

Cartas al Director

Melanoniqúia inducida por zidovudina

Sr. Director:

La zidovudina es un antirretroviral análogo de nucleósido, de acción virostática selectiva frente al virus de la inmunodeficiencia humana. Es un fármaco que presenta como efectos adversos más frecuentes anemia, granulocitopenia, náuseas y dolor abdominal. Ocasionalmente se han descrito alteraciones de tipo dermatológico asociado a su administración, como erupciones exantemáticas, acné y urticaria. También se han descrito reacciones cutáneas graves como necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson en pacientes que recibían este análogo de nucleósido¹. La melanoniqúia es una de las alteraciones más frecuentes de las uñas, se observa en el 14% de las personas infectadas por VIH². Una de las causas de la aparición de hiperpigmentación de las uñas en esta población de pacientes se debe al tratamiento antirretroviral³. Su presentación más característica es la melanoniqúia longitudinal, banda oscura a lo largo de la lámina ungueal. A continuación se presenta un caso de melanoniqúia inducida por zidovudina en un paciente de raza negra diagnosticado de infección por VIH. La aparición de este efecto adverso supuso una falta de adherencia del paciente a la terapia antirretroviral obligando al cambio de la misma para mantener la efectividad terapéutica frente al VIH.

Descripción del caso

Varón de 36 años, ciudadano de Malí y residente en nuestro país desde hace unos 18 meses. Acude a la consulta de medicina interna para control y seguimiento de la infección por VIH. Como antecedentes de interés había sufrido varios episodios palustres en su país de origen tratados con sulfadoxina 500 mg/pirimetamina 25 mg y hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B Ag HBe negativa. En la anamnesis dirigida, únicamente destacaba desde unos meses antes, la presencia de astenia, diarrea de presentación variable y algún pico febril 2 ó 3 veces al mes, que resolvía con paracetamol. La exploración física no aportó datos patológicos. El estudio realizado mostró un perfil de bioquímica sérica normal, en el hemograma: leucocitos 3.800/ μ l, neutrófilos 1.400/ μ l, eosinófilos 600/ μ l, Hgb 14,4 g/dl, plaquetas 159.000/ μ l, no se observaron hemoparásitos. Coprocultivo y examen parasitológico de heces negativos. Ag HBs positivo, Ac HBe positivo, carga viral cualitativa de VHB positiva. Mantoux y serología luética negativos. Recuento de linfocitos CD4 255/ μ l, carga viral de VIH 26.600 copias/ml. Se le recomendó el inicio de la terapia antirretroviral con zidovudina 300 mg/12 h, lamivudina 300 mg/24 h y efavirenz 600 mg/24 h. Tras doce semanas, el paciente acude a la revisión clínica habiendo mejorado de los síntomas referidos al inicio, CD4 307/ μ l y

carga viral indetectable. Sin embargo comenta que las uñas de los dedos de manos y pies habían adquirido una coloración negruzca en forma de estrías longitudinales durante las últimas semanas (Fig. 1). En el momento en que aparecieron las alteraciones ungueales el paciente sólo tomaba el tratamiento antirretroviral y no sufría ninguna enfermedad concomitante que pudiera desencadenar el cuadro cutáneo. Se diagnostica melanoniqúia inducida por zidovudina. El paciente refiere que desde la aparición de las manchas en sus uñas ha dejado de tomar correctamente el tratamiento, ya que la aparición de las mismas le ha angustiado y afectado a su vida social. La falta de adherencia es confirmada por el farmacéutico tras la devolución de la medicación sobrante. Se suspende el tratamiento con zidovudina, iniciando terapia con abacavir 300 mg/12 h. La melanoniqúia mejoró sustancialmente a los 6 meses de haber sustituido la zidovudina por abacavir.



Fig. 1.- Melanoniqúia por zidovudina.

Discusión

La zidovudina sigue siendo uno de los análogos de nucleósido más utilizados desde su introducción en 1987. Pese a ello, las comunicaciones acerca de la característica pigmentación ungueal atribuida a la misma son escasas y en la literatura revisada, en nuestro medio la última referencia a este trastorno se remonta a 1990, con la observación aportada por Ramos y cols.⁴. Aunque se desconoce la incidencia real de este efecto adverso, su observación no es frecuente. Los primeros casos descritos en la literatura los registran Furth y Kazakis⁵ en 1987, apenas iniciada la andadura del tratamiento antirretroviral con la zidovudina. La pigmentación observada puede apreciarse en forma de estrías longitudinales⁶ y puede asociarse a pigmentación de la piel y mucosas⁷. Las formas transversal y difusa de

