

# LA DERMATOLOGIA EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA Y SUS ESPECIALIDADES

## Toxicodermias en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Rebeca Goiriz y Jesús Fernández Herrera

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

A pesar de los importantes avances conseguidos en los últimos años en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), éste continúa suponiendo un gran problema en todo el mundo. Según datos del informe anual conjunto de Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud sobre la epidemia de sida, hay 39,5 millones de infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En el año 2006 se produjeron 4,3 millones de nuevas infecciones y 2,9 millones de personas fallecieron a causa del sida<sup>1</sup>.

Los pacientes infectados por el VIH pueden presentar múltiples manifestaciones cutáneas, ya sea una manifestación de una infección asintomática, expresión de una inmunodeficiencia avanzada o resultado de infecciones o neoplasias oportunistas<sup>2,3</sup>.

Las toxicodermias o reacciones adversas cutáneas en pacientes con sida son un problema importante para estos pacientes debido a su frecuencia de aparición y a las dificultades diagnósticas o terapéuticas que pueden presentarse en su manejo. La siguiente revisión se ocupa de estos aspectos.

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de toxicodermias se encuentra aumentada 100 veces con respecto a la población general. Aumenta según avanza el grado de inmunodeficiencia y puede complicar del 3 al 20% de las prescripciones que se hagan a estos pacientes<sup>4</sup>. La elevada incidencia se debe a una mayor susceptibilidad de estos pacientes y al

Correspondencia: Dra. R. Goiriz.  
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa.  
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.  
Correo electrónico: rgoiriz@yahoo.es

elevado número de fármacos que pueden llegar a necesitar a lo largo de su enfermedad<sup>5-7</sup>.

### CLASIFICACIÓN

Se puede clasificar las toxicodermias en inespecíficas, en relación con fármacos que también se administran en otro tipo de pacientes (sulfonamidas, betalactámicos, anticonvulsivos, tuberculostáticos, etc.) y específicas, debido a fármacos utilizados exclusivamente en los pacientes con la infección por el VIH (antirretrovirales)<sup>7</sup>.

También se puede establecer subtipos clínicos de toxicodermias. De ellos, el más frecuente es el exantema morbiliforme, que supone un 95% de los casos. Pero también se han descrito urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), erupciones liquenoides, exantema fijo medicamentoso, vasculitis, reacciones de fotosensibilidad, ginecomastia, lipodistrofia y reacciones a la radioterapia<sup>8-17</sup>.

### Toxicodermias inespecíficas

El 75% de las toxicodermias en pacientes con sida se puede atribuir a 3 grupos de fármacos: trimetoprima-sulfametoxazol, otras sulfonamidas y betalactámicos. El exantema por trimetoprima-sulfametoxazol se presenta en un 50-60% de los pacientes (fig. 1). Su incidencia es



**Figura 1.** Exantema maculopapuloso en el tronco tras la administración de trimetoprima-sulfametoxazol.

**TABLA I. Fármacos antirretrovirales utilizados en pacientes con sida**

Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI)
Zidovudina (AZT; Retrovir <sup>®</sup> )
Didanosina (ddI; Videx <sup>®</sup> )
Zalcitabina (ddC; Hivid <sup>®</sup> )
Estavudina (d4t; Zerit <sup>®</sup> )
Lamivudina (3TC; Epivir <sup>®</sup> )
Abacavir (Ziagen <sup>®</sup> )
Emtricitabina (Emtriva <sup>®</sup> )
Tenofovir (Viread <sup>®</sup> )
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI)
Nevirapina (Viramune <sup>®</sup> )
Efavirenz (Sustiva <sup>®</sup> )
Delavirdina (Rescriptor <sup>®</sup> )
Inhibidores de la proteasa (IP)
Ritonavir (Norvir <sup>®</sup> )
Saquinavir (Invirase <sup>®</sup> )
Indinavir (Crixivan <sup>®</sup> )
Nelfinavir (Viracept <sup>®</sup> )
Amprenavir (Agenerase <sup>®</sup> )
Lopinavir (Kaletra <sup>®</sup> )
Fosamprenavir (Telzir <sup>®</sup> )
Tipranavir (Aptivus <sup>®</sup> )
Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> )
Inhibidores de la fusión (IF)
Enfuvirtida (Fuzeon <sup>®</sup> )

10 veces superior que en la población general<sup>6</sup>. Característicamente, aparece 1-2 semanas después del comienzo del tratamiento. La edad menor de 36 años y mayores cifras de CD8+ han sido identificados como factores de riesgo de toxicodermias por sulfamidias<sup>18</sup>. En los últimos años se han publicado numerosos casos de desensibilización con éxito<sup>19,20</sup>. La administración de corticoides concomitante reduce la incidencia de reacciones cutáneas hasta en un 13%<sup>21,22</sup>.

