

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

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3402784>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3402784>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)