

## Hipersensibilidad alérgica a antirretrovirales: etravirina, raltegravir y darunavir

### RESUMEN

Todos los fármacos antirretrovirales tienen efectos adversos que pueden manifestarse a corto o largo plazo. El riesgo de efectos secundarios específicos varía de un fármaco a otro, de una clase de medicamento a otra y de un paciente a otro. Una mejor comprensión de estos efectos es de interés no sólo para los especialistas en VIH, sino también para otros médicos que atendemos las reacciones alérgicas en los pacientes VIH-positivos. Cada fármaco antirretroviral se asocia con sus propios efectos adversos específicos o puede causar problemas sólo en circunstancias particulares. En este artículo se revisan algunos efectos alérgicos adversos del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el tratamiento del VIH de un paciente. Nuestro objetivo es obtener un conocimiento práctico de estos efectos adversos, promoviendo el reconocimiento temprano y la reversión de los efectos adversos graves y reducir las interacciones farmacológicas adversas.

**Palabras clave:** medicamentos antirretrovirales, efectos secundarios, reacciones alérgicas, tratamiento antirretroviral de gran actividad, TARGA.

## Allergic hypersensitivity to antiretroviral drugs: etravirine, raltegravir and darunavir

### ABSTRACT

All antiretroviral drugs can have both short-term and long-term adverse events. The risk of specific side effects varies from drug to drug, from drug class to drug class, and from patient to patient. A better understanding of the adverse effects of antiretroviral agents is of interest not only for HIV specialists, but also for other physicians who care allergy reactions in HIV-positive patients. Each antiretroviral medication is associated with its own specific adverse effects or may cause problems only in particular circumstances. In this article some adverse allergic effects of HAART therapy in the treatment of HIV from a patient are reviewed. Our aim is to gain a working knowledge of these adverse effects, promoting the early recognition and reversal of potentially serious adverse effects, and reducing the potential for adverse drug interactions.

**Key words:** antiretroviral drugs, side effects, allergy reactions, HAART therapy.

Manuel Anastacio Sánchez-Olivas<sup>1</sup>  
Martha Patricia Valencia-Zavala<sup>1</sup>  
Gloria Bertha Vega-Robledo<sup>2,4</sup>  
Jesús Alberto Sánchez-Olivas<sup>2</sup>  
Guillermo Velázquez-Sámano<sup>3</sup>  
Guadalupe Sepúlveda-Velázquez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico adscrito al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

<sup>2</sup> Médico de apoyo al Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital General de México, O.D.

<sup>4</sup> Doctora en Inmunología, Catedrática.

<sup>5</sup> Química Fármaco-Bióloga, Departamento de Investigación Clínica, Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: 12 de diciembre 2014

Aceptado: 15 de enero 2015

**Correspondencia:** Dra. Martha Patricia Valencia Zavala  
Zacatecas 44, segundo piso, consultorio 203  
06700 México, DF  
valenzazavala@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Sánchez-Olivas MA, Valencia-Zavala MP, Vega-Robledo GB, Sánchez-Olivas JA y col. Hipersensibilidad alérgica a antirretrovirales: etravirina, raltegravir y darunavir. Revista Alergia México 2015;62:142-148.

## ANTECEDENTES

De acuerdo con las recomendaciones del Consejo Asesor Clínico (CAC) del Plan Nacional sobre el SIDA,<sup>1</sup> el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha evolucionado hacia la prescripción de asociaciones de tres o más fármacos que han demostrado mejores resultados clínicos, virológicos e inmunológicos, con disminución en la morbilidad y mortalidad de los pacientes VIH+ y mejoría de su calidad de vida.<sup>1</sup> El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA en español o HAART en inglés) se basa en combinaciones de varios fármacos que actúan sobre las enzimas del VIH o sobre otros pasos, como la fusión, y algunas etapas de la maduración del virus.

