

# Validación prospectiva de un test farmacogenético: estudio PREDICT-1

Rosa M. Muñoz de Benito<sup>a</sup> y José Ramón Arribas López<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital del Norte. San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.

<sup>b</sup>Unidad VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz. Madrid. España.

**El ensayo PREDICT-1 tuvo como objetivo comprobar la utilidad clínica del test farmacogenético que determina el *HLA-B\*5701* para reducir la incidencia de reacción de hipersensibilidad (RHS) a abacavir (ABC) diagnosticada clínicamente y con confirmación inmunológica, así como para reducir el abandono injustificado de este fármaco. En el estudio PREDICT-1 se aleatorizó a 1.956 pacientes a ser sometidos a cribado de *HLA-B\*5701* previo a la instauración de tratamiento con ABC (excluyendo a los sujetos positivos), o bien a recibir ABC con el desconocimiento de su *HLA-B\*5701* bajo vigilancia clínica convencional. La prevalencia de positividad para *HLA-B\*5701* fue del 5,7%. En el grupo en que se realizó el cribado prospectivo no se observó ningún caso de RHS a ABC confirmada inmunológicamente (con test epicutáneo positivo) frente a una incidencia de 2,7% en el grupo con vigilancia estándar. La sensibilidad del cribado prospectivo para predecir la RHS a ABC confirmada inmunológicamente fue 100% y su valor predictivo negativo también fue del 100%. La RHS a ABC sospechada clínicamente también fue inferior en el grupo sometido a cribado; 3,4 frente a 7,8% en el grupo de seguimiento convencional. La realización del test epicutáneo como prueba de confirmación inmunológica demostró una sensibilidad del 100%.**

**Palabras clave:** Abacavir. Reacción de hipersensibilidad. *HLA-B\*5701*. Farmacogenética. Prueba epicutánea.

Prospective validation of a pharmacogenetic test: the PREDICT-1 study

**The aim of the PREDICT-1 study was to determine the clinical utility of the pharmacogenetic test identifying *HLA-B\*5701* to reduce the incidence of hypersensitivity reaction to abacavir, diagnosed clinically and with immunological confirmation, as well as to reduce unwarranted withdrawal of this drug. In the PREDICT-1 study, 1,956 patients were randomized to be screened for *HLA-B\*5701* before starting abacavir treatment (excluding participants who were *HLA-B\*5701*-positive) or to receive abacavir**

Correspondencia: Dr. J.R. Arribas.  
Unidad VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz.  
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: jrarrivas.hulp@salud.madrid.org

without knowing their *HLA-B\*5701* status under conventional clinical monitoring. The prevalence of *HLA-B\*5701*-positivity was 5.7%. In the group that underwent prospective screening, no hypersensitivity tests with immunological confirmation (by positive epicutaneous patch testing) were observed compared with an incidence of 2.7% in the group undergoing standard follow-up. The sensitivity of prospective screening in predicting immunologically confirmed hypersensitivity reaction to abacavir was 100% and its negative predictive value was 100%. The number of clinically suspected hypersensitivity reactions to abacavir was also lower in the screened group (3.4% versus 7.8% in the group undergoing conventional follow-up). The sensitivity of epicutaneous patch testing for immunological confirmation was 100%.

**Key words:** Abacavir. Hypersensitivity reaction. *HLA-B\*5701*. Pharmacogenetics. Epicutaneous test.

## Reacción de hipersensibilidad a abacavir y *HLA-B\*5701*

El papel de la farmacogenética para la prevención de las reacciones adversas a fármacos ha sido ampliamente estudiado en los últimos años<sup>1</sup>, siendo una de sus aplicaciones más destacables la prevención de la reacción de hipersensibilidad (RHS) a abacavir (ABC) en el campo del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La RHS a ABC es un cuadro sindrómico multisistémico que se caracteriza por fiebre, exantema, síntomas gastrointestinales y respiratorios, así como malestar general. Este efecto adverso suele tener lugar durante las primeras 6 semanas de tratamiento con ABC<sup>2</sup> y se resuelve rápidamente tras la suspensión del fármaco; sin embargo, existe un riesgo de reacción potencialmente mortal tras la reexposición a ABC en pacientes que han desarrollado RHS<sup>3</sup>. La RHS a ABC afecta al 5-8% de los pacientes que reciben este fármaco en ensayos clínicos<sup>2,4</sup> y se han analizado factores demográficos que indican un menor riesgo en población de raza negra (2-3%)<sup>5</sup>.

