Documento descargado de http://www.elsevier.es el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Bibliografía

1. Saez de la Fuente J, Such Díaz A, Sánchez Gil C, Esteban Alba C, Escobar Rodríguez I. Meta-análisis sobre la eficacia de la estrategia de monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes VIH+. Farm Hosp. 2010;34: 251–8.
2. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/mL. AIDS. 2010;24:223–30.
3. Pulido F, Matarranz M, Rodriguez-Rivera V, Fiorante S, Hernando A. Boosted Protease Inhibitor Monotherapy, What have we learnt after seven years of research? Aids Rev. 2010;12:127–34.
4. Escobar Rodríguez I, Esteban Alba C. Aspectos farmacoeconómicos de la monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26 Suppl 16:47–51.

Juan González-Valdivieso*, Cristina Perez Reche, Manuela Gonzalez-Navarro y Cristina Roure Nuez

Servicio de Farmacia, Hospital de Terrassa, Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gonzalez_juaval@gva.es
(J. González-Valdivieso).

doi:10.1016/j.farma.2011.02.012

Desensibilización a enfuvirtida: a propósito de un caso fallido

Enfuvirtide desensitisation: due to a failed case

Sr. Director:

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan una mayor predisposición a reacciones cutáneas y de hipersensibilidad que la población en general. La polimedicación, las infecciones oportunistas y otras complicaciones, así como la alteración inmune inherente a la infección han sido asociadas con este fenómeno[1].

Las reacciones adversas más frecuentes de enfuvirtida (ENF) son las reacciones en el punto de inyección (98% de pacientes según datos combinados de seguridad de los ensayos TORO 1 y 2). Estas reacciones suelen aparecer durante la primera semana de tratamiento como dolor o molestia leve-moderada, con duración de hasta 7 días en la mayoría de los casos. Por otro lado, las reacciones de hipersensibilidad a enfuvirtida se han descrito ocasionalmente, sus síntomas pueden abarcar desde exantema, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, a hipertensión, aumento de transaminasas o glomerulonefritis. En el ensayo clínico TORO solo fueron descritas para un 1% de los pacientes[2]. La aparición de este tipo de reacciones supone la suspensión del medicamento, y las opciones para diseñar un tratamiento de rescate se limitan.

Descripción del caso

Varón de 44 años, fumador, ex adicto a drogas por vía parenteral, sin alergias medicamentosas conocidas y con infección por VIH-1 desde hace más de 10 años. Además, presenta hepatitis crónica por virus de la hepatitis C con cirrosis hepática estadio Child-Pugh C-13, en lista de espera para trasplante hepático. Inició tratamiento antirretroviral hace 3 años con emtricitabina/tenofovir 200/245 mg una vez al día y fosamprenavir 700 mg cada 12 h (sin potenciar con ritonavir por insuficiencia hepática). Tras un mes de tratamiento se detectó un empeoramiento de la función hepática con descompensación icteroascítica por lo que se decidió cambiar el inhibidor de la proteasa por efavirenz. Un mes más tarde el paciente acudió a urgencias por parestesias y sueño invertido por lo que se suspendió todo el tratamiento antirretroviral a los tres meses. Debido a la intolerancia hepática a otros fármacos y con el objetivo de mantener unas cifras de CD4 superiores a 100 céls./mm^3, requisito para trasplante hepático[3], en diciembre de 2008 inició monoterapia con el inhibidor de la fusión enfuvirtida, 90 mg cada 12 h, por vía subcutánea. Se objetivó una buena respuesta virológica (223 copias/mm^3, −2,3 log10) e inmunológica (382 CD4/mm^3 + 202) inmediata, aunque la aparición de una reacción de hipersensibilidad cutánea a enfuvirtida descrita como exantema forzó nuevamente a suspender el tratamiento. Días más tarde ingresó en nuestro centro por sintomatología asociada a su hepatopatía. Dadas las escasas alternativas terapéuticas, se aprovechó el ingreso para intentar la desensibilización a enfuvirtida.

En la bibliografía hay descritas 4 pautas de desensibilización. Tres pautas rápidas definidas por DeSimone, Shahar y una modificación de esta última según Machado y una lenta descrita por Quirós-Roldan. La teórica ventaja de las pautas rápidas es un menor riesgo de desarrollar resistencias al emplear dosis subterapéuticas durante menos tiempo[4].

Shahar et al. relatan la buena tolerancia obtenida en un paciente partiendo de una dosis inicial de 0,0009 mg, doblando la dosis cada 30 min hasta completar 18 inyecciones en 10 h, la última de 90 mg[5]. Machado et al. describen la misma pauta pero ampliando el intervalo entre dosis a una hora. Esta pauta se aplicó con éxito en un paciente que fracasó al protocolo de desensibilización rápida propuesto por DeSimone[6].

De la misma manera, Quirós-Roldan et al. describen un caso en el que, tras un intento fallido de desensibilización rápida con la pauta de DeSimone, se consigue la tolerancia de enfuvirtida con un protocolo de desensibilización lenta. En este protocolo, la dosis inicial corresponde a 0,0009 mg con incrementos de dosis cada 2 h hasta administrar la dosis completa a las 58 h del inicio y tras 30 inyecciones sucesivas[7].

