

REVISIÓN

Reacciones cutáneas adversas a fármacos en los pacientes con infección por el VIH en la era TARGA

M. Blanes^a, I. Belinchón^b y J. Portilla^c

^aUnidad de Dermatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. España.

^bSección de Dermatología. ^cUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante. España.

Resumen. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996 supuso un cambio radical en la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) al lograr reducir drásticamente la mortalidad en estos pacientes. No obstante, estos tratamientos no están exentos de limitaciones que incluyen efectos adversos, fracaso del tratamiento, interacciones farmacocinéticas, aparición de resistencias y respuestas inmunes anómalas. En este artículo se revisa la situación actual de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en los pacientes con infección por el VIH.

Palabras clave: TARGA, VIH, efectos cutáneos adversos.

CUTANEOUS DRUG REACTIONS IN HIV-INFECTED PATIENTS IN THE HAART ERA

Abstract. The introduction of highly active antiretroviral treatment (HAART) in 1996 radically changed the clinical course of human immunodeficiency virus (HIV) infection as it led to a dramatic reduction in mortality in these patients. However, these treatments have their limitations, including adverse effects, therapeutic failure, pharmacokinetic interactions, the development of resistance, and abnormal immune responses. In this article we review the current situation of cutaneous drug reactions in HIV-infected patients.

Key words: HAART, HIV, cutaneous drug reactions.

Introducción

TARGA es el término con el que desde 1996 se conoce a la combinación de fármacos antirretrovirales que presenta una elevada eficacia. Dicha combinación incluye dos fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) con al menos un tercer fármaco, generalmente un inhibidor de la proteasa (IP) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINAN).

Tras la introducción del TARGA la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sufrió un cambio radical. Por primera vez la mortalidad experimentó un descenso claro, la utilización de recursos hospitalarios disminuyó, así como la incidencia de infecciones oportunistas y de neoplasias asociadas al VIH¹⁻³. El tratamiento antirretroviral por sí mismo era capaz de controlar infecciones y procesos que habían sido

refractarios a tratamiento previo tales como candidiasis oral, molusco contagioso, criptosporidiasis/microsporidiasis, infección por *Mycobacterium avium*-complex (MAC), leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), sarcoma de Kaposi y linfomas⁴. Del mismo modo, tras el inicio del TARGA la incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, esofagitis candidiásica, infecciones por micobacterias, citomegalovirus o toxoplasmosis se vio disminuida^{5,6}.

A pesar de la eficacia demostrada del TARGA en la reducción de la morbimortalidad asociada al VIH, sus limitaciones son notables; estas incluyen efectos secundarios en algunos casos tan graves que obligan a la suspensión definitiva del fármaco, fracaso del tratamiento por mala adherencia al mismo, interacciones farmacocinéticas y aparición de resistencias, a menudo consecuencia de la falta de cumplimiento terapéutico. Es importante destacar, además, la aparición de respuestas inmunes anómalas en algunos pacientes durante las primeras semanas de tratamiento TARGA, produciéndose exacerbaciones o reactivaciones de procesos infecciosos, los cuales se presentan con manifestaciones clínicas inusuales^{7,8}. Tal es el caso de linfadenitis por MAC⁹, reacciones tuberculosas paradójicas¹⁰, uveítis por citomegalovirus¹¹, exacerbación de criptococosis¹², empeoramiento de LMP^{13,14}. También se ha descrito en este contexto el desarrollo de fenómenos autoinmunes, como

Correspondencia:

Mar Blanes Martínez.

Unidad de Dermatología. Hospital Marina Baixa.

Av. Alcalde Jaume Botella Mayor, 7.

03570 Villajoyosa. Alicante. España.

blanes_marmar@gva.es

Aceptado el 24 de julio de 2008.

Tabla 1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (I): zidovudina, didanosina, zalcitabina y estavudina

Nombre genérico	Zidovudina, AZT	Didanosina, ddl	Zalcitabina, ddC	Estavudina, d4T
Nombre comercial	Retrovir®, Zidovudina Combinopharm®, *Combivir®, **Trizivir®	Videx®	Hivid®	Zerit®
Dosis recomendada	250-300 mg BID	< 60 kg: 250 mg QD o 125 mg BID; > 60 kg: 400 mg QD o 200 mg BID	0,75 mg TID	< 60 kg: 30 mg BID; > 60 mg: 40 mg BID

Tomada de López-Aldeguer J et al¹⁷. BID: dos veces al día; QD: una vez al día; TID: tres veces al día.

Tabla 2. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (II): lamivudina, emtricitabina, abacavir y tenofovir

Nombre genérico	Lamivudina, 3TC	Emtricitabina, FTC	Abacavir, ABC	Tenofovir disoproxil fumarato, TDF
Nombre comercial	Epivir®, *Combivir®, **Trizivir®, ***Kivexa®	Emtriva®, ****Truvada®	Ziagen®, **Trizivir®, ***Kivexa®	Viread®, ****Truvada®
Dosis recomendada	150 mg BID; 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID	300 mg QD

Tomada de López-Aldeguer J et al¹⁷. BID: dos veces al día; QD: una vez al día.

Tabla 3. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Nombre genérico	Nevirapina	Efavirenz
Nombre comercial	Viramune®	Sustiva®
Dosis recomendada	200 mg QD × 14 días, seguidas de 200 mg BID	600 mg QD

Tomada de López-Aldeguer J et al¹⁷. BID: dos veces al día; QD: una vez al día.

disminución transitoria del número de plaquetas¹⁵, hipertiroidismo¹² o crioglobulinemia¹⁶, que puede ser interpretado como el resultado del aumento de la respuesta inmune.

En las tablas 1 a 5 se exponen los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad, junto con sus nombres comerciales y las dosis recomendadas¹⁷. A los tratamientos

que tradicionalmente han formado parte del TARGA hay que sumar un nuevo fármaco, el enfuvirtide. Se trata de un fármaco antirretroviral peptídico, el primer inhibidor de la fusión aprobado y el único fármaco antirretroviral que se administra rutinariamente por vía parenteral (subcutáneo). Presenta actividad frente a cepas del VIH-1 resistentes, pero debe administrarse como parte de regímenes de tratamiento seleccionados, para minimizar el riesgo de resistencias farmacológicas¹⁸.

Toxicodermias en los pacientes con infección por el VIH

Las toxicodermias tienen una frecuencia muy elevada en los pacientes infectados por el VIH (3-22% según las series)¹⁹⁻²³. Esto está condicionado, por una parte, por la gran cantidad de fármacos a los que están expuestos estos

Tabla 4. Inhibidores de la proteasa (parte I): indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir

Nombre genérico	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir
Nombre comercial	Crixivan®	Norvir®	Invirase® (I); Fortovase® (F)	Viracept®	Agenerase®
Dosis	800 mg TID	600 mg BID (= 7,5 ml BID)	(I) No recomendado sin ritonavir. (I) 1.000 mg + 100 mg ritonavir BID. (F) 1.200 mg TID	750 mg TID o 1.250 mg BID	1.200 mg BID (cáps.)

Tomada de López-Aldeguer J et al¹⁷. BID: dos veces al día; TID: tres veces al día.

