

Ateneo.
Reacciones cutáneas adversas
secundarias a nevirapina

Dra Mercedes Saralegui
Residente Cátedra enfermedades infecciosas.
Dra Zaida Arteta
Prof Adj. Cátedra enfermedades infecciosas.
22/4/2016



Historia clínica

Sexo femenino, 19 años.

- Consumidora habitual de marihuana.
 - VIH+ diagnosticado en 2014 en contexto de embarazo.
 - 10/2014: CD4: 262/mm³. CV VIH: 12.200/mm³.
 - Inició TARV con AZT/3TC/LPV-rit con buena adherencia.
 - 12/2015: CD4: 256/mm³. CV VIH: <20 copias/mm³.
 - No enfermedades oportunistas, no coinfecciones.
-
- 2/3/2016: se rotó TARV a AZT/3TC/NVP por intolerancia digestiva interpretada como secundaria a LPV-rit.



Enfermedad actual

10/3/16: astenia, adinamia, anorexia, y cefalea, acompañado de un episodio de epistaxis.

13/3/16 (día 1): agrega lesiones eritematosas, pruriginosas en cara y cuello, en apirexia, sin compromiso mucoso, por lo que consulta en emergencia, Con el planteo de alergia cutánea se inicia tratamiento con antihistamínicos.

15/3/16 (día 3): valorada en policlínica de infectología, peoría del cuadro clínico agregando lesiones en tronco, persiste en apirexia, sin compromiso mucoso ni síntomas respiratorios.

F y E hepático sin alteraciones, sin eosinofilia.

- Planteo: Reacción cutánea adversa secundaria a nevirapina
- Conducta: se suspende TARV, se inicia corticoterapia y antihistamínicos.



Día 3



17/3/16 (día 4): peoría clínica, aumento de lesiones, confluentes, agregando edema bipalpebral y odinofagia con lesiones mucosas a nivel orofaríngeo, ocular y genital.

Exámenes complementarios:

Hb: 11.1 g/dl

Leucocitos: 11.100/mm³

Linfocitos: 930/mm³

Plaquetas: 114000/mm³

F y E hepático, azoemia y creatininemia: sin alteraciones.

Planteo: síndrome de Stevens Johnson.

18/3/16 (día 5): Dada la gravedad del cuadro clínico se solicita ingreso a CENAQUE, donde ingresa el 20/3 (día 8).



Día 5



Examen físico ingreso a cenaque:

Hemodinámicamente estable. BOTE, eupneica VEA, adelgazada, apirética.

PyM: Lesiones eritematosas, bien delimitadas, confluentes y flictenas a predominio de cara, cuello, cara anterior de tórax y miembros

Signo de Nikolsky + en cara anterior de tórax.

Lesiones en pabellones auriculares, labios, cavidad oral y en región perineal. Eritema conjuntival bilateral.

Bien hidratada y perfundida

LG: adenopatías submaxilares pequeñas levemente dolorosas, móviles que no forman conglomerados.

CV: RR 80 cpm, RBG sin soplos.

PP: SaO₂ VEA 99% MAV +/- sin estertores.

ABD y FFL: sin alteraciones.