melanoniquia son más raras, aunque se han descrito algunos casos relacionados con hidroxiurea⁸ y amprenavir⁹. Al parecer la pigmentación ungueal sucede de forma preferente en pacientes de raza negra, siendo muy inusual en caucásicos^{10,11}, lo que podría explicar en parte los pocos casos comunicados en nuestro medio. Es probable que su presentación pudiera ser dosis-dependiente^{10,11} por lo que la observación de casos era más común durante los primeros años del empleo de la zidovudina. Al principio, la melanoniquia se atribuyó al efecto antiproliferativo del fármaco sobre una matriz ungueal susceptible³. El efecto tóxico sobre los melanocitos de la matriz ungueal, puede inducir su activación con producción de melanina¹². La activación de un grupo de melanocitos puede producir una banda pigmentada longitudinal o melanoniquia longitudinal, mientras que la estimulación difusa de los melanocitos puede ocasionar la coloración completa de la base ungueal como en el caso aportado¹³. La pigmentación se produce en los primeros 3-6 meses^{6,14} de tratamiento y es reversible con la discontinuación del fármaco⁵. En nuestro caso existe una correlación temporal entre la aparición de la reacción adversa y la administración de zidovudina; asimismo tras la suspensión de la terapia con zidovudina se objetiva una mejoría de la melanoniquia. Otras causas desencadenantes de melanoniquia como son enfermedades concomitantes o la toma de otros fármacos, como por ejemplo el cotrimoxazol o la hidroxiurea, fueron descartadas. La imputabilidad de la zidovudina y la melanoniquia se analizó a través del método de estimación de la probabilidad de reacciones adversas a medicamentos de Naranjo, con el que se obtuvo una relación de causalidad "probable"¹⁵. El caso fue comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Pese a que la melanoniquia asociada a zidovudina se trata de un efecto adverso leve, puede afectar a la adherencia al tratamiento. El paciente admite que ha dejado de tomar de manera habitual la medicación antirretroviral debido a que la aparición de las manchas en las uñas estaba afectando a su vida social. Por lo tanto, ante este tipo de reacciones se debe evaluar, si estas interfieren en el cumplimiento del paciente. De ser así, se recomienda valorar la sustitución del tratamiento con zidovudina por otro fármaco antirretroviral.

A. Belda, J. Borrás-Blasco¹, M. Aragó, B. Serra

*Servicios de Medicina Interna y Farmacia.
Hospital de Sagunto. Valencia*

Bibliografía

1. 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.
2. Cribier B, Mena ML, Rey D, Partisani M, Fabien V, Lang JM, et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1216-20.
3. Prose NS, Abson KG, Scher RK. Disorders of the nails and hair associated with human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1992; 31: 453-57.
4. Ramos C, Arazo P, García Aranda A, Franco JM, Samperiz P, Aguirre JM, et al. Pigmentación ungueal en pacientes con SIDA tratados con zidovudina. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 90.
5. Furth PA, Kazakis AM. Nail pigmentation changes associated with azidothymidine (zidovudine). *Ann Intern Med* 1987; 107: 350.
6. Grau-Massanes M, Millán F, Febrer MI, Pujol C, Alegre VA, Salavert M, et al. Pigmented nail bands and mucocutaneous pigmentation in HIV-positive patients treated with zidovudine. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 687-8.
7. Rahav G, Maayan S. Nail pigmentation associated with zidovudine: A review and report of a case. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 557-61.
8. Laughon SK, Shinn LL, Nunley JR. Melanonychia and mucocutaneous hyperpigmentation due to hydroxyurea in an HIV-infected patient. *Int J Dermatol* 2000; 39: 928-31.
9. León EM, Lozano F, Corzo JE, Gómez-Mateos JM. Ungual alterations associated with amprenavir. *Nutr Metabol Dis HIV Infect* 2002; 1: 25-9.
10. Granel F, Truchetet F, Grandidier M. Diffuse pigmentation (nail, mouth and skin) associated with HIV infection. *Ann Dermatol Venerol* 1997; 124: 460-2.
11. Grover C, Kubba S, Bansal S, Nanda S, Reddy BS. Pigmentation: a potential cutaneous marker for AIDS? *J Dermatol* 2004; 31: 756-60.
12. Tosti A, Piraccini BM, Baran R. The melanocyte system of the nails and its disorders. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, et al., editors. *The pigmented system*. New York: Oxford University Press; 1998. p. 937-43.
13. Piraccini BM, Tosti A. Drug-induced nail disorders. Incidence, management and prognosis. *Drug Safety* 1999; 21: 187-201.
14. Fisher CA, McPoland PR. Azidothymidine-induced nail pigmentation. *Cutis* 1989; 43: 552-4.
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.