Tabla 5. Inhibidores de la proteasa (parte II): fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir

Nombre genérico	Fosamprenavir	Lopinavir/ritonavir	Atazanavir	Tipranavir
Nombre comercial	Telzir®	Kaletra®	Reyataz®	(Se comercializará próximamente)
Dosis	FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12 h	400/100 mg BID	300/100 mg c/24 h o 400 mg c/24 h	Cáps. 250 mg
Recomendación	Con o sin alimentos	Tomar con comida	Tomar con comida	
Presentación comercial	Cáps. 700 mg	Cáps. 133/33 mg. Sol. oral 80/20 mg/ml	Cáps. 100, 150 y 200 mg	Cáps. 250 mg

Tomada de López-Aldeguer J et al¹⁷. FOS-APV/RTV: fosamprenavir-amprenavir/ritonavir.

pacientes (fármacos antirretrovirales, otros antivirales, antibióticos, quimioterápicos, antineoplásicos, anticonvulsivantes, etc.). Por otra parte los pacientes con infección por el VIH parecen tener una predisposición especial a desarrollar reacciones adversas medicamentosas, cuya incidencia aumenta conforme se agrava la inmunodeficiencia. La hipergammaglobulinemia policlonal con la que habitualmente cursa la infección crónica por el VIH favorecería las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos. Las infecciones por el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus, que tienen una prevalencia muy alta en estos pacientes, podrían desempeñar un papel análogo al que cumplen en la aparición del exantema inducido por ampicilina u otras aminopenicilinas en los pacientes con mononucleosis infecciosa¹⁹⁻²³.

La asociación de trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMZ) o cotrimoxazol, otras sulfamidas y los antibióticos betalactámicos son los fármacos que con mayor frecuencia se han implicado como causa de toxicodermias en los pacientes infectados por el VIH¹⁹⁻²³. Los IP son inhibidores del sistema enzimático del citocromo P450 y pueden aumentar los niveles plasmáticos de los numerosos fármacos que se metabolizan por esta vía, y por consiguiente favorecer la aparición de efectos adversos. Otros antimicrobianos como las aminopenicilinas (fig. 1), la clindamicina y la rifampicina también inducen toxicodermias con más frecuencia en los pacientes con infección por el VIH que en otros grupos, aunque su asociación está menos documentada que en el caso de las sulfonamidas. Fármacos anticonvulsivantes como la carbamacepina y la fenitoína, causantes de toxicodermias muy graves como necrólisis epidérmica tóxica (NET), deben administrarse ajustando estrechamente las dosis a los pacientes que reciben IP, según los niveles plasmáticos obtenidos. Además, estos fármacos, al igual que otros inductores del citocromo P450 (ketoconazol, TMP-SMZ, macrólidos), aumentan los niveles de los IP y pueden favorecer la aparición de reacciones adversas¹⁹⁻²³.

En la tabla 6 se exponen las toxicodermias clásicas en los pacientes con infección por el VIH.



Figura 1. Exantema máculo-papuloso tras el inicio de amoxicilina/clavulánico en un paciente con infección por el VIH.

Efectos adversos cutáneos del TARGA

En términos generales, el TARGA se ha vinculado con tres efectos cutáneos fundamentales: el síndrome lipodistrófico, el efecto similar a los retinoides y las dermatosis de la reconstitución inmune, que desarrollaremos a continuación.

Síndrome lipodistrófico

En el verano de 1997, aproximadamente un año después de la introducción de los IP en EE.UU., aparecieron referencias anecdóticas acerca del desarrollo de obesidad abdominal en los pacientes que recibían tratamiento con estos fármacos en algunos sitios de internet, dirigidos principalmente a personas infectadas por el VIH (www.pinkpage.com y www.thebody.com). Ese mismo año Hengel et al publicaron en *The Lancet* un caso de lipomatosis simétrica

Tabla 6. Toxicodermias relevantes en pacientes con infección por VIH¹⁹⁻²³

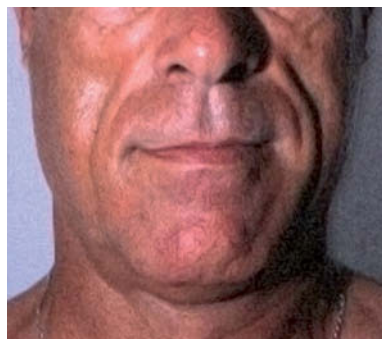
Fármacos	Toxicodermias
Trimetoprim-sulfametoxazol Aminopenicilinas Clindamicina Rifampicina	Exantemas (fig. 1), SSJ, NET
Pentamidina	Exantemas
Ganciclovir Foscarnet	Exantemas, flebitis Úlceras genitales y orales, flebitis
Talidomida	Exantemas
Anticonvulsivantes	Síndrome de hipersensibilidad (DRESS), exantemas, SSJ, NET
Dapsona	Exantemas, SSJ, síndrome de hipersensibilidad a las sulfonas

DRESS: *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; NET: necrólisis epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

Figura 2. En la cara, la atrofia de los cúmulos adiposos bucales, parotídeos y preauriculares produce la prominencia de los arcos cigomáticos y puede plantear el diagnóstico diferencial con los estados de caquexia asociados a las enfermedades oportunistas y el síndrome consuntivo (*wasting syndrome*).



Figura 3. La lipoatrofia facial puede ser marcada y conducir a la estigmatización de estos pacientes.



benigna que relacionaron con el indinavir²⁴, y Herry et al publicaron el caso de un paciente con hipertrofia mamaria, que atribuyeron también a indinavir²⁵. Se publicaron nuevos casos de distribución anómala de la grasa corporal en pacientes con infección por el VIH que recibían tratamiento antirretroviral hasta que en 1998 se describió formalmente esta entidad como síndrome lipodistrófico²⁶, siendo rápidamente identificado como uno de los principales factores limitantes del tratamiento antirretroviral a largo plazo.

El síndrome lipodistrófico se caracteriza por una redistribución de la grasa corporal consistente en la pérdida de la grasa subcutánea o lipoatrofia, que afecta principalmente a la cara (figs. 2 y 3), las nalgas y las extremidades, así como el aumento de la grasa visceral abdominal, hipertrofia mamaria (fig. 4) y aumento de la grasa dorsocervical (giba de búfalo). También se han descrito alteraciones metabólicas asociadas que incluyen la disminución de la tolerancia a la glucosa (47%), diabetes con o sin resistencia insulínica (1%) y trastornos de los triglicéridos y el colesterol (60%), los cuales incrementan el riesgo de aterogénesis y enfermedad vascular^{27,28}.

La lipohipertrofia central suele aparecer antes que la lipoatrofia periférica. Tanto una como otra son indoloras, pero los pacientes pueden referir molestias como sensación de plenitud y distensión abdominal. La pérdida de grasa subcutánea en las piernas da lugar a la prominencia de las venas superficiales y de los músculos (aspecto pseudoatlético); en la cara, la atrofia de los cúmulos adiposos bucales, parotídeos y preauriculares produce la prominencia de los arcos cigomáticos y puede plantear el diagnóstico diferencial con los estados de caquexia asociados a las enfermedades oportunistas y el síndrome consuntivo (*wasting syndrome*)^{27,28}.

