

## Capítulo 38

### HEPATOTOXICIDAD POR TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

*Antonio Rivero Román, Jerónimo Pachón Díaz y Emilio Pujol de la Llave*

#### A. HEPATOTOXICIDAD

##### 1. Introducción

Existen múltiples causas que pueden producir enfermedad hepática en pacientes infectados por el VIH. Entre ellas se encuentran infecciones y tumores oportunistas, los fármacos usados para el tratamiento de éstos, drogas, alcohol y sobretodo la coinfección por los virus de la hepatitis (1). Además de todas estas causas, todas las clases o familias de antirretrovirales pueden también causar hepatotoxicidad (HT) (2,3). El desarrollo de HT en el curso del TAR no es infrecuente. Así su incidencia entre 10.611 pacientes incluidos en 21 estudios de los ACTG fue del 9% con una mortalidad atribuible del 2,5% (2). La existencia de HT grave debe suponer la retirada del TAR.

##### 2. Criterios diagnósticos de la HT grave por antirretrovirales

Todo caso de hepatitis sintomática se deberá considerar HT grave. Para el diagnóstico de HT grave en caso de hepatitis asintomática se debe considerar el aumento de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), o de ambas. El aumento de gamma glutaril transpeptidasa (GGT) puede producirse por fenómenos de autoinducción metabólica, no incrementa el riesgo de HT y en general no se debe considerar para el diagnóstico de HT (4).

Se define HT grado 3 toda elevación de ALT/AST superior a 5 veces el límite superior de la normalidad y HT grado 4 a elevaciones superiores a 10 veces. En caso de que exista alteración basal de las transaminasas se considerará HT grado 3 a toda elevación superior a 3,5 veces el valor basal y HT grado 4 cuando la elevación es superior a 5 veces ó cifras de ALT/AST superiores a 400 U/L.

Todo caso de HT grado 4 ó hepatitis sintomática se considerará HT grave y debe suponer la retirada del tratamiento. En caso de HT grado 3 se puede mantener el tratamiento estableciendo una estrecha vigilancia clínica y analítica del paciente.

### **3. HT por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN).**

La incidencia de HT grave por ITINAN es muy variable oscilando en los distintos estudios entre el 1% y el 20% (4-7). Esta variabilidad es debida tanto a las diferencias en el diseño de los estudios como a los distintos criterios utilizados para definir la HT.

La HT por ITINAN se puede producir por dos mecanismos diferentes. El primer mecanismo sería debido a una reacción de hipersensibilidad al fármaco, aparecería de forma precoz, podría acompañarse de síntomas sistémicos y no sería dosis dependiente (7). El segundo, debido al efecto tóxico directo del fármaco sobre el hepatocito, aparecería de forma tardía durante el tratamiento prolongado y sería dosis-dependiente. Diversos estudios que relacionan el tiempo de tratamiento con la incidencia de HT apoyarían este segundo mecanismo (4,6).

La HT por ITINAN no es clase-dependiente, por lo que en pacientes con HT previa por ITINAN se podría usar otro ITINAN (8,9). La toxicidad previa por un fármaco anti-retroviral de otra familia tampoco parece incrementar el riesgo de HT por ITINAN. Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de HT por ITINAN, como el tiempo de tratamiento (4), cifras de linfocitos CD4+ superiores a 350 cel/ $\mu$ L (10), la coinfección por VHB ó VHC (4,11), la elevación basal de transaminasas con independencia de la presencia o ausencia de coinfección por VHC (4,10,12) y el consumo de drogas o alcohol (11,12). Además la asociación de algunos antirretrovirales a ITINAN puede aumentar el riesgo de HT, como la administración de nevirapina con IP (6).

### **4. HT por inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).**

La HT por ITIAN se puede producir fundamentalmente por dos mecanismos, por toxicidad mitocondrial o por reacciones de hipersensibilidad (RHS). La causa mas frecuente de HT por ITIAN es la toxicidad mitocondrial, de tal forma que la presencia de HT en pacientes en tratamiento con ITIAN nos debe hacer sospechar la posibilidad de acidosis láctica. La toxicidad mitocondrial en el curso del tratamiento con ITIAN se produce cuando éstos inhiben no sólo las ADN-polimerasas víricas sino también las  $\gamma$ -polimerasas del ADN mitocondrial del paciente (13). La incidencia de acidosis láctica sintomática se ha cifrado en 1,3 casos por 1000 pacientes-año (14) y todos los ITIAN pueden provocarla. No obstante, hay más casos asociados al uso de zidovudina, didanosina y estavudina que con lamivudina, tenofovir y abacavir, aunque ello puede ser un epifenómeno que refleje el mayor uso de los mismos.

La HT por toxicidad mitocondrial se produce por el desarrollo de esteatosis hepática provocado por el acúmulo de triglicéridos en el núcleo de los hepatocitos debido a la alteración de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos producida por la inhibición de las  $\gamma$ -polimerasas. La esteatosis hepática puede producirse sin la presencia de acidosis láctica.

Las manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con acidosis láctica son inespecíficas y se expresan de forma detallada en otro capítulo de esta obra. Los factores

de riesgo para HT y acidosis láctica por ITIAN son el sexo femenino, embarazo, obesidad y exposición prolongada a ITIAN. La existencia de hepatopatía crónica puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de HT grave y/o acidosis láctica por ITIAN. Por ello es recomendable en estos pacientes mantener una vigilancia especial.

El segundo mecanismo por el que los ITIAN pueden producir HT es mediante una RHS (15). Este mecanismo es especialmente frecuente en el caso de abacavir y será tratado en otro apartado de este capítulo.

El manejo de la toxicidad mitocondrial queda expresado en otro capítulo de esta obra. Dado que los ITIAN son la base común del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en caso de HT no grave subclínica no estará indicada su retirada, pudiéndose considerar la sustitución de los AN usados por otros de menor potencial hepatotóxico. En pacientes con HT grave o sintomática, especialmente si está asociada a acidosis láctica, se deberán retirar los ITIAN. Una vez resuelto el efecto tóxico, la reintroducción de los ITIAN va a depender de las opciones terapéuticas disponibles, pudiendo usar un régimen de tratamiento libre de ITIAN o con fármacos de menor potencial tóxico como abacavir, lamivudina y/o tenofovir. En este último caso está indicada una estrecha vigilancia del paciente.