Desde el inicio del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996, éste cambió el pronóstico de manera radical, con aumento de la supervivencia, porque consigue la restauración inmunológica, evita la mayor parte de las infecciones oportunistas y formación de tumores y, generalmente, se hacen innecesarias las pautas de profilaxis. La administración progresiva del TARGA ha originado un cambio en el tratamiento de la infección por el VIH, generando reducciones importantes en la mortalidad y morbilidad asociadas. Esto ha condicionado que la infección por el VIH ahora se considere una enfermedad crónica y no una enfermedad terminal.<sup>2</sup> La prescripción de combinaciones de agentes antirretrovirales, como los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y de los nucleótidos, ha conducido al reconocimiento de reacciones adversas a medicamentos antirretrovirales, como las que se mencionan en el Cuadro 1.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 60 años de edad, VIH positiva desde hacía 12 años, recibía tratamiento

**Cuadro 1.** Reacciones adversas a medicamentos más frecuentes por la administración de combinaciones de antirretrovirales

**Toxicidad mitocondrial, manifestada como:** acidosis láctica, hepatotoxicidad, pancreatitis, neuropatía periférica  
**Anormalidades metabólicas, entre las que destacan:** redistribución grasa, cambios en la composición corporal, hiperlipidemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina  
**Eventos hematológicos adversos encontrados en:** anemia, neutropenia, trombocitopenia  
**Reacciones alérgicas, las más frecuentes son:** exantema cutáneo, reacciones de hipersensibilidad

antirretroviral de gran actividad (TARGA) que incluía Intelence® (etravirina) 100 mg/d, Isentress® (raltegravir) 400 mg/d, Prezista® (darunavir) tabletas de 600 mg/d; después de tres semanas de tomar estos medicamentos, el 3 de octubre de 2014 ingresó al Servicio de Urgencias con diagnóstico de eritrodermia y exantema máculo-papular generalizado, acompañado de prurito intenso de cinco días de evolución; posteriormente la piel se tornó violácea con vesículas de contenido seroso, lesiones ulcerativas en la boca y la vagina, rochas generalizadas, temperatura axilar de 39.5°C, mialgias y astenia, sin datos evidentes de un foco infeccioso, angioedema de los párpados de ambos ojos y de las manos, sensación de cansancio y sueño, en sus exámenes de laboratorio tuvo eosinofilia y transaminasemia leve, además de desequilibrio hidroelectrolítico por hiponatremia e hipocalemia. Por los datos de su historia clínica y los resultados de los estudios de laboratorio se decidió suspenderle el tratamiento antirretroviral y se le administró infusión de pentoxifilina a dosis endovenosa de inicio de 100 mg/día que luego se aumentó 50 mg por día hasta llegar a 300 mg/día, esteroide oral (prednisolona 0.5 a 1 mg/kg/día), cuya dosis se redujo a la cuarta semana por obtener mejoría, y combinación de antihistamínicos: dihidrocloruro de cetirizina, comprimidos con 10 mg/día más reposición hidroelectrolítica; la paciente tuvo alivio evidente de las lesiones dérmicas, remisión de la fiebre y normalización de la cuantificación

de eosinófilos, hidroelectrolítica y de las enzimas hepáticas, por lo que fue dada de alta.

El 27 de octubre la paciente acudió a la consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica para determinar si el cuadro dermatológico y de estudios de laboratorio había sido causado por los antirretrovirales. En ese momento había reiniciado, desde hacía 20 días, etravirina, raltegravir y darunavir; en la historia clínica destacó que la paciente refería prurito intenso generalizado, la fiebre y las úlceras orales y vaginales le duraron cuatro días después de haber suspendido los medicamentos antirretrovirales. Después de 20 días del reinicio de su tratamiento, manifestó prurito intenso; el infectólogo tratante le transfirió al servicio de Alergología e Inmunología Clínica con el diagnóstico probable de reacción alérgica al tratamiento con antirretrovirales. A la exploración física no se observaron lesiones dérmicas, el resto de la exploración física y los signos vitales fueron normales; por segunda vez se le suspendió el tratamiento y cinco semanas posteriores se repitieron los estudios de laboratorio y, de acuerdo con sus resultados más los datos obtenidos en la historia clínica y la revisión reciente de la paciente, que se encontraba clínicamente estable, se programó la realización de pruebas cutáneas con método de escarificación con diluciones obtenidas de etravirina, raltegravir y darunavir.

