

## SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD Y FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES: DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS

Marcos Ruiz, M.<sup>a</sup> G.\*, *Licenciada en Farmacia, FIR III;*  
Fobelo Lozano, M.<sup>a</sup> J.\*, *Licenciada en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria;*  
Corzo Delgado, J. E.\*\*, *Doctor en Medicina, Especialista en Medicina Interna;*  
Gómez Bellver, M.<sup>a</sup> J.\*, *Doctora en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria.*

\* Servicio de Farmacia. \*\* Unidad de Infecciosos. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

### INTRODUCCIÓN

Abacavir y nevirapina, inhibidores reversibles de la transcriptasa inversa, se han incorporado recientemente al tratamiento del paciente con infección por VIH. Estos dos fármacos se han relacionado con cefaleas, insomnio, náuseas, diarrea y hepatotoxicidad entre otros efectos secundarios, siendo el síndrome de hipersensibilidad uno de los más graves. A continuación se describen dos casos de síndrome de hipersensibilidad relacionados con nevirapina y abacavir, respectivamente.

### CASO CLÍNICO

#### Caso 1

Varón de treinta y seis años diagnosticado desde hace más de diez años de infección VIH categoría clínica B2 y en tratamiento con antirretrovirales durante varios años: zidovudina (Retrovir<sup>®</sup>), 250 mg/12 h, y lamivudina (Epivir<sup>®</sup>), 150 mg/12 h. Quince días antes de su ingreso se añade al tratamiento nevirapina (Viramune<sup>®</sup>), 200 mg/12 h. El paciente acude a urgencias por presentar exantema difuso no pruriginoso con edema facial, epistaxis y fiebre elevada sin focalidad. En la exploración física destaca la presencia de exantema maculopapular generalizado con afectación de la mucosa oral y conjuntival que evoluciona a lesiones petequiales en miembros inferiores.

Los datos bioquímicos reflejan aumento de AST (50 U/l) y eosinofilia (6,4%). La serie roja, coagulación y análisis de orina fueron normales.

*Correspondencia:* Gema M.<sup>a</sup> Marcos Ruiz. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Valme. Ctra. Sevilla-Cádiz, s/n. 41014 Sevilla.

Fecha de recepción: 12-6-00

*Farm Hosp* 2000;24(5):359-361

Ante la sospecha de posible síndrome de hipersensibilidad a la nevirapina se suspende este fármaco sustituyéndose por nelfinavir (Viracept<sup>®</sup>), 750 mg/8 h.

La fiebre remite durante el ingreso hospitalario, que fue de diez días, sin necesidad de tratamiento con antibióticos. Se inicia tratamiento con corticoides hasta mejoría clínica del paciente.

#### Caso 2

Varón de treinta y tres años de edad con hepatopatía crónica VHB con hipertransaminasemia ligera mantenida sin diagnóstico histológico, diagnosticado desde hace diez años de infección VIH en categoría clínica B2. Inicia terapia antirretroviral triple con estavudina (Zerit<sup>®</sup>), 40 mg/12 h; lamivudina (Epivir<sup>®</sup>), 150 mg/12 h, e indinavir (Crixivan<sup>®</sup>), 800 mg/8 h, modificado debido a intolerancia a indinavir. Desde hace un año el tratamiento del paciente ha sido saquinavir (Invirase<sup>®</sup>), 400 mg/12 h; nelfinavir (Viracept<sup>®</sup>), 750 mg/8 h; lamivudina (Epivir<sup>®</sup>), 150 mg/12 h, y estavudina (Zerit<sup>®</sup>), 40 mg/12 h. Finalmente el paciente inicia una nueva terapia por fracaso farmacológico: abacavir (Ziagen<sup>®</sup>), 300 mg/12 h; efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>), 600 mg/24 h, y estavudina (Zerit<sup>®</sup>), 40 mg/12 h. Se informa exhaustivamente al paciente de la posible aparición de efectos secundarios como la hipersensibilidad por abacavir y la necesidad de acudir de inmediato al hospital si notase algún síntoma o signo de alarma.

El paciente acude a su médico a los once días después del inicio del tratamiento con abacavir por presentar linfadenopatías cervicales, cefalea, mialgias y cansancio, y erupción cutánea morbiliforme pruriginosa por todo el cuerpo acompañada de fiebre de nueve días de evolución. A la vista de estos síntomas se sospecha una posible reacción de hipersensibilidad relacionada con abacavir y se suspende dicho fármaco. El paciente

no necesitó ni ingreso hospitalario ni tratamiento para paliar dicha reacción adversa.

## DISCUSIÓN

El síndrome de hipersensibilidad es una enfermedad sistémica grave que se ha asociado con medicamentos como algunos anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas, cotrimoxazol, dapsona y, más recientemente, nevirapina, delavirdina y abacavir. Suele aparecer entre las dos y seis semanas tras el inicio del tratamiento y cursa con exantema maculopapular difuso, fiebre, eosinofilia y alteraciones de la función hepática y multiviscerales (1, 2).

La hipersensibilidad asociada a medicamentos es un hecho habitual en pacientes con infección por VIH; parece ser 100 veces más frecuente que en pacientes inmunocompetentes o en inmunocomprometidos sin infección por VIH (1).

La patogénesis de la hipersensibilidad por fármacos en pacientes con infección por VIH no es conocida, pero se establecen como posibles causas la alteración inmunitaria del paciente, la coinfección por citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr, alteraciones farmacogenéticas en el metabolismo del paciente y la duración y altas dosis de la terapia antirretroviral (1).