La hipertrigliceridemia es la alteración metabólica que se asocia con más frecuencia. La hipercolesterolemia presenta las características que clásicamente se asocian al riesgo cardiovascular (cifras elevadas de lipoproteínas de baja



Figura 4. A menudo, en el contexto del síndrome lipodistrófico, se produce un aumento de la grasa visceral abdominal e hipertrofia mamaria.

densidad [LDL] y bajas de lipoproteínas de alta densidad [HDL]). La resistencia a la insulina, fisiopatológicamente relacionada con la hipertrigliceridemia, se manifiesta analíticamente por el aumento sérico de la insulina y del péptido C y, ocasionalmente, por intolerancia a la glucosa o una franca diabetes mellitus tipo 2^{27,28}.

No hay en la actualidad criterios objetivos establecidos para el diagnóstico del síndrome de redistribución de la grasa corporal asociado a la infección por el VIH. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la impresión subjetiva del enfermo y en la exploración física por el médico, que puede complementarse con mediciones antropométricas, como el índice cintura-cadera.

Aunque en la descripción inicial el síndrome se asociaba al uso de IP²⁹, su etiopatogenia permanece oscura y probablemente sea multifactorial. Se ha propuesto la implicación de diversos factores que incluirían las alteraciones del metabolismo de los lípidos y del ácido retinoico inducidas por los IP, la toxicidad mitocondrial producida por los ITIAN, especialmente la estavudina, la reconstitución inmunitaria, la propia infección por el VIH y la interacción de citoquinas y hormonas³⁰⁻³³. Otros factores que contribuyen a su desarrollo son la duración del tratamiento con TARGA y de la infección por el VIH, los cambios en la carga viral, la raza y el sexo²⁷.

Las consecuencias para los pacientes incluyen la alteración de la percepción de la imagen corporal así como su estigmatización. En un estudio realizado por Durán et al se analizaron varios factores asociados al cumplimiento terapéutico, siendo los síntomas de lipodistrofia referidos por el paciente un factor independiente asociado a la disminución del cumplimiento³⁴.

No existe un tratamiento eficaz de las alteraciones de la distribución de la grasa corporal. Las medidas que se describen a continuación han demostrado, en el mejor de los casos, una eficacia parcial, y algunas de ellas no están exentas de riesgos¹⁷:

1. Medidas generales (dieta, ejercicio físico). Es necesario evitar modificaciones de peso superiores al 5 % del peso adecuado. Además, el ejercicio físico aeróbico mejora las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal.
2. Sustitución de los antirretrovirales (IP, análogos de nucleósidos). La retirada del IP puede mejorar las alteraciones metabólicas y la lipoacumulación intraabdominal; asimismo, la retirada de los análogos de timidina mejora la lipoatrofia.
3. Utilización de fármacos con efectos metabólicos (metformina, glitazonas, hormona del crecimiento). La pioglitazona (30 mg/día) ha resultado eficaz en un ensayo clínico. La hormona del crecimiento puede disminuir la lipoacumulación intraabdominal pero este efecto puede

alcanzarse igualmente con otras medidas más sencillas, seguras y baratas.

4. Cirugía plástica. Relleno facial en los casos de lipoatrofia, cirugía reductora en los lipoacúmulos accesibles. Es el único tratamiento actual con resultados evidentes. El relleno facial puede hacerse con grasa autóloga (generalmente subcutánea abdominal) o con materiales sintéticos (poliacrilamida, polialquilmida, ácido poliláctico u otros).

Efecto similar al de los retinoides orales

En abril de 1998 Zerboni et al publicaron una carta en *The Lancet* en la que comunicaron 12 pacientes con infección por el VIH y paroniquia en los dedos de las manos (fig. 5) y los pies, con cultivos fúngicos y bacterianos negativos. Los autores interpretaron la paroniquia como un efecto adverso de la lamivudina, ya que este era el único fármaco común en los 12 pacientes en los tres meses previos³⁵. En agosto de ese mismo año, Bouscarat et al comunicaron 42 pacientes con paroniquia y enclavamiento ungueal en el primer dedo de los pies, vistos en el transcurso de un año en dos hospitales franceses. En 28 de ellos se asociaba a xerosis cutánea intensa. Los autores atribuyeron estos trastornos al indinavir y llamaron la atención sobre su semejanza con los efectos adversos de los retinoides orales. En 6 de los pacientes la interrupción del tratamiento con indinavir por diversos motivos llevó a la regresión total o parcial de las alteraciones ungueales y cutáneas³⁶.

Posteriormente se publicaron numerosos casos de paroniquia de manos y pies, que en su mayoría se relacionaron con indinavir o lamivudina e indinavir, pero también con IP distintos al indinavir, como el ritonavir³⁷⁻⁴². La xerosis cutáneo-mucosa (fig. 6), el eccema asteatósico, el prurito, la queilitis descamativa o erosiva, el rizamiento de cabello previamente liso y la alopecia corporal o del cuero cabellu-



Figura 5. Las lesiones tipo granuloma piógeno constituyen uno de los fenómenos pseudoretinoides que se han descrito en relación con el tratamiento antirretroviral, especialmente con indinavir.



Figura 6. La xerosis cutánea es otro de los fenómenos que se presenta en los pacientes con infección por el VIH, a menudo en relación con el tratamiento antirretroviral.

Tabla 7. Dermatitis relacionadas con el fenómeno de reconstitución inmunitaria⁴³⁻⁴⁹

Herpes zóster (la referencia más frecuente)
Herpes simple
Foliculitis eosinofílica
Otras foliculitis
Micobacteriosis atípicas
Lepra tuberculoide
Enfermedades autoinmunes
Alopecia areata universal (un caso asociado a enfermedad de Graves-Basedow)
Lupus eritematoso <i>tumidus</i>
Sarcoidosis
Lipodistrofia (?)

do son otros fenómenos pseudorretinoides que se han descrito en relación con el tratamiento antirretroviral, especialmente con indinavir^{37,41}.

Existe cierta confusión en la literatura en cuanto a los fármacos responsables de este cuadro, así como a su concepto nosológico (las alteraciones ungueales y la queilitis fueron incluidas en el primer congreso internacional sobre lipodistrofia celebrado en San Diego, EE.UU., en 1999 como parte del síndrome de lipodistrofia). Por otra parte, la imputación a un fármaco de fenómenos comunes como la sequedad cutánea, el prurito o las uñas enclavadas, muchas veces parece arbitraria (de hecho algunos de los casos publicados como alopecia asociada a indinavir en revistas no dermatológicas corresponden claramente a casos de alopecia areata).

La patogenia del efecto retinoide es desconocida. La clínica remeda los efectos adversos producidos por los retinoides orales, siendo la queilitis descamativa y la xerosis cutánea las manifestaciones más frecuentes³⁷. La hiperlipidemia se ha descrito como parte de este síndrome. Otros efectos conocidos de los retinoides orales como las mialgias, las cefaleas y las lesiones tipo granuloma piógeno en una localización distinta del perioniquio no han sido por el momento referidos en relación con el efecto retinoide por antirretrovirales.

Dermatitis de la reconstitución inmunitaria

La recuperación de la función del sistema inmunitario después de iniciar el TARGA puede llevar a la aparición o reactivación, aparentemente paradójica, de infecciones y enfermedades hasta ese momento inaparentes, posiblemente porque la respuesta inflamatoria es necesaria para la expresión de la enfermedad⁴³⁻⁴⁶. Las dermatosis que se han relacionado con el fenómeno de reconstitución inmunitaria se presentan en la tabla 7⁴³⁻⁴⁹.