## **5. HT por inhibidores de la proteasa (IP)**

El desarrollo de HT en el curso de tratamiento con IP es relativamente frecuente, existiendo una gran variabilidad que depende de las poblaciones estudiadas y de los criterios utilizados para definirla en los distintos estudios. Todos los IP pueden producir HT, aunque con distinta frecuencia, de esta forma ritonavir, a dosis plena (1200 mg al día), es el IP mas hepatotóxico (16-20).

A pesar de la frecuente asociación de tratamiento con IP y HT, la mayoría de los pacientes infectados por el VIH, estén o no coinfectados por VHC ó VHB, toleran adecuadamente el tratamiento con IP (21). El tratamiento con IP en pacientes coinfectados por virus hepatotropos no está contraindicado, ya que incluso se ha descrito que podría tener un efecto antifibrótico en pacientes con hepatopatía crónica (22).

La HT por IP puede aparecer en cualquier momento del tratamiento y puede ser debida tanto al efecto tóxico directo del fármaco, como a hepatitis por reconstitución inmune (23) ó incluso más raramente a RHS (24,25). En la práctica clínica diferenciar entre los dos primeros mecanismos puede resultar extremadamente difícil. Por ello, en pacientes con hepatitis asintomática en las que se compruebe una elevación de las transaminasas grado 3 ó 4 sobre la cifra basal y en cualquier caso de hepatitis sintomática se debe suspender el tratamiento con IP.

La existencia de HT por un IP no significa necesariamente una contraindicación para volver a prescribir otro fármaco de la misma familia, de modo que pacientes que desarrollan HT por un IP, pueden tolerar el tratamiento con otro IP diferente (17,26) Se han descrito casos en los que la HT por IP se ha resuelto sin interrumpir el tratamiento y casos en los que la reintroducción del tratamiento con IP no provocó una recaída de la HT (16).

## 6. Coinfección por VHB/VHC y HT por antirretrovirales.

La HT asociada al tratamiento antirretroviral (TAR) es más frecuente en pacientes coinfectados por VHC o VHB (27). Esta mayor frecuencia se verifica con todos los tipos de antirretrovirales, aunque la mayoría de los pacientes toleran el TAR sin problemas (20). No existen evidencias para contraindicar ningún antirretroviral en estos pacientes.

En pacientes coinfectados por VHB en los que por fracaso terapéutico de la infección por el VIH, se retiró el tratamiento con 3TC, se puede producir un brote de hepatitis aguda, hecho que también se ha comunicado en pacientes que desarrollan resistencia del VHB a 3TC (28,29). Por todo ello, en pacientes coinfectados por VIH y VHB, se debe evitar regímenes en los que 3TC sea el único fármaco con actividad frente a VHB, y por otro lado en pacientes con hepatitis crónica activa por VHB que fracasan a un régimen antirretroviral que contienen 3TC, se podría mantener 3TC, para evitar el brote de hepatitis B aguda que podría suceder tras su retirada.

El inicio del TARGA en pacientes coinfectados por VHC puede provocar un aumento de las transaminasas y de la carga viral del VHC (30). Ello puede ser debido a dos mecanismos diferentes, bien por un aumento de la replicación del VHC que condicione un rebrote de la hepatitis, o bien por la hepatitis tóxica por el tratamiento que condicione una liberación secundaria de VHC.

Las hepatitis agudas pueden provocar una disfunción hepática que pueden alterar el metabolismo de los antirretrovirales e incrementar su HT. Por ello, en pacientes infectados por el VIH con TARGA que desarrollen cuadros de hepatitis agudas virales o tóxicas (por otros fármacos o alcohol) se debe interrumpir el TARGA y reintroducirlo una vez resuelto el problema.

En pacientes con hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular los antirretrovirales pueden ser utilizados a las dosis habituales. En cambio, en pacientes con insuficiencia hepatocelular se puede provocar una alteración en el metabolismo y la biodisponibilidad de los antirretrovirales que puede incrementar su toxicidad. Carecemos de los estudios necesarios para realizar recomendaciones terapéuticas de ajuste de dosis en estas situaciones. Y las recomendaciones existentes en la actualidad están basadas en estudios observacionales u opiniones de expertos. De los ITIAN sólo zidovudina, se acumula en caso de insuficiencia hepática y debe reducirse su dosis para no evitar un aumento de su toxicidad. De los ITINAN, efavirenz podría administrarse a dosis plenas en pacientes con insuficiencia hepática ya que su absorción está reducida y ello parece compensar su menor eliminación. En cambio, se ha descrito un mayor riesgo de HT con nevirapina en esta situación (31). La biodisponibilidad de los IP tiene una gran variabilidad interindividual, por lo que es difícil predecir su biodisponibilidad en un paciente con insuficiencia hepática. En estos pacientes sería ideal ajustar la dosis mediante la determinación de niveles plasmáticos para reducir la toxicidad sin merma de su actividad antiviral (31).

## B. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

### 1. Introducción

La infección por el VIH incrementa el riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) a drogas (32-34). En épocas anteriores al TARGA, la mayoría de las RHS se relacionaban con el uso de fármacos empleados para el tratamiento de infecciones oportunistas (cotrimoxazol, dapsona, sulfadiacina o tiacetazona)(32-36), y solo de forma muy esporádica con antirretrovirales (37-39).

En los últimos años la utilización del TARGA ha conseguido disminuir la incidencia de infecciones oportunistas, y con ello disminuir el uso de fármacos usados para su tratamiento (40). Ello haría esperar una reducción de la incidencia de RHS en pacientes infectados por el VIH. Sin embargo ello no se ha producido merced al uso de nuevos agentes usados en terapia antirretroviral (TAR) identificados como inductores de RHS, como nevirapina, efavirenz, abacavir y algunos inhibidores de la proteasa como amprenavir o indinavir (41-45).