Dado que la RHS a ABC es de tipo idiosincrásico, no es posible determinar clínicamente la probabilidad de que un individuo la pueda padecer. El análisis multivariante en un estudio de casos y controles demostró un mayor riesgo de presentar RHS a ABC en sujetos de raza blanca y una cifra elevada de CD8<sup>6</sup>.

Diversos estudios farmacogenéticos han demostrado la asociación de un alelo del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase I, *HLA-B\*5701*, los alelos asociados del haplotipo ancestral 57.1 HLA-DR7 y HLA-DQ3<sup>7,8</sup> y un polimorfismo en Hsp70-Hom de la familia de las proteínas por choque de calor<sup>8</sup>, con el riesgo de desarrollar RHS a ABC. Los cálculos de la sensibilidad de *HLA-B\*5701* como predictor de RHS oscilan dependiendo de los estudios entre un 48 y un 94%<sup>9-11</sup>. Ser portador de *HLA-B\*5701* sería por tanto condición necesaria pero no suficiente para desarrollar RHS a ABC. Previamente se conocía un menor riesgo de RHS en sujetos de raza negra, lo que se explica por una menor frecuencia del alelo en esa población<sup>12</sup>; sin embargo, se ha demostrado que la presencia de *HLA-B\*5701* en un individuo conlleva el mismo riesgo de RHS, independientemente de la raza<sup>13</sup>.

Se ha identificado que el mecanismo molecular de la RHS a ABC es un proceso dependiente de CD8. El ABC es metabolizado por enzimas celulares a carbovir monofosfato y trifosfato, metabolitos que conjugándose con un péptido endógeno dan lugar a un heptámero el cual es presentado (en el contexto de la molécula de MHC clase I *HLA-B\*5701*) por los monocitos CD14 (células presentadoras de antígeno)<sup>9</sup>, e inducen una vigorosa respuesta de los linfocitos CD8 que incluye producción de citocinas inflamatorias<sup>14</sup>. Esto enlazaría con la asociación previamente descrita entre RHS a ABC y cifras de CD8 elevadas<sup>6</sup>.

Existen 3 estudios prospectivos que han puesto de manifiesto la utilidad clínica de la realización del test genético para reducir la frecuencia de RHS en sujetos mayoritariamente de raza caucásica; uno en una cohorte australiana<sup>15</sup>, y otros 2 en cohortes británicas<sup>16,17</sup>. La prevalencia de *HLA-B\*5701* observada en cada uno de ellos fue de 7,7<sup>15</sup>, 8<sup>16</sup> y 7,3%<sup>17</sup>, respectivamente (tabla 1). En los 3 estudios mencionados se comprueba que el test modifica la frecuencia del diagnóstico de RHS; la utilización de la genotipificación HLA hizo desaparecer la RHS a ABC en uno de los centros con una frecuencia previa de RHS del 6,5%<sup>16</sup>, y la redujo en los 2 restantes del 8 al 2%<sup>15</sup> y del 7,5 al 3%<sup>17</sup>, respectivamente. En 2 centros se prescribió ABC a pacientes *HLA-B\*5701* positivos, en 4 casos de forma inadvertida al no haber sido revisado el resultado de la prueba por el médico y en otro paciente por ausencia de otras opciones terapéuticas; los 5 pacientes presentaron RHS.