Las enfermedades inducidas por la recuperación inmunitaria aparecen entre unas semanas y tres meses después de iniciar el TARGA y se asocian con la disminución de la carga viral y la recuperación de la tasa de linfocitos T CD4+. Muestran las características clínicas típicas de estas enfermedades en los pacientes inmunocompetentes, en lugar de las características atípicas propias de la inmunodepresión grave. Así, el herpes zóster que aparece en la reconstitución inmunitaria es monometamérico, sigue un curso leve sin complicaciones y no se cronifica ni se presenta con formas atípicas (multimetamérico, ectimatoso y verrugoso crónico) propias de los enfermos inmunodeprimidos con cargas virales elevadas y linfocitopenia CD4⁴³⁻⁴⁹.

Toxicodermias por TARGA

Se han descrito múltiples reacciones adversas en los pacientes que reciben TARGA. En algunos casos se ha podido identificar el fármaco causal. Existen, asimismo, patrones de reacción cutánea que se asocian con más frecuencia a determinados fármacos antirretrovirales, tal y como desarrollaremos a continuación.

Toxicodermias por inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

Zidovudina

La zidovudina fue el primer análogo de los nucleósidos que se aprobó; sus efectos colaterales cutáneos están bien

documentados, especialmente la hiperpigmentación mucocutánea y ungueal. Se han descrito varios patrones de hiperpigmentación de las uñas asociados a la zidovudina, tales como pigmentación total, bandas transversas y bandas longitudinales múltiples (fig. 7). La afectación de las uñas varía desde la afectación incompleta de las manos y los pies, la afectación completa de las uñas de las manos pero respetando las uñas de los pies, la afectación completa de las uñas de las manos y los pies, o la afectación exclusiva de las de los pies. La pigmentación varía de un color azul claro a azul grisáceo oscuro y marrón⁵⁰⁻⁵⁶. Esta pigmentación se localiza en la zona proximal y se extiende hasta afectar la totalidad de la uña en pocos meses. La hiperpigmentación puede aparecer antes de un mes tras el inicio del tratamiento con zidovudina⁵¹.

También se ha documentado la hiperpigmentación de la piel en relación con la zidovudina. Greenberg y Berger⁵¹ documentaron hiperpigmentación aislada de la frente y del abdomen, así como hiperpigmentación generalizada, acentuada en áreas de flexión y nudillos, en pacientes que recibían zidovudina. Bendick et al⁵² observaron la aparición de máculas hiperpigmentadas de color marrón en las palmas de las manos y plantas de los pies y máculas hiperpigmentadas circunscritas en la parte volar de los dedos. La hiperpigmentación de las mucosas se presentó como máculas marrones hiperpigmentadas punteadas en las partes laterales de la lengua⁵².

El patrón de hiperpigmentación asociado a la zidovudina es similar a otros patrones vistos con otros fármacos, especialmente con agentes citostáticos. La pigmentación es reversible, selectiva y relativamente dosis dependiente. La hiperpigmentación mucocutánea y ungueal se debe al aumento de melanina. Esta producción aumentada parece deberse a una mayor producción y dispersión de los melanosomas por un número normal de melanocitos después de la estimulación de estos por la zidovudina^{51,57}.

También se ha descrito hipertrichosis después de iniciar el tratamiento con zidovudina. Sahai et al^{51,58} observaron un aumento acentuado de la longitud de los pelos en el dorso de las manos y oscurecimiento de los pelos púbicos (de grises a negros). Del mismo modo se ha documentado hipertrichosis de las pestañas por zidovudina⁵⁹. El mecanismo de la misma es desconocido. La hipertrofia de las células foliculares inducida por la zidovudina continúa siendo solo una hipótesis.

Asimismo se han observado, en relación con la zidovudina, vasculitis leucocitoclástica⁶⁰ y respuestas aumentadas a picaduras⁶¹. En los tres pacientes estudiados por Diven et al, estas respuestas aumentadas ocurrieron entre pocas semanas y 3 meses tras el inicio del tratamiento con zidovudina. Se ha especulado que estas reacciones podrían ser un reflejo de la respuesta aumentada de la función de las células T tras la introducción del tratamiento⁶¹.



Figura 7. La hiperpigmentación de las uñas asociada a la zidovudina puede presentarse como bandas longitudinales.

Didanosina

La didanosina es un nucleósido análogo de la pirimidina que se activa cuando es transformado a la forma trifosfato. Se ha asociado con pancreatitis y neuropatía periférica, sin embargo se han reportado pocas reacciones cutáneas. Herranz et al⁶² observaron vasculitis leucocitoclástica después de 4 días de administrar didanosina. Las lesiones desaparecieron cuando se suspendió el fármaco. También se ha reportado síndrome de Stevens-Johnson en un paciente de 35 años de edad⁶³. La didanosina ha sido implicada como el agente causal de un caso de papuloeritrodermia de Ofuji, caracterizado por pápulas sólidas y pruriginosas y lesiones eritodérmicas que, característicamente, respetaban la cara y los pliegues del cuerpo. Como manifestaciones sistémicas de la papuloeritrodermia de Ofuji se pueden presentar linfadenopatía, eosinofilia, niveles elevados de IgE y linfopenia⁶⁴⁻⁶⁶.

Lamivudina

La lamivudina es un análogo nucleósido que no solo se usa en el tratamiento de la infección por el VIH, sino que también inhibe la replicación del virus de la hepatitis B⁶⁷. La lamivudina se utiliza ampliamente en la terapia múltiple debido a su capacidad para retrasar la aparición de resistencias a la zidovudina. Se ha descrito un caso de dermatitis de contacto alérgica. Después de un contacto prolongado con la medicación el paciente presentó una erupción vesicular eritematosa en la parte proximal de la palma de la mano que se extendió a la muñeca. Las pruebas epicutáneas con el fármaco resultaron positivas⁶⁸. La dermatitis de contacto alérgica parece ser muy poco frecuente y no predice futuras reacciones. La lamivudina también ha sido implicada en casos de alopecia⁶⁹, así como de paroniquia⁷⁰.

Zalcitabina

La zalcitabina es un análogo nucleósido que tiene mayor efecto cuando se utiliza en combinación con la zidovudina. Entre los efectos colaterales comunicados se citan úlceras orales y esofágicas, toxicidad hepática y, especialmente, neuropatía periférica²³. En estudios de fase I las lesiones cutáneas consistentes en máculo-pápulas eritematosas ge-

neralizadas se presentaron en el 70% de los pacientes tratados con altas dosis de zalcitabina intravenosa⁷¹⁻⁷³. Con la dosis estándar, solo el 2% de los pacientes presentó erupción cutánea⁷⁴. En el 60% de los pacientes afectados las lesiones cutáneas fueron transitorias, resolviéndose tras suspender el fármaco⁷⁵. Asimismo se han observado dos casos de síndrome de hipersensibilidad (DRESS: *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) asociados a zalcitabina que se presentaron entre 2 y 6 semanas tras el inicio del tratamiento^{76,77}.

Abacavir

Las reacciones de hipersensibilidad aparecen en alrededor del 5-8% de los pacientes adultos^{78,79}. Su patogenia es desconocida. Se caracterizan por fiebre, exantema (generalmente máculo-papuloso y menos frecuentemente urticariforme), alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), artromialgias, parestesias, debilidad, síntomas respiratorios (tos, disnea), hipertransaminasemia y leucopenia^{77,80-82}. Asimismo se han descrito sendos casos de rbdomiólisis⁸³ y de coagulación intravascular diseminada⁸⁴. La reacción de hipersensibilidad es más grave, incluso puede ser mortal en reexposiciones sucesivas⁸⁵. También se ha comunicado necrosis epidérmica tóxica en relación con abacavir⁸⁶.

