



Alergia a trimetoprim con sulfametoxazol en pacientes con VIH esquemas de desensibilización en el Instituto Nacional de Pediatría. Reporte de 2 casos

Dr. José G Huerta López,* Dr. Álvaro Pedroza Meléndez,**
Dr. Francisco E Rivas Larrauri,*** Dr. Enrique López Valentín****

RESUMEN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana se ha extendido por todo el mundo, conforme se presentan los avances en la medicina esta enfermedad ha pasado de ser una patología mortal a una condición crónica, dentro del tratamiento se encuentran múltiples fármacos que interactúan entre ellos e incrementan el riesgo de reacciones adversas, de estos el trimetoprim con sulfametoxazol es un antibiótico de uso común tanto para profilaxis como tratamiento de infecciones por *Pneumocistii jirovechi*. Los pacientes que desarrollan SIDA no sólo cursan con inmunosupresión también presentan mayor incidencia de alteraciones alérgicas, autoinmunes y oncológicas. En este artículo se reportan 2 casos de reacciones alérgicas a trimetoprim sulfametoxazol en pacientes pediátricos que respondieron satisfactoriamente a los esquemas de desensibilización, hasta donde es del conocimiento de los autores uno de ellos es el de menor edad reportado en la literatura.

Palabras clave: Trimetoprim-sulfametoxazol, VIH, *Pneumocistii jirovechi*.

ABSTRACT

The HIV infection is present all around the world, with the recent medical advances the disease has become a chronic disease, there are many drugs involved in the treatment, in order to that a lot of drugs interactions are present, that increases the adverse drug reactions, Trimetoprim and Sulfametoxazol is a very useful antibiotic in the treatment and prophylaxis for *Pneumocistii jirovechi* infection. The patients who develop AIDS not only had immunosuppression they also have more incidence of allergic, autoimmune and oncologic disease. In this paper we report two cases that had cutaneous adverse reaction to Trimetoprim/Sulfametoxazol and underwent desensitization regimens with excellent results, as far as we know, one of our patients is the younger patient reported.

Key words: Trimetoprim/Sulfametoxazol, HIV, infection, *Pneumocistii jirovechi*.

* Jefe de Servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría. Miembro del AACAI. Ex Presidente del Colegio Mexicano de Alergia. Profesor titular del Servicio de Alergia UNAM.

** Médico adscrito al Servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría. Miembro del AACAI.

*** Residente de 5to año de Alergia e Inmunología Clínica del Instituto Nacional de Pediatría, Pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría.

**** Residente de 4to año de Alergia e Inmunología clínica del Instituto Nacional de Pediatría. Pediatra egresado del ISSEMYM.

INTRODUCCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) causa la enfermedad del SIDA que tiene un amplia gama de manifestaciones clínicas que van desde el portador asintomático hasta procesos crónicos y mortales, a través del tiempo y con los avances en la medicina ha pasado de ser una enfermedad mortal a una patología que se caracteriza por un curso crónico acompañado de múltiples complicaciones que van desde procesos infecciosos, autoinmunes y oncológicos, esta enfermedad requiere un tratamiento multidisciplinario que brinde al paciente la mejor calidad de vida.

En México se calcula una prevalencia aproximada de VIH en el 15% de hombres que tienen sexo con hombres y 6% en usuarios de drogas por vía parenteral, mientras que la prevalencia para mujeres embarazadas es del 0.09%. La prevalencia en población de 15-49 años de edad es del 0.28% y en niños se considera es de aproximadamente del 3%.

En la actualidad existen múltiples medicamentos antirretrovirales que han demostrado su eficacia para el control de esta enfermedad, sin embargo, ante las terapias combinadas existen varios efectos adversos a los cuales el clínico debe enfrentarse a diario.

Dentro de los medicamentos más usados en el tratamiento además de los antirretrovirales se encuentran los antibióticos de amplio espectro que permiten control de los procesos infecciosos y profilaxis para gérmenes oportunistas. De estos últimos el trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX) se distingue por ser un medicamento de primera elección en la profilaxis contra infecciones por *Pneumocistii jirovecchi* que ponen en riesgo la vida de los pacientes que padecen esta enfermedad. Debido a lo anterior, la comprensión del estado inmunológico en estos pacientes y la identificación de las reacciones alérgicas que se pueden observar ante la asociación de múltiples fármacos el médico debe mantenerse a la vanguardia en cuanto a opciones terapéuticas para brindar a los pacientes los medicamentos más eficaces en cada caso.