Amoxicilina-ácido clavulánico puede causar exantema en la mitad de los pacientes con VIH tratados<sup>23</sup>. En el 20% de los casos, las manifestaciones cutáneas se acompañan de síntomas sistémicos, como fiebre, cefalea, mialgia y artralgia<sup>24</sup>.

### Toxicodermias específicas

Desde el año 1996, se han ido introduciendo de manera progresiva nuevos fármacos antirretrovirales en pautas de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Los fármacos comercializados se recogen en la tabla I. Gracias al TARGA, son posibles la supresión de la replicación viral y la reconstitución inmunitaria, incluso en fases avanzadas de la infección por el VIH. De este modo, se ha conseguido en los últimos años un importante descenso de la morbilidad y la mortalidad asociadas al sida<sup>25,26</sup>.

En cada paciente se precisa de una elección individualizada del TARGA, en función del grado de inmunodeficiencia, el cumplimiento terapéutico, la complejidad posológica, los efectos secundarios a corto y largo plazo, las interacciones farmacocinéticas y la reserva de opciones terapéuticas en caso de fracaso clínico/viológico<sup>25,26</sup>.



**Figura 2.** Melanoniquia en paciente en tratamiento con zidovudina.

El TARGA conlleva una gran incidencia de reacciones adversas cutáneas, como reacciones de hipersensibilidad, síndrome de lipodistrofia e interacciones medicamentosas<sup>27-29</sup>.

Las reacciones de hipersensibilidad ocurren con más frecuencia con los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina, delavirdina y efavirenz, con el inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (INTI) abacavir y con el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir. Se caracterizan por la aparición de un exantema maculopapuloso, eritematoso y pruriginoso, con o sin fiebre. Sobre todo afecta al tronco y las extremidades superiores y aparece en las primeras 3 semanas de iniciado el tratamiento. Puede tener pródromos en forma de mialgias, artralgias y fiebre<sup>24</sup>.

Los INTI se asocian a escasa toxicidad dermatológica. La zidovudina (AZT; Retrovir<sup>®</sup>) produce de forma característica una melanoniquia en forma de pigmentación longitudinal ungueal marronácea o negruzca (fig. 2), que aparece hasta en el 40% de los tratados. Puede aparecer tanto en los dedos de las manos como en los de los pies desde la cuarta semana hasta 1 año después de iniciado el tratamiento. También son frecuentes la aparición de máculas hiperpigmentadas en las membranas mucosas<sup>30,31</sup>. Otras reacciones descritas con zidovudina son hipertriosis<sup>32</sup>, vasculitis leucocitoclástica<sup>33</sup> y paroniquia<sup>34</sup>. La didanosina (ddI; Videx<sup>®</sup>) origina escasas reacciones cutáneas y se han descrito casos aislados de vasculitis leucocitoclástica<sup>13</sup> y síndrome de Stevens-Johnson<sup>14</sup>. La zalcitabina (ddC; Hivid<sup>®</sup>) puede ser causa de aftas en la orofaringe y el esófago (fig. 3)<sup>35</sup> y reacciones de hipersensibilidad<sup>36</sup>. El abacavir (Ziagen<sup>®</sup>) puede causar exantema maculopapuloso generalizado (fig. 4)<sup>37</sup> y en un 3-4% de los casos, hipersensibilidad severa con afección multiorgánica en forma de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios y gastrointestinales e hipotensión<sup>29,38</sup>. Algunos estudios han encontrado la presencia de HLA-B 57 aumentada con respecto a controles en los pacientes afectados por el síndrome de hipersensibilidad a abacavir<sup>39</sup>. Se han descrito numerosos casos de fallecimiento al intentar reintroducirlo tras reacciones adversas, de modo que nunca se debe reiniciar abacavir si no se puede descartar su implicación en la reacción cutánea<sup>40</sup>. Las reacciones adversas a lamivudina (Epivir<sup>®</sup>) y estavudina (Zerit<sup>®</sup>) son muy infrecuentes<sup>29</sup>.