**Resultados de los estudios de laboratorio**

Biometría hemática con leucopenia de 4.7% (5 a 10%), neutropenia de 36% (60 a 70%), linfocitosis 43% (20 a 30%), monocitosis 10% (6 a 8%), eosinófilos de 8.6% (1 a 3%,  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ), examen general de orina con urea de 15 mg/dL, química sanguínea con colesterol de 235 mg/dL (50 a 200 mg/dL), triglicéridos de 411 mg/dL (50 a 150 mg/dL), lipoproteínas de alta densidad de 34 mg/dL (51 a 85 mg/dL), lipoproteínas de

baja densidad de 141 mg/dL (100 a 130 mg/dL), pruebas de función hepática con gamma glutamil transferasa de 54  $\mu/L$  (7 a 50  $\mu/L$ ), el estudio coproparasitológico con tres muestras evidenció quistes de *Blastocystis hominis* y abundantes grasas, IgG de 1,920 mg/dL (751 a 1,560 mg/dL), IgE de 3,680 (0 a 165 UI/mL), las demás inmunoglobulinas y complemento fueron normales. El resultado de la cuantificación de la carga viral fue de 1,376 copias/mL, (log copias/mL 3.14, Cuadro 2) y el CD4 fue de 395 células/ $\mu L$  (Cuadro 3). La dosificación de CD3+, CD4+, CD8+ y el cociente CD4/CD8 se muestran en el Cuadro 3. Las pruebas de escarificación fueron positivas con todos los antirretrovirales.

La viremia plasmática es el indicador más potente de la progresión del síndrome de inmunodeficiencia. El diagnóstico de reacción alérgica a antirretrovirales se realizó con base en la historia clínica y los estudios de laboratorio, principalmente: la elevación de la IgE y IgG, la eosinofilia, la positividad de todas las pruebas cutáneas por escarificación a antirretrovirales y la alteración de las pruebas de función hepática.

**Cuadro 2.** Carga viral de la paciente

Exámenes de biología molecular	
Carga viral (copias/mL):	1,376, (log copias/mL) 3.14

**Cuadro 3.** Exámenes de citometría de flujo. Multitest CD45/CD4/CD8/CD3, BD FACSCalibur®

Resultados de subpoblación linfocitaria	Referencia
CD45 (células/ $\mu L$ ): 2,890	
CD3 (células/ $\mu L$ ): 2,107	1,100-1,700
CD3 (%) 73	
CD4 (células/ $\mu L$ ): 395	700-1,100
CD4 (%) 14	
CD8 (células/ $\mu L$ ): 1,710	500-900
CD8 (%) 59	
Cociente CD4/CD8: 0.23	1-1.5

