormente, cambios en la posición 516 del citocromo CYP2B6, «capturan» sólo parte de la variabilidad farmacocinética. De hecho, algún estudio preliminar reciente sugiere que el análisis combinado de varios alelos predice mejor tanto la respuesta como el fracaso por toxicidad<sup>47</sup>.

Estos datos, sin duda prometedores, no son suficientemente sólidos, en el momento actual, para ser útiles en la práctica clínica habitual.

#### Toxicidad por nevirapina

La reacción de hipersensibilidad a nevirapina (NVP), manifestada por fiebre con exantema cutáneo y/o hepatitis, se observa más frecuentemente en pacientes con linfocitos CD4 elevados (de hecho se contraindica su utilización en mujeres con CD4 > 250/µl y en varones con más de 400 CD4/µl), lo que sugiere un componente inmunogenético<sup>48</sup>. De hecho, en un estudio australiano, los pacientes que, de

forma combinada presentaban el haplotipo *HLA-DRB1\*0101* y un porcentaje de linfocitos CD4 > 25%, presentaron un riesgo 17 veces mayor de RHS, con un valor predictivo positivo (VPP) del 40% y un VPN del 96%<sup>49</sup>. Sin embargo, ninguna de las 2 variables por separado se asoció al mismo. También se ha asociado la presencia del alelo *HLA-Cw\*8* con esta reacción de hipersensibilidad<sup>50,51</sup>.

La hepatotoxicidad asociada a NVP es otro de los factores limitantes de su uso, con una incidencia (hepatitis sintomática) de un 4,9%<sup>52</sup>. Se ha encontrado una cierta correlación entre hepatotoxicidad y el gen *MDR1*, y, en menor medida, variantes genéticas en el CYP2B6. Concretamente, la asociación entre los polimorfismos MDR 3435C>T y CYP2B6 1459C>T predijo, en un estudio, el riesgo de hepatotoxicidad con una exactitud del 74%<sup>53</sup>. En el subestudio farmacogenético del ensayo FTC-302 se comprobó también que la presencia del polimorfismo 3435C>T del *MDR1* se asoció a un menor riesgo de hepatotoxicidad<sup>54</sup>.

Aunque los datos son muy indicativos de que la RHS a NVP tiene una base inmunogenética, son necesarios estudios en más poblaciones antes de su potencial aplicación clínica. En cuanto a la hepatotoxicidad, los datos disponibles sugieren su asociación, al menos parcial, con ciertas variantes genéticas, pero su aplicación clínica, además de más lejana es, a priori, menos interesante desde el punto de vista práctico.

#### Toxicidad por atazanavir

Atazanavir (ATV) presenta como efecto adverso un aumento de bilirrubina de cualquier grado en el 80% de los pacientes, que se refleja como ictericia en el 17% de los tratados con 300 mg de ATV y 100 mg de RTV. Esta elevación de bilirrubina es reversible y no se asocia a alteración en enzimas hepáticas ni a cambios histológicos. La isoenzima 1A1 de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) cataliza la

TABLA 4. Variaciones genéticas en concentración de fármacos, con posible relevancia en eficacia y toxicidad

Enzima o proteína afectada	Variación	Prevalencia	Consecuencia basal	Consecuencia en el fármaco	Relevancia teórica	Relevancia práctica	Aplicabilidad clínica actual
CYP2B6	516T>G	3% en caucásicos, 20% en raza negra	↓ actividad proteína codificada, más evidente en homocigotos (T/T) que en heterocigotos (G/T) y en éstos que en genotipo salvaje (G/G)	— Aumento concentraciones efavirenz — Riesgo de desarrollo de resistencias tras retirada del fármaco — Aumento de concentraciones de nevirapina	Subestudio de ACTG, más efectos adversos en el SNC  Valores subterapéuticos en G/G más frecuentes (19%) que en T/T (2%)	No hay estudios sobre respuesta a tratamiento, y los que hay no han encontrado correlación. Necesidad de estudios más amplios	No, pues es responsable sólo de parte de la variabilidad
	516G>T + 785A>G (alelo CYP2B6*6)			Valores más elevados de efavirenz			No, prometedor
UGT1A1	Alelo UGT1A1*28	55% en un estudio español	↓ actividad de UGT1A1	↑ concentración atazanavir	Hiperbilirrubinemia grado 3/4 en 80% homocigotos, 29% heterocigotos y 18% <i>wild-type</i>		Posibilidad teórica
MRP2	1249G>A en gen <i>ABCC2</i>		↓ actividad de MRP2	↑ concentración intracelular de tenofovir	Toxicidad tubular. Cautela necesaria por tamaño muestral muy pequeño: datos preliminares		No