Un problema añadido para establecer el diagnóstico de RHS a ABC es la ausencia de una definición clínica precisa. Las manifestaciones de la RHS a ABC son inespecíficas y a menudo se solapan con otros procesos (ya sean in-

fecciosos, alérgicos, etc.). Por ello se hace necesario disponer de un instrumento adecuado para la confirmación inmunológica del cuadro. Como prueba confirmatoria, la prueba del test epicutáneo que pone de manifiesto una RHS retardada específica frente a ABC es en la actualidad una técnica experimental cuya utilidad está siendo evaluada con buenos resultados<sup>13,15</sup>.

La determinación de *HLA-B\*5701* y de la prueba del test epicutáneo realizadas conjuntamente a 199 pacientes con sospecha clínica de RHS en el estudio SHAPE demostró un resultado positivo de la prueba del test epicutáneo en 42 de 130 pacientes blancos y en 5 de 69 pacientes negros. Todos los pacientes con prueba epicutánea positiva fueron *HLA-B\*5701* positivo, demostrando una sensibilidad del 100% para detectar la presencia de dicho alelo<sup>13</sup>. Este resultado está en concordancia con lo observado en otros trabajos en los que todos los pacientes con test epicutáneo positivo también fueron positivos para *HLA-B\*5701*<sup>18,19</sup>. No obstante, hay un caso recogido en la literatura médica<sup>17</sup> de un paciente *HLA-B\*5701* negativo que tras 8 semanas de exposición a ABC presentó un cuadro compatible con RHS ( fiebre, exantema, mialgias, náuseas y disnea) al cual se aplicó la prueba epicutánea con resultado fuertemente positivo. Estas excepciones subrayan que la vigilancia clínica continuada es esencial en el manejo de pacientes infectados por el VIH y no puede ser sustituida por otro instrumento, cualquiera que sea su eficacia.

Los resultados observados en los trabajos comentados tienen las limitaciones intrínsecas de los estudios retrospectivos, estratificados, realizados en centros con escaso número de pacientes y con variabilidad demográfica limitada. Estos argumentos revelan la necesidad de un amplio estudio que abarque diversas áreas geográficas con diseño de ensayo prospectivo y aleatorizado, que permita extrapolalar sus resultados a la población general. Este ensayo es el PREDICT-1<sup>20</sup>.

## Ensayo clínico PREDICT-1

El ensayo PREDICT-1<sup>20</sup>, realizado en Europa y Australia, es un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, que compara, en pacientes no tratados previamente con ABC, el impacto de 2 estrategias terapéuticas en la incidencia de RHS a ABC durante un período de observación de 6 semanas. Una estrategia consistió en la instauración de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) que contiene ABC tras la determinación de *HLA-*

TABLA 1. Utilidad del test genético *HLA-B5701* en estudios prospectivos

	Rauch et al <sup>15</sup>	Reeves et al <sup>16</sup>	Waters et al <sup>17</sup>
Prevalencia <i>HLA-B5701</i>	7,7%	8%	7,3%
Frecuencia de RHS			
Período previo al test	8%	6,5%	7,5%
Período posterior al test	2%	0	3%
N.º de casos <i>HLA-B5701</i> (+) con clínica de RHS	3/3	0	2/2
N.º de casos <i>HLA-B5701</i> (-) con clínica de RHS	0	0	4*

\*Test epicutáneo realizado en 2 casos, 1 de ellos con resultado positivo.

*B\*5701* excluyendo a los pacientes con resultado positivo, frente a la práctica habitual de iniciar un régimen terapéutico incluyendo ABC sin realización previa de la prueba genética. Para la confirmación inmunológica de la RHS a ABC se empleó la técnica del test epicutáneo.

Los objetivos primarios de PREDICT-1 fueron comprobar si la incidencia de RHS a ABC sospechada clínicamente y la confirmada inmunológicamente por test epicutáneo se ven modificadas mediante la determinación del alelo *HLA-B\*5701* previa a la instauración de TARGA que incluye ABC.

