

The efficacy and safety of two schemes of desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-positive patients

Eficacia y seguridad de dos esquemas de desensibilización a trimetoprima con sulfametoxazol en pacientes positivos a VIH

María del Rocío Hernández-Morales,¹ Eleazar Mancilla-Hernández²

Abstract

Background: Trimethoprim with sulfamethoxazole (TMP-SMX) is the drug of choice for the prophylaxis of AIDS-associated comorbidities.

Objective: To compare the efficacy and safety of two schemes of desensitization to TMP-SMX in HIV-positive patients.

Methods: A study was conducted from March 2018 to October 2019; it included HIV-positive patients who presented an adverse skin reaction to TMP-SMX; fifteen of them received desensitization scheme 1, which lasted ten days, and five patients received scheme 2, which lasted six hours.

Results: The average age of the patients who received scheme 1 was of 27.4 ± 5.7 years, while the average age of patients who received scheme 2 was of 33.6 ± 8 years. At baseline, the demographic, clinical, and immunological variables did not show significant differences between both groups ($p > 0.05$). In both groups, an efficacy of 100% was obtained and, in terms of safety, only three patients in group 1 presented rash and pruritus, however, the procedure was not suspended; the previous tolerated dose was resumed and, subsequently, the desensitization procedure continued.

Conclusions: Both schemes of desensitization to TMP-SMX showed efficacy and safety in HIV-positive patients, who frequently present adverse reactions to these medications.

Key words: Adverse drug reaction; Trimethoprim-sulfamethoxazole; Desensitization; Infection by human immunodeficiency virus

Este artículo debe citarse como: Hernández-Morales MR, Mancilla-Hernández E. Eficacia y seguridad de dos esquemas de desensibilización a trimetoprima con sulfametoxazol en pacientes positivos a VIH. Rev Alerg Mex. 2020;67(3):237-244

ORCID

María del Rocío Hernández-Morales, 000-0002-5779-138X; Eleazar Mancilla-Hernández, 0000-0001-9870-8039

¹Secretaría de Salud, Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro, Puebla, México

²Centro de Investigación en el Área de la Salud A. C., Puebla, México

Correspondencia: María del Rocío Hernández-Morales.
mdr036@hotmail.com

Recibido: 2020-04-20
Aceptado: 2020-06-17
DOI: 10.29262/ram.v67i3.745



Resumen

Antecedentes: La trimetoprima con sulfametoxazol (TMP-SMX) es el fármaco de elección para la profilaxis de comorbilidades asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de dos esquemas de desensibilización a TMP-SMX en pacientes positivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos: Estudio de marzo de 2018 a octubre de 2019. Se incluyeron pacientes VIH-positivos con alguna reacción cutánea adversa debida a TMT-SMX; 15 recibieron el esquema 1 de desensibilización de 10 días de duración y cinco, el esquema 2 de seis horas de duración.

Resultados: El promedio de edad fue de 27.4 ± 5.7 y 33.6 ± 8 años en los pacientes que recibieron los esquemas 1 y 2, respectivamente. En estado basal, las variables demográficas, clínicas e inmunológicas no mostraron diferencias significativas entre los grupos ($p > 0.05$). Con ambos esquemas se obtuvo una eficacia de 100 %. Solo tres pacientes que recibieron el esquema 1 presentaron rash y prurito, pero no se suspendió el procedimiento; se regresó a la dosis previa tolerada y posteriormente se continuó la desensibilización.

Conclusiones: Los dos esquemas de desensibilización a TMP-SMX mostraron eficacia y seguridad en los pacientes VIH-positivos, en quienes son frecuentes las reacciones adversas a esos medicamentos.

