

# Desensibilización aguda con Cotrimoxazol Forte en paciente VIH(+) alérgico a sulfas con neumonía por *P. Carinii*

María Antonieta Guzmán<sup>(1)</sup>, Alberto Rodríguez<sup>(2)</sup>, Claudia Ramírez<sup>(2)</sup>

## Resumen

*Se presenta el caso de un paciente VIH (+), alérgico a sulfas, hospitalizado en 1998 por una neumopatía de predominio intersticial con insuficiencia respiratoria que no respondía al esquema clásico. Se trata del primer caso en nuestro Hospital en el que se aplicó la terapia de desensibilización con Cotrimoxazol Forte, la cual está ampliamente recomendada en la literatura internacional como alternativa en casos de estas características.*

## Summary

*The case of male, HIV (+) allergic to sulfas patient, who presented an interstitial predominant pneumonia with respiratory insufficiency that didn't respond to classic therapeutic scheme, is presented. This was the first experience in our Hospital for the management with Cotrimoxazol Forte for desensibilization of resistant patients. This prophylaxis management is strongly recom-*

*mended in international literature.*

## Introducción

Las Sulfas se asocian con frecuencia a la inducción de rash cutáneos y a fiebre por drogas. Con menor frecuencia, su utilización es responsable de reacciones severas que incluyen vasculitis, eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson y necrosis tóxica epidérmica.

En la etapa avanzada de la infección por el VIH las infecciones oportunistas son muy frecuentes. Dentro de éstas, la neumonía por *Pneumocystis carinii* (enfermedad indicadora de SIDA) presenta una importante incidencia y una alta mortalidad.<sup>(1,2)</sup>

El Cotrimoxazol, una combinación de trimetoprim y sulfametoxazol, presenta una gran efectividad para el tratamiento y profilaxis de infecciones por *Pneumocystis carinii*<sup>(1,4)</sup>. El uso de este medicamento ha permitido disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada a esta patología y ha permitido aumentar la sobrevida.<sup>(2, 5, 6)</sup>

El uso de Cotrimoxazol se ve limitado por la alta frecuencia de reacciones adversas a las sulfas<sup>(4)</sup>. En la población general, en estudios realizados a pacientes inmunocompetentes, solo un 1 a 3% presenta reacciones adversas al fármaco; no así en los pacientes

<sup>(1)</sup>Servicio de Inmunología  
Hospital Clínico  
Universidad de Chile.

<sup>(2)</sup>Alumnos 6° año de  
Medicina, Div. Ciencias  
Médicas Norte U. de  
Chile

VIH (+), en que este porcentaje se eleva a un 40-80%.<sup>(1, 2, 3, 6, 7)</sup>

El mecanismo de hipersensibilidad a sulfonamidas no está completamente aclarado, pero existen evidencias que sugieren que algunas reacciones son mediadas por IgE.<sup>(7,12)</sup>

Los fármacos asociados a reacciones de hipersensibilidad inmediata, actúan como haptenos, uniéndose a macromoléculas de las superficies celulares o del plasma, formando complejos multivalentes hapteno-carrier, capaces de sensibilizar al sistema inmune y activar mecanismos efectores inmunopatológicos.<sup>(9)</sup>

En el caso de las sulfas, son sus metabolitos generados a nivel hepático, los que actúan como haptenos.<sup>(9, 10, 11)</sup>

Las sulfonamidas son metabolizadas primariamente por N-acetilación<sup>(10, 11)</sup> hepática o alternativamente por N-oxidación catalizada por el citocromo P-450. Los individuos acetiladores lentos generan con mayor probabilidad metabolitos oxigenados de las sulfonamidas que son altamente reactivos con proteínas y por lo tanto, excelentes haptenos. Normalmente estos metabolitos son detoxificados por conjugación con glutatión. En los pacientes infectados por VIH, los niveles de glutatión hepáticos están reducidos como consecuencia de múltiples infecciones y del uso de diversos fármacos profilácticos.<sup>(10, 11)</sup> Ello retarda el catabolismo de los metabolitos oxidativos y podría explicar la mayor incidencia de alergia a sulfonamidas que se observa en estos pacientes.

En los pacientes alérgicos a un fármaco, las alternativas terapéuticas incluyen:<sup>(8)</sup>

- Uso de un fármaco no relacionado que sea seguro y efectivo en el tratamiento de la patología en cuestión.

- Administrar una medicación no idéntica pero que tenga posibilidad de reaccionar cruzadamente con el fármaco alérgico y desensibilización al fármaco alérgico.<sup>(1)</sup>

En el caso de las sulfas, estos fármacos presentan reactividad cruzada<sup>(8, 9, 13)</sup> entre sí, con frecuencia. En profilaxis de neumonía por *P. Carinii* se ha utilizado como alternativa la Dapsona, pero con menor efectividad. Por otra parte, el uso de Cotrimoxazol también es la terapia más efectiva de la neumonía por *P. Carinii*.