**Figura 3.** Lesión ulcerosa en la mucosa labial de un paciente en tratamiento con zalcitabina.



**Figura 4.** Exantema maculopapuloso en el tronco tras la administración de abacavir.

Los INNTI se encuentran relacionados con gran cantidad de reacciones adversas cutáneas. La nevirapina (Viramune<sup>®</sup>) produce exantema morbiliforme hasta en un 20% de los tratados y aparece en las primeras 4-6 semanas (fig. 5)<sup>24</sup>. Puede aparecer síndrome de Stevens-Johnson hasta en un 1% de los tratados<sup>41</sup>. También ha sido descrita la aparición de síndrome de hipersensibilidad<sup>42,43</sup>. Recientemente se ha publicado un caso que fue tratado con éxito con inmunoglobulina intravenosa<sup>44</sup>. El efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>) se asocia con exantema en un 10-34% de los tratados, aparece en las primeras 2 semanas de tratamiento y en un 1% de los tratados puede causar reacciones de hipersensibilidad graves<sup>29</sup>. Además, es inductor de ginecomastia (fig. 6)<sup>17</sup> y causa de casos aislados de vasculitis leucocitoclástica<sup>45</sup>. La delavirdina (Rescriptor<sup>®</sup>) puede causar un exantema difuso en un 18-50% de los tratados. Hasta en un 3,6% pueden ser casos graves, aunque en general es menos intenso que nevirapina<sup>29</sup>.

Los IP causan un gran número de efectos adversos cutáneos, en forma de reacciones de hipersensibilidad, pustulosis aguda exantemática y lipodistrofia. El indina-



**Figura 5.** Discreto exantema en el tronco tras la administración de nevirapina.



**Figura 6.** Ginecomastia en un paciente en tratamiento con efavirenz.

vir (Crixivan<sup>®</sup>) origina gran número de manifestaciones cutáneas por su «efecto retinoide»<sup>46</sup>. En los pacientes tratados con indinavir es frecuente encontrar queilitis descamativa<sup>47</sup>, xerosis difusa<sup>48</sup>, paroniquia recurrente (fig. 7)<sup>49,50</sup> o efluvio<sup>51</sup> debido a ese «efecto retinoide» que se atribuye a la presencia de homologías estructurales entre la proteasa del VIH y proteínas humanas como CRABP-1 (*cytoplasmic retinoic acid binding protein*). El amprenavir (Agenerase<sup>®</sup>) causa exantemas en un 20% de los tratados (muy infrecuentes con el resto de los IP). Pueden ser severos hasta en el 5% de los casos y se caracterizan por la ausencia de pródromos. Se ha descrito la aparición de síndrome de Stevens-Johnson en el 1% de los tratados con fosamprenavir (Telzir<sup>®</sup>)<sup>29</sup>. El nelfinavir (Viracept<sup>®</sup>) puede causar exantema morbiliforme en un 3-28% de los tratados y, menos frecuentemente, urticaria<sup>52</sup>.

La enfuvirtida (Fuzeon<sup>®</sup>) es el único inhibidor de fusión (IF) aprobado por el momento. Se administra mediante inyección subcutánea y el efecto adverso más frecuente es las reacciones en el punto de inyección, que se han descrito hasta en el 98% de los casos<sup>29</sup>.



**Figura 7.** Paroniquia tras la administración de indinavir.

La identificación del fármaco que origina la reacción cutánea puede ser difícil, dado que se trata de pacientes polimedicados y que, por lo tanto, están recibiendo más de un fármaco potencialmente causal. La clave del diagnóstico puede ser la relación temporal del cuadro con el inicio de la terapia. La mitad de los casos de reacciones cutáneas adversas a antirretrovirales se resuelven espontáneamente a pesar del mantenimiento del fármaco. Debe interrumpirse si aparecen alteración de las mucosas, ampollas, exfoliación, disfunción hepática clínicamente significativa, fiebre  $> 39^{\circ}\text{C}$  o prurito intolerable<sup>24</sup>.

El tratamiento con ciclos cortos de corticoides puede ser motivo de controversia en estos pacientes, debido al riesgo de aumentar la inmunosupresión, con la posibilidad de exacerbar infecciones o neoplasias oportunistas. McComsey et al<sup>53</sup> publicaron un estudio en el que afirman que los ciclos cortos de corticoides son seguros y bien tolerados por estos pacientes<sup>53</sup>.