Palabras clave: Reacciones adversas a medicamentos; Trimetoprima-sulfametoxazol; Desensibilización; Infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Abreviaturas y siglas

Ig, inmunoglobulina

sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TMP-SMX, trimetoprima con sulfametoxazol

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

Antecedentes

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus del género lentivirus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).¹ En 1982, los datos epidemiológicos definieron que el contagio se produce por vía sexual, sanguínea y materno-fetal. Un año después se aisló por primera vez el agente causal en el Instituto Pasteur de París. En 1984 se identificó la molécula CD4 como el receptor principal del VIH y como su diana celular.² En México, las cifras de personas afectadas por este padecimiento de acuerdo a CENSIDA desde 1983-2018 son de 198 227 casos, de los cuales 78 873 ya cuentan con diagnóstico de sida.³

La Organización Mundial de la Salud recomienda trimetoprima con sulfametoxazol (TMP-SMX) como fármaco de elección en áreas con alta prevalencia de VIH y sistemas de salud débiles para la profilaxis de comorbilidades asociadas al sida. Antes de la amplia utilización de la terapia anti-

retroviral altamente efectiva y la profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*, la neumonía por este ocurría en 70 a 80 % de los pacientes con sida, con una mortalidad de 20 a 40 % entre los individuos con mayor inmunosupresión. Actualmente, 90 % de los casos de infección por *Pneumocystis jirovecii* ocurre en pacientes VIH-positivos con un recuento de células CD4 < 200 μ L o 14 % o más.⁴

Las sulfamidas antimicrobianas producen, fundamentalmente, reacciones adversas de tipo cutáneo en 2 a 4 % de los individuos sanos tratados; sin embargo, aproximadamente de 50 a 60 % de los pacientes con sida presentan con mucha mayor frecuencia este tipo de reacciones. Las reacciones adversas producidas por las sulfamidas varían desde cuadros leves como urticaria, exantema fijo medicamentoso, eritema multiforme y exantemas maculares hasta reacciones graves, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. En

estos dos últimos casos está contraindicado cualquier intento de desensibilización. En la mayoría de los cuadros de reacciones adversas derivados de sulfamídicos no se ha descrito el mecanismo inmunológico implicado, salvo algunos casos en los cuales se ha demostrado mediación por IgE.⁵

La desensibilización se ha definido como el procedimiento por el cual a un paciente alérgico a un fármaco se le administran dosis crecientes de dicho fármaco con el propósito de inhibir temporalmente su capacidad de respuesta alérgica. Consiste básicamente en administrar el fármaco en cantidades inicialmente muy bajas y progresivamente crecientes, hasta alcanzar la dosis terapéutica en un tiempo que oscila entre unas horas y varios días.⁶ En la práctica clínica existen situaciones en las que el riesgo vital exige una actuación rápida y en estos casos se pone en marcha la denominada “administración cautelosa” del fármaco. Este término se refiere a los casos en los que se aplica desensibilización aun cuando no se haya podido confirmar una reacción mediada por IgE.

En general se considera que la desensibilización pierde su efectividad al suspender la administración del fármaco por un periodo superior a 48 horas. Es deseable que la medicación que administra esté bien etiquetada y que la adrenalina esté precargada y al alcance del enfermo.⁶ En 1990, a 30 pacientes masculinos con previo diagnóstico de VIH se les administró una solución que contenía 4 mg/mL de sulfametoxazol, dosificando 1 mL cada seis horas (cuatro dosis), para después duplicar la dosis inicial y administrar el medicamento cada seis horas, repitiendo cada 24 horas hasta alcanzar una dosis final de 1200 mg cuatro veces al día, con buenos resultados.⁷

En 1994 se reportó un estudio en el que se incluyeron 28 pacientes con diagnóstico previo de VIH, conteo de CD4 < 200 células/mm³ e historia de alergia a TMP-SMX, a quienes se aplicó el protocolo de desensibilización de 10 días, con un seguimiento de cuatro a seis semanas después del procedimiento; se obtuvo éxito en 23 pacientes, falla en cuatro y en uno no se terminó por causas personales.⁸ En 2014 se publicó un estudio de 72 pacientes VIH negativos a quienes en diferentes grupos se les aplicó esquemas de desensibilización de un día de seis o 14 pasos, otros recibieron esquemas de > 1 día de 10 pasos; en todos se obtuvieron buenos resultados sin efectos adversos que pusieran en riesgo la vida.⁹

El objetivo de la presente investigación fue comparar la eficacia y seguridad de dos esquemas de desensibilización a TMP-SMX en pacientes VIH-positivos atendidos en un Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención en SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual de la ciudad de Puebla, Puebla.