### Síndrome de reconstitución inmunitaria

Los eventos patológicos en un paciente VIH positivo son múltiples, considerando el daño inducido por la propia infección viral, la administración de antirretrovirales y sus efectos adversos tóxicos e inmunológicos y alérgicos, como en los primeros tres meses de iniciar el TARGA en que podemos encontrar infecciones oportunistas. Existe una clara relación inversa entre el número de células CD4 en sangre periférica y el riesgo de padecer estas infecciones.<sup>4</sup> Así, en pacientes asintomáticos, el conteo celular CD4 otorga un criterio mayor para el inicio de profilaxis primaria contra este tipo de enfermedades, como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, conocida hasta hace poco como *P. carinii*. De manera inversa, el aumento en el conteo celular CD4 luego de la supresión de la replicación del VIH por el tratamiento antirretroviral se correlaciona con respuestas mejoradas de la población celular T contra antígenos y mitógenos, lo que genera la adecuada protección contra infecciones oportunistas específicas. De esta forma, la carga viral de VIH y el conteo celular T CD4 representan los marcadores sustitutos para la evaluación de riesgo de SIDA, así como de la necesidad de TARGA, profilaxis o ambas.<sup>5</sup> El síndrome de reconstitución inmunológica es el conjunto de reacciones producidas por la mejoría inmunológica inducida por el TARGA, que depende en gran medida de la condición de los pacientes. También influye el nivel de conteo celular de CD4 (10 a 25% de los pacientes inicia la administración de antirretrovirales con niveles muy bajos), la administración tardía de los antirretrovirales (cuando el paciente se ha deteriorado por largo tiempo debido al VIH), la edad y el estado nutricional, factores que facilitan la reactividad de infecciones que ya tenía el huésped de manera subclínica y que se ven exacerbadas por la restauración del sistema inmunológico.<sup>6</sup> Cuando el sistema inmunológico es reconstituido por el TARGA, las células CD4 realzan sus concentraciones cuantitativa y

cuantitativa y, de repente, un sinnúmero de microorganismos virulentos que pudieron haber estado en el organismo sin producir enfermedad clínica se manifiestan, un efecto inflamatorio y mecanismos de reacción inmunológica mejorados e intensificados atacan al organismo infectante, produciendo daño a los patógenos oportunistas y a los tejidos circundantes, lo que produce síntomas graves y prolongados, formando así el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI) en pacientes con VIH.

Los primeros casos de infección por *Mycobacterium avium* asociada con síndrome de reconstitución inmunológica se reportaron luego de monoterapia con zidovudina; se observó que los antígenos de la especie *Mycobacterium* con frecuencia están implicados.<sup>7</sup> Existe una gran lista de otros patógenos oportunistas, como *Cryptococcus neoformans*, citomegalovirus, virus de hepatitis B y C, recientemente reportados, el grupo de los poliomavirus: JC, asociado con leucoencefalopatía desmielinizante, y BK, asociado con cistitis hemorrágica.<sup>8</sup> Entre los factores de riesgo de padecer síndrome de reconstitución inmunológica están: los antígenos de patógenos oportunistas (relacionados con infección activa e infección subclínica), la existencia de genes relacionados con sensibilidad para la aparición de enfermedades [por ejemplo, por herpes virus (HLA-A2, B44, DR4) o por micobacterias (TNFA-308, IL-6 174G)] y el conteo celular CD4 < 50 células/mL (relacionado con una carga patogénica elevada y desregulación inmunitaria).<sup>9</sup> El inicio del síndrome de reconstitución inmunológica se distingue por el empeoramiento paradójico de los parámetros clínicos y de laboratorio en los pacientes afectados; generalmente el conteo celular CD4 es menor de 50 células/mL cuando se inició el TARGA y posteriormente aumenta más de dos a cuatro veces durante los 12 meses después de iniciado el tratamiento, con disminución significativa de la carga viral de VIH > 2 logs en copias/mL. Sin embargo, la experiencia inicial reportada luego del inicio de

monoterapia con zidovudina (AZT) sugiere que podrían ser suficientes pequeñas interrupciones de la replicación del VIH para que ocurra el síndrome de reconstitución inmunológica, en respuesta a la existencia de antígenos, particularmente los de los patógenos oportunistas. El intervalo entre el inicio del TARGA y el inicio del síndrome de reconstitución inmunológica es muy variable: entre menos de una semana hasta varios meses, con aparición de la mayor parte de los eventos en las primeras ocho semanas luego del iniciar el TARGA, particularmente en pacientes con conteos bajos de CD4.<sup>10</sup> La reconstitución inmunológica ocurre tempranamente en respuesta a antígenos expuestos de manera ubicua o abundante y se correlaciona con aumento de las células CD4 de memoria. La inmunopatología frente a diferentes patógenos tiene diversos mecanismos; el síndrome de reconstitución inmunológica micobacteriana o fúngica parece ser el resultado de una respuesta de hipersensibilidad tardía, mientras que el que se asocia con virus, como los de herpes, resulta de una respuesta mediada por células T CD8. La asociación de síndrome de reconstitución inmunológica, por micobacterias y virus del herpes, con el polimorfismo de genes que codifican diferentes citocinas, provee evidencia de los diferentes tipos de respuesta inmunitaria, el efecto a largo plazo de estos mecanismos inmunopatológicos aún no es claro.