Tras la resolución de cualquier reacción cutánea adversa en relación con un fármaco antirretroviral, se debe valorar el riesgo de mantener o reiniciar el TARGA. Se trata de un tema complejo cuya decisión debe individualizarse en cada caso. No debería reiniciarse nunca el abacavir, ya que se ha asociado con numerosos casos de muerte tras la reintroducción<sup>24</sup>.

El síndrome de lipodistrofia posiblemente sea la reacción cutánea más común asociada a los antirretrovirales y causa a estos pacientes una importante morbilidad, disminución de la autoestima, alteración de la imagen corporal y estigmatización<sup>54</sup>. Consiste en alteraciones del hábito corporal en forma de lipoatrofia periférica junto con importante adiposidad central. Pero además tiene repercusión sistémica, con aparición de dislipemias, resistencia a la insulina o pérdida de masa ósea, que complican el tratamiento en estos pacientes. La lipoatrofia periférica afecta a la cara, sobre todo a nivel malar y nasolabial, y a las extremidades, sobre todo a los glúteos. La adiposidad central da lugar a un aumento del perímetro abdominal y un acúmulo dorsocervical (joroba de búfalo) (fig. 8) y supraclavicular y axilar («lipomatosis simétrica bilateral»), además de ginecomastia y



**Figura 8.** Lipodistrofia en forma de «joroba de búfalo».

aparición de lipomas múltiples<sup>29</sup>. El incremento de la grasa visceral produce un aumento del riesgo cardiovascular<sup>55,56</sup>. Clásicamente, se ha asociado a los IP<sup>57,58</sup>, sin embargo, recientemente se ha descrito asociado a los INTI. El mayor factor de riesgo es la duración de la terapia con estos fármacos, y la estavudina se asocia a mayor riesgo que otros INTI. En este momento hay controversia sobre la implicación de los IP, y algunos estudios lo relacionan más con las alteraciones metabólicas y no con la lipoatrofia<sup>59-63</sup>. Tenofovir y abacavir se consideran INTI seguros en cuanto a lipoatrofia<sup>59</sup>. En la patogenia de la lipodistrofia se ha involucrado la presencia de homologías estructurales entre la proteasa del VIH y proteínas humanas como CRABP-1 o proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL). También se ha puesto en relación con la toxicidad mitocondrial de los INTI<sup>24,29</sup>. Las consecuencias estéticas del síndrome de lipodistrofia pueden ser motivo de relajación en la adherencia al tratamiento. Con el fin de tratar la lipoatrofia facial se han empleado distintas técnicas de relleno, como la utilización de grasa del paciente, ácido poliláctico, gel de poliácridamida o silicona<sup>64,65</sup>. Existen numerosas publicaciones acerca de su eficacia y seguridad en estos pacientes<sup>66,67</sup>. Para la corrección de la «joroba de búfalo», se han utilizado técnicas quirúrgicas o liposucción, con buenos resultados<sup>68,69</sup>, aunque también se ha descrito la posibilidad de recurrencias<sup>70</sup>.

#### AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Pedro Herranz Pinto, por la aportación de algunas de las figuras de esta revisión.

#### BIBLIOGRAFÍA

- UNAIDS/WHO. AIDS Epidemic Update. December 2006. Disponible en: [http://www.unaids.org/en/HIV\\_data/epi2006/](http://www.unaids.org/en/HIV_data/epi2006/)
- Rigopoulos D, Pappas V, Katsambas A. Cutaneous markers of HIV infection. *Clin Dermatol*. 2004;22:487-98.
- Garman ME, Tyring SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin*. 2002;20:193-208.
- Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsky R, NG TH, Wagner KF, et al. Increased drug reactions in HIV-1 positive patients: a possible explanation based on