Estavudina

Se ha descrito un caso de hidradenitis neutrofílica ecrina en un paciente hemofílico con infección por el VIH en tratamiento con este fármaco⁸⁷.

Tenofovir

Se han comunicado en relación con la administración de este ITIAN exantemas máculo-papulosos y urticariales, así como reacciones vesículo-ampollosas y liquenoides^{88,89}.

Emtricitabina

Se han descrito alteraciones de la pigmentación cutánea asociadas al tratamiento con este fármaco⁹⁰. Generalmente se trata de hiperpigmentación palmoplantar. También se han comunicado exantemas máculo-papulosos y urticariales, así como reacciones vesículo-ampollosas y pustulosas⁸⁸.

Toxicodermias por inhibidores de la proteasa

Indinavir

De todos los IP, indinavir presenta el perfil con mayor número de manifestaciones cutáneas documentadas. Indinavir ha sido implicado como agente causal de porfiria aguda⁹¹,

síndrome de hipersensibilidad⁹², síndrome de Stevens-Johnson⁹³, exantema máculo-papuloso⁹⁴ y ginecomastia^{95,96}.

Las dos manifestaciones cutáneas mejor conocidas asociadas a su uso son la alopecia^{97,98} y la paroniquia con lesiones de tipo granuloma piógeno⁹⁹⁻¹⁰¹. Los patrones de alopecia incluyen caída difusa del cabello, placas alopécicas circulares circunscritas y disminución de pelo en piernas, muslos, región púbica y región torácica o axilar. La pérdida de cabello se desarrolla en los primeros 6 meses de tratamiento. Se han sugerido dos explicaciones: agresión inmunitaria de los folículos pilosos en la reconstitución inmunitaria y aumento de la acción de los retinoides por indinavir^{97,98}.

Las paroniquias asociadas con indinavir parecen ser idiosincrásicas, ocasionalmente recurrentes, independientes de la dosis, y se resuelven al suspender la medicación. La mayoría de los casos aparece entre 1 y 9 meses tras el inicio del tratamiento y afecta a las uñas de las manos y los pies. Clínicamente cursa con enclavamiento ungueal y formación de tejido de granulación hipertrófico. La posible interferencia del indinavir con el metabolismo endógeno de los retinoides se ha sugerido como mecanismo etiopatogénico. Este mismo mecanismo explicaría otros hallazgos asociados con indinavir tales como xerosis cutánea, eccema asteatósico, ictiosis adquirida, alopecia corporal y del cuero cabelludo, rizamiento del cabello y queilitis descamativa y erosiva⁹⁹⁻¹⁰¹.

Ritonavir

Las manifestaciones cutáneas de ritonavir incluyen exantemas medicamentosos, reacciones de hipersensibilidad, sangrados espontáneos (articulares, tejidos blandos de palmas y plantas, y músculos) y hematomas. Las biopsias cutáneas de estos pacientes sugieren una reacción de hipersensibilidad mediada por IgA. En cuanto al sangrado espontáneo, aunque ritonavir es el fármaco más frecuentemente implicado, también se ha detectado con otros IP. El mecanismo responsable de este sangrado es desconocido, aunque la escasa eficacia de los factores de la coagulación administrados sugiere que no está directamente relacionado con la acción de los factores VIII o IX¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Lopinavir/ritonavir

La administración de lopinavir con ritonavir a dosis bajas mejora significativamente las propiedades farmacocinéticas y la actividad de lopinavir frente a la proteasa del VIH-1. La formulación conjunta se creó para una administración más fácil y para garantizar que los dos fármacos se tomaban juntos en el tratamiento, asociados a otros agentes antirretrovirales. Entre los efectos adversos más frecuentes en adultos cabe destacar la diarrea, seguida por otros trastornos gastrointestinales, la astenia, las cefaleas y las erupciones cutáneas. Se han descrito exantemas mácu-

lo-papulosos pruriginosos debidos al uso de esta combinación de fármacos. El estudio histopatológico mostró un infiltrado inflamatorio inespecífico constituido por neutrófilos y linfocitos, pero sin eosinófilos ni dilatación capilar en la dermis papilar^{105,106}. Asimismo, se ha comunicado un caso de pustulosis exantemática generalizada en un paciente que recibió lopinavir/ritonavir como profilaxis post-exposición al VIH¹⁰⁷.

Nelfinavir

El nelfinavir es un IP frecuentemente usado en niños. Los efectos adversos asociados a su uso incluyen diarrea, náuseas y astenia. A nivel cutáneo se han comunicado casos de exantema máculo-papuloso generalizado y urticaria. El exantema máculo-papuloso se presenta con una frecuencia del 3-28% según las series, y suele iniciarse entre 5 y 9 días tras el inicio del tratamiento. La urticaria se observa entre 8 y 10 días tras el inicio del tratamiento con nelfinavir¹⁰⁸.

Saquinavir

Fue el primer IP aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), sin embargo, debido a su complejo régimen de administración, desempeña un papel limitado en la multiterapia. Su biodisponibilidad ha mejorado con la introducción de la presentación en cápsulas de gelatina blanda¹⁰⁹. Los efectos adversos más frecuentes incluyen dolor abdominal, diarrea y náuseas. A nivel cutáneo se han descrito casos de exantema fijo medicamentoso (dos casos)¹¹⁰ y ginecomastia¹¹¹. No está claro si la ginecomastia puede ser una faceta más del síndrome de lipodistrofia o un hallazgo independiente.

Atazanavir

El atazanavir es el primer IP de administración en dosis única diaria para el tratamiento de la infección por el VIH-1. En su perfil de efectos secundarios cabe destacar la hiperbilirrubinemia asintomática, las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal, las cefaleas y la neuropatía periférica. A nivel cutáneo se han descrito exantemas máculo-papulosos^{112,113}.

Amprenavir

El amprenavir es un IP habitualmente bien tolerado. No obstante, las reacciones de hipersensibilidad cutánea a este fármaco, fundamentalmente exantemas máculo-papulosos, se producen en más del 28% de los pacientes, requiriendo la interrupción del tratamiento en un 3% de los casos. Se han comunicado casos de desensibilización con dosis incrementales de amprenavir, lo que permite la tolerancia del mismo¹¹⁴.



Figura 8. Afectación de la mucosa oral en un caso de síndrome de Stevens-Johnson inducido por nevirapina.

Fosamprenavir

El fosamprenavir es un profármaco oral del amprenavir. En los ensayos clínicos en los que se ha administrado con o sin ritonavir, conjuntamente con abacavir y lamivudina, los efectos secundarios más frecuentemente registrados han sido diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y exantemas máculo-papulosos¹¹⁵.

Tipranavir

Tripanavir es un IP aprobado para su uso en combinación con ritonavir. Se han descrito en relación con su administración exantemas urticariales, exantemas máculo-papulosos y posible fotosensibilidad⁸⁸.