SNC: sistema nervioso central.



conjugación de la bilirrubina con ácido glucurónico. Está codificada por un gen que forma parte de un *locus* que codifica diversas UDP-glucuronosiltransferasas. La causa de la hiperbilirrubinemia inducida por ATV es una inhibición competitiva de la enzima UGT1A1 derivada de que ATV se une al lugar de unión de la enzima al sustrato y está mediada por un aumento de las concentraciones de ATV en los pacientes en los que se produce. Se ha asociado a la presencia del alelo *UGT1A1*\*28, definido por la presencia de 7 repeticiones del dinucleótido TA en la región promotora del gen que codifica la isoenzima UGT1A1, lo que se traduce en una disminución de la actividad de esta enzima y la aparición de hiperbilirrubinemia asintomática<sup>55</sup>. De hecho, en un estudio de la cohorte suiza, el 67% de los pacientes homocigotos que recibieron ATV o indinavir presentaron cifras de bilirrubina > 2,5 mg/dl, comparado con el 7% de los que no recibieron estos fármacos<sup>56</sup>. En un estudio llevado a cabo en nuestro país, encontraron el alelo *UGT1A*\*28 en el 55% de los pacientes (de forma heterocigota en el 48%) y observaron hiperbilirrubinemia grado 3-4 en el 80% de los homocigotos, 29% de los heterocigotos y en el 18% de los que presentaban un genotipo *wild-type*<sup>57</sup>. Otro factor que se ha asociado con las concentraciones plasmáticas de ATV sería la existencia del polimorfismo 3435T>C en el gen *MDR1* (los *wild-type* presentaron concentraciones más elevadas que los que presentaban los genotipos C/C o T/T)<sup>58</sup>.

Aunque no hay datos publicados de su traslación a la práctica clínica, a través de una modelización matemática se ha sugerido que el genotipificado previo, únicamente para conocer la presencia o no del alelo *UGT1A1*\*28, podría disminuir la incidencia de hiperbilirrubinemia del 21,6% de los pacientes al 5,8% si se excluyeran de tratamiento con ATV a los portadores de dicho alelo<sup>56</sup>. Aunque la relevancia clínica, teniendo en cuenta que no se han descrito consecuencias nocivas de la hiperbilirrubinemia, es escasa, es uno de los avances que, validados en otras poblaciones y una vez estudiada su coste-efectividad, podría ser de alguna utilidad, en un próximo futuro para la práctica asistencial.

#### Toxicidad renal por tenofovir

Aunque tenofovir (TDF) ha resultado ser un fármaco con buen perfil de seguridad en sus trabajos iniciales, su presunta toxicidad renal a largo plazo, aunque poco frecuente y probablemente multifactorial, ha estimulado el estudio de los mecanismos implicados<sup>59</sup>. En este sentido, TDF es excretado por filtración glomerular y secreción tubular activa, mediada por 2 tipos de transportadores, unos localizados en las membranas basolaterales (hOAT1 y hOAT3), que favorecen el paso de fármaco de la circulación sistémica al interior de las células y otros localizados en la parte apical de la célula tubular que favorece la salida del fármaco de la célula tubular a la orina (probablemente MPR4 para TDF)<sup>60,61</sup>.

Se ha postulado que la toxicidad renal asociada a TDF estaría producida por la acumulación intracelular del mismo en los túbulos renales. En un estudio con pocos pacientes, se ha observado una asociación entre tubulopatía renal y la presencia de haplotipos de ABCC2<sup>62</sup>. Dado el escaso tamaño muestral y el potencial efecto de otros polimorfismos, no hay, en la actualidad, un suficiente conocimiento de las bases genéticas de toxicidad a TDF para ninguna aplicación clínica inmediata.