### 2. Reacción de hipersensibilidad por nevirapina

#### 2.1. Incidencia

La RHS cutánea es el efecto adverso más frecuente observado con el uso de nevirapina y la principal causa de interrupción del tratamiento. Su incidencia en los distintos ensayos clínicos en los que nevirapina fue administrada con escalada de dosis (200 mg al día las dos primeras semanas y posteriormente 400 mg al día) ha oscilado entre el 9%-32%(45-48), con una incidencia media del 17% y ocasionando la retirada del fármaco en el 6% de los pacientes (49).

#### 2.2. Características clínicas

La expresión clínica más característica de la RHS inducida por nevirapina es el desarrollo de un exantema en forma de erupción maculopapular o urticarial, por lo común de intensidad leve o moderada y que puede autolimitarse. Hasta en un 6% de los casos el exantema puede presentar formas más graves o extensas que requieran la retirada del tratamiento (45-47), e incluso en un 0.3%-1% (50) puede manifestarse como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Suele aparecer en las primeras semanas del tratamiento con una mediana de tiempo de 16 días y un rango de entre 11 y 39 días (51). La presencia de exantema puede acompañarse de síntomas sistémicos como fiebre, artralgias, mialgias, linfocitosis y eosinofilia. Estas manifestaciones son más frecuentes a medida que aumenta la gravedad del exantema, de forma que aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con exantema grave presentan síntomas constitucionales asociados (52). La RHS a nevirapina puede manifestarse como hepatitis que, aunque suele acompañar al exantema (51-52), puede presentarse en ausencia de éste. Por último, han sido descritas otras formas graves de RHS a nevirapina, como el llamado síndrome DRESS (drug rash with eosinophilia a systemic symptoms), caracterizado por la presencia de fiebre, exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos (53).

### **2.3.- Factores de riesgo para el desarrollo de RHS a nevirapina**

Diversos estudios han identificado factores de riesgo para el desarrollo de exantema asociado a la RHS a nevirapina. Tres estudios identificaron al sexo femenino (54-56), uno al uso de esteroides (55), existen datos contradictorios sobre la existencia de factores raciales (56-57) y finalmente, un estudio ha identificado como factor de riesgo el antecedente de exantema previo por sulfamidas (57).

### **2.4.- Manejo del exantema asociado a nevirapina**

En la actualidad no disponemos del nivel de evidencia necesario para realizar recomendaciones firmes respecto al manejo de pacientes con RHS a nevirapina. Parece indudable recomendar la retirada del fármaco en los todo caso de RHS persistente o que se manifieste con exantema grado IIb-III-IV ó que se acompañen de síntomas sistémicos. En caso de RHS con exantema I-IIa y sin síntomas sistémicos se puede plantear mantener el tratamiento en espera de la resolución de los síntomas. En este caso la decisión debe tomarse de forma juiciosa y con estrecho control clínico, tras evaluar minuciosamente las características del paciente y especialmente sus alternativas terapéuticas. En estos casos la RHS puede resolverse en más del 50% de los casos sin necesidad de retirar el tratamiento. La Agencia Europea del Medicamento considera que nevirapina debe interrumpirse en aquellos pacientes que desarrollen una reacción cutánea grave (EMEA/11260/00, London 12 April 2000). Tras la retirada de nevirapina la rápida y total resolución de los síntomas es lo habitual, no siendo preciso la adopción de otras medidas.

### **2.5. Prevención del exantema asociado a nevirapina**

Han sido evaluadas diversas estrategias para reducir la incidencia de exantema asociado a nevirapina. Existe el nivel de evidencia suficiente para afirmar que el uso de esteroides no previene el exantema asociado a nevirapina, e incluso puede aumentar su incidencia (51-58). Tampoco el uso de antihistamínicos ha demostrado que consiga prevenir el exantema (Previhne-2). El inicio escalonado del tratamiento (200 mg al día 2 semanas y a partir de entonces 400 mg/día), ha sido la única estrategia que ha conseguido disminuir la incidencia del exantema asociado a nevirapina. El inicio de tratamiento con dosis completa (400 mg/día) de nevirapina provoca una incidencia de exantema del 48% (59). Con el inicio escalonado del tratamiento se consiguió disminuir la incidencia de exantema a 9%-32% (45-48). Se ha comunicado que utilizando una lenta escalada de dosis, consistente en la administración de 100 mg de nevirapina en la primera semana, con aumento de 100 mg semanales hasta alcanzar la dosis final de 400 mg, se podría reducir aún más la incidencia de exantema (52,60), aunque el diseño de los estudios tiene limitaciones que impiden establecer recomendaciones firmes. Una posible limitación de la pauta de lenta escalada de dosis sería la posible exposición durante la primera semana de tratamiento a niveles subterapéuticos de nevirapina. Ello podría provocar el desarrollo de resistencia al fármaco. Sin embargo un estudio farmacocinético llevado a cabo en la primera semana de tratamiento con dosis de 100 mg/día demostraron que las concentraciones de nevirapina estuvieron en todo momento por encima de la IC90 del

*wild-type* virus (52). Este hallazgo avalaría la seguridad de esta estrategia. Sin embargo, con los datos disponibles en la actualidad no es posible realizar una recomendación de uso de la escalada lenta de dosis, como estrategia de iniciar el tratamiento con nevirapina.

### 3. Reacción de hipersensibilidad por efavirenz

#### 3.1.- Incidencia

Uno de los efectos adversos más frecuentes de efavirenz es el desarrollo de una RHS manifestada en forma de exantema (61). La incidencia de exantema por efavirenz en los distintos estudios ha sido muy variable. En estudios observacionales y retrospectivos la incidencia observada ha sido menor, oscilando entre el 5,8% y el 8,4% (57,62). En ensayos clínicos controlados la incidencia ha resultado mayor, así en el estudio DMP-006 (61) fue del 34%, y en el estudio AI424-034 fue del 10% (63).