En total, se analizaron para RHS sospechada clínicamente a 803 pacientes por intención de tratar en el grupo de cribado prospectivo y 847 en el grupo control. Se hizo una estratificación por raza, estado de TARGA y por introducción de un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de

nucleósidos (ITINAN) en visita basal. Los estratos aparecen en la tabla 2 y la distribución de razas en la tabla 3. El diagnóstico clínico de RHS en el grupo control se hizo en 66 pacientes (7,8%), mientras que en el grupo de cribado prospectivo de *HLA-B\*5701* el diagnóstico clínico se realizó en 27 (3,4%), siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) (tabla 4).

La confirmación inmunológica de RHS mediante test epicutáneo se obtuvo en 23 de 842 (2,7%) pacientes en el grupo control y en ninguno de los 802 pacientes en quienes se hizo cribado de *HLA-B\*5701* ( $p < 0,0001$ ) (tabla 4). Mientras que en los casos de RHS sospechada clínicamente tienen significación estadística como factores predictivos la raza blanca y la introducción en visita basal de un nuevo ITINAN o inhibidor de la proteasa (IP), en los casos de RHS confirmada sólo el genotipo tiene valor predictivo.

El resultado del *HLA-B\*5701* de los pacientes con RHS confirmada inmunológicamente fue positivo en todos los casos, mientras que ningún paciente *HLA-B\*5701* negativo presentó RHS confirmada. Los valores de especificidad, sensibilidad y valor predictivo están reflejados en la tabla 5. Se realizó el test epicutáneo a los primeros 100 sujetos incluidos en el estudio que fueron tolerantes a ABC. En todos ellos el resultado del test fue negativo, siendo por tanto la especificidad del test epicutáneo del 100%.

De los 1.882 pacientes analizados en el ensayo PREDICT-1, 107 fueron *HLA-B\*5701* positivos, siendo por lo tanto la prevalencia global observada de 5,7%. Entre los pacientes de raza blanca 106 de 1.650 fueron *HLA-B\*5701* positivo (prevalencia 6%), y entre los de raza negra, 1 de 232 (prevalencia < 1%).

Los casos de RHS a ABC confirmados inmunológicamente se presentaron entre los días 2 y 19. La mediana fue el día octavo de tratamiento. La sospecha de RHS no confirmada se produjo entre los días 1 y 35.

**TABLA 2. Estratificación de los pacientes en función de su raza, exposición previa a TARGA e introducción de ITINAN en visita basal**

	Cribado prospectivo (ITT, n = 859)	Control (ITT, n = 913)
Raza		
Blanca	722 (84%)	771 (84%)
No blanca	136 (16%)	142 (16%)
Estado de TARGA		
No tratados previamente	161 (19%)	164 (18%)
Tratados previamente	698 (81%)	749 (82%)
ITINAN		
Nuevo*	766 (89%)	825 (90%)
No nuevo	93 (11%)	88 (10%)

ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITT: intención de tratar; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

\*Nuevo: introducido en la visita basal.

**TABLA 3. Distribución por grupos étnicos de los pacientes incluidos en cada brazo del ensayo**

	Cribado prospectivo (ITT, n = 803)	Control (ITT, n = 847)
Blanca-Blanca/caucásica/ Ancestrós europeos	665 (83%)	702 (83%)
Afroamericana/ancestros africanos	96 (12%)	96 (11%)
Blanca-árabe/ancestros norte africanos	12 (1%)	13 (2%)
Indios americanos o nativos de Alaska	8 (< 1%)	10 (1%)
Raza mixta	7 (< 1%)	11 (1%)
Asiática	6 (< 1%)	8 (< 1%)
Ancestrós del Sudeste Asiático		
Ancestrós del Este de Asia	3 (< 1%)	2 (< 1%)
Blanca-raza mixta	2 (< 1%)	3 (< 1%)
Asiática central		
Ancestrós del Sudeste Asiático	2 (< 1%)	1 (< 1%)
Islas del Pacífico	1 (< 1%)	1 (< 1%)

ITT: intención de tratar.