La segunda alternativa es desensibilizar al paciente alérgico a sulfas con Cotrimoxazol.

Varios protocolos de desensibilización han sido descritos en la literatura<sup>(6,13,14)</sup> que requieren desde 5 horas hasta 26 días para completarse y con distintas concentraciones e intervalos de administración del medicamento. La elección de uno u otro dependerá, básicamente, de la urgencia con la cual se requiera la terapia, así, en el caso de reinstauración de una profilaxis, los plazos son mayores que en los casos en que se requiere un tratamiento urgente, como es el caso que nos ocupa en este artículo.

En Julio de 1998, tuvimos la oportunidad de efectuar el primer protocolo de desensibilización en un paciente VIH (+), alérgico a Sulfas, en el Servicio de Medicina de este hospital, quien presentó una neumopatía de predominio intersticial, con insuficiencia respiratoria. Este es el caso clínico que damos a conocer a continuación ya que nos parece que la desensibilización es una importante alternativa en estos casos, de uso habitual en prestigiosos centros, y reconocida en textos y manuales de uso habitual por el médico y el estudiante de pregrado.

#### **Caso Clínico**

Paciente de sexo masculino, de 24 años, que consulta en policlínico de Inmunología de este hospital en Septiembre de 1997, para estudio y tratamiento de infección VIH recientemente confirmada (Estudio efectuado a raíz de contacto homosexual sospechoso). En ese momento el paciente relataba congestión y prurito nasal de 2 años de evolución y algunos episodios diarreicos aislados, sin antecedentes de alergia a fármacos.

En su examen físico destacaba un paciente adelgazado (Peso 56, 4 kg., IMC 19), con lesiones de aspecto seborréico en cara y cuero cabelludo y lesiones compatibles con micosis interortejos.

En la evaluación de laboratorio inicial destacaba :

Hemograma -VHS: G. Rojos 5.450.000/mm<sup>3</sup>, Hb 15.6 g%, Leucocitos 6000/mm<sup>3</sup> (Seg 38, bacil 1, eos 2, basof 1, monoc10, linfoc 48), VHS 20mm/h.

Serología virus B concordante con infección antigua asintomática y serología virus C negativa.

Coprocultivo y coproparasitológico negativos.

RPR no reactivo,

Recuento linfocitos CD4: 100/mm<sup>3</sup> (citometría de flujo).

Rx de Tórax: sin alteraciones, Rx cavidades perinasales: leve velamiento marginal sugerente de engrosamiento mucoso en seno maxilar derecho.

Se indicó Loratadina 10mg 1cp. por día y se inició profilaxis con Cotrimoxazol Forte 1 cp al día en Noviembre de 1997. En Diciembre de ese año el paciente tuvo 1 episodio de Bronquitis aguda con Rx de Tórax normal, por lo que se indicó aumentar la dosis de Cotrimoxazol Forte a 1cp. cada 8 hrs. por 10 días, mejorando clínicamente. Los últimos días de este tratamiento el paciente se expuso a luz solar, iniciando un rash generalizado, pruriginoso y con leve descamación cutánea posterior, por lo que se dejó en profilaxis con Dapsona 100 mg 3 veces por semana, la que fue seguida por el paciente en forma irregular. En los siguientes 7 meses el paciente presentó episodios de herpes oral, diarreas y alborra, que recibieron tratamiento en su oportunidad.

En Julio de 1998, es internado en este hospital por cuadro de tos de 2 semanas de evolución, febril, con Rx de Tórax ambulatoria que mostraba foco de condensación basal derecho que venía siendo tratado con Eritromicina 500 mg cada 6 hrs, 6 días previo a su ingreso, sin respuesta clínica. Otros exámenes tomados ambulatoriamente destacaban: LDH 1195 U/Lt., con hemograma en rangos normales.

Se tomaron hemocultivos y estudio de esputo y se inició tratamiento con Acantex e.v., 2 grs. diarios, pese a lo cual el paciente continuó febril, con aparición de disnea progresiva y alteraciones gasométricas de insuficiencia respiratoria parcial, además de alteraciones del hemograma consistentes en una leucocitosis de 21. 600 / mm<sup>3</sup> (Seg 89, bacil 4, monoc 4, linfoc 3) y una VHS de 140 mm/h. Una nueva Rx de Tórax mostró una progresión del proceso y patrón de compromiso intersticial bibasal, además, se evidenció un aumento de las LDH a 2009 U/L. Por ello, se decidió efectuar una desensibilización aguda a Cotrimoxazol, para luego usarlo en dosis terapéuticas, ante la evidente posibilidad de una neumonía por *Pneumocistis carinii*. Los hemocultivos y el estudio de esputo no identificaron gérmenes.