Las consecuencias inmunológicas y metabólicas de la producción elevada de IL-6 contribuyen a la persistente activación inmunológica en pacientes con replicación de VIH controlada por TARGA. La reconstitución inmunitaria puede darse en dos situaciones diferentes, considerando si el TARGA se inició en un paciente tratado por una infección oportunista ya instalada o en un paciente clínicamente estable con o sin indicación de profilaxis primaria. Por ejemplo, en pacientes con infección activa y tratamiento antimicrobiano contra *P. jirovecii* (PCP) o *Mycobacterium tuberculosis*, algunos clínicos

aplazan la administración del TARGA durante tres semanas para evitar el elevado número de dosis, toxicidad acumulada y posible aparición de síndrome de reconstitución inmunológica. Si éste ocurre, el diagnóstico diferencial incluye falla del TARGA, manifestación de una nueva infección oportunista, enmascaramiento de una infección en curso previamente no diagnosticada o manifestación de una infección diagnosticada en un lugar previamente no reconocido.<sup>11</sup> Aunque debe considerarse la suspensión del TARGA, la mayoría de clínicos prefiere continuar si el conteo CD4 es menor de 100 células/mL o si el síndrome de reconstitución inmunológica se manifiesta meses después de haber iniciado el TARGA.

No existen guías claras acerca de cuándo es el mejor momento para suspender el TARGA. Con base en reportes anecdóticos, el TARGA se suspende si la respuesta inflamatoria es amenazante para la vida, si la respuesta a la administración de esteroides es escasa o si los patógenos implicados no son controlables con tratamiento antimicrobiano específico (como ocurre en caso de síndrome de reconstitución inmunológica en respuesta a parvovirus B19 o poliomavirus JC),<sup>12</sup> o si la toxicidad del TARGA fue el principal diagnóstico diferencial (como en el caso de hepatitis); en 1 a 5% de los pacientes se observa aumento de las concentraciones de transaminasas luego de haber iniciado el tratamiento con antirretroviral en asociación con coinfección con hepatitis B o C.<sup>13</sup>

Uno de los factores de riesgo es la existencia de hepatitis viral crónica (incluidas las causadas por el virus de hepatitis B y C) y la incidencia de insuficiencia hepática en 1%, que se asocia con conteos bajos de CD4 (promedio: 94 células/mL), lo que sugiere un papel importante del síndrome de reconstitución inmunológica.<sup>12</sup> La hepatotoxicidad se asocia con esquemas de TARGA que entre sus componentes están: nevirapina, efavirenz, didanosina, zalcitabina, ritonavir

o saquinavir. Sin embargo, suspender el TARGA puede asociarse con rebote de la replicación del virus de hepatitis B en pacientes con coinfección por este virus y el VIH, quienes reciben esquemas basados en lamivudina o tenofovir. En estos casos podría considerarse continuar con monoterapia contra el virus de hepatitis B con uno de estos dos agentes. En la práctica clínica la carga viral se utiliza para determinar el síndrome compatible con una infección aguda por VIH, la valoración inicial de una infección por VIH, la decisión de iniciar tratamiento y como marcador de respuesta terapéutica. La carga viral es el mejor marcador para predecir la progresión a SIDA y la supervivencia. Las cifras de CD4+ tienen menor valor pronóstico, quizá porque los cambios se producen con retraso respecto de los cambios en la viremia. La reducción de la carga viral por debajo de 50 copias/mL se asocia con mayor duración de la supresión de la replicación viral. El nadir o punto más bajo alcanzado es importante para definir el riesgo de rebote de la carga viral y la posibilidad de resistencias.

