

CASOS CLÍNICOS

Posible reacción de hipersensibilidad cruzada entre dapsona y cotrimoxazol en paciente VIH+

Hypersensitivity cross-reaction with dapsone and cotrimoxazole in a patient infected by the human immunodeficiency virus

Introducción

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es criterio de SIDA y en España es la segunda enfermedad más frecuente indicativa de este síndrome (23%), por detrás de la tuberculosis (29%)¹. La mortalidad se sitúa entre el 5-40% en pacientes inmunocomprometidos que reciben tratamiento. El antibiótico de elección es la combinación sulfametoxazol y trimetoprima (cotrimoxazol). Como tratamiento alternativo, existen diferentes opciones que pueden contemplarse, en función de la situación clínica del paciente: dapsona/trimetoprim; clindamicina / primaquina; pentamidina o atovaquona².

Descripción del caso

Mujer de 40 años HIV+, diagnosticada hace 4 años durante un embarazo (único momento en el que recibió tratamiento antirretroviral), que acude al hospital por presentar insuficiencia respiratoria de dos semanas de evolución. En la exploración inicial se observó tos seca, crepitantes en ambas bases y febrícula. La paciente no presentó otros antecedentes de interés, enfermedades respiratorias en familiares cercanos, ni viajes recientes. No se evidenciaron adenomegalias, insuficiencia cardíaca o tromboembolismo venoso profundo. En el último control, 6 meses previos al ingreso, presentó $495 \times 10^6/\text{L}$ CD4 (33%) y una carga viral de 51.000 copias. Al ingreso, estas cifras fueron de $129 \times 10^6/\text{L}$ CD4 (16%) y 330.000 copias.

La evolución inicial fue tórpida, con dificultad respiratoria progresiva. La radiografía de tórax mostró una ima-

gen con un patrón reticular-intersticial, y la gammagrafía pulmonar descartó un tromboembolismo pulmonar. Se recogieron muestras de esputo y se realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL). Se inició cotrimoxazol + levofloxacino por vía intravenosa, pero ante el hallazgo posterior de *P. jirovecii* en el BAL, se retiró la quinolona. A las 24 h del inicio del tratamiento antibiótico la paciente mejoró notablemente, disminuyó la demanda de O_2 y en el sexto día se pasó el tratamiento a vía oral. A los 11 días, apareció una erupción cutánea eritematosa en espalda y cuello, no pruriginosa, junto con fiebre de 39° C. Ante el cuadro sugestivo de reacción alérgica se suspendió la administración de cotrimoxazol y se pasó a pentamidina IV. Sin embargo, ante la buena evolución de la neumonía y la desaparición del *rash* y la fiebre a las 48 h, se valoró la posibilidad de administrar trimetoprim y dapsona oral, como alternativa a cotrimoxazol, con el objetivo de plantear la continuación del tratamiento de forma ambulatoria. Sin embargo, a las 24 h de la administración de dapsona, la paciente volvió a presentar el *rash* morbiliforme y fiebre, por lo que se retiró el tratamiento oral y finalizó el tratamiento con pentamidina IV hasta completar 21 días.

Comentario

El riesgo de reacción alérgica a antibióticos sulfamidas (ATB-SULF) es aproximadamente del 3-5%, con predominio del sexo femenino. En pacientes HIV+ la incidencia descrita es muy superior, hasta del 60%, probablemente por una mayor exposición a sus metabolitos. La clínica presentada por la paciente corresponde a un tipo de reacción que suele presentarse durante la primera o segunda semana de tratamiento, a veces con presencia de leucocitosis o eosinofilia (en nuestro caso, no disponemos de datos analíticos) y con severidad muy variable. Con la reexposición, el cuadro clínico puede reinstaurarse al cabo de 1 ó 2 días de la administración de la sulfamida.

Por otro lado, dapsona es el único representante de las sulfonas, una estructura química que, aunque comparte el anillo arilamina, no posee el enlace sulfonamida y, consecuentemente, no se considera un ATB-SULF. La patogénesis de las reacciones alérgicas a dapsona es similar a la de los ATB-SULF, aunque es muy complejo establecer un diagnóstico de reacción cruzada de hipersensibilidad entre ambos fármacos. Un estudio de cohortes de

pacientes HIV+ observó un riesgo del 20% de reacción cruzada entre cotrimoxazol y dapsona³.