#### 3.2.- Manifestaciones clínicas

La RHS a efavirenz tiene características muy similares a las descritas con nevirapina, aunque ha sido mucho menos estudiada que ésta (41). Su expresión más frecuente es el desarrollo de un exantema que generalmente es de carácter macular o maculopapular, de intensidad leve o moderada, que puede ser pruriginoso y que ocurre por lo común en las primeras 3 primeras semanas de tratamiento (41). El exantema por efavirenz no suele adoptar formas graves como el SSJ (52).

Al igual que la RHS por nevirapina, la RHS a efavirenz puede manifestarse con el desarrollo de hepatitis en las primeras semanas del tratamiento, que puede acompañarse de otras manifestaciones como exantema y síntomas sistémicos (64).

Aunque se han comunicado formas graves de RHS a efavirenz (41), la mayor parte de las RHS a efavirenz son leve-moderadas, de curso autolimitado, y el porcentaje de pacientes que requieren la retirada de efavirenz por RHS es de alrededor del 2% (56,62).

#### 3.3.- Reacciones de hipersensibilidad cruzada entre ITINAN

Se ha comprobado la existencia de RHS cruzadas entre nevirapina y delavirdina (65). Sin embargo, esta situación podría ser diferente en el caso de nevirapina y efavirenz ya que sus estructuras moleculares no están relacionadas (nevirapina es un derivado de la dipiridodiacepinona y efavirenz es un trifluoroderivado) (66). Aunque la información existente respecto a la incidencia de reacción cruzada entre nevirapina y efavirenz es muy escasa, los datos disponibles parecen confirmar esta impresión. Diversos estudios han demostrado que es posible usar efavirenz en casos de RHS grave a nevirapina (56,67,68). En un estudio sobre factores de riesgo de RHS a ITINAN, 9 pacientes que suspendieron nevirapina por exantema toleraron el tratamiento con efavirenz (56) y en otro estudio de 8 pacientes que cambiaron nevirapina por efavirenz por haber desarrollado exantema solo uno presentó exantema por efavirenz (68).

Por tanto, los datos disponibles son escasos pero sugieren que la RHS cruzada entre nevirapina y efavirenz es infrecuente y, por tanto, EFV podría ser administrado a pacientes con historia previa de RHS a nevirapina (68).

### **3.4.- Manejo de la RHS por efavirenz**

La mayoría de las RHS por efavirenz son de intensidad leve-moderada. En estos casos y en ausencia de síntomas sistémicos se podría continuar el tratamiento, manteniendo una estrecha vigilancia del paciente y proporcionando al paciente el adecuado soporte para permitirle consultar sobre un eventual empeoramiento de los síntomas. Se ha propuesto la utilización de una pauta de desensibilización de 14 días para reintroducir efavirenz en casos de RHS cutánea leve-moderada, siempre que el paciente no haya presentado fiebre ó signos de afectación sistémica (69). El esquema de desensibilización propuesto comenzaría con dosis de 0,5 mg aumentando diariamente la dosis al doble hasta alcanzar 128 mg en el 9º día. El día 10º se administraría 200 mg, aumentando dosis diariamente en 100 mg hasta alcanzar la dosis definitiva de 600 mg el 14º día (69).

En los casos de RHS con manifestaciones cutáneas tipo II-B, III ó IV, y en aquellos casos que presenten signos o síntomas de afectación sistémica se procederá a la retirada del fármaco.

## **4. Reacción de hipersensibilidad inducida por abacavir**

En dos ensayos clínicos en fase II del desarrollo de abacavir, 5 de 139 pacientes presentaron un cuadro clínico caracterizado por una combinación de síntomas que incluían fiebre, náuseas, vómitos y exantema que se resolvieron tras la retirada del fármaco. Cuando se reintrodujo abacavir, los síntomas reaparecieron en pocas horas (70,71). Este cuadro clínico, identificado como una RHS, constituye el efecto adverso más característico de abacavir y supone una importante limitación para su uso.

### **4.1.- Incidencia**

La incidencia de RHS a abacavir en los distintos ensayos clínicos de desarrollo del fármaco ha oscilado entre 0%-14%, con una incidencia media del 3.7% en base los casos diagnosticados entre los 5332 participantes de todos los estudios promovidos por Glaxo-SmithKline que contaron con un registro validado de los datos (72).

### **4.2.- Factores de riesgo.**

Ninguno de los estudios diseñados para identificar factores clínicos o demográficos de riesgo para la RHS a abacavir ha podido identificar grupos de alto riesgo para su desarrollo. Recientemente ha sido publicado el mayor estudio de factores de riesgo para el desarrollo de RHS a abacavir (72) que solo ha observado una menor incidencia de RHS en sujetos de raza negra en comparación a otros grupos étnicos y una mayor incidencia entre pacientes que recibían tratamiento antirretroviral por primera vez, en comparación con los previamente tratados. Existen datos discrepantes respecto al riesgo de RHS a abacavir en pacientes que reciben ITINAN de forma concomitante. Sin embargo un ensayo clínico randomizado observó una alta (20%) incidencia de RHS en pacientes que recibían nevirapina y abacavir (73). A nuestro jui-

cio parece prudente evitar en lo posible la introducción simultánea de nevirapina y abacavir, no solo por la posibilidad de aumentar la incidencia de RHS sino también por la dificultad para distinguir las reacciones causadas por una u otra droga.

Se ha investigado el valor de diversos marcadores genéticos como predictores de desarrollo de RHS a abacavir. Mallal et al. (74) investigaron la presencia del haplotipo ancestral HLA-B\*5701 (responsable de la herencia de los genes HLAB5701, HLA C4A6, HLA DR7 y HLA DQ3), encontrando que su presencia tendría un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 97%, y que su asociación con el desarrollo de RHS a abacavir tendría una odds ratio similar a la asociación HLA-B27 y espondilitis anquilosante (75). Sin embargo, Hetherington et al. (76) en un estudio retrospectivo caso-control, encontraron la presencia de HLA-B57 sólo en el 46% de los pacientes con RHS a abacavir, con una sensibilidad en sujetos de raza blanca del 55% y una sensibilidad en sujetos de raza negra o hispana mucho más baja (solo en 1 de 19 sujetos con RHS se identificó el marcador).