Métodos

De marzo de 2018 a octubre de 2019 se incluyeron pacientes con VIH-positivos que presentaron alguna reacción adversa a TMT-SMX, las cuales se registraron en una base de datos considerando la dosis del fármaco, la temporalidad desde la administración hasta la reacción, así como la variedad clínica del efecto adverso. Se incluyeron pacientes que ameritaron continuar con el TMP-SMX en un protocolo de desensibilización, previo el consentimiento informado que forma parte del procedimiento de autorización en la institución. En este grupo se reportó el esquema implementado y los resultados que se obtuvieron. Los pacientes hospitalizados recibieron un esquema de desensibilización rápido de seis horas y los que estaban en consulta externa, el esquema de desensibilización de 10 días; en total se incluyeron 20 pacientes, cinco con esquema desensibilización rápida y 15 con esquema de 10 días.

Los pacientes entraron a uno de dos esquemas de desensibilización oral de TMT-SMX:

- El esquema desensibilización de 10 días (esquema 1) se utilizó en pacientes ambulatorios, administrando la dosis diaria hasta alcanzar la dosis terapéutica. Este esquema se realizó con una concentración inicial de 0.4/2 mg/mL mediante una dilución 1:20 de la solución 40 mg/200/5 mL (8-40 mg/mL) (cuadro 1).
- El esquema de desensibilización rápida (esquema 2) consistió en un procedimiento de seis horas, administrando la dosis cada media hora, hasta alcanzar la dosis terapéutica. Este esquema se realizó mediante tres diluciones secuenciales (10 veces la dilución) de una solución de TMT-SMX disponible de 40 mg/200 mg/5 mL (8-40 mg/mL). Este esquema fue administrado a los pacientes que requirieron desensibilización rápida por estar en internamiento en el servicio de infectología por enfermedad activa (neuroinfección, neumonía, etcétera) sensible a TMT-SMX (cuadro 2).

Cuadro 1. Esquema de 10 días de desensibilización a TMP-SMX

Día	Dosis	Concentración o tableta	Cantidad
1	0.4/2	0.4/2 mg/mL	1 mL
2	0.8/4	0.4/2 mg/mL	2 mL
3	1.6/8	0.4/2 mg/mL	4 mL
4	3.2/16	0.4/2 mg/mL	8 mL
5	8/40	8/40 mg/mL	1 mL
6	16/80	8/40 mg/mL	2 mL
7	32/160	8/40 mg/mL	4 mL
8	32/160	8/40 mg/mL	8 mL
9	32/160	80/400/tableta	1 tableta
10	160/800	80/400/tableta	1 tableta

TMP-SMX = trimetoprima con sulfametoxazol.

El control de los pacientes se prolongó hasta terminar la desensibilización; los pacientes que entraron al esquema 2 fueron seguidos durante las primeras

24, 48 y 72 horas posteriores a la desensibilización y después a los siete, 14, 30 días y cada dos meses hasta completar seis meses posdesensibilización

Los pacientes que entraron al esquema 1 fueron vigilados durante todo el proceso y al finalizar la desensibilización fueron seguidos a los siete, 14 y 30 días y posteriormente cada dos meses hasta completar seis meses posdesensibilización.

Para el análisis estadístico se obtuvieron promedios y desviación estándar, para lo cual se empleó prueba U de Mann-Whitney, χ^2 y prueba exacta de Fisher.

Resultados

En total se incluyeron 20 pacientes. Previo al inicio de la desensibilización, los pacientes presentaron los síntomas en piel (figura 1); el grupo de desensibilización con esquema 1 presentó rash generalizado, angioedema, eritema-exantema, eritema morbiliforme y urticaria; el grupo de desensibilización rápida (esquema 2) solo presentó rash generalizado y exantema (figura 1).