Toxicodermias por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

Nevirapina

La toxicidad principal de la nevirapina es un exantema máculo-papuloso que suele aparecer a las 4-6 semanas de tratamiento. La incidencia varía entre el 9 y el 32%, según las series, y requiere la discontinuación del fármaco en un 6-7% de los pacientes. La nevirapina se ha asociado también con casos de eritema multiforme (figs. 8 y 9) y de Stevens-Johnson en aproximadamente el 1% de los pacientes¹¹⁶. Se ha comunicado un caso de síndrome de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos entre 2 y 6 semanas tras el inicio de nevirapina¹¹⁷.

Delavirdina

La delavirdina presenta una incidencia de exantema máculo-papuloso del 18-50%, según las series, en los pacientes tratados con este fármaco. Se ha comunicado, asimismo, un caso de Stevens-Johnson asociado con su administración¹¹⁸.



Figura 9. Lesiones en diana propias del síndrome de Stevens-Johnson. El cuadro se inició tras el inicio de nevirapina.

Efavirenz

Se han comunicado casos de exantemas máculo-papulosos generalizados^{119,120}, vasculitis leucocitoclástica¹²¹ y reacción de hipersensibilidad grave con fallo renal y afectación hepática y pulmonar sin cambios cutáneos y eosinofilia sanguínea¹²² en relación con la administración de efavirenz. También se han descrito reacciones de fotosensibilidad y síndrome de Stevens-Johnson⁸⁸.

Toxicodermias por enfuvirtida

El único efecto adverso descrito en relación con el uso de este fármaco son las reacciones en el lugar de la inyección, generalmente de intensidad leve-moderada, las cuales pueden ser un factor que limite el tratamiento de forma ocasional¹⁸. Más raramente se han comunicado reacciones de hipersensibilidad⁸⁸.

Conclusión

Es importante destacar que, aunque son indudables los múltiples beneficios que se derivan del TARGA, todavía existe un largo camino por recorrer, fundamentalmente en términos de manejo de los efectos secundarios de estos tratamientos, principalmente de los predecibles como la lipodistrofia, el efecto pseudoretinoide, o las reacciones de reconstitución inmunitaria. Estos efectos a menudo van a determinar una peor adherencia al tratamiento y, en definitiva, el fracaso del mismo. Es necesario, además, conocer las reacciones adversas que se pueden presentar en el contexto de la administración de los diferentes fármacos anti-retrovirales y continuar comunicando las que aparezcan,

pues toda esa información nos permitirá la rápida detección de estos cuadros, en caso de presentarse, y evitar la morbilidad añadida en los pacientes con infección por el VIH.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *Federation National des Centres de Lutte contre le SIDA. AIDS.* 1997;11:101-5.
2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
3. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;30 Suppl 1:S5-14.
4. Gea-Banacloche JC, Clifford Lane H. Immune reconstitution in HIV infection. *AIDS.* 1999;13 Suppl A:S25-38.
5. Jahnke N, Montessori V, Hogg R, Anis A, O'Shaughnessy M, Montaner J. Impact of triple drug therapy on morbidity, mortality and cost. *AIDS Rev.* 1999;1:57-60.
6. Viciano P, Miralles-Martin P, Knobel H, Gatell JM. Prevention of opportunistic infections in the protease inhibitor era. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1998;16 Suppl 1:1-10.
7. Michelet C, Arvieux C, Francois C, Besnier JM, Rogez JP, Breux JP, et al. Opportunistic infections occurring during highly active antiretroviral treatment. *AIDS.* 1998;12:1815-22.
8. Torre D, Speranza F, Martegani R. Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. *HIV Med.* 2005;6:66-78.
9. Guillaume M, Pavese P, Decouchon C, Brion JP, Stahl JP. Subcutaneous abscesses due to *Mycobacterium avium* due to a reconstitution syndrome in AIDS patients. *Med Mal Infect.* 2006;36:429-31.
10. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, et al. Explosion of tuberculin-specific Th1-responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co-infected patients. *AIDS.* 2006;20:1-7.
11. Crum NF, Blade KA. Cytomegalovirus retinitis after immune reconstitution. *AIDS Read.* 2005;15:186-8.
12. Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. Highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1998;352:1907-8.
13. Portilla J, Boix V, Roman F, Reus S, Merino E. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with cidofovir in HIV-infected patients receiving highly active anti-retroviral therapy. *J Infect.* 2000;41:182-4.
14. Mayo J, Collazos J, Martínez E. Progressive multifocal leukoencephalopathy following initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1998;12:1720-2.
15. Walsh JC, Costello CE, Nelson MR. Response of HIV-associated thrombocytopenia to triple agent antiretroviral therapy. *AIDS.* 1997;11:399-400.

16. Monsuez JJ, Vittecoq D, Musset L, Alemanni M, Dussaix E, Autran B. Arthralgias and cryoglobulinemia during protease inhibitor therapy in a patient infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Arthritis Rheum.* 1998;41:740-3.
17. López-Aldeguer J, Pulido F, Polo R y 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.
18. Cooper DA, Lange JM. Peptide inhibitors of virus-cell fusion: enfuvirtide as a case study in clinical discovery and development. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:426-36.
19. 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.
20. Eliaszewicz M, Flahault A, Roujeau 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.
21. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsky R, Ng TH, Wagner KF. Increased drug reactions in HIV-1-positive patients: a possible explanation based on patterns of immune dysregulation seen in HIV-1 disease. The Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *Clin Exp Dermatol.* 1997;22:118-23.
22. Roudier C, Caumes E, Rogeaux O, Bricaire F, Gentilini M. Adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Dermatol.* 1994;130:1383-6.
23. Heller HM. Adverse cutaneous drug reactions in patients with human immunodeficiency virus-1 infection. *Clin Dermatol.* 2000;18:485-9.
24. Hengel RL, Watts NB, Lennox JL. Benign symmetric lipomatosis associated with protease inhibitors. *Lancet.* 1997;350:1596.
25. Herry I, Bernard L, de Truchis P, Perronne C. Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir. *Clin Infect Dis.* 1997;25:937-8.
26. Martínez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Cur Opin Infect Dis.* 1999;12:13-9.
27. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *AIDS.* 2001;15:1917-30.
28. Bernasconi E. Metabolic effects of protease inhibitor therapy. *AIDS Read.* 1999;9:254-6, 259-60, 266-9.
29. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet.* 1998;351:1881-3.
30. Madge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, Johnson MA, Weller IV. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS.* 1999;13:735-7.
31. Polo R, Verdejo J, Martínez-Rodríguez S, Madrigal P, González-Muñoz M. Lipodystrophy, fat accumulation, and mixed syndrome in protease inhibitor-naive HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25:284-6.
32. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ Jr, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS.* 2001;15:1389-98.
33. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet.* 2000;356:1423-30.
34. Duran S, Saves M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS.* 2001;15:2441-4.
35. Zerboni R, Angius AG, Cusini M, Tarantini G, Carminati G. Lamivudine-induced paronychia. *Lancet.* 1998;351:1256.
36. Bouscarat F, Bouchard C, Bouhour D. Paronychia and pyogenic granuloma of the great toes in patients treated with indinavir. *N Engl J Med.* 1998;338:1776-7.
37. García-Silva J, Almagro M, Pena-Penabad C, Fonseca E. Indinavir-induced retinoid-like effects: Incidence, clinical features and management. *Drug Saf.* 2002;25:993-1003.
38. James CW, McNelis KC, Cohen DM, Szabo S, Bincsik AK. Recurrent ingrown toenails secondary to indinavir/ritonavir combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001;35:881-4.
39. Alam M, Scher RK. Indinavir-related recurrent paronychia and ingrown toenails. *Cutis.* 1999;64:277-8.
40. Kang-Birken SL, Prichard JG. Paronychia of the great toes associated with protease inhibitors. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56:1674-5.
41. Tosti A, Piraccini BM, D'Antuono A, Marzaduri S, Bettoli V. Paronychia associated with antiretroviral therapy. *Br J Dermatol.* 1999;140:1165-8.
42. James CW, McNelis KC, Cohen DM, Szabo S, Bincsik AK. Recurrent ingrown toenails secondary to indinavir/ritonavir combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001;35:881-4.
43. Martínez E, Gatell J, Morán Y, Aznar E, Buira E, Guella A, et al. High incidence of herpes zoster in patients with AIDS soon after therapy with protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1510-3.
44. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ, Rodríguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DM, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:213-27.
45. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev.* 2003;5:67-79.
46. Stoll M, Schmidt RE. Immune restoration inflammatory syndromes: apparently paradoxical clinical events after the initiation of HAART. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2004;1:122-7.
47. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, McGrath M, Weinstein MD, Berger TG. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:285-6.
48. Pascual JC, Belinchón I, Silvestre JF, Vergara G, Blanes M, Banuls J, et al. Sarcoidosis after highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:156-8.
49. Chamberlain AJ, Hollowood K, Turner RJ, Byren I. Tumid lupus erythematosus occurring following highly active antiretroviral therapy for HIV infection: a manifestation of immune restoration. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51: S161-5.
50. Fisher CA, McPoland PR. Azidothymidine-induced nail pigmentation. *Cutis.* 1989;43:552-4.
51. Greenberg RG, Berger TG. Nail and mucocutaneous hyperpigmentation with azidothymidine therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:327-30.