A tenor de estos datos no se puede recomendar la determinación de HLA-B57 como prueba de cribaje para RHS a abacavir, ya que ningún marcador cuya sensibilidad no sea cercana al 100% debe ser usado para descartar una sospecha de RHS dado el riesgo de reacciones graves con la reintroducción del fármaco.

#### 4.3.-Manifestaciones clínicas

La RHS a abacavir difiere en algunos aspectos importantes de la RHS cutánea debida a ITINAN. En primer lugar el exantema no constituye el síntoma esencial de la reacción y no progresa a síndrome de Stevens-Johnson. En segundo lugar, la gravedad de la RHS a abacavir y su mortalidad son debidas a la presencia de síntomas sistémicos. Tercero, si en pacientes con exantema por ITINAN es posible continuar el tratamiento si la intensidad es leve-moderada, en pacientes con RHS a abacavir la progresiva gravedad de los síntomas sistémicos impone la inmediata retirada del fármaco. Por último, la reintroducción del fármaco tras la resolución de los síntomas provoca la rápida reinstauración de los síntomas con mayor frecuencia de síntomas de gravedad (77).

En el 90% de los casos, la RHS a abacavir comienza en las 6 primeras semanas de tratamiento, con una media de 11 días, siendo importante destacar que el 6% pueden comenzar en el primer día de tratamiento (77).

Los síntomas mas frecuentes de RHS a abacavir (77) son fiebre (78%), exantema (66%), malestar/astenia (46%), náuseas/vómitos (46%), artromialgias (27%), cefalea (23%), diarrea (22%), prurito (19%), dolor abdominal (13%), disnea (12%), tos (10%), edema (8%), hipotesión (7%), faringitis (6%) y síndrome flu-like (6%). El 92% de los casos se manifiestan con fiebre y/o exantema, y el 66% de los casos con ambos síntomas (77). El exantema observado en la RHS a abacavir es usualmente maculopapular o urticarial y de intensidad leve o moderada, y puede estar ausente en el 34% de los casos (77). Los síntomas gastrointestinales son los más prominentes después de la fiebre y el exantema, y su presencia puede servir en muchas ocasiones para orientar el diagnóstico (42,77).

La sintomatología se suele instaurar de forma brusca y si se mantiene el tratamiento empeora conforme avanzan los días (42). Algunos pacientes incluso requieren ser hospitalizados si la RHS no se sospecha. Tras la retirada del fármaco los síntomas mejoran rápidamente y el cuadro clínico se resuelve en pocos días. Si el tratamiento con abacavir se interrumpe antes de que se desarrolle el cuadro de hipotensión y shock, la RHS es completamente reversible (42).

En pacientes en los que se reinicia el tratamiento con abacavir tras haber interrumpido el tratamiento a causa de una RHS, los síntomas se reproducen rápidamente (77), desarrollándose en el 20% de los casos una reacción de hipersensibilidad inmediata o anafiláctica (78). La mortalidad atribuible a RHS entre sujetos que reciben abacavir es del 0,03% (77). El 31% de las muertes ocurren tras el reinicio del tratamiento tras una RHS inicial (77), en todos estos casos el tiempo desde el reinicio del tratamiento hasta el comienzo de los síntomas fue menor de 24 horas. Aproximadamente el 70% de las muertes por RHS ocurren durante la reacción inicial, por mantener el tratamiento con abacavir debido a la existencia de enfermedades concomitantes o por atribuir los síntomas de RHS a otras causas (77).

#### **4.4.- Diagnóstico de la RHS a abacavir**

No existe ningún test de laboratorio que sea de utilidad en el diagnóstico de la RHS a abacavir. Por tanto el diagnóstico de la RHS a abacavir es clínico y la mejor herramienta para ayudar al diagnóstico es mantener un elevado nivel de sospecha en la evaluación de pacientes que encontrándose en tratamiento con abacavir, presenten síntomas sugestivos de RHS, especialmente durante las 6 primeras semanas de tratamiento.

La RHS a abacavir es un proceso que afecta a múltiples órganos y sistemas, lo que se traduce en un conjunto de síntomas entre los que se encuentran tanto síntomas constitucionales como órganos específicos (especialmente gastrointestinales). Por ello la presencia de un solo síntoma, incluso si se trata de exantema, no es criterio suficiente para establecer el diagnóstico RHS.

#### **4.5.- Manejo clínico-terapéutico de la RHS a abacavir**

La decisión de interrumpir el tratamiento o mantenerlo con precaución ante la presencia de síntomas en un paciente que se encuentra en tratamiento con abacavir, es una cuestión muy compleja.

Existen varios aspectos que pueden ayudar al diagnóstico de una RHS a abacavir. 1) La RHS se manifiesta con una constelación de síntomas y no con un síntoma aislado. 2) La anamnesis cuidadosa revelará con frecuencia que los síntomas empeoran después de cada dosis de abacavir. 3) Los síntomas normalmente aparecen en las primeras 6 semanas de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. 4) El diagnóstico de una reacción de hipersensibilidad debe ser cuidadosamente considerado en pacientes que presentan síntomas de enfermedades respiratorias de comienzo agudo, incluso si son posibles diagnósticos alternativos de enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, gripe, etc.). 5) Aunque el exantema se detecta con frecuencia, su presencia no es lo sufi-

cientemente específica como para hacer un diagnóstico y puede estar ausente en aproximadamente el 34% de los casos de RHS a abacavir. 6) La RHS se resolverá rápidamente tras la interrupción del tratamiento.