En conclusión, el avance más significativo para la práctica clínica es la correlación de la presencia del alelo *HLA-*

*B\*5701* con la RHSA, especialmente el hecho de que en un ensayo clínico con muchos pacientes y diferentes etnias el VPN de la prueba sea del 100%, es decir, la probabilidad de no desarrollar la RHS (comprobada inmunológicamente) es de 100% si el paciente es *HLA-B\*5701* negativo. Estos datos sugieren la necesidad de la implementación de este test en la práctica clínica diaria.

Respecto al resto, la aplicabilidad clínica es aún muy limitada: la multiplicidad de mecanismos fisiopatológicos, la posibilidad de interacciones entre diferentes genes, junto a las notables diferencias genéticas y raciales, hace que sea aún un campo con hallazgos prometedores, pero pendiente de obtener más información y de validación de los hallazgos en diferentes poblaciones. El camino recorrido por la determinación de *HLA-B\*5701* desde su correlación inicial a su traslación a la práctica clínica es el ejemplo que, de una u otra forma, deberán seguir el resto de descubrimientos «farmacogenéticos» si queremos llegar a una medicina personalizada basada en el *background* genético.

#### Agradecimientos

El autor agradece la revisión crítica del documento por el Dr. Adolfo López de Munain, neurólogo del Hospital Donostia, investigador del área de Neurogenética Clínica.

#### Bibliografía

- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *Jama*. 2001;286:2270-9.
- Caraco Y. Genes and the response to drugs. *N Engl J Med*. 2004;351:2867-9.
- Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348:529-37.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. *AIDS*. 2005;19:455-62.
- Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine—a primer. *N Engl J Med*. 2002;347:1512-20.
- Goldstein DB. Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. *N Engl J Med*. 2003;348:553-6.
- Lupski JR. Structural variation in the human genome. *N Engl J Med*. 2007;356:1169-71.
- Hunter DJ, Kraft P. Drinking from the fire hose—statistical issues in genome-wide association studies. *N Engl J Med*. 2007;357:436-9.
- Drazen JF, Phimister EG. Publishing genome-wide association studies. *N Engl J Med*. 2007;357:496.
- Hunter DJ, Khoury MJ, Drazen JM. Letting the genome out of the bottle—will we get our wish? *N Engl J Med*. 2008;358:105-7.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348:538-49.
- Iribarren JA, Berenguer J. [Towards personalising antiretroviral treatment: each time more necessary]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20 Suppl 2:1-2.
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med*. 2005;352:2211-21.
- Rodríguez-Nóvoa S, Barreiro P, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Overview of the pharmacogenetics of HIV therapy. *Pharmacogenomics J*. 2006;6:234-45.
- Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, 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.
- Nasi M, Borghi V, Pinti M, Bellodi C, Lugli E, Maffei S, et al. MDR1 C3435T genetic polymorphism does not influence the response to antiretroviral therapy in drug-naive HIV-positive patients. *AIDS*. 2003;17:1696-8.
- Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, et al. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med*. 1996;2:1240-3.
- Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, Ashton LJ, Benfield TL, Buchbinder SP, et al; for the International Meta-analysis of HIV Host Genetics. Effects of CCR5-delta32, CCR2-64I and SDF-1 3A polymorphisms on HIV disease progression: an international meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2001.135:782-95.