Ingreso Cenaque. Día 8



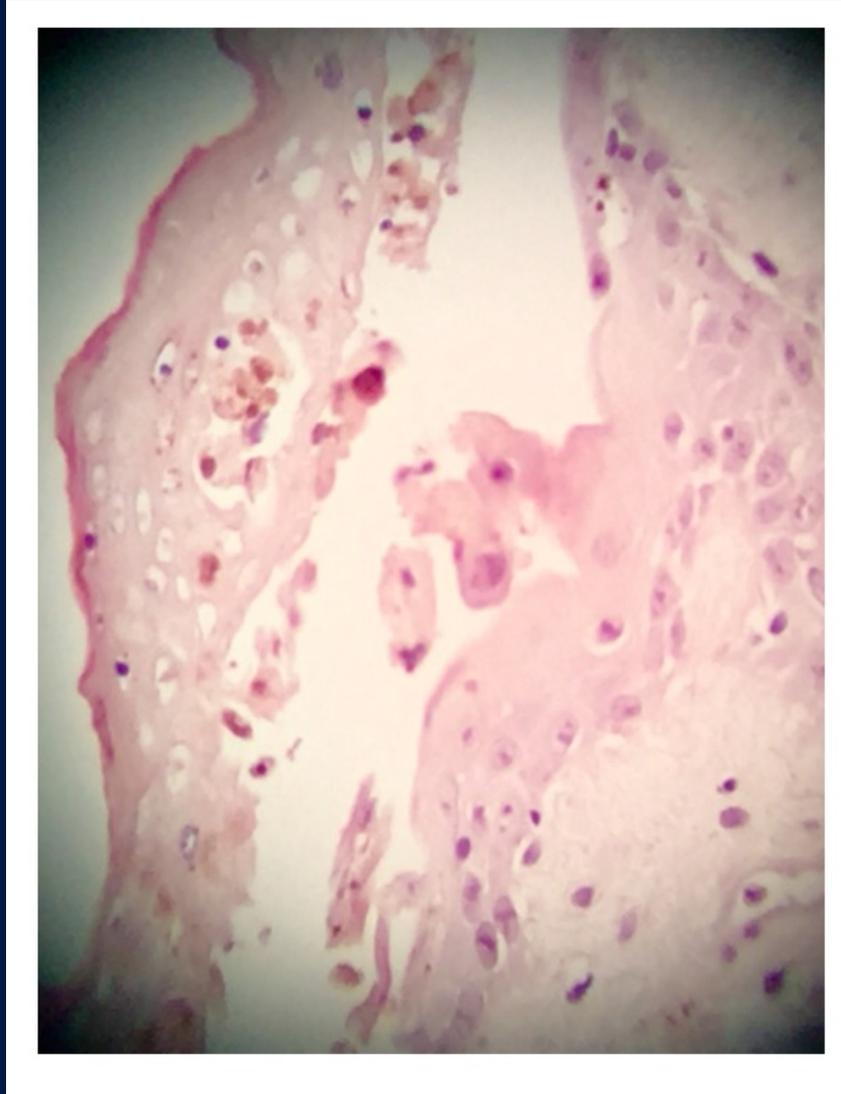


Conducta

- Valorada por equipo multidisciplinario.
- Se mantiene suspendido TARV.
- Se inicia tratamiento tópico con sulfadiazina de plata.
- se administra Ig polivalente i/v durante 4 días (dosis total 110 gr).
- Excelente evolución clínica, sin complicaciones infecciosas.
- 28/3/16 (día 13): Se otorga alta hospitalaria, con reinicio de TARV pendiente, supeditado a resolución completa del cuadro actual.



21/3: Anatomía patológica



Al egreso. Día 13:



Control en policlínica. Día 24



En suma:

- SF, 19 años.
- VIH+ bajo TARV con AZT/3TC/NVP hace 2 semanas
- Reacción cutánea adversa secundaria a NVP
- Síndrome de Stevens Johnson (SSJ).
- Remisión completa luego de suspensión de TARV y administración de Ig polivalente iv.
- Sin complicaciones infecciosas.



Revisión:

- 1- Reacciones cutáneas adversas a fármacos (RCAF) asociadas a tratamiento antirretroviral.
- 2- Diagnóstico y manejo terapéutico.



- Hipersensibilidad por fármacos: signos y síntomas objetivamente reproducibles luego de la exposición a un fármaco a dosis bien toleradas por la población general.
- Manifestaciones clínicas y su severidad son variables.
- Patogenia desconocida, componente genético.
- Las reacciones de hipersensibilidad incluyen RCAF, fiebre, anafilaxia, hepatotoxicidad, anemia, leucopenia y trombocitopenia.
- RCAF: manifestación más común de hipersensibilidad a fármacos en VIH +,.
- Rash morbiliforme: forma más frecuente de RCAF.

Yuniastuti E, et al.

Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



- SSJ y necrólisis epidérmica tóxica (NET): formas de RCA más graves, compromiso de piel y mucosas.
- Poco frecuentes, de extrema gravedad, constituyen una emergencia.
- Se diferencian por la extensión del compromiso cutáneo.
- Manejo: rápido diagnóstico, evaluación del pronóstico con el score de SCORTEN, suspensión del fármaco responsable, soporte de las funciones vitales y considerar el uso de agentes inmunomoduladores como inmunoglobulinas a altas dosis.

La mortalidad del SSJ es de 1-5% y de NET 25-35%.

- Mal pronóstico : edad >70 años y compromiso cutáneo extenso.