Es indiscutible que abacavir debe ser interrumpido si el tiempo de instauración de los síntomas, su gravedad o características son sugestivos de RHS. Si esta relación no es clara y el paciente no presenta signos de gravedad, se puede optar por mantener el tratamiento con estrecha vigilancia del paciente, especialmente en situaciones en las que la sustitución de abacavir sea complicada por falta de alternativas. Si la sintomatología empeora con las dosis sucesivas de abacavir, el tratamiento debe ser interrumpido de inmediato. En caso de que los síntomas no empeoren con las sucesivas dosis de abacavir, el tratamiento puede continuarse pero manteniendo una estrecha vigilancia del paciente hasta que la causa de los síntomas sea identificada o el cuadro remita (42,77).

Pueden existir situaciones en las que el diagnóstico de hipersensibilidad no está claro. En estos casos, es mejor suspender la administración de abacavir o si se ha interrumpido, no volver a administrarlo.

En los casos en que se establezca el diagnóstico de RHS, se debe interrumpir el tratamiento con abacavir inmediata y definitivamente. El paciente debe ser informado de que el reinicio del tratamiento con abacavir podría conducirle en pocas horas a un cuadro que puede ocasionarle la muerte. Para evitar que el paciente reinicie de forma inadvertida el tratamiento se debe proceder a la retirada de todos los envases de abacavir que disponga el paciente.

#### **4.6.- Interrupciones de tratamiento no motivadas por RHS.**

Se han notificado casos de RHS a abacavir en pacientes que reiniciaron el tratamiento tras haberlo interrumpido sin presentar síntomas de RHS (79). Sin embargo, los diversos estudios realizados, indican que las interrupciones del tratamiento no motivadas por la presencia de síntomas de RHS, no aumentan el riesgo de desarrollar la RHS a abacavir (80,81).

#### **4.7.- Tratamiento**

El tratamiento de la RHS a abacavir es totalmente sintomático y en la mayor parte de los casos la interrupción del tratamiento resuelve por completo el proceso. No hay datos que demuestren la eficacia de antihistamínicos o corticoides en el tratamiento de la RHS a abacavir.

### **5. Reacciones de hipersensibilidad por amprenavir y otros inhibidores de la proteasa.**

Los inhibidores de las proteasas (IP) han sido relacionados también con el desarrollo de RHS (82). Incluso se han descrito casos de RHS cruzada entre varios IP (83). Se han descrito casos de RHS a indinavir indistinguibles clínicamente de los casos de RHS a abacavir, incluyendo reacciones a la reintroducción del fármaco (44). También han sido descritos casos de RHS a nelfinavir, indinavir y ritonavir similares a la de los ITINAN (83-86). Sin embargo, el inhibidor de la proteasa más relacionado con las RHS es amprenavir.

La manifestación clínica más frecuente de la RHS a amprenavir es el desarrollo de exantema y la presencia de parestesias orales y periorales (87-90). La incidencia del exantema en pacientes que toman amprenavir es alta, con una media en los distintos ensayos clínicos del 28% (88). El exantema se desarrolla habitualmente en las 6 primeras semanas de tratamiento, con una media de 9,5 días y un rango de entre 7 y 40 días (87). Se han descrito casos de desarrollo de exantema tras la primera dosis de amprenavir (91). El exantema es por lo común de carácter maculopapuloso y de intensidad leve-moderada, aunque puede ser grave y acompañarse de afectación mucosa y síntomas sistémicos hasta en un 10% de los casos (87). Se han descrito casos de SSI secundarios a amprenavir (87).

Otro efecto adverso frecuente de amprenavir es el desarrollo de parestesias orales o periorales. Estas se presentan en el 25% de los pacientes que reciben dosis de amprenavir de 1200 mg dos veces al día (87) y aunque pueden acompañar al exantema en el curso de una RHS a amprenavir (88), se desconoce su verdadera relación con ésta.

En la mayor parte de los casos de exantema por amprenavir las manifestaciones clínicas son leve o moderadas y no se acompañan de síntomas sistémicos. En estos casos puede mantenerse el tratamiento manteniendo una estrecha vigilancia del paciente. Se han descrito casos en los que se interrumpió el tratamiento por el desarrollo de exantema, sin que los pacientes volvieran a presentar exantema tras la reintroducción del fármaco (87). Así, en una serie de 21 pacientes que desarrollaron exantema, el 52% continuó el tratamiento con amprenavir a pesar del exantema, el 30% interrumpieron temporalmente el tratamiento, sin volver a presentar exantema tras la reintroducción del mismo, y el 18% tuvieron que interrumpir definitivamente el tratamiento con amprenavir (87).

No existen estudios controlados sobre el manejo del exantema producido por amprenavir, pero con los datos disponibles parece prudente recomendar la retirada del fármaco en todos aquellos casos de exantema grave y/o signos o síntomas de afectación sistémica. En estos casos desaconsejamos cualquier intento de reintroducción del fármaco. En los casos de exantema leve-moderado puede mantenerse el tratamiento manteniendo una estrecha vigilancia del paciente.