**TABLA 4. Odds ratio. Factores de riesgo de reacción de hipersensibilidad a abacavir**

	Odds ratio (IC del 95%)	p
<b>Factores de riesgo de RHS sospechada clínicamente</b>		
Cribado frente a control	0,40 (0,25, 0,62)	$p < 0,0001$
Blanco frente a no blanco	2,19 (1,10, 5,01)	$p = 0,0242$
No tratados previamente frente a experimentados	1,37 (0,79, 2,32)	$p = 0,2611$
Introducción de ITINAN	3,19 (1,61, 6,18)	$p = 0,0011$
IP concomitante	1,86 (1,16, 3,01)	$p = 0,0094$
<b>Factores de riesgo de RHS confirmada inmunológicamente</b>		
Cribado frente a control	0,03 (0,00, 0,18)	$p < 0,000001$
Blanco frente a no blanco	4,21 (0,67, 175,5)	$p = 0,1139$
No tratados previamente frente a experimentados	1,20 (0,31, 3,82)	$p = 0,6637$
Introducción de ITINAN	1,45 (0,22, 6,49)	$p = 0,5693$
IP concomitante	1,05 (0,39, 2,79)	$p = 0,9123$

IP: inhibidor de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; RHS: reacción de hipersensibilidad.

**TABLA 5. Especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del cribado para reacción de hipersensibilidad a abacavir confirmada inmunológicamente**

	RHS confirmada	RHS No confirmada	Total
<i>HLA-B5701 (+)</i>	23	25	48
<i>HLA-B5701 (-)</i>	0	794	794
Total	23	819	842
Especificidad	794/819 = 96,9%	IC del 95% (95,5%, 98%)	
Sensibilidad	23/23 = 100%	IC del 95% (85,2%, 100%)	
VPP	23/48 = 47,9%	IC del 95% (33,3%, 62,8%)	
VPN	794/794 = 100%	IC del 95% (99,5%, 100%)	

IC: intervalo de confianza; RHS: reacción de hipersensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

En cuanto a la combinación de síntomas de RHS a ABC, se observó la presencia de 3 o más categorías de síntomas en 21 pacientes (91%) de los 23 pertenecientes al grupo control con test epicutáneo positivo. Entre los pacientes con test epicutáneo negativo, la presencia conjunta de 3 o más síntomas se produjo en 12 de los 26 (46%) aleatorizados a realizar el cribado prospectivo, y en 25 de los 38 pacientes (66%) del grupo control.

El exantema como síntoma aislado no se observó en ninguno de los pacientes con test epicutáneo positivo, mientras que entre los pacientes con test epicutáneo negativo pertenecientes al grupo de cribado prospectivo se hallaba presente en 6 (23%) y en 2 (5%) del grupo control. La asociación de fiebre y exantema se observó en 2 (9%) de los pacientes del grupo control con test epicutáneo positivo mientras que entre los pacientes con test negativo se observó en 2 (5%) del grupo control y en ninguno del grupo con cribado prospectivo. La asociación de 2 síntomas (gastrointestinal y constitucional, exantema y constitucional, fiebre y constitucional, exantema y respiratorio, fiebre y gastrointestinal, constitucional y respiratorio) o bien la presencia aislada de síntomas gastrointestinales o respiratorios no se produjo en ninguno de los pacientes de los que presentaban positividad para el test epicutáneo.

Respecto a la utilización no programada de recursos sanitarios en el grupo de cribado prospectivo fue del 16 frente al 21% de los pacientes del grupo control.