El protocolo de desensibilización usado fue el siguiente (vía oral) :

Intervalo	Dosis(mg)Sulfametoxazol/ Trimetoprim
1h	40 / 8
2h	100 / 20
3h	160 / 32
4h	240 / 48
5h	320 / 64
6h	400 / 80
7h	800 / 160

En este procedimiento se usó jarabe infantil de Cotrimoxazol, lo que permitió ajustar las dosis con mayor facilidad.

Además, por la insuficiencia respiratoria que presentaba el paciente, comenzó este protocolo junto con el inicio de Prednisona (40 mg cada 12 hrs. ) y se le administró Clorprimetón 1 ampolla e.v. cada 8 hrs. el día del procedimiento. El paciente no presentó reacciones adversas y el resultado final de este protocolo fue exitoso, pudiendo usarse posteriormente dosis terapéuticas de Cotrimoxazol Forte vía oral, obteniéndose una rápida mejoría clínica y de laboratorio. El paciente se ha mantenido posteriormente en profi-

laxis secundaria con Cotrimoxazol Forte 1cp. al día, sin haber presentado otras reacciones adversas, atribuibles al fármaco, y además, comenzó terapia antiretroviral triasociada hace un año, con carga viral actual indetectable.

### Discusión

La desensibilización clásica se aplica solamente a patologías que corresponden a un mecanismo tipo I de la clasificación de Gell y Coombs, con respuestas de IgE específicas demostrables o presumidas, contra un determinado fármaco.

La desensibilización se desarrolla en períodos de horas o días y consiste en la administración de dosis progresivas de una droga hapténica cada 20 ó 30 minutos, hasta que se alcance la dosis terapéutica, con una buena tolerancia clínica. El procedimiento supone riesgos de reacciones alérgicas agudas, locales o sistémicas, poco frecuentes, por lo cual es evidente que se debe vigilar estrechamente al paciente sometido a esta terapia para suspenderla si se presenta una reacción adversa. Además, están descritas reacciones tardías durante la terapia post desensibilización, que incluyen urticaria, enfermedad del suero y anemia hemolítica, en especial en relación al uso de altas dosis del fármaco.

El mecanismo por el cual se induce tolerancia clínica durante la desensibilización a fármacos es complejo pero dependería fundamentalmente del desarrollo de desensibilización a nivel de mastocitos antígeno específicos. Este proceso está pobremente comprendido, pero puede relacionarse a una estimulación celular antigénica subumbral de bajo nivel por conjugados hapteno-carrier o bien, favorecer la formación de oligómeros con inhibidores monovalentes que dificulten el cross-linking de las IgE y la respuesta efectora de los mastocitos o ambos mecanismos. En todo caso, la desensibilización conduce a una sensibilidad cutánea reducida al fármaco en la mayor parte de los pacientes.

La desensibilización es un proceso activo, reversible, que depende de la presencia continua del fármaco por lo que, después de discontinuarlo, el estado de desensibilización se disipa y es posible que se requiera otra desensibilización para tratamientos subsecuentes. Ello depende además de la dosis del fármaco, ya que se ha observado que un incremento sustancial en las dosis de éste, pueden resultar en un rebrote de síntomas alérgicos.

En general, las tasas de éxito de estos tratamientos son elevadas y los efectos laterales son clínicamente aceptables.

Se han usado las vías oral y parenteral para efectuar estos tratamientos y ambas serían de efectividad similar en cuanto a inducir tolerancia clínica. La aproximación oral sería más segura aunque no siempre factible.

Tanto los anticuerpos IgG como IgE específicos se incrementan durante el tratamiento post desensibilización. La elevación de los títulos de IgG puede neutralizar epitopes del fármaco y servir para «bloquear» reacciones IgE dependientes.

El mayor problema con las reacciones IgE dependientes es el referido a la anafilaxia, cuando existen reacciones que han puesto en peligro la vida del paciente (Ej.: Dermatitis exfoliativa o con compromiso mucosal). En estos casos la reanudación de cualquier dosis del fármaco está fuertemente contraindicada.

Por otra parte, si existe una fuerte sospecha clínica de reacciones anticipatorias o la presencia de componentes emocionales evidentes, se pueden incluir placebos al inicio de estos protocolos.

En la literatura existe controversia sobre el uso de premedicación con antihistamínicos y/o corticoides en estos protocolos de desensibilización. Existen grupos que no la utilizan argumentando que estas terapias no siempre evitan la ocurrencia de episodios de anafilaxia y por otra parte, pueden enmascarar síntomas alérgicos precoces.

