

Desensibilización a darunavir en un paciente pediátrico

RESUMEN

El tratamiento contra la infección por VIH requiere la combinación de múltiples fármacos antirretrovirales, conocida como terapia antirretroviral altamente activa (TARAA); sin embargo, incluso 84% de los pacientes tienen efectos adversos a los fármacos, que los llevan a suspender el tratamiento en los primeros meses del mismo. Las manifestaciones cutáneas se reportan incluso hasta en 22% de los pacientes. La severidad de éstas es variable, como eritema multiforme, exantema, urticaria y reacciones cutáneas severas en menos de 2%. Los exantemas leves suelen ser transitorios y de alivio espontáneo, mientras que las reacciones severas requieren retirar inmediatamente el fármaco implicado para prevenir la progresión de la reacción. Sólo en los casos en los que el fármaco responsable no tenga otra alternativa y se documente que la reacción está mediada por mecanismos de hipersensibilidad tipo I, puede realizarse protocolo de desensibilización.

Palabras clave: terapia antirretroviral altamente activa, reacciones adversas, desensibilización.

Julio César Cambray-Gutiérrez
Patricia López-Pérez
Aurora Alejandra Chávez-García
Leonel Gerardo Del Rivero-Hernández
Nora Hilda Segura-Méndez

Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Desensitization to darunavir in a pediatric patient

ABSTRACT

Treatment of HIV infection requires the combination of multiple antiretroviral drugs, known as highly active antiretroviral therapy (HAART); however, up to 84% of patients experience adverse drug effects that lead to discontinuation within first months of treatment. Skin manifestations are reported to 22% of patients. The severity of these is variable, such as erythema multiforme, rash, hives and severe skin reactions at less than 2%. Mild rashes, usually transient and self-limiting, while severe reactions require immediately remove the drug involved to prevent progression of the reaction. Only in those cases where the offending drug does not have another alternative and documented the reaction is mediated type I hypersensitivity mechanisms, can be performed desensitization protocol.

Key words: HAART, adverse reactions, desensitization.

Recibido: 17 de febrero 2015

Aceptado: 28 de abril 2015

Correspondencia: Dr. Julio César Cambray Gutiérrez
jcesar_963@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cambray-Gutiérrez JC, López-Pérez P, Chávez-García AA, Del Rivero-Hernández LG, Segura-Méndez NH. Desensibilización a darunavir en un paciente pediátrico. Revista Alergia México 2015;62:251-254.

ANTECEDENTES

En todo el mundo existen 34 millones de personas con infección por VIH, lo que ocasiona 1.8 millones de muertes al año.¹ El tratamiento contra la infección por VIH requiere la combinación de múltiples fármacos antirretrovirales, conocida como terapia antirretroviral altamente activa (TARAA).¹

Este tratamiento se desarrolló en el decenio de 1990 y produjo una importante reducción de la mortalidad asociada con el SIDA, debido a la disminución de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el apego al tratamiento es la clave para mantener la supresión virológica y minimizar la resistencia.²

Por desgracia, 84% de los pacientes con TARAA padecen efectos adversos importantes que los llevan a suspender el tratamiento, lo que afecta su calidad de vida e incrementa su morbilidad y mortalidad.³

Algunos estudios atribuyen la alta incidencia de los efectos adversos a fármacos en pacientes con VIH a la disregulación inmunológica, alteración del metabolismo de los fármacos y a la polifarmacia (administración concomitante de tres o más fármacos).⁴

La polifarmacia incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas y de efectos adversos debido a que muchos fármacos actúan como inhibidores del citocromo p450 e incluso 70% de los antirretrovirales son metabolizados por esta vía.⁵

Estos efectos adversos incluyen: citopenias, nefropatía, diarrea, náusea, vómito, hepatitis, alteraciones neuropsiquiátricas, cardiovasculares y cutáneas; en algunas casos se asocian con síndrome de reconstitución inmunológica (IRIS).⁶ Las manifestaciones cutáneas se reportan incluso

en 22% de los pacientes.¹ La severidad de éstas es muy variable, como eritema multiforme, eritema, exantema maculopapular, vesiculoampoloso o pustular, urticaria, prurito, hiperpigmentación y reacciones más severas en menos de 2%, como el síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.⁴

El darunavir es un inhibidor de proteasa no peptídico, análogo estructural de amprenavir, que se prescribe desde 2006; metabolizado por CYP 3A4, se asocia con múltiples interacciones farmacológicas, por lo que se indica evitar la administración concomitante con lopinavir, saquinavir e indinavir. Tiene una estructura similar a la de las sulfas, por lo que debe prescribirse con precaución en pacientes con antecedente de alergia a éstas. Se asocia incluso en 7% con exantema maculopapular y en menos de 2% con síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.⁷

La identificación del agente causal es esencial para proporcionar tratamiento oportuno. En los casos en que aparecen exantemas leves, éstos suelen ser transitorios y de alivio espontáneo; sin embargo, en reacciones severas se debe suspender inmediatamente la administración del fármaco para prevenir la progresión de la reacción y debe sustituirse por otro que no tenga reactividad cruzada con éste. Sólo en los casos en que el fármaco responsable no tenga otra alternativa y se documente que la reacción está mediada por mecanismos de hipersensibilidad tipo I, se puede realizar protocolo de desensibilización al fármaco.⁷

CASO CLÍNICO

Niña de cinco años de edad, madre portadora de VIH, con TARAA, sin tener reacciones adversas a ningún fármaco antirretroviral; recibió nevirapina durante las primeras 72 horas de vida extrauterina, sin mostrar efectos adversos. Se realizó diagnóstico de infección por VIH, por

lo que recibió varios esquemas de antirretrovirales con calettra, zidovudina y lamivudina (con ninguno manifestó reacciones adversas); sin embargo, tuvo falla virológica e inmunológica. Tenía antecedente de urticaria y angioedema con la ingestión de sulfas.