El objetivo de este artículo es reportar 2 casos de reacciones adversas a fármacos y mencionar el enfoque terapéutico que recibieron, así como revisar lo más reciente publicado acerca de este tema, haciendo hincapié en que la población con VIH es una población de riesgo para desarrollar alergia a múltiples fármacos.

CASO CLÍNICO 1

Se trata de un paciente masculino de 6 años 9 meses con los siguientes antecedentes: hermana de 13

años alergia a penicilina y a trimetoprim/sulfametoxazol refiere ELISA negativo para VIH. Sin antecedentes perinatales de importancia. El paciente cuenta con diagnóstico de VIH desde los 2 años 10 meses de edad aparentemente adquirido por vía transplacentaria, recibe tratamiento con kaletra, zidovudina y lamivudina. Antecedentes de bronconeumonía a los 4 años que ameritó tratamiento intrahospitalario con antibióticos, a los 6 años 7 meses presenta evento de urticaria con angioedema posterior a la ingesta de trimetoprim/sulfametoxazol.

Ingresa al Instituto Nacional de Pediatría por un cuadro de bronconeumonía, se interconsultó al Servicio de Alergia debido a que requiere tratamiento profiláctico con trimetoprim/sulfametoxazol por encontrarse con linfopenia severa (menor a 500) y en riesgo inminente de infección por *Pneumocistii jirovecchi*. En base a lo anterior se decide realizar Pruebas cutáneas con trimetoprim/sulfametoxazol, al no tener disponible en el mercado pruebas estandarizadas se realizó dilución del medicamento considerando la dosis mínima no irritativa, las pruebas fueron negativas, con IgE total de 567.

Ante la necesidad de recibir tratamiento profiláctico, la correlación tan estrecha entre los síntomas y la administración del TMP/SMX se realizó el esquema rápido de desensibilización por vía oral mencionado a continuación (*Cuadro I*).

Durante la realización del esquema de desensibilización rápida se monitorizó de forma constante signos vitales los cuales se encontraron todo el tiempo dentro de parámetros normales, posterior a la última dosis de TMP/SMX a dilución 1: 1 presentó discreta hiperemia conjuntival y prurito nasal que remitió sin tratamiento alguno. Actualmente el paciente se encuentra recibiendo trimetoprim/sulfametoxazol a dosis profilácticas sin reacciones adversas, continua con linfopenia y se encuentra en fase de resolución de la neumonía.

Cuadro I. Esquema de desensibilización rápida.

Esquema de desensibilización rápida	Dilución de TMP/SMX
1ra hora	1:100,000
2da hora	1:10,000
3ra hora	1:1,000
4ta hora	1:100
5ta hora	1:10
6ta hora	1:1
7ma hora	Dosis correspondiente a profilaxis

CASO CLÍNICO 2

Se trata de un paciente masculino de 5 años con diagnóstico reciente de infección por VIH, adquirido por vía transplacentaria, con historia familiar por rama materna de diabetes mellitus, hipertensión arterial y artritis reumatoide, hermana finada a los 3 meses por bronconeumonía. Es producto de la tercera gesta, peso al nacer 2,300 g, sin complicaciones al nacimiento, onfalorexis a los 15 días. Antecedente de hospitalización en una ocasión por neumonía, circuncisión a los 2 años por fimosis. Antecedente de sibilancias en 2 ocasiones previas tratadas con salbutamol en nebulizaciones, 4 meses previos a su ingreso diagnóstico de asma por lo que recibió tratamiento con inmunoterapia sublingual específica durante 2 meses sin mejoría, desafortunadamente se desconoce el tipo de alérgeno, existe también antecedente de reacciones adversas fármacos caracterizadas por eritema morbiliforme, sin especificar tipo de fármaco. En esta ocasión se hospitaliza por un cuadro de fiebre de larga evolución e infecciones de vías aéreas de repetición en promedio 6 veces al año, hepatomegalia y pérdida de peso de 5 kg, durante su hospitalización se estableció diagnóstico de infección por VIH, con linfopenia de 396, reporte de CD4 1% (3.9), CD8 80% (316), se inició trimetoprim/sulfametoxazol y claritromicina a dosis profilácticas, sin embargo 20 minutos después de administrar ambos fármacos presentó una reacción sistémica caracterizada por urticaria y angioedema que revierte administrando antihistamínico H1 y H2 por lo que se interconsulta al Servicio de Alergia. A la exploración física con piel reseca, narinas permeables con escasa secreción mucoide amarillenta adherida, mucosa oral sin alteraciones con buena hidratación, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen distendido hígado 4 cm por debajo del borde costal, extremidades hipotrofias sin limitación de la movilidad, con urticaria y huellas de rasgado, con habones.