Harr, T et al

Harr and French Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, 5:39



Table 1 clinical features that distinguish sjs, sjs-ten overlap, and ten (adapted after 1)

Clinical entity	SJS	SJS-TEN overlap	TEN
Primary lesions	Dusky red lesions Flat atypical targets	Dusky red lesions Flat atypical targets	Poorly delineated erythematous plaques Epidermal detachment Dusky red lesions Flat atypical targets
Distribution	Isolated lesions Confluence (+) on face and trunk	Isolated lesions Confluence (++) on face and trunk	Isolated lesions (rare) Confluence (+++) on face, trunk, and elsewhere
Mucosal involvement	Yes	Yes	Yes
Systemic symptoms	Usually	Always	Always
Detachment (%body surface area)	<10	10-30	>30

- Pacientes VIH+ presentan alteraciones inmunológicas complejas.
- Muy frecuente: múltiples fármacos simultáneamente.
- Reacciones de hipersensibilidad, mayor frecuencia en los pacientes VIH+ que en la población general.
- Formas graves como SSJ y NET constituyen <0,5% de los casos de RCAF.
- Otros factores relacionados aumento frecuencia de RCAF en VIH + son:
 - 1- Edad avanzada.
 - 2- Enfermedades cutáneas asociadas,
 - 3- Evidencia de infección activa por virus de Epstein-Barr y citomegalovirus.

Yunihastuti E, et al.
Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV)

1- Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa:

- ABACAVIR: reacciones de hipersensibilidad más conocido de esta clase .
- 2,3-9% de los expuestos y presenta una alta mortalidad.
- 5-6 semanas, los síntomas remiten a las 72hs de retirado el fármaco.
- El alelo del complejo mayor de histocompatibilidad HLA57O1 se ha asociado con el desarrollo de hipersensibilidad.
- Prevalencia: raza blanca: 6-8%, raza negra: <2,5%, asiáticos <1%.
- Conducta terapéutica es la suspensión del fármaco sin excepción.
- La reexposición a ABC está contraindicada

Yunihastuti E, et al.

Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



- ZIDOVUDINA: la hipersensibilidad por este fármaco es rara en la actualidad.

- Puede causar un rash maculopapular, fiebre, vasculitis leucocitoclástica y epidermolisis tóxica.

- TENOFOVIR: en el 5-7% de los pacientes, puede causar rash maculopapular en cara, extremidades y tronco.

La RCA de estos 2 fármacos son en general leves y rara vez requiere la suspensión del tratamiento.

Yunihastuti E, et al.

Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



2-Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa.

- Todos los fármacos de esta clase pueden causar reacciones de hipersensibilidad como RCA.
- NEVIRAPINA (NVP): RCA asociadas a NVP son muy frecuentes (15-32%). Usualmente es un rash maculopapular leve y autolimitado.
- 10 a 42 días de iniciado el fármaco.
- SSJ y NET se reportó en 0,3-0,37% de los pacientes.
- Recomendación inicio NVP: 200mg/día vo durante 2 semanas, luego ascender a 400mg/día vo. Estrategia con que se disminuye incidencia de reacciones de hipersensibilidad.
- En casos leves a moderados de rash puede continuarse el tratamiento.

Yuniastuti E, et al.
Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



- Formas severas, discontinuar el fármaco.
- Si RCA ocurre durante la dosis de inducción, y se mantiene el fármaco, no se debe aumentar la dosis hasta la desaparición de los síntomas.
- Si se suspende NVP durante más de 7 días, recomenzar con dosis de 200mg/ día vo.
- Estudio casos y controles, evidenció el alelo del complejo mayor de histocompatibilidad HLA CO4O1 como un marcador de riesgo de desarrollo de SSJ por NVP (OR: 17,52 IC95%). Se necesitan mayores estudios.

Yunihastuti E, et al.

Asia Pac Allergy 2014;4:54-67.

Carr, D et al

Clin Infect Dis, 2013, 1,56(9): 1330-1339



- EFAVIRENZ (EFV): RCA: 4,6-20% de los casos.
- Rash maculopapular diseminado, leve a moderado. Ocurre a con más frecuencia entre 10-14 días.
- Afectación sistémica y síntomas constitucionales son iguales a los provocados por NVP aunque son menos frecuentes.
- Eritema multiforme, SSJ y NET se reportaron en <0,1%.
- si la RCA es leve, puede continuarse el tratamiento agregando antihistamínicos y esteroides tópicos, los síntomas revierten a las 4 semanas.

Yunihastuti E, et al.
Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



Estrategia de suspensión de TARV que incluye INNTI.



- La suspensión de TARV que incluyen fármacos con diferentes vidas medias puede causar resistencia.

- La mayoría de los expertos recomiendan:

- 1- Casos leves moderados: suspender INNTI con la continuación de INTI, reinstalando NVP a los 4-7 días. Esta estrategia reduce el riesgo de resistencia a NVP de 60% a 10-20%.

- 2- Casos graves suspender TARV completo.