Con diagnóstico actual de VIH B2, debido a falla virológica e inmunológica se concluyó iniciar nuevo esquema de antirretrovirales, que incluyó tenofovir, ritonavir, raltegravir, darunavir, etravirina, que se administraron de manera simultánea, sin tener ninguna reacción adversa hasta tres días después, cuando posterior a la administración de los cinco fármacos manifestó habones en el abdomen, el muslo y la región dorsal, pruriginosos, evanescentes, sin otros síntomas asociados, por lo que se indicó tratamiento con antihistamínico de primera generación y suspensión de todos los fármacos, con remisión del cuadro.

Se realizaron pruebas de prick (Figura 1), con positividad a darunavir con dilución 1:100 y tenofovir con dilución 1:10, 1:100 y 1:1,000. Las pruebas fueron negativas para raltegravir, etravirina y ritonavir (Figura 2).

El servicio de Infectología consideró que darunavir no tenía otra alternativa, por lo que la paciente se consideró apta para someterse a protocolo de desensibilización para lograr tolerar una dosis de 375 mg cada 12 horas. Se realizó desensibilización, previa suspensión de antihistamínicos y consentimiento informado firmado, con dosis inicial de 25 mg, dosis crecientes con intervalos cada 30 minutos entre cada dosis, sin tener efectos adversos, con lo que logró tolerar una dosis acumulada de 391 mg (Cuadro 1).

CONCLUSIONES

Comunicamos el caso de una paciente con antecedente de alergia a sulfas y otros fármacos,



Figura 1. Zonas de administración de las diluciones de los cinco antirretrovirales implicados, marcados como: Rit: ritonavir; D: darunavir; T: tenofovir; Ralt: raltegravir; E: etravirina, con diluciones 1:10, 1:100 y 1:1,000, en orden cefalocaudal.



Figura 2. Positividad con darunavir con dilución 1:100 y con ritonavir con las tres diluciones, tomando en cuenta el tamaño de la pápula 3 mm mayor al control negativo.

actualmente con diagnóstico de VIH con falla virológica e inmunológica, por lo que se inició tratamiento antirretroviral con cinco fármacos nuevos; la paciente tuvo reacción de hipersensibilidad tipo I posterior a su ingestión.

Cuadro 1. Protocolo de desensibilización a darunavir en una paciente pediátrica

| Dosis | Dosis acumulada |
|--------|-----------------|
| 25 µg | 25 µg |
| 250 µg | 275 µg |
| 500 µg | 775 µg |
| 1 mg | 1.775 mg |
| 5 mg | 6.775 mg |
| 10 mg | 16.775 mg |
| 25 mg | 41.775 mg |
| 50 mg | 91.775 mg |
| 100 mg | 191.775 mg |
| 200 mg | 391.775 mg |

Se estableció diagnóstico de reacción adversa tipo B a antirretrovirales; sin embargo, debido a la polifarmacia y la administración simultánea de los cinco fármacos, fue complejo establecer causalidad; se realizaron pruebas cutáneas, con positividad a darunavir y tenofovir; el primero con sospecha previa debido a reactividad cruzada con las sulfas. El servicio de Infectología determinó la prescripción de darunavir en esta paciente con dosis de 375 mg cada 12 horas, debido a la falla virológica e inmunológica, y consideró a la paciente apta para someterse a esquema de desensibilización.

Se realizó desensibilización exitosa a darunavir, con lo que se logró tolerar una dosis total de 391 mg en un tiempo de 4.5 horas. Se decidió sustituir el tenofovir por otro fármaco.

REFERENCIAS

1. Tadesse WT, Mekonnen AB, Tesfaye WH, Tadesse YT. Self-reported adverse drug reactions and their influence on highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients: a cross sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:1-9.
2. Namme Luma H, Doualla MS, Choukem SP, Temfack E, et al. Adverse drug reactions of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in HIV infected patients at the General Hospital, Doula, Cameroon: a cross sectional study. *Pan Afr Med J* 2012;12:1-6.
3. Bernal, F. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia antirretroviral. *Rev Chilena Infectol* 2013;30:507-512.
4. Radhakrishnan R, et al. Highly active antiretroviral therapy induced cutaneous adverse drug reactions in patients with human immunodeficiency virus infection. *Int J Pharmacol Sci* 2010;2:84-97.
5. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med* 2013;28:1302-1310.
6. Rajesh J. Association between medication adherence outcomes and adverse drug reactions to highly active antiretroviral therapy in Indian human immunodeficiency virus-positive patients. *J Young Pharmacists* 2004;4:250-259.
7. Neely M, Kovacs A. Managing treatment-experienced pediatric and adolescent HIV patients: role of darunavir. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:595-615.