En total, 15 pacientes entraron al esquema 1 (cuadro 1) y cinco al esquema 2 (cuadro 2). De los

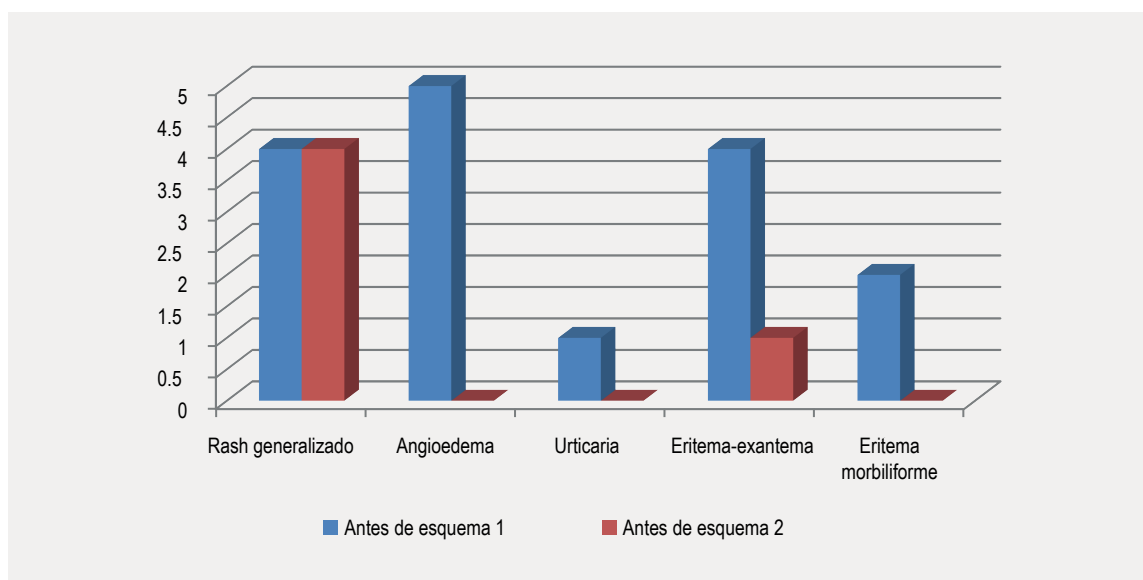


Figura 1. Reacciones cutáneas por trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Esquema 1 = desensibilización de 10 días de duración. Esquema 2 = desensibilización de seis horas de duración.

Cuadro 2. Esquema de desensibilización a TMP-SMX de seis horas

Jeringa	Concentración	Dosis	Dosis en mL
1	1:1000	0.2/1 µg	0.025
2	1:1000	0.6/3 µg	0.075
3	1:1000	1.8/9 µg	0.225 (0.25)
4	1:1000	6/30 µg	0.75
5	1:1000	18/90 µg	2.25
6	1:1000	60/300 µg	7.5
7	1:100	0.2/1 mg	2.5
8	1:100	0.6/3 mg	7.5
9	1:10	1.8/9 mg	2.5
10	1:1	6/30 mg	0.75
11	1:1	18/90 mg	2.25 (2.5)
12	1:1	60/300 mg	7.5

TMP-SMX = trimetoprima con sulfametoxazol.

20 pacientes solo uno fue del sexo femenino; el promedio de edad para el esquema 1 fue de 27.4 ± 5.7 años, con intervalo de 21 a 38 años y rango de 17 años; para el esquema 2 el promedio de edad fue de 33.6 ± 8 años, con intervalo de 24 a 46 años y rango de 22 años. En el cuadro 3 se muestran las variables demográficas, clínicas e inmunológicas

en estado basal y se comparan los grupos correspondientes a cada esquema.

Se compararon las características demográficas, inmunológicas y categoría clínica de ambos grupos previas a la desensibilización; se apreció que no había diferencias estadísticamente significativas, lo que los hacía comparables (cuadro 3).

El intervalo promedio de la reacción original a TMP-SMX fue de menos de seis horas. Todos los pacientes de ambos grupos toleraron la desensibilización (cuadro 4); tres presentaron reacción de hipersensibilidad leve, uno de ellos eritema y prurito en el día 2 del procedimiento, otro rash el día 5 y otro prurito el día 7. Estos tres pacientes recibieron el esquema 1 de tratamiento (10 días) y terminaron su desensibilización en los días 17, 15 y 13, respectivamente. A estos pacientes no se les suspendió el procedimiento, solo se repitió la dosis anterior a la sintomatología durante algunos días hasta que toleraron las dosis que provocaron los síntomas. En el paciente con reacción en el día 2 se repitieron 0.4 mg por siete días, en el paciente con reacción al quinto día se repitieron 3.2 mg por cinco días y en el paciente con reacción al séptimo día se repitieron 16 mg por tres días.