## Aportaciones, limitaciones e implicaciones de PREDICT-1

PREDICT-1 es el primer ensayo prospectivo que ha sido desarrollado para comprobar la utilidad clínica de un marcador farmacogenético que permite predecir el riesgo de presentar un efecto adverso de un fármaco, y así diseñar un tratamiento individualizado. Su principal aportación es abrir camino a la introducción del diagnóstico genético en la práctica clínica habitual, lo que previsiblemente modificará en el futuro la prescripción de un fármaco en función del genotipo de la persona.

La ausencia de casos de RHS confirmados inmunológicamente en el grupo sometido a cribado prospectivo fren-

te a una incidencia del 2,7% en el brazo control demuestra no sólo una diferencia estadísticamente significativa, sino también un resultado clínicamente relevante que valida la utilidad práctica de la realización de la prueba genética para prevenir un efecto adverso con morbilidad no despreciable y, en determinadas circunstancias, potencialmente grave. Merece ser destacado el hecho de que ninguno de los pacientes *HLA-B\*5701* negativo presentara RHS, alcanzando el valor predictivo negativo un 100%, resultado ciertamente excepcional, ya que la ausencia de este marcador excluyó el efecto adverso analizado.

Los análisis preliminares de coste-efectividad sugieren la utilidad de introducir la realización del test genético en la práctica clínica<sup>11</sup>. En una cohorte australiana el análisis de coste-eficacia comprobó que se evitó un caso de RHS a ABC por cada 14 tests de cribado realizados<sup>15</sup>. En países como Australia, el Reino Unido e Irlanda, ya se ha introducido la realización del test genético en la práctica clínica habitual.

Al ser el PREDICT-1 un amplio estudio aleatorizado, permite la validación de resultados previamente observados y que pudieran ser atribuidos a variables no controladas. Por otra parte, trabajos anteriores se habían limitado al estudio retrospectivo de cohortes con un número reducido de pacientes en centros individuales, mientras que PREDICT-1 abarca múltiples centros de diferentes países europeos y de Australia permitiendo una mayor heterogeneidad poblacional.

La comparación de la sintomatología entre los casos de RHS confirmados con test epicutáneo positivo y los sospechados clínicamente pone de manifiesto que la mayoría (91%) de los casos confirmados cursan con afectación de 3 o más categorías de síntomas, frente al 58% de los casos con test epicutáneo negativo (porcentajes muy similares a los del estudio SHAPE: 91 frente a 62%), y cursan con la asociación de fiebre y exantema el 9% restante. En función de esto, se puede definir el fenotipo más habitual de la RHS a ABC como la combinación de al menos 3 categorías de síntomas.

Por otra parte, la sensibilidad del 100% del test epicutáneo confirma los resultados de otros trabajos<sup>13,18,19</sup> y respalda la hipótesis de la validez de esta técnica como herramienta complementaria al diagnóstico clínico. La utilización del test epicutáneo ha permitido una descripción clínica más precisa de las manifestaciones propias de la RHS a ABC y en función de ésta establecer la cronología en relación con el inicio del tratamiento con ese fármaco.

La principal limitación del PREDICT-1 es que la población estudiada es mayoritariamente blanca (84%) y por tanto el análisis de coste-eficacia en otras poblaciones con una prevalencia baja del gen (<1%) no ha quedado totalmente establecida. Saag et al<sup>13</sup> hacen una estimación basada en los resultados del valor predictivo positivo observado en el estudio SHAPE y en el propio PREDICT-1, según la cual por cada 100 pacientes blancos sometidos a cribado prospectivo se evitarían 4 episodios de RHS y se excluiría innecesariamente a 2 individuos para tratamiento con ABC, mientras que por cada 100 pacientes de raza negra sometidos a la prueba se evitaría un caso de RHS y un paciente sería excluido de recibir el fármaco de forma innecesaria.

Queda por resolver la incógnita que se plantea ante un paciente *HLA-B\*5701* negativo con clínica sospechosa de

RHS. En este caso, la actitud más apropiada sería observar la evolución en las primeras 48 h y si se comprueba un empeoramiento progresivo, el juicio clínico determinará la conveniencia de interrumpir la administración de ABC. En cualquier caso, una vez suspendido el fármaco es aconsejable no reintroducirlo en el futuro por la seguridad del paciente.