Dapsona + trimetoprim por vía oral es una alternativa, con una eficacia terapéutica similar, a la combinación cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*⁴. A pesar de la reacción adversa que se observó durante el tratamiento con el ATB-SULF en el caso descrito, se consideró segura la introducción de dapsona por diferentes motivos. En primer lugar, en una cohorte de más de 8 millones de pacientes se observó que el riesgo de reacciones alérgicas a fármacos con estructura similar a ATB-SULF era más dependiente de la susceptibilidad del paciente a reacciones de hipersensibilidad que del antecedente de reacción alérgica a ATB-SULF⁵. Además, en pacientes que han experimentado una reacción alérgica de tipo leve o moderado a ATB-SULF y que no refieren ningún antecedente de reacción de hipersensibilidad a otros fármacos, se considera segura la administración de fármacos con estructura química similar a ATB-SULF⁶. Finalmente, no está bien definido el riesgo de reacción alérgica y otras reacciones adversas cruzadas entre ATB-SULF y dapsona⁷.

En el caso clínico descrito, la paciente experimentó una reacción cutánea eritematosa y fiebre, sin afectación orgánica. La clínica desapareció 48 h después de retirar el tratamiento con cotrimoxazol y se estableció que dicha reacción no revestía gravedad. Consecuentemente, se consideró segura la administración de dapsona.

A pesar de ello, la exposición a la sulfona se relacionó con una reactivación de la reacción previa a ATB-SULF. Por la similitud en el cuadro clínico en ambos casos (eritema morbiliforme y fiebre) se orientó el caso como una reacción de hipersensibilidad cruzada entre un ATB-SULF y dapsona. Con la retirada de dapsona se resolvió la reacción adversa y no se observó de nuevo durante el tratamiento con pentamidina.

Este caso pone de manifiesto que, aunque el uso de dapsona puede considerarse seguro en situaciones de reacción adversa leve o moderada a ATB-SULF, no puede descartarse la posibilidad de reaparición del cuadro clínico con la exposición a sulfona. Por lo tanto, debe tomarse en consideración este riesgo, ya que, aunque poco probable, la reacción de hipersensibilidad a dapsona puede asociarse a cuadros clínicos más graves^{8,9}.

Finalmente, cabe no descartar la posibilidad de la implicación de trimetoprim como agente responsable de la aparición de la reacción adversa en este caso, ya que la paciente estuvo expuesta a este antibiótico en las 2 ocasiones en las que se observó la aparición de fiebre y eritema. Se han descrito reacciones dermatológicas similares a las descritas en este caso (eritema morbiliforme) y algunas situaciones en las que se ha relacionado la administración de trimetoprim con la aparición de necrólisis epidérmica tóxica¹⁰, aunque,

dada la necesidad de administrar la diaminopirimidina juntamente a otros antibióticos, resulta muy complejo establecer la relación entre su administración y la aparición de toxicidad. A pesar de ello, aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna para evaluar la causalidad de la reacción de hipersensibilidad en este caso clínico, la necesidad de mantener trimetoprim, clasifica como "posible" la reacción cruzada de hipersensibilidad entre sulfamida y dapsona¹¹.

Bibliografía

1. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/Centro Nacional de Epidemiología. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid; 2011.
2. Walzer P. *Pneumocystis carinii*. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 5th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002, pp. 3361-78.
3. Holtzer CD, Flaherty JF Jr, Coleman RL. Cross-reactivity in HIV-infected patients switched from trimethoprim-sulfamethoxazole to dapsona. *Pharmacotherapy* 1998;18(4):831-5.
4. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. [Internet]. 2009 [cited 2012 Jul 9]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5804.pdf>
5. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, Margolis DJ, Lautenbach E, Hennessy S, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003;349(17):1628-35.
6. Montanaro A. Sulfonamide allergy in non HIV-infected patients. [Internet]. 2011 [cited 2012 Jul 9]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/sulfonamide-allergy-in-non-hiv-infected-patients?source=search_result&search=sulfonamide+allergy&selectedTitle=1~150
7. Dibern DA Jr, Montanaro A. Allergies to sulfonamide antibiotics and sulfur-containing drugs. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2008;100(2):91-100; quiz 100-3, 111.
8