52. Bendick C, Rasokat H, Steigleder GK. Azidothymidine-induced hyperpigmentation of skin and nails. *Arch Dermatol.* 1989;125:1285-6.
53. Panwalker AP. Nail pigmentation in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med.* 1987;107:943-4.
54. Azon-Masoliver A, Mallolas J, Gatell J, Castel T. Zidovudine-induced nail pigmentation. *Arch Dermatol.* 1988;124:1570-1.
55. Furth PA, Kazakis AM. Nail pigmentation changes associated azidothymidine (zidovudine). *Ann Intern Med.* 1987;107:350.
56. Vaiopoulos G, Mangakis J, Karabinis A, Kourtis A, Fourtounis P, Fessas P. Nail pigmentation and azidothymidine. *Ann Intern Med.* 1988;108:777.
57. Obuch ML, Baker G, Roth RI, Yen TS, Levin J, Berger TG. Selective cutaneous hyperpigmentation in mice following zidovudine administration. *Arch Dermatol.* 1992;128:508-13.
58. Sahai J, Conway B, Cameron D, Garber G. Zidovudine-associated hypertrichosis and nail pigmentation in an HIV-infected patient. *AIDS.* 1991;5:1395-6.
59. Klutman NE, Hinthorn DR. Excessive growth of eyelashes in a patient with AIDS being treated with zidovudine. *N Engl J Med.* 1991;324:1896.
60. Torres RA, Lin RY, Lee M, Barr MR. Zidovudine-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med.* 1992;152:850-1.
61. Diven DG, Newton RC, Ramsey KM. Heightened cutaneous reactions to mosquito bites in patients with acquired immunodeficiency syndrome receiving zidovudine. *Arch Intern Med.* 1988;148:2296.
62. Herranz P, Fernández-Díaz ML, de Lucas R, González-García J, Casado M. Cutaneous vasculitis associated with didanosine. *Lancet.* 1994;344:680.
63. Parneix-Spake A, Bastuji-Garin S, Levy Y, Dubreuil-Lemaire ML, Roujeau JC. Didanosine as probable cause of Stevens-Johnson syndrome. *Lancet.* 1992;340:857-8.
64. Just M, Carrasosa JM, Ribera M, Bielsa I, Ferrándiz C. Dideoxyinosine-associated Ofuji papuloerythroderma in an HIV-infected patient. *Dermatology.* 1997;195:410-1.
65. Ofuji S, Furukawa F, Miyachi Y, Ohno S. Papuloerythroderma. *Dermatologica.* 1984;169:125-30.
66. Boden G, Degreef H, van den Oord JJ. Papuloerythroderma: report of a European case. *Dermatology.* 1993;186:193-6.
67. Ingrand D, Weber J, Boucher CA, Loveday C, Robert C, Hill A, et al. Phase I/II study of 3TC (lamivudine) in HIV-positive, asymptomatic or mild AIDS-related complex patients: sustained reduction in viral markers. The Lamivudine European HIV Working Group. *AIDS.* 1995;9:1323-9.
68. Smith KJ, Buckley R, Skelton H. Lamivudine (3TC)-induced contact dermatitis. *Cutis.* 2000;65:227-9.
69. Fong IW. Hair loss associated with lamivudine. *Lancet.* 1994;344:1702.
70. Zerboni R, Angius AG, Cusini M, Tarantini G, Carminati G. Lamivudine-induced paronychia. *Lancet.* 1998;351:1256.
71. McNeely MC, Yarchoan R, Broder S, Lawley TJ. Dermatologic complications associated with administration of 2',3'-dideoxycytidine in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:1213-7.
72. Tancrede-Bohin E, Grange F, Bournerias I, Roujeau JC, Guillaume JC. Hypersensitivity syndrome associated with zalcitabine. *Lancet.* 1996;347:971.
73. Yarchoan R, Perno CF, Thomas RV, Klecker RW, Allain JP, Wills RJ, et al. Phase I studies of 2',3'-dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine (AZT). *Lancet.* 1988;1:76-81.
74. Fischl MA, Stanley K, Collier AC, Arduino JM, Stein DS, Feinberg JE, et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *Ann Intern Med.* 1995;122:24-32.
75. Abrams D, Cotton D, Markowitz M, Mayer K. AIDS/HIV Treatment Directory. 1997;9:24.
76. Adkins JC, Peters DH, Faulds D. Zalcitabine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV infection. *Drugs.* 1997;53:1054-80.
77. Keiser P, Nassar N, Skiest D, Andrews C, Yazdani B, White A, et al. Comparison of symptoms of influenza A with abacavir-associated hypersensitivity reaction. *Int J STD AIDS.* 2003;14:478-81.
78. King D, Tomkins S, Waters A, Easterbrook PJ, Thurmond LM, Thorborn DE, et al. Intracellular cytokines may model immunoregulation of abacavir hypersensitivity in HIV-infected subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1081-7.
79. Hervey PS, Perry CM. Abacavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. *Drugs.* 2000;60:447-79.
80. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *Clin Ther.* 2002;24:1502-14.
81. Berenguer J, Pérez-Eliás MJ, Bellón JM, Knobel H, Rivas-González P, Gatell JM, et al. Abacavir, Lamivudine, and Zidovudine Cohort Study Group. Effectiveness and safety of abacavir, lamivudine, and zidovudine in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: results from a large multicenter observational cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:154-9.
82. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1137-42.
83. Fontaine C, Guiard-Schmid JB, Slama L, Essid A, Lukiana T, Rondeau E, et al. Severe rhabdomyolysis during a hypersensitivity reaction to abacavir in a patient treated with ciprofibrate. *AIDS.* 2005;19:1927-8.
84. Dargere S, Verdon R, Bouhier K, Bazin C. Disseminated intravascular coagulation as a manifestation of abacavir hypersensitivity reaction. *AIDS.* 2002;16:1696-7.
85. Shapiro M, Ward KM, Stern JJ. A near-fatal hypersensitivity reaction to abacavir: case report and literature review. *AIDS Read.* 2001;11:222-6.
86. Montero M, García-Gibert L, Giménez-Arnau AM, Knobel H. Necrólisis epidérmica tóxica asociada a abacavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:247.
87. Krischer J, Rutschmann O, Roten SV, Harms M, Saurat JH, Pechère M. Neutrophil eccrine hidradenitis in a patient with AIDS. *J Dermatol.* 1998;25:199-200.
88. Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borrás C, Casterá E. Adverse cutaneous reactions associated with the newest antiretroviral drugs in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:879-88.
89. Woolley IJ, Veitch AJ, Harangozo CS, Moyle M, Korman TM. Lichenoid drug eruption to tenofovir in an HIV/hepatitis B virus co-infected patient. *AIDS.* 2004;18:1857-8.
90. Mondou E. Skin discoloration with FTC. *AIDS Patient Care STDS.* 2004;18:616.
91. Fox PA, Boag FC, Hawkins DA, Francis N. Acute porphyria following commencement of indinavir. *AIDS.* 1999;13:622-3.