## Bibliografía

1. Wnuk A.M. Liver Damage in HIV-Infected Patients. *Med Sci Monit* 2001, 7: 729-736.
2. Reisler R.B, Han C, Burman W, et al. Risk of Grade IV Events and Death in HIV Patients Co-infected with Hepatitis B and/or Hepatitis C Receiving HAART. In 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 24-28, 2002, Seattle, WA, USA.
3. Dorrucci, M, Pezzotti P, Grisorio B, et al. Time to Discontinuation of the First Highly Active Antiretroviral Therapy Regimen: a Comparison Between Protease Inhibitor- and Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimens. *AIDS* 2001;15: 1733-1736.
4. Martínez E, Blanco JL, Arnáiz, JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1 –Infected Patients Receiving Nevirapine-Containing Antiretroviral Therapy. *AIDS* 2001; 15: 1261-1268.
5. Palmon, R, Koo BCH, Shoultz DA, et al. Lack of Hepatotoxicity Associated With Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *JAIDS* 2002; 29: 340-345
6. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35:182-189.
- 7.- Bennett C, Johnson S, Lynch P, et al. Hepatic and Cutaneous Toxicity Attributed to Nevirapine (NVP). The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, July 2001, Abstract 45.
8. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, D'Arminio A, et al. Virological and Immunological Response to Nevirapine or Efavirenz in Combination with Two Nucleoside Analogues in the I.CO.N.A. Study. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection, Athens, October 2001; Abstract 69.
9. Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, et al. Switching from Protease Inhibitors to Efavirenz: Differences in Efficacy and Tolerance Among Risk Groups: a Case-Control Study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002, 16:381-385.
10. Dieterich D, Stern J, Robinson P, et al. Analyses of Four Key Clinical Trials to Assess the Risk of Hepatotoxicity with Nevirapine; Correlation with CD4+ Levels, Hepatitis B & C Seropositivity, and Baseline Liver Functions Tests. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires July 2001. Abstract 44.
11. Lana R, Mendoza J, Nuñez M, et al. Risk factors for severe liver toxicity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment, Buenos Aires, June 2001.
12. Wit F, Weverling GJ, Weel J, et al. Incidence of and Risk Factors for Severe Hepatotoxicity Associated with Antiretroviral Combination Therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23-31.
13. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995; 1: 417-422.
14. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, et al. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse event reporting system (AERS). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA, 2002. Abstract LB 14.
15. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*, 2001;23:1603-14.
16. Brau N, Leaf HL, Wiczorek RL, Margolis DM. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349:924-925.

17. Arribas JR, Ibañez J, Ruiz-Antorán B, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998; 12:1722-1724.
18. Sension M, Farning C, Pattison R, et al. Fortovase in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral naïve HIV-1 infected patients. In Program & Abstract: 5th CROI. Chicago 1998: Abstract 369.
19. Haubrich R, Thompson M, Schooley R, et al. A phase II safety and efficacy study of amprenavir in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients with limited antiretroviral experience. Amprenavir PROAB2002 Study Team. *AIDS* 1999; 13:2411-2420.
20. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, 2000: 283:74-80.
21. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infections : recomendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16:813-828.
22. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34:283-287.
23. John M, Flexman J, French M. Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease?. *AIDS* 1998; 12: 2289-93.
24. Bonfanti P, Capetti A, Riva P, Testa L, Quirino T. Hypersensitivity reactions during antiretroviral regimens with protease inhibitors. *AIDS*. 1997;11:1301-2.
25. Abraham PE, Sorensen SJ, Baker WH, Cushing HE. Nelfinavir desensitization. *Ann Pharmacother* 2001;35:553-6.
26. Vandercam B, Moreau M, Horsmans C, Gala JL. Acute hepatitis in a patient treated with saquinavir and ritonavir: absence of cross-toxicity with indinavir. *Infection* 1998; 26: 313.
27. Nuñez M, Lana R, Mendoza JL, et al. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001; 27:426-431.
28. Neau D, Schwoerer E, Robert D, et al. Hepatitis B exacerbation with a precore mutant virus following withdrawal of lamivudine in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Infect Dis* 2000; 41: 192-194.
29. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, et al. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 32: 635-639.
30. Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B, et al. Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfectd with HIV. *J Infect Dis* 1998; 177: 783-785.
31. Gonzalez-García J, Guerra L, Amela C, et al. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA. En GESIDA y SEIMC eds. Documentos de consenso de GESIDA: Terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH (2000-2002), Madrid 2002; 173.226.
32. Carr A, Tindall B, Penny R, Cooper DA. Patterns of multiple-drug hypersensitivities in HIV-infected patients. *AIDS* 1993;7:1532-33.
33. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.

34. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1670-1674.
35. Mitsuyasu R, Goopman J, Volberding P. Cutaneous reaction to trimetropim-sulfamethoxazole in patients with AIDS and Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1983; 308:1535-6.
36. Nunn P, Kibuga D, Gathua S, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*. 1991;337:627-30.
37. Wassef M, Keiser P. Hypersensitivity to zidovudine: report of a case of anaphylaxis and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1387-9.
38. Herranz P, Fernandez-Diaz ML, Lucas R, et al. Cutaneous vasculitis associated with didanosine. *Lancet* 1994; 344:680.
39. Tancrede-Bohin E, Grange F, Bournerias I, Roujeau JC, Guillaume JC. Hypersensitivity syndrome associated with zalcitabine therapy. *Lancet* 1996; 347:971.
40. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 ;338:853-60.
41. Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:227-8.
42. Hewitt RG. Abacavir Hypersensitivity Reaction. *Clin Infect Dis* 2002;34:1137-1142.
43. Goodgame JC, Pottage JC Jr, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naïve adults. *Antivir Ther* 2000; 5:21525.
44. Rijnders B, Kooman J. Severe allergic reaction after repeated exposure to indinavir. *Clin Infect Dis* 1998; 26:523-524.
45. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study. *JAMA* 1998; 279:930-937.
46. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:1019-1030.
47. de Jong MD, Vella S, Carr A, et al. High-dose nevirapine in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected persons does not result in sustained suppression of viral replication. *J Infect Dis* 1997;175:966-970.
48. Wit FW. Experience with nevirapine in previously treated HIV-1-infected individuals. Dutch HIV-treating physicians. *Antivir Ther* 2000;5:257-266.
49. Murphy RL, Montaner J. Nevirapine: A review of its development, pharmacological profile and potential for clinical use. *Exp Opin Invest Drugs* 1996;5:1183-99.
50. Warren KJ, Boxwell DE, Kim NY, Drolet BA. Nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome. *Lancet*. 1998; 351:567.
51. Knobel H, Miró JM, Domingo P, et al. Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated exantema: a double-blind placebo-controlled trial: the Gesida 09/99 study. *JAIDS* 2001; 28:14-18.
52. Barreiro P, Soriano V, Casas E, et al. Prevention of nevirapine-associated exanthema using slow dose escalation and/or corticosteroids. *AIDS* 2000;14:2153-2157.