19. Wit FW, Van Rij RP, Weverling GJ, Lange JM, Schuitemaker H. CC chemokine receptor 5 delta32 and CC chemokine receptor 2 64I polymorphisms do not influence the virologic and immunologic response to antiretroviral combination therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *J Infect Dis.* 2002;186:1726-32.
20. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, Hogg RS, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, et al. Influence of polymorphisms within the CX3CR1 and MDR-1 genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS.* 2003;17:201-8.
21. Haas DW, Geraghty DE, Andersen J, Mar J, Motsinger AA, D'Aquila RT, et al. Immunogenetics of CD4 lymphocyte count recovery during antiretroviral therapy: An AIDS Clinical Trials Group study. *J Infect Dis.* 2006;194:1098-107.
22. Brumme ZL, Brumme CJ, Chui C, Mo T, Wynhoven B, Woods CK, et al. Effects of human leukocyte antigen class I genetic parameters on clinical outcomes and survival after initiation of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2007;195:1694-704.
23. Domingo P, Baiget M, Arroyo JA, Seco L, Sarnate MA, Domenech M, et al. Absence of mutations in exon 8 of the gene in combination antiretroviral therapy-associated partial lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:457-8.
24. Tarr PE, Taffe P, Bleiber G, Furrer H, Rotger M, Martinez R, et al. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders. *J Infect Dis.* 2005;191:1419-26.
25. Nolan D, Hammond E, Martin A, Taylor L, Herrmann S, McKinnon E, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS.* 2003;17:1329-38.
26. Miro O, Lopez S, Martinez E, Pedrol E, Milinkovic A, Deig E, et al. Mitochondrial effects of HIV infection on the peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients who were never treated with antiretrovirals. *Clin Infect Dis.* 2004;39:710-6.
27. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356:1723-35.
28. Arnedo M, Taffe P, Sahli R, Furrer H, Hirschel B, Elzi L, et al. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17:755-64.
29. 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.
30. Hulgan T, Haas DW, Haines JL, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, et al. Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: an adult AIDS clinical trials group study. *AIDS.* 2005;19:1341-9.
31. Cutrell AG, Hernandez JE, Fleming JW, Edwards MT, Moore MA, Brothers CH, et al. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2171-2.
32. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet.* 2002;359:727-32.
33. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B\*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:4180-5.
34. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M. Cost-effectiveness analysis of HLA B\*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics.* 2004;14:335-42.
35. Waters LJ, Mandalia S, Gazzard B, Nelson M. Prospective HLA-B\*5701 screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience. *AIDS.* 2007;21:2533-4.
36. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:99-102.
37. Zucman D, Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B\*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:1-3.
38. 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;358:568-579.
39. Pérez-Camacho I, Gallo M, Camacho A, Gonzalez R, Garcia-Lazaro M, Torre-Cisneros J, et al. Prevalencia de HLA-B\*5701 en pacientes infectados por el VIH naive a abacavir y coste por reacción de hipersensibilidad a abacavir evitada que supone su determinación rutinaria. XII Reunión de la SEIMC, 9-11 de mayo de 2007, Coruña Abstract 124. 2007.
40. Saag M, Balu R, Brachman P, et al. High sensitivity of HLA-B\*5701 in whites and blacks in immunologically confirmed cases of abacavir hypersensitivity. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 22-25 July. 2007, Sydney, Australia Abstract WEAB305. 2007.
41. Haas DW, Ribaud HJ, 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.
42. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, 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.
43. 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.
44. Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Rendon A, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Influence of 516G>T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1358-61.
45. Hasse B, Gunthard HF, Bleiber G, Krause M. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. *Clin Infect Dis.* 2005;40:e22-e23.
46. 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.
47. 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.
48. 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-S89.
49. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1\*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS.* 2005;19:97-9.
50. 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.
51. 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.
52. 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-S33.
53. Ritchie MD, Haas DW, Motsinger AA, Donahue JP, 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.
54. Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, Sanne I, Wilkinson GR, Hinkle J, et al. Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. *Clin Infect Dis.* 2006;43:783-6.
55. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy.* 2004;24:1732-47.
56. 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.
57. Rodriguez-Novoa S, Martin-Carbonero L, Barreiro P, Gonzalez-Pardo G, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS.* 2007;21:41-6.
58. Rodriguez NS, Barreiro P, Rendon A, Barrios A, Corral A, Jimenez-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.
59. 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.
60. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3297-304.
61. Vidal F, Domingo JC, Guallar J, Saumoy M, Cordobilla B, Sanchez dIR, 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.
62. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvalle C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis.* 2006;194:1481-91.