- patterns of immune dysregulation seen in HIV-1 disease. *Clin Exp Dermatol*. 1997;22:118-23.
5. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.
  6. Coopman MA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1670-4.
  7. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:1-9.
  8. Nunn P, Kibuga D, Gathua S, Brindle R, Imalingat A, Wasunna K, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*. 1991;337:627-30.
  9. Rzyany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schöpf E. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol*. 1993;129:1059.
  10. Berger TG, Dhar A. Lichenoid photoeruptions in human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*. 1994;130:609-13.
  11. Smith KJ, Skelton HG, Tuur S, Yeager J, Decker C, Wagner KF. Increased cutaneous toxicity to ionizing radiation in HIV-positive patients. *Int J Dermatol*. 1997;36:779-82.
  12. Connolly GM, Gazzard BG, Hawkins DA. Fixed drug eruption due to foscarnet. *Genitourin Med*. 1990;66:97-8.
  13. Herranz P, Fernández-Díaz ML, Lucas R, González-García J, Casado M. Cutaneous vasculitis associated with didanosine. *Lancet*. 1994;344:680.
  14. Parneix-Spake A, Bastuji-Garin S, Levy Y, Dubreuil-Lemaire ML, Roujeau JC. Didanosine as a probable cause of Stevens-Johnson syndrome. *Lancet*. 1992;340:857-8.
  15. Rachline A, Lariven S, Descamps V, Grossin M, Bouvet E. Leucocytoclastic vasculitis and indinavir. *Br J Dermatol*. 2000;143:1112-3.
  16. Bilu D, Mamelak AJ, Nguyen RHN, Queiroz PC, Kowalski J, Morison WL, et al. Clinical and epidemiologic characterization of photosensitivity in HIV-positive individuals. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004;20:175-83.
  17. Mira JA, Lozano F, Santos J, Ramayo E, Terrón A, Palacios R, et al. Gynaecomastia in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: association with efavirenz and didanosine treatment. *Antivir Ther*. 2004;9:511-7.
  18. Eliaszcwicz M, Flahault A, Roueau JC, Fillet AM, Challine D, Mansouri S, et al. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:40-6.
  19. Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:241-4.
  20. Belchi-Hernández J, Espinosa-Parra FJ. Management of adverse reactions to prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76:355-8.
  21. Caumes E, Roudier C, Rogeaux O, Bricaire F, Gentilini M. Effect of corticosteroids on the incidence of adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole during treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1994;18:319-23.
  22. Borra C, Jouan M, Baril L, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. High-dose trimethoprim-sulfamethoxazole with corticosteroids in previously intolerant patients with AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Dermatol*. 1999;135:350-1.
  23. Battegay M, Opravil M, Wuthrich B, Luthy R. Rash with amoxicillin-clavulanate therapy in HIV-infected patients. *Lancet* 1989;2:1100.
  24. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356:1423-30.
  25. Herranz Pinto P, De Lucas Laguna R. Toxicodermas por fármacos antirretrovirales. En: Fernández Herrera J, Requena Caballero L, editores. *Erupciones cutáneas medicamentosas*. Madrid: Signament; 2003. p. 303-11.
  26. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:32-53.
  27. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:284-93.
  28. Phillips EJ, Knowles SR, Shear N. Cutaneous manifestations of antiviral therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:985-6.
  29. Kong HH, Myers SA. Cutaneous effects of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Dermatol Ther*. 2005;18:58-66.
  30. Greenberg RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:327-30.
  31. Bendick C, Rasokat H, Steigleder GK. Azidothymidine-induced hyperpigmentation of skin and nails. *Arch Dermatol*. 1989;125:1285-6.
  32. Sahai J, Conway B, Cameron D, Garber G. Zidovudine-associated hypertrichosis and nail pigmentation in an HIV-infected patient. *AIDS*. 1991;5:1395-6.
  33. Torres RA, Lin RY, Lee M, Barr MR. Zidovudine-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med*. 1992;152:850-1.
  34. Russo F, Collantes C, Guerrero J. Severe paronychia due to zidovudine-induced neutropenia in a neonate. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:322-4.
  35. Merigan TC, Skowron G, Bozzette SA, Richman D, Uttamchandani R, Fischl M, et al. Circulating p24 antigen levels and responses to dideoxycytidine in human immunodeficiency virus (HIV) infections. A phase I and II study. *Ann Intern Med*. 1989;110:189-94.
  36. Tancrede-Bohin E, Grange F, Bourmerias I, Roujeau JC, Guillaume JC. Hypersensitivity syndrome associated with zalcitabine therapy. *Lancet*. 1996;347:971.
  37. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther*. 2002;24:1502-14.
  38. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther*. 2001;23:1603-14.
  39. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002;359:1121-2.
  40. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brots V, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001;285:1155-63.