Algunos puntos interesantes a discutir en este paciente son los siguientes:

La probable base atópica de este paciente no fue estudiada con medición de IgE total o realización de prick test a inhalantes y alimentos, a su ingreso a control. Sin embargo, ésta podría postularse debido a su cuadro rinítico pruriginoso previo y a la buena respuesta sintomática con el uso de antihistamínicos puros. Los pacientes atópicos no tienen mayor frecuencia de reacciones adversas a fármacos, pero cuando éstas ocurren en estos sujetos, suelen ser de mayor gravedad que en los no atópicos.

- El rash que presentó el paciente, a pocos días de haber aumentado la dosis de Cotrimoxazol y que obligó al cambio de terapia profiláctica, corresponde a la descripción de la literatura de fenómenos mediados por IgE. Además, como en ese episodio hubo exposición solar, podemos postular la acción del Cotrimoxazol como fotoalergeno. En ese momento no disponíamos de pruebas de laboratorio que certificaran la mediación de un mecanismo IgE específico como responsable de esta reacción. Estas técnicas comienzan a efectuarse actualmente en nuestro país y estudian la liberación de mediadores de los mastocitos y otras células involucradas en el desarrollo de alergias en relación a determinados fármacos, o bien, la medición de IgE específicas a estos.

- La técnica de desensibilización utilizada es perfectible, midiendo con un test cutáneo previo al procedimiento de desensibilización, la reactividad cutánea al fármaco, incluyendo placebos que permitan evaluar con mayor seguridad reacciones de tipo emocional y certificando después del proceso una respuesta cutánea disminuida.

- Es muy importante que estos procedimientos, en especial aquellos efectuados en forma rápida, en el lapso de pocas horas, se efectúen con el paciente hospitalizado y con su consentimiento informado, firmado por el paciente.

- En este paciente podrían haberse utilizado otras alternativas terapéuticas ante la sospecha de neumonía por P. Carinii, pero se intentó la desensibilización tomando en cuenta que existía una fuerte presunción etiológica y por otra parte, porque la alternativa más efectiva en el tratamiento de este cuadro sigue siendo el uso de Cotrimoxazol.

## Referencias

1. Centers for Disease Control.  
*Guidelines for prophylaxis against Pneumocystis Carinii pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus.* MMWR 1992; 1(RR-4): 1-11
2. Carr A, Coger DA, Penny R.  
*Allergic manifestations of human immunodeficiency virus infection.* J Clin Immunol 1991; 11: 55-64
3. Kovaca J, Hiemenz J, Modor A, et al.  
*Pneumocystis carinii pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies.* Ann Intern Med 1984; 100: 663-71
4. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, et al.  
*Cutaneous disease and drug reaction in human immunodeficiency virus infection.* New Engl J Med 1993; 328: 1670-4
5. Gordin F, Simon G, Wolsy C et al.  
*Adverse reactions to Trimethoprim-Sulfamethoxazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome.* Ann Intern Med 1984;100: 495-9
6. Belchi-Hernández J, Espinosa-Parra FJ.  
*Management of adverse reactions to prophylactic Trimethoprim- Sulfamethoxazole in patients with human immunodeficiency virus infection.* Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 76: 355-8
7. Koopmans PP, Van der VEN ajam, Vree TB, et al.  
*Pathogenesis of hypersensitivity reactions to drugs in patients with human immunodeficiency virus infection: allergic or toxic?* AIDS 1995; 9: 217-22
8. LockeyR., Bukantz S.  
*Allergens and Allergen Immunotherapy. Second Edition, Revised and expanded. Marcel Dekker (Editor), 1999.*
9. Afani A.  
*Inmunopatogenia de la infección por VIH. Libro «SIDA» Ed. Mediterráneo, 2ª Edición págs 55-77, 1997.*
10. Rieder M, Vetrecht J, Shear N, Cannon M, Spielberg S.  
*Diagnosis of Sulfonamide Hypersensitivity reactions by in-vitro «rechallenge» with hidroxylamine metabolites.* Ann Intern Med 1989; 110: 286-9
11. Carr A, Gross A, Hoskins J, Penny R.  
*Acetylation phenotype and cutaneous hypersensitivity to trimethoprim sulphamethoxazole in HIV infected patients.* AIDS 1994; 8: 333-7
12. Carr A, Swanson Ch, Penny R, Cooper D.  
*Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim sulphamethoxazole in patients with Pneumocystis carinii pneumonia and AIDS.* J Infect Dis 1993; 167:180-85.
13. Marquardt D.  
*Immunology and Allergy Clinics of North America. Allergic Disease in AIDS. May 1997, Saunders.*
14. Stephen A Tillas.  
*Immunology and allergy clinics of North America. Drug Hypersensitivity. November 1998 Saunders.*