Dentro del abordaje y tomando en cuenta que el paciente presentaba síntomas sugestivos de etiología alérgica se solicitó inmunoglobulina E que se reportó en 5.02, en cuanto a las otras inmunoglobulinas séricas se encontraron en parámetros normales, contrario a lo que se reporta en la literatura (cursan con hipergammaglobulinemia). En base a la correlación clínica entre la administración de los fármacos y la presencia de los síntomas, se realizan de pruebas cutáneas (PC) para claritromicina y TMP/SMX, al no existir pruebas estandarizadas en el mercado; se realizaron tomando en cuenta la concentración mínima irritativa, ambas fueron negativas tal y como se reporta frecuentemente en la literatura. Conside-

Cuadro II. Esquema de desensibilización lento.

Esquema de desensibilización (día)	Dosis de trimetoprim/sulfametoxazol
1er	12.5% de la dosis total
2do	25% de la dosis total
3ro	37.5% de la dosis total
4to	50% de la dosis total
5to	75% de la dosis total
6to	100% de la dosis total

rando la necesidad de administrar TMP/SMX a dosis profilácticas, los antecedentes y la edad del paciente se instaló un esquema lento de reinducción con dicho medicamento vía oral (Cuadro II).

El paciente presentó adecuada respuesta al esquema de reinducción, sin desarrollar síntomas de alergia a fármacos, se monitorizó de forma estrecha, se decidió realizar un esquema lento de reinducción debido a que no se encontró reportes en la literatura de esquemas de reinducción rápido en pacientes de 5 años de edad, tomando en cuenta que los esquemas lentos y que se administran por vía oral son aparentemente más seguros en cuanto a menor incidencia de efectos adversos, actualmente el paciente persiste con linfopenia severa por lo que continúa recibiendo TMP/SMX a dosis profilácticas sin reacciones adversas.

DISCUSIÓN

En ambos casos se logró mantener a los pacientes libres de riesgo de infectarse por *Pneumocistii jirovecchi* y sin reacciones adversas severas a TMP/SMX que contraindicaran su administración.

Lo anterior correlaciona con otras publicaciones existentes en la literatura respecto a la eficacia y seguridad de los esquemas de desensibilización a fármacos, es importante tener en mente dichas opciones terapéuticas pues la frecuencia de hipersensibilidad a medicamentos en pacientes con VIH se encuentra entre el 3 y 20%, siendo así tanto por la patología de base que implica un franco desajuste en el sistema inmune como por los esquemas de tratamientos existentes que implican un gran número de medicamentos administrados de forma concomitante los cuales logran inducir reacciones adversas. Se ha estimado que las dermatosis asociadas a fármacos son 100 veces más frecuentes en estos pacientes que en la población general. Como pudimos observar en los casos reportados la piel es el

órgano más comúnmente afectado en estos pacientes y los síntomas son tan inespecíficos que puede ser todo un reto para el clínico establecer el diagnóstico diferencial entre un Rash morbiliforme asociado a exantema viral o asociado a una reacción alérgica a fármacos, en estos casos la adecuada anamnesis y la exploración física meticulosa brindan más información para sustentar el diagnóstico que las propias pruebas cutáneas, pues, éstas últimas no se han podido estandarizadas. Aunado a lo anterior es importante considerar que no todas las reacciones adversas a fármacos se pueden correlacionar directamente con un mecanismo mediado exclusivamente por IgE.

Los pacientes que padecen infección por virus de inmunodeficiencia humana presentan una disregulación del sistema inmune la cual les condiciona por un lado hipergammaglobulinemia con un estado de inmunosupresión persistente por afección de los linfocitos CD4, la perspectiva actual respecto a esta patología no es del todo promisoría pues hace falta varios estudios que permitan comprender del todo su comportamiento.