- En caso de EFV se puede reinstalar una vez resuelto la RCA.

- Problema terapéutico en TARV co-formulados en 1 comprimido.

Yunihastuti E, et al.
Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



¿Los INNTI son una opción terapéutica en pacientes con RCA por dicha clase de antirretrovirales?



¿Los INNTI son una opción terapéutica en pacientes con RCA por dicha clase de ARV?

Tipo de estudio: retrospectivo.

N: 122 pacientes en Tailandia (7/2003-1/2005) con RCA secundario a NVP,

Métodos: luego de la RCA a NVP recibieron EFV con un seguimiento durante 3 meses.

Resultados: 8,2% de los pacientes presentaron RCA secundario a EFV con discontinuación del fármaco.

Conclusiones: en >90% de los pacientes con RCA secundario a NVP tuvieron buena tolerancia a EFV.

- EFV puede ser una opción terapéutica válida como sustituto de NVP, sobretodo en medios con recursos limitados.

- NVP también es una opción en pacientes con antecedente de RCA a EFV.

Manosuthi, W et al

HIV Med 2006, 7, 378–382.

Laureillard, D et al.

HIV Med 2008;9:514-8.



3- Inhibidores de la Proteasa

- Todos los fármacos de esta clase han mostrado reacciones de hipersensibilidad.
 - RCA se evidencian en un 5% de los casos.
 - No hay hipersensibilidad cruzada entre los IP.
- AMPRENAVIR: es el que produce RCAF con mayor frecuencia (28%), su profármaco el FOSAMPRENAVIR (19%).

Yuniastuti E, et al.
Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



LOPINAVIR-RITONAVIR: amplia variedad de RCA.

- Rash maculopapular en el 2-4% de los pacientes.
- Se han descrito casos de exantema pustuloso generalizado.

ATAZANAVIR: no se asocia comunmente a RCA, pocos casos de rash maculopapular. Se asocia a ictericia y elevación de las transaminasas.

DARUNAVIR: erupción maculopapular leve autolimitada en 1-7% de los pacientes.

Se han descrito casos de SSJ, ocurren en el 0,3%.

Yunihastuti E, et al.
Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



4- Inhibidores de la Integrasa

RALTEGRAVIR: las RCA son raras. Si ocurren son leves-moderadas, a forma de un rash maculopapular generalizado y no causan discontinuación del fármaco.

DOLUTEGRAVIR: se han reportado casos de hipersensibilidad caracterizado por rash, más síntomas constitucionales y a veces disfunción orgánica en menos del 1% de los pacientes.

Yunihastuti E, et al.
Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



5- Inhibidores de Fusión

ENFUVIRTIDE: administración subcutánea.

- Las RCA son raras, ocurren en menos del 1% de los pacientes.

Ocurre 1 semana luego de iniciado.

- Rash cutáneo más síntomas sistémicos y hepatitis.

Se recomienda suspender el fármaco.

6- Antagonista de receptor CCR5:

MARAVIROC: hipersensibilidad es rara, se ha descrito solo asociado a hepatotoxicidad.

Yunihastuti E, et al.

Asia Pac Allergy 2014;4:54-67



La paciente presentaba 262 CD4 antes del inicio de TARV con AZT/3TC/LPV-rit, al momento del cambio a NVP se encontraba con carga viral VIH indetectable.

¿Cuál es la evidencia disponible sobre conducta adoptada?



- Tipo de estudio: retrospectivo.
- N: 218 pacientes VIH+ en una clínica Argentina desde 1997 a 2003.
- Métodos: en pacientes con carga viral indetectable con TARV que incluían inhibidores de proteasa se realizó switch a NVP. 138 pacientes (63,3%) tenían altos recuentos de CD4.
- Resultados: 36 pacientes (13,5%) presentaron hipersensibilidad (30 RCA y 6 hepatotoxicidad) y 29 pacientes (13,3) discontinuaron NVP.
- Conclusiones: switch a TARV que incluyen NVP en pacientes con supresión virológica podría ser una estrategia segura independientemente de los valores de CD4.

Peterson, P et al

J Int AIDS 2014; 17 (3): 19794



Aprendizaje:

- Reacciones cutáneas adversas secundaria a NVP son una entidad frecuente.
- Usualmente es de complejo manejo y requiere de un equipo multidisciplinario para lograr mejores resultados.
- Es de suma importancia un correcto manejo del TARV en vistas a una adecuada selección de plan adecuado para cada paciente, disminuir la frecuencia de efectos adversos así como la generación de resistencia a antirretrovirales.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2016