## DISCUSIÓN

A pesar de saber que el propio tratamiento con antirretrovirales provoca efectos indeseables y tóxicos en el funcionamiento de diversos órganos, el médico tratante de pacientes con VIH envía a los alergólogos a estos pacientes para saber si las lesiones que manifiestan en la piel, por ejemplo, eritrodermia y exantema máculo-papular generalizado, son causadas por problemas de tipo alérgico al antirretroviral,<sup>14</sup> pero, además, algunos de estos pacientes pueden padecer el síndrome de reconstitución inmunológica, en el que se ha encontrado que en muchos pacientes, sobre todo en sujetos con bajos recuentos de células CD4 antes de empezar el tratamiento antirretroviral, los síntomas que manifiestan están relacionados con una reparación del sistema inmunitario o reconstitución inmunológica como resultado del

tratamiento antirretroviral, y la rapidez con que se produce puede causar que el sistema inmunitario se vuelva hiperactivo contra infecciones “subclínicas” que sobreviven en el cuerpo, lo que resulta en síntomas graves y prolongados de la enfermedad, lo que da lugar al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica en pacientes con VIH.

## CONCLUSIONES

Entre los efectos nocivos causados en pacientes con VIH por la administración de antirretrovirales están las variaciones clínicas, patológicas y adaptativas que sobrevienen por la disminución de carga viral, el empeoramiento paradójico de los parámetros clínicos y de laboratorio en estos pacientes al iniciar la manifestación del síndrome de reconstitución inmunitaria.

Además de conocer cómo queda el estado inmunológico de estos pacientes por tomar de por vida antirretrovirales, es importante estudiar todos estos eventos inmunológicos y alérgicos de los distintos antirretrovirales existentes, así como la respuesta particular de los pacientes, por lo que en ellos es necesario continuar realizando estudios y un minucioso seguimiento clínico.

## REFERENCIAS

1. Oelze L, Pillow T. Phenytoin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A case report from the emergency department. *J Emerg Med* 2013;44:75-78.
2. Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am* 2010;94:727-742.
3. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
4. Chamizo-López FJ, Gilarranz-Luengo R, Hernández-Febles M, Pena-López MJ. Transmission of antiretroviral drug resistant strains in patients diagnosed with human immunodeficiency virus infection in Gran Canaria in the period 2009-2012. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:695-696.

5. Ramiro MA, Llibre JM. Legal, ethical, and economic implications of breaking down once-daily fixed-dose antiretroviral combinations into their single components for cost reduction. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32:598-602.
6. Sánchez X, Merlano C, Cruz C. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Rev Asoc Col Dermatol* 2008;16:208-210.
7. Fobelo Lozano MJ. Antiretroviral therapy. Detection of adverse drug reactions from hospital admission diagnoses. *Farmacia Hospitalaria* 1999;23:337-342.
8. Moya Y, Bernal F, Rojas E, Barthel E. Pharmaceutical follow up of antiretroviral treatment in outpatients. *Rev Chil Infectol* 2012;29:412-419.
9. Sharma M, Walmsley SL. Raltegravir as antiretroviral therapy in HIV/AIDS. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:395-405.
10. Torres HA, Rallapalli V, Saxena A, Granwehr B, et al. Efficacy and safety of antiretrovirals in HIV-infected patients with cancer. *Clin Microbiol Infect* 2014. [Epub ahead of print].
11. Rubinstein PG, Aboulafia DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: From epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS* 2014;28:453-465.
12. Nayadu SK, Balar B. Colorectal cancer screening in human immunodeficiency virus population: Are they at average risk? *World J Gastrointest Oncol* 2012;15:259-264.
13. Vajdic CM, van Leeuwen MT. What types of cancers are associated with immune suppression in HIV? Lessons from solid organ transplant recipients. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4:35-41.
14. Walkty A, Smith D, Lopko RN, et al. Severe skin rash associated with atazanavir. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2009;20:e10-e12.