El seguimiento de los pacientes una vez terminada la desensibilización para el esquema 1 fue a

Cuadro 3. Comparación basal de los datos demográficos, inmunológicos y clínicos de pacientes VIH-positivos con reacción a TMP-SMX que recibieron esquemas de desensibilización disintos

Característica	Desensibilización 10 días	Desensibilización 6 horas	p
Edad (años)	27.4 ± 5.7	33.6 ± 8.3	0.18*
Sexo	15 hombres 0 mujeres	4 hombres 1 mujer	0.75**
Orientación sexual	Homosexual 13 Heterosexual 1 Bisexual 1	Homosexual 3 Heterosexual 1 Bisexual 1	0.47***
Categoría clínica	1, 2 individuos 2, 3 individuos 3, 10 individuos	1, 0 individuos 2, 2 individuos 3, 3 individuos	0.42**
CD4	< 200, 12 individuos > 200, 3 individuos	< 200, 3 individuos > 200, 2 individuos	0.37***
Carga viral	< 1000, 11 individuos > 1000, 4 individuos	< 1000, 4 individuos > 1000, 1 individuo	0.76***
Eosinófilos	> 7 %, 3 individuos < 7 %, 12 individuos	> 7 %, 2 individuos < 7 %, 3 individuos	0.37***

*U de Mann-Whitney. **Prueba exacta de Fisher. ***Chi cuadrada. TMP-SMX = trimetoprima con sulfametoxazol.

Cuadro 4. Reacciones adversas en esquemas de desensibilización en pacientes VIH-positivos						
Número de paciente	Síntomas	Reacción	Dosis a la que hizo reacción	Dosis de continuación	Término de esquema 1	Término de esquema 2
1	Ausente				10 días	
2	Ausente				10 días	
3	Ausente				10 días	
4	Prurito	Día 7	32/160 mg	16 mg/3 días	13 días	
5	Ausente				10 días	
6	Eritema-prurito	Día 2	0.8/4 mg	0.4 mg/7 días	17 días	
7	Ausente				10 días	
8	Ausente				10 días	
9	Ausente				10 días	
10	Ausente				10 días	
11	Ausente				10 días	
12	Rash	Día 5	8/40 mg	3.2 mg/5 días	15 días	
13	Ausente				10 días	
14	Ausente				10 días	
15	Ausente				10 días	
16	Ausente					6 horas
17	Ausente					6 horas
18	Ausente					6 horas
19	Ausente					6 horas
20	Ausente					6 horas

los siete, 14 y 30 días y luego cada dos meses hasta completar seis meses posdesensibilización.

Los pacientes del esquema 2 se siguieron durante las 24, 48 y 72 horas posteriores a la desensibilización; luego a los días 7, 14 y 30, respectivamente, y después cada dos meses hasta completar seis meses posdesensibilización.

Discusión

El TMP-SMX es un antibiótico esencial en los pacientes con infección por VIH para la prevención de gérmenes oportunistas. Aproximadamente 40 a 60 % de los pacientes desarrolla rash, lo cual lleva a discontinuar la medicación; el mecanismo preciso de esta reacción es desconocido. El rash y el angioedema fueron las reacciones adversas al TMP-SMX

más frecuentemente encontradas en nuestro estudio, lo cual también es referido por Hoosen *et al.*¹⁰

En esta investigación se incluyeron pacientes con VIH-positivos que presentaron reacción adversa en piel a TMP-SMX, a quienes se aplicó uno de dos procedimientos de desensibilización: el esquema 1 de 10 días para pacientes de consulta externa y el esquema 2 de seis horas para pacientes hospitalizados, en los que había mayor urgencia de continuar el tratamiento antimicrobiano. Ambos grupos fueron comparables en sus características demográficas, sin diferencias significativas en sus niveles de CD4, carga viral y estadio clínico ($p > 0.05$ en prueba de proporciones para variables categóricas). Nuestros resultados mostraron eficacia de 100 % con ambos esquemas. En cuanto a seguridad, en el esquema 1 solo tres pacientes tuvieron eritema que no ameritó