92. Rietsema WJ. Fever, erythroderma, abdominal pain, and renal failure following initiation of indinavir therapy. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1268-9.
93. Teira R, Zubero Z, Muñoz J, Baraia-Etxaburu J, Santamaría JM. Stevens-Johnson syndrome caused by indinavir. *Scand J Infect Dis*. 1998;30:634-5.
94. Fung HB, Pecini RA, Brown ST, Gropper CA. Indinavir-associated maculopapular eruption. *Pharmacotherapy*. 1999;19:1328-30.
95. Toma E, Therrien R. Gynecomastia during indinavir antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS*. 1998;12:681-2.
96. Herry I, Bernard L, de Truchis P, Perronne C. Hypertrophy of the breasts in a patient treated with indinavir. *Clin Infect Dis*. 1997;25:937-8.
97. Bouscarat F, Prevot MH, Matheron S. Alopecia associated with indinavir therapy. *N Engl J Med*. 1999;341:618.
98. D'Arminio Monforte A, Testa L, Gianotto M, Gori A, Franzetti F, Sollima S, et al. Indinavir-related alopecia. *AIDS*. 1998;12:328.
99. Bouscarat F, Bouchard C, Bouhour D. Paronychia and pyogenic granuloma of the great toes in patients treated with indinavir. *N Engl J Med*. 1998;338:1776-7.
100. Alam M, Scher RK. Indinavir-related recurrent paronychia and ingrown toenails. *Cutis*. 1999;64:277-8.
101. Colebunders R, Vandenbruaene M. The changing spectrum of the cutaneous manifestation of HIV disease. *Arch Dermatol*. 1999;135:471.
102. Hagerty SL, Ascher DP. Spontaneous bleeding associated with the use of the protease inhibitor ritonavir in a hemophilic patient with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:929-30.
103. Ginsburg C, Salmon-Ceron D, Vassilief D, Rabian C, Rotschild C, Fontenay-Roupie M, et al. Unusual occurrence of spontaneous haematomas in three asymptomatic HIV-infected haemophilia patients a few days after the onset of ritonavir treatment. *AIDS*. 1997;11:388-9.
104. Wilde JT, Lee CA, Collins P, Giangrande PL, Winter M, Shiach CR. Increased bleeding associated with protease inhibitor therapy in HIV-positive patients with bleeding disorders. *Br J Haematol*. 1999;107:556-9.
105. Calista D. Maculo-papular rash induced by lopinavir/ritonavir. *Eur J Dermatol*. 2005; 15:97-8.
106. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63:769-802.
107. Ghosn J, Duvivier C, Tubiana R, Katlama C, Caumes E. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by HIV postexposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1360-1.
108. Fortuny C, Vicente MA, Medina MM, González-Ensenat A. Rash as side-effect of nelfinavir in children. *AIDS*. 2000; 14:335-6.
109. Figgitt DP, Plosker GL. Saquinavir soft-gel capsule: an updated review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2000;60:481-516.
110. Smith KJ, Yeager J, Skelton H. Fixed drug eruptions to human immunodeficiency virus-1 protease inhibitor. *Cutis*. 2000;66:29-32.
111. Donovan B, Bodsworth NJ, Mulhall BP, Allen D. Gynecomastia associated with saquinavir therapy. *Int J STD AIDS*. 1999;10:49-50.
112. Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1732-47.
113. Ouagari Z, Tubiana R, Mohand HA, Domínguez S, Duvivier C, Bricaire F, et al. Skin rash associated with atazanavir: report of three cases. *AIDS*. 2006;20:1207-8.
114. Kohli-Pammani A, Huynh P, Lobo F. Amprenavir-induced maculopapular exanthem followed by desensitization in a patient with late-stage human immunodeficiency virus. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:620-3.
115. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs*. 2004;64: 2101-24.
116. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:284-93.
117. Bourezane Y, Salard D, Hoen B, Vandel S, Drobacheff C, Laurent R. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1321-2.
118. Scott LJ, Perry CM. Delavirdine: a review of its use in HIV infection. *Drugs*. 2000;60:1411-44.
119. Phillips EJ, Kuriakose B, Knowles SR. Efavirenz-induced skin eruption and successful desensitization. *Ann Pharmacother*. 2002;36:430-2.
120. Yazaki H, Kikuchi Y, Oka S. Skin eruption 8 days after a single dose of efavirenz-containing combination therapy. *Jpn J Infect Dis*. 2001;54:246-7.
121. Domingo P, Barcelo M. Efavirenz-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med*. 2002;162:355-6.
122. Ángel-Moreno-Maroto A, Suárez-Castellano L, Hernández-Cabrera M, Pérez-Arellano JL. Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure. *J Infect*. 2006;52:39-40.

Adenda

Borrás-Blasco et al⁸⁸ han publicado recientemente una revisión centrada en las reacciones cutáneas adversas asociadas a la administración de los fármacos antirretrovirales más novedosos. Algunos de ellos no aparecían en la versión inicial de nuestro artículo, pues no habían sido todavía comercializados en el momento de su redacción. A continuación los enumeramos brevemente:

Etravirina (TMC125, Intelence®). Se trata de un ITINAN. Se han descrito exantemas máculo-papulosos leves de inicio en las primeras semanas de tratamiento con este fármaco, que habitualmente se resuelven sin necesidad de interrumpir su administración.

Darunavir (Prezista®). Es un IP. Se han comunicado exantemas máculo-papulosos leves a moderados, generalmente autolimitados, asociados a este fármaco. En ensayos clínicos se ha documentado un caso de síndrome de Stevens-Johnson.

Maraviroc (Celsentri®). Pertenece a una nueva familia de fármacos antirretrovirales, los antagonistas del CCR5. No se han descrito reacciones cutáneas adversas.

Raltegravir (MK-0518, Isentress®). Pertenece a una nueva familia, los inhibidores de la integrasa. Respecto a su uso, se han comunicado diaforesis y exantemas máculo-papulosos leves.