En los casos que se describen y tras aplicar el algoritmo de Naranjo, la puntuación que se obtuvo fue de cinco, que corresponde a una imputabilidad de **probable** (3).

Con respecto a nevirapina, la aparición de exantema, de carácter leve, es un hecho frecuente durante el tratamiento (9-35%). Suele producirse al inicio de la terapia (primeras cuatro semanas) y remite tras la retirada del fármaco. Sin embargo, se han descrito algunas reacciones adversas graves: síndrome de Stevens-Johnson (0,3%) y dos casos de síndrome de hipersensibilidad (2, 4, 5). Se han propuesto recomendaciones de dosificación para ayudar a reducir el riesgo de aparición de reacciones cutáneas graves, como (2, 4, 6, 7):

- La recomendada por Boehringer-Ingelheim, laboratorio investigador del medicamento, que consiste en administrar 200 mg/día durante las dos primeras semanas de tratamiento.
- Pauta a) más la adición de corticosteroides.
- Comenzar con 100 mg/día e ir incrementándola en 100 mg/semana hasta alcanzar la dosis final de 400 mg/día en la cuarta semana tras el inicio del tratamiento.
- Pauta c) más la adición de corticosteroides.

La incidencia de hipersensibilidad relacionada con abacavir oscila entre el 2,5 al 5% de los pacientes tratados. La sintomatología es la típica de estas reacciones: exantema, fiebre, náuseas, vómitos, fatiga, diarrea, dolor abdominal, malestar, linfadenopatías y síntomas respiratorios. Otros síntomas incluyen mialgia, artralgias, edema, parestesia y más raramente exantema cutáneo eritematoso generalizado. Los parámetros bioquímicos también pueden verse alterados, apareciendo elevación

de enzimas hepáticas, niveles de creatinina y creatina fosfoquinasa, leucopenia y linfopenia. Estos síntomas suelen remitir a los pocos días tras suspender el fármaco. Igualmente se han descrito casos de hipotensión, fallo renal, anafilaxia e incluso muerte (8-12).

Debido a la gravedad de estas reacciones, la Agencia Europea del Medicamento en el mes de enero del presente año difundió una alarma terapéutica sobre este medicamento, advirtiendo de la existencia de varios casos de muerte en pacientes en tratamiento con abacavir. Estos hechos han sugerido la necesidad de establecer un seguimiento más exhaustivo de los pacientes y elaborar una información detallada que se les transmita cuidadosamente al iniciarse el tratamiento. El objetivo final de estas medidas es la detección precoz del síndrome de hipersensibilidad con el fin de tratarlo de forma adecuada, evitando de este modo la aparición de efectos más graves. Fundamentado en las diferentes fuentes bibliográficas existen recomendaciones en el inicio de la terapia con abacavir (11, 12).

- Informar al paciente que comienza con abacavir de los posibles efectos adversos derivados de éste, con especial énfasis en los signos y síntomas de hipersensibilidad (fiebre, malestar, prurito).
- En caso de que se desarrollara exantema o manifestaciones de hipersensibilidad deberá contactar con su médico o con el servicio de farmacia.
- Si se confirma la presencia de una reacción de hipersensibilidad se suspenderá la administración de abacavir y no se pautará nunca más.

## CONCLUSIÓN

La aparición de resistencia vírica a los fármacos ya existentes en el mercado aboca a los facultativos a la prescripción de las últimas alternativas terapéuticas con la esperanza de disminuir la carga viral y mantenerla en valores bajos. Normalmente, la experiencia disponible de estos fármacos es corta, por lo que se debería hacer un seguimiento de todo paciente que comience con estos fármacos durante, al menos, las cuatro primeras semanas, tiempo que suele transcurrir hasta la aparición de síndrome de hipersensibilidad entre otras reacciones adversas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carr A. Role of desensitisation for drug hypersensitivity in patients with HIV infection. *Drug Safety* 1997;17:119-26.
2. Bourezane Y, Salard D, Hoen B, Vandell S, Droba-cheff C, Laurent R. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27: 1321-2.
3. Naranjo CA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

4. Barner A, Myers M. Nevirapine and rashes. *Lancet* 1998;351:1133.
5. Antón P, Soriano V, Jiménez-Nácher I, Rodríguez-Rosado R, Dona MC, Barreiro PM, et al. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses. *AIDS* 1999;4: 524-5.
6. Drugdex<sup>®</sup> Editorial Staff. Drugdex<sup>®</sup> Information System. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Drug evaluation monograph of «Nevirapine». Vol. 103; 2000.
7. Soriano V. Strategies to prevent nevirapine-associated rash: corticosteroids plus/minus slow dose escalation. Management strategies in HIV therapy. Symposium sponsored by Boehringer Ingelheim International GmbH. Lisboa; 1999.
8. Drugdex<sup>®</sup> Editorial Staff. Drugdex<sup>®</sup> Information System. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Drug evaluation monograph of «Abacavir». Vol. 103; 2000.
9. Escaut L, Yves Liotier J, Albengres E, Cheminot N, Vittecoq D. Abacavir rechallenge has to be avoided in case of hypersensitivity reaction. *AIDS* 1999;11:1419-20.
10. JLM. Newly approved abacavir to carry hypersensitivity warning. *Am J Health Syst Pharm* 1999;15:304.
11. Clay P, Rathbun RC, Slater LN. Management protocol for abacavir-related hypersensitivity reaction. *Ann Pharmacother* 2000;34:247-9.
12. EMEA Public Statement on Abacavir (Ziagen). Important safety information on hypersensitivity reactions and respiratory symptoms. En <http://www.eudra.org/emea.html>