la suspensión de la desensibilización, solo regresar a la dosis previa en la que no hubo reacción; en el esquema 2 no hubo efectos adversos. Nuestros resultados satisfactorios con el esquema 1 coinciden con los de Absar *et al.*, quienes incluyeron 28 pacientes con VIH en un procedimiento de 10 días de duración con el que alcanzaron 85 % de eficacia.⁸ Yoshizawa *et al.* tuvieron 88 % de eficacia en 17 pacientes con el mismo procedimiento de desensibilización.¹¹ Demoly *et al.* obtuvieron 95 % de eficacia con un esquema de seis horas en un número de pacientes mayor que el nuestro.¹²

La ausencia de una prueba diagnóstica para hipersensibilidad al TMP-SMX en pacientes VIH-positivos hace crítico el análisis de desensibilización.¹³

En la reacción típica inducida por TMP-SMX en pacientes VIH-positivos, caracterizada por erupción maculopapular, se desconoce el mecanismo responsable y por lo general no se debe a anticuerpos de IgE o IgG específicos para el fármaco.¹⁴ La palabra desensibilización no necesariamente implica cambios inmunológicos, sino que expresa un procedimiento con administración incrementada de TMP-SMX, el cual ha sido descrito como seguro y efectivo.¹⁵

Conclusiones

En los pacientes VIH-positivos, las reacciones adversas a TMP-SMX son frecuentes; los dos procedimientos de desensibilización utilizados en este trabajo mostraron eficacia y seguridad.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud [internet]. Suiza: VIH-SIDA; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Carrillo-Maravilla E, Villegas-Jiménez A. El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del sida. *Rev Invest Clin.* 2004;56(2):130-133. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000200003#:~:text=No%20cabe%20duda%20que%20fue,Sinoussi%2C%20tambi%C3%A9n%20investigaban%20con%20retrovirus.
3. Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización al 15 de noviembre de 2016. Secretaría de Salud/Dirección General de Epidemiología/Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA; 2016. Disponible en: http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/epidemiologia/RN_DIA_MUNDIAL_2016a.pdf
4. Zuluaga J. Protocolo de estudio y manejo de infección por *Pneumocystis jirovecii*. *Infectio.* 2012;16(3):129-131. DOI: 10.1016/S0123-9392(12)70040-1
5. Warrington R. Drug allergy: causes and desensitization. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(10):1513-1524. DOI: 10.4161/hv.21889
6. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):425-443. DOI: 10.1016/j.iac.2004.03.008
7. Torgovnick J, Arsura E. Desensitization to sulfonamides in patients with HIV infection. *Am J Med.* 1990;88(5):548-549. DOI: 10.1016/0002-9343(90)90443-h
8. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;98(6):1001-1005. DOI: 10.1016/s0091-6749(94)70048-6
9. Pyle R, Butterfield J, Yolcheck G, Podjasek JC, Rank MA, Li JTC. Successful outpatient graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients without HIV and with a history of sulfonamide adverse drug reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):52-58. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.11.002
10. Hoosen K, Mosam A, Dlova N, Grayson W. An update on adverse cutaneous drug reactions in HIV/AIDS. *Dermatopathology (Basel).* 2019;6(2):111-125. DOI: 10.1159/000496389
11. Yoshizawa S, Yasuaka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(3):241-244. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62474-X

12. Demoly P, Messaad D, Sahla H, Fabre J, Faucherre VF, André P. Six-hour trimethoprim-sulfamethoxazole–graded challenge in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(6):1033-1036. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(98\)70343-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(98)70343-4/fulltext)
13. Carr A, Penny R, Cooper DA. Efficacy and safety of rechallenge with low-dose trimethoprim sulfamethoxazole in previously hypersensitive HIV-infected patients. *AIDS*. 1993;7(1):65-71. DOI: 10.1097/00002030-199301000-00010
14. Cribb A, Lee B, Trepanier L. Adverse reactions to sulphonamide and sulphonamide-trimethoprim antimicrobials: clinical syndromes and pathogenesis. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1996;15(1):9-50.
15. Belchi-Hernández J, Espinosa-Parra F. Management of adverse reactions to prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76(4):355-358. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60037-3