53. Claudio GA, Martin AF, de Dios Perrino S, Velasco AA. DRESS syndrome associated with nevirapine therapy. *Arch Intern Med* 2001;161:2501-2.
54. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, et al. Sex differences in nevirapine rash. *CID* 2001;32:124-9.
55. Antinori A, Baldini F, Girardi E, et al. Female sex and the use of anti-allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. *AIDS* 2001; 15:1579-81.
56. Mazhude C, Jones S, Murad S, Taylor C, Easterbrook P. Female sex but not ethnicity is a strong predictor of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced rash. *AIDS* 2002;16:1566-1568.
57. Derisi M. Sulfa-Associated Rash and Race (Hispanic) are Risk Factors for Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)-Associated Rash. In 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 30 - February 2, 2000, San Francisco, CA, USA.
58. Montaner J, Gigliotti M, Cahn P, et al. The effect of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine. Proceedings of the 13th World AIDS Conference, 2000, Durban, South Africa (Abstract WePpB11378).
59. Havlir D, Cheeseman SH, McLaughlin M, et al. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics, and antiviral effect in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 537-545.
60. Anton P, Soriano V, Jiménez-Nacher I, et al. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses. *AIDS* 1999; 13: 524-525.
- 61.- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, 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. Study 006 Team. *N Engl J Med.* 1999;341:1865-73.
62. Perez-Molina JA. Safety and tolerance of efavirenz in different antiretroviral regimens: results from a national multicenter prospective study in 1033 HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2002;3:279-286.
63. Squires KE, Thiry A, Giordano M, et al. Atazanavir QD vs efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC BID: Comparison of antiviral efficacy and safety. 48-week results from BMS AI424-034 phase III Pivotal Study. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, San Diego, CA.
64. Abrescia N, D'Abbraccio M, Ficoni M, et al. Fulminant hepatic failure after the start of an efavirenz-based HAART regimen in a treatment-naive female AIDS patient without hepatitis virus co-infection. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:763-5.
65. Gangar M, Arias G, O'Brien JG, Kemper CA. Frequency of cutaneous reactions on challenge with nevirapine and delavirdine. *Ann Pharmacother* 2000;34:839-842.
66. Adkins J, Noble S. Efavirenz. *Drug* 1998; 56:1055-1067.
67. Podzamczar D, Consiglio E, Ferrer E, Gudiol F. Efavirenz associated with corticosteroids in patients with previous severe hypersensitivity reaction due to nevirapine. *AIDS.* 2000;14:331-2.
- 68.- Soriano V, Dona C, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Is there cross-toxicity between nevirapine and efavirenz in subjects developing rash? *AIDS.* 2000;14:1672-3.
- 69.- Phillips EJ, Kuriakose B, Knowles SR. Efavirenz-induced skin eruption and successful desensitization. *Ann Pharmacother* 2002;36:430-2.

70. Staszewski S, Katlama C, Harrer T, et al. A dose ranging study to evaluate the safety and efficacy of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment naive subjects. *AIDS* 1998; 12:F197-202.
71. Saag MS, Sonnerborg A, Torres RA, et al. Antiretroviral effect of abacavir alone and in combination with zidovudine in HIV-infected adults. *AIDS* 1998; 12:F203-9.
72. Symonds W, Cutrell A, Edwards M, et al. Risk factors analysis of hypersensitivity reactions to abacavir. *Clin Ther* 2002;24:565-73.
73. Wit FW, Wood R, Horban A et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral dug regimens containing abacavir with or without nevirapine. *AIDS* 2001;15:2423-2429.
74. Mallal S, Nolan D, Witt 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.
75. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock D. Ankylosing spondylitis and HLA-B27. *Lancet* 1973;1:904-07.
76. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002; 359:1121-22.
77. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*, 2001;23:1603-14.
78. Walensky RP, Goldberg JH, Daily JP. Anaphylaxis after rechallenge with abacavir. *AIDS* 1999; 13:999-1000.
79. Frissen PH, de Vries J, Weigel HM, Brinkman K. Severe anaphylactic shock after rechallenge with abacavir without preceding hypersensitivity. *AIDS* 2001;15:289.
80. Loeliger AE, Steel H, McGuirk S, Powell WS, Hetherington SV. The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. *AIDS* 2001;15:1325.
81. Berenguer J, Padilla B, Estrada V, et al. Safety of abacavir therapy after temporary interruptions in patients without hypersensitivity reactions to the drug. *AIDS*, 2002;16:1299-1308.
82. Bonfanti P, Capetti A, Riva P, Testa L, Quirino T. Hypersensitivity reactions during antiretroviral regimens with protease inhibitors. *AIDS*. 1997;11:1301-2.
83. Abraham PE, Sorensen SJ, Baker WH, Cushing HE. Nelfinavir desensitization. *Ann Pharmacother* 2001;35:553-6.
84. Fung HB, Pecini RA, Brown ST, Gropper CA. Indinavir-associated maculopapular eruption. *Pharmacotherapy*. 1999 ;19:1328-30.
85. Demoly P, Messaad D, Trylesinski A, et al. Nelfinavir-induced urticaria and successful desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:875-6.
86. Bachmeyer C, Blum L, Cordier F, et al. Early ritonavir-induced maculopapular eruption. *Dermatology*. 1997;195:301-2.
87. Haubrich R, Thompson M, Schooley R, Lang W, Stein A, Sereni D. A phase II safety and efficacy study of amprenavir in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients with limited antiretroviral experience. *AIDS* 1999; 13:2411-2420.
88. Pedneault L, Fetter A, Hanson C. Amprenavir: review of overall safety profile. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. Chicago, 1999 (abstract 386).
89. Pedneault L, Brothers C, Pagano G, et al. Safety profile and tolerability of amprenavir in the treatment adult and pediatric patients with HIV infection. *Clin Ther* 2000; 22:1378-1394.

90. Scott T, Garris C, Rogers M, Graham N, Garret L, Pedneault L. Safety and tolerability of amprenavir in patients enroled in an early access program. *Clin Ther* 2001;23:252-9.
91. Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL, Lloyd PP, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. *AIDS* 2001; 15:1009-1018.