A través del tiempo el VIH ha pasado de ser una enfermedad con alta mortalidad a ser una enfermedad crónica que condiciona gastos millonarios en atención médica para los sistemas de salud pública. Además de lo anterior los enfoques en el tratamiento de dicha patología se han encaminado quizá erróneamente en la búsqueda de fármacos que inhiban la replicación de este virus, desafortunadamente la estructura y la capacidad del virus de VIH para evadir la respuesta inmune es sumamente compleja y requiere la administración de múltiples fármacos lo cual incrementa el riesgo de reacciones adversas.

CONCLUSIONES

Las reacciones adversas a fármacos son un reto diagnóstico para cualquier clínico, y su diagnóstico es de suma importancia pues previene el desarrollo de complicaciones severas en estos pacientes.

El concepto de alergia a fármacos implica una serie de alteraciones en el sistema inmune que aún no son del todo comprendidas, lo cual amerita su estudio exhaustivo por la alta capacidad infecciosa de este virus.

Los esquemas de desensibilización y de reintroducción en trimetoprim/sulfametoxazol han demostrado ser una medida eficaz y segura en este grupo de pacientes, sin embargo hacen falta más estudios que den peso a dichos hallazgos, además es indispensable que se unifiquen los criterios en el uso de dichos esquemas pues no todos los pacientes que presentan reacciones adversas durante la ingesta de

fármacos son precisamente alérgicos y no todos los pacientes alérgicos a fármacos son candidatos a someterse a estos esquemas.

La relevancia de estos 2 casos es que hasta donde se tiene conocimiento de los autores no hay en la literatura reportes de esquemas de desensibilización en niños de tan corta edad y es de suma importancia establecer su seguridad y eficacia.

Debido a la falta de estandarización en pruebas diagnósticas en la alergia a este fármaco el principal factor a considerar es la historia de reacción adversa relacionada a la ingesta del fármaco corroborada por algún médico.

El tratamiento en los pacientes pediátricos con la enfermedad del SIDA debe ser multidisciplinario e involucrar al infectólogo, inmunólogo, alergólogo, nutriólogo, psicólogo y pediatra general como a otros más especialistas para incrementar la eficacia y la calidad de vida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Herranz P, Massa R, Domínguez P, Jané C, Ribas J. Desensibilización de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G en nueve pacientes con hipersensibilidad previa. *Farm Hosp* 2006; 30: 254-259.
- Greenberger P. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2).
- Todd G. Adverse cutaneous drug eruptions and HIV: a clinician's global perspective. *Dermatol Clin* 2006; 24: 459-472.
- Volcheck G. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 357-371.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernández J, Brockow K, Pichler W, Demoly P. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-863.
- Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 345-356.
- HIV and Drug Hypersensitivity*. Pirmohamed M. Cap 84. Drug Hypersensitivity. Pichler W. 2007: 84-94.
- Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 425-443.
- Eisman S. Pruritic Papular Eruption in HIV. *Dermatol Clin* 2006; 24: 449-57.
- Slatore C, Tilles S. Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 477-490.
- Temesgen Z, Beri G. HIV and drug allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 521-531.
- Hoffman R. Management of Antiretroviral Treatment-Related Complications. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 103-132.
- Rodríguez M, Fishman J. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. In: Human Immunodeficiency Virus-Negative Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Review* 2004: 770-782.
- Svensson C, Cowen E, Gaspari A. Cutaneous drug reactions. *Pharmacological Reviews* 2000; 53(2): 357-379.
- Knowles S, Shear N. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin* 2007; 25: 245-253.



16. Pichler W, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, Spanou Z, Zawodniak A, Gerber B. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: The p-I Concept. *Allergology International* 2006; 55: 17-25.
17. Leoung G, Stanford J, Giordano M, Stein A, Torres R, Giffen C, Wesley M, Sarraco T, Cooper E, Dratter V, Smith J, Frost K. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) dose escalation versus direct rechallenge for *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with previous adverse reaction to TMP-SMZ. *J Infect Dis* 2001: 184.
18. Lee B, Safrin S, Makrides V, Gabertoglio J. Zidovudine, trimethoprim, and dapsone pharmacokinetic interactions in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996: 1231-1236.
19. Cardoso M. VIH 2004. *HIV Medicine* 2004.

Dirección para correspondencia:
Dr. Francisco E. Rivas Larrauri.
Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur Núm. 3700c,
Insurgentes Cuicuilco.
México, DF.
E-mail: rivaslarrauri@yahoo.com