  41. Warren KJ, Boxwell DE, Kim NY, Drolet BA. Nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome. *Lancet*. 1998;351:567.
  42. Bourezane Y, Salard D, Hoen B, Vandel S, Drobacheff C, Laurent R. DRESS syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1321-2.
  43. Claudio GA, Martin AF, De Dios Perrino S, Velasco AA. DRESS syndrome associated with nevirapine therapy. *Arch Intern Med*. 2001;161:2501-2.
  44. Fields KS, Petersen MJ, Chiao E, Tristani-Firouzi P. Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG). *J Drugs Dermatol*. 2005;4:510-3.
  45. Domingo P, Barceló M. Efavirenz-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med*. 2002;162:355-6.
  46. Garcia-Silva J, Almagro M, Peña-Penabad C, Fonseca E. Indinavir-induced retinoid-like effects: incidence, clinical features and management. *Drug Saf*. 2002;25:993-1003.
  47. Fox PA, Hawkins PA, Staughton RC. Cheilitis in association with indinavir. *Sex Transm Infect*. 2000;76:323-4.
  48. Carrasco L, Pastor MA, Izquierdo MJ, Fariña MC, Martín L, Moreno C, et al. Ictiosis adquirida en pacientes VIH+. A propósito de un caso. *Actas Dermosifiliogr*. 2000;91:289-93.
  49. Tosti A, Piraccini BM, D'Antuono A, Marzaduri S, Bettoli V. Paronychia associated with antiretroviral therapy. *Br J Dermatol*. 1999;140:1165-8.
  50. Daudén E, Pascual-López M, Martínez-García C, García-Diez A. Paronychia and excess granulation tissue of the toes and finger in a patient treated with indinavir. *Br J Dermatol*. 2000;142:1063-4.
  51. Ginarte M, Losada E, Prieto A, Lorenzo-Zúñiga V, Toribio J. Generalized hair loss induced by indinavir plus ritonavir therapy. *AIDS*. 2002;16:1695-6.
  52. Fortuny C, Vicente MA, Medina MM, González-Enseñat A. Rash as side-effect of nelfinavir in children. *AIDS*. 2000;14:335-6.
  53. McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD, Asaad R, Valdez H, Patki AH, et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS*. 2001;15:321-7.
  54. Huang JS, Lee D, Becerra K, Santos R, Barber E, Mathews WC. Body image in men with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20:668-77.
  55. Jemsek JG, Arathoon E, Arlotti M, Perez C, Sosa N, Pokrovskiy V, et al. Body fat and other metabolic effects of atazanavir and efavirenz, each administered in combination with zidovudine plus lamivudine, in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2006;42:273-80.
  56. Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L, et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet*. 1998;351:1328.
  57. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis*. 2000;30:S135-42.
  58. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet*. 2001;357:592-8.
  59. Nolan D, Mallal S. Antiretroviral-therapy-associated lipodystrophy: current status and future directions. *Sex Health*. 2005;2:153-63.
  60. Nolan D. Do non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors contribute to lipodystrophy? *Drug Saf*. 2005;28:1069-74.
  61. Young J, Rickenbach M, Weber R, Furrer H, Bernasconi E, Hirschel B, et al. Body fat changes among antiretroviral-naïve patients on PI- and NNRTI based HAART in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther*. 2005;10:73-81.
  62. Hansen BR, Haugaard SB, Iversen J, Nielsen JO, Andersen O. Impact of switching antiretroviral therapy on lipodystrophy and other metabolic complications: a review. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:244-53.
  63. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Gynecomastia, lipodystrophy syndrome, and dyslipidemia occurring or worsening during antiretroviral regimens other than protease inhibitor-based ones. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:99-102.
  64. Negrodo E, Higuera C, Adell X, Martínez JC, Martínez E, Puig J, et al. Reconstructive treatment for antiretroviral-associated facial lipodystrophy: a prospecti-

- ve study comparing autologous fat and synthetic substances. *AIDS Patient Care STDS*. 2006;20:829-37.
65. Jones D. Approaches to treatment of HIV facial lipoatrophy. *Skin Therapy Lett*. 2005;10:5-7.
66. Mest DR, Humble G. Safety and efficacy of poly-L-lactic acid injections in persons with HIV-associated lipoatrophy: the US experience. *Dermatol Surg*. 2006;32:1336-45.
67. Hanke CW, Redbord KP. Safety and efficacy of poly-L-lactic acid in HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:123-8.
68. Connolly N, Manders E, Riddler S. Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:813-5.
69. Gervasoni C, Ridolfo AL, Vaccarezza M, Fedeli P, Morelli P, Rovati L, et al. Long-term efficacy of the surgical treatment of buffalo hump in patients continuing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18:574-6.
70. Piliero PJ, Hubbard M, King J, Faragon JJ. Use of ultrasonography-assisted liposuction for the treatment of human immunodeficiency virus-associated enlargement of the dorsocervical fat pad. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1374-7.