En nuestro caso, se seleccionó la pauta de DeSimone por ser un protocolo sencillo de desensibilización rápida[8]. Se inició con una dosis subcutánea de 0,00625 mg, con incre-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 26/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1 Protocolo de desensibilización de enfuvirtida

Dosis n.°	Dosis (mg)	Tiempo (h)
1	0,00625	00:00
2	0,0625	01:00
3	0,125	02:00
4	0,25	03:00
5	0,5	04:00
6	1	05:00
7	2	06:00
8	5,65	07:00
9	11,25	08:00
10	22,5	09:00
11	45	10:00
12	90	11:00

mentos de dosis cada hora hasta completar 12 dosis en 11 h, correspondiendo la última a la dosis completa de 90 mg. Las cantidades crecientes de enfuvirtida se reflejan en la tabla 1. La preparación de las diluciones se realizó en campana de flujo laminar horizontal. Para ello, se utilizaron 2 viales de Fuzeon®, cada uno se disolvió con 1,1 ml de agua para inyección, uno de ellos fue empleado para la última dosis de 90 mg y el otro vial para las diluciones seriadas. Se prepararon 12 jeringas de 1 ml con las diferentes dosis y se etiquetaron indicando: número de dosis, mg y ml de enfuvirtida, vía subcutánea, estabilidad, nombre del paciente, número de historia y cama. La administración de las dosis se realizó en el abdomen del paciente, rotando los puntos de inyección en el sentido de las agujas del reloj y dejando un espacio mínimo de 5 cm entre los mismos.

Aunque durante el tiempo de administración de la pauta contemplada en el protocolo la tolerancia fue buena, una hora después de la dosis completa de 90 mg presentó fiebre, prurito generalizado y placas eritematosas en la cara anterior de ambos muslos, por lo que se le administraron antitérmicos y antihistamínicos por vía oral y se decidió suspender definitivamente enfuvirtida, y sustituirla por raltegravir. Al mes del cambio de tratamiento se realizó el trasplante hepático y a los 3 meses el paciente falleció por hemorragia cerebral.

Discusión

Este es otro caso de desensibilización fallida con enfuvirtida utilizando el protocolo rápido de DeSimone. La elección de la pauta de desensibilización rápida tiene su justificación en el rápido desarrollo de resistencias, máxime en nuestro caso en el que se usó en monoterapia. En la literatura médica se han encontrado otros 2 casos donde, tras el fracaso inicial, se probó con éxito un segundo protocolo de desensibilización más lenta[5,6]. Probablemente la situación clínica del paciente ha podido influir en la respuesta negativa y quizás en pacientes más críticos sería más adecuado utilizar pautas de desensibilización lentas, especialmente en aquellos en los que las opciones terapéuticas estén reducidas.

Como conclusión, este caso confirma que los procedimientos rápidos de desensibilización pueden ser ineficaces y que en determinados casos pueden ser necesarias unas pautas de desensibilización más prolongadas.

Bibliografía

1. Kohli-Pamnani A, Huynh P, Lobo F. Amprenavir-induced maculopapular exanthem followed by desensitization in a patient with late-stage human immunodeficency virus. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:620–3.
2. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, Piliero P, O'Hearn M, Nelson M, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:413–21.
3. Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones GESIDA/PNS/AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y virus de las hepatitis A, B y C. 2009. Septiembre, [citado 01-08-2010]. Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/index.asp
4. Lu J, Deeks SG, Hoh R, Beatty G, Kuritzkes BA, Martin JN, et al. Rapid emergence of enfuvirtide resistance in HIV-1-infected patients: results of a clonal analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43:60–4.
5. Shahar E, Moar C, Pollack S. Successful desensitization of enfuvirtide-induced skin hypersensitivity reaction. AIDS. 2005;19:451–2.
6. Machado ES, Passoni LF, Sidi LC, Andrade HB, De Menezes JA. Successful desensitization of enfuvirtide after a first attempt failure. AIDS. 2006;20:2130–1.
7. Quiros-Roldan E, Tirelli V, Torti C, Sosta E, Tosoni C, Damiolini E, et al. Successful long-course alter failure of short-course desensitization in a patient with severe hypersensitivity to enfuvirtide. AIDS. 2007;21:1388–9.
8. DeSimone KA, Ojha A, Pathak R, Cohn J. Successful desensitization to enfuvirtide after a hypersensitivity reaction in an HIV-1-infected man. Clin Infect Dis. 2004;39:110–2.

A. López-de-Torre Querejazu[a,*], O. Ibarra Barrueta[a], A. Santos Ibañez[a] y J. Mayo Suárez[b]

[a] *Servicio de Farmacia, Hospital de Galdakao-Usánsolo, Galdakao, Vizcaya, España*
[b] *Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Galdakao-Usánsolo, Galdakao, Vizcaya, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: amaialopez@redfarma.org
(A. López-de-Torre Querejazu).

doi:10.1016/j.farma.2011.03.001