Por último, hay que señalar que, basándose en los datos previamente comentados, la guía del DHHS<sup>21</sup> de diciembre de 2007 recomienda realizar cribado para *HLA-B\*5701* antes de iniciar una pauta que incluya ABC (recomendación AI) y no prescribir ABC a los pacientes *HLA-B\*5701* positivo (AI). De hecho, la historia clínica debe recoger como «Alergia a abacavir» un resultado positivo de *HLA-B\*5701*.

En función de los resultados del PREDICT-1, es esperable que la realización de genotipificación para *HLA-B\*5701* se integre a corto plazo en el cuidado del paciente infectado por el VIH como parte de la práctica clínica habitual, permitiendo individualizar el tratamiento antirretroviral, y así minimizar la incidencia de efectos adversos, lo que redundaría en mejorar la adherencia y, finalmente, la eficacia del tratamiento antirretroviral.

## Bibliografía

1. Philips KA, Veenstra DL, Oren E, et al. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001; 286:2270-9.
2. 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.
3. Escaut L, Liotoer JY, Albengres E, et al. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS*. 1999;13:1419-20.
4. Cutrell AG, Hernández JE, Fleming JW, et al. Updated clinical risk factor analysis of suspected hypersensitivity reactions to abacavir. *Ann Pharmacother*. 2004;38:2171-2.
5. Brothers C, Wannamaker P, Sutherland-Philips D. Lower reported rate of suspected hypersensitivity reaction to Abacavir among black patients. 46th ICAAC San Francisco 2006, Abstract H-1065.
6. Easterbrook PJ, Waters A, Murad S, et al. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med*. 2003;4:321-4.
7. 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;459:727-32.
8. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002; 359:1121-2.
9. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S. 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.
10. Mosteller M, Hughes A, Warren L, et al. Pharmacogenetic investigations of hypersensitivity to Abacavir. 16th International AIDS Conference. Toronto 2006 Abstract WEPE0171.
11. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, et al. Cost-effectiveness analysis of *HLA-B5701* genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2004;14:335-42.
12. Cao K, Hollenbach J, Shi X, et al. Analysis of the frequency of HLA-A, B and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Human Immunology*. 2001;62:1009-20.
13. Saag M, Bala R, Brachman P. 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. Sydney 2.007. Abstract WEAB305.
14. McCluskey J, Chessman D, Lethborg T, et al. Abacavir hypersensitivity *HLA-B\*5701* positive individuals with HIV infection is dependent upon the conventional MHC-I Ag presentation pathway. 4th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. Sydney 2.007. Abstract WEAB31B.
15. Rauch A, Nolan D, Martin A. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the western-australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:99-102.
16. Reeves I, Churchill D, Fisher M. Clinical utility of *HLA-B\*5701* testing in a UK clinic cohort. 12th Annual Conference of the British HIV Association. Brighton 2006. Oral Abstract O19.
17. Waters I, Mandalia S, Gazzard, et al. Prospective *HLA-B\*5701* screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience. *AIDS*. 2000;21: 2533-97.
18. Philips E, Rauch A, Nolan D, et al. Pharmacogenetics and clinical characteristics of patch test confirmed patients with Abacavir hypersensitivity. *Rev Antivir Ther*. 2006;3:57.
19. Philips EJ, Sullivan JR, Knowles SR, et al. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with Abacavir. *AIDS*. 2002;16:2223-5.
20. Mallal S, Philips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomized prospective study to determine the clinical utility of *HLA-B\*5701* screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-infected subjects (study CNA 106030). 4th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. Sydney 2007. Abstract WESS 101.
21. Guidelines for the use of Antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Dec 1, 2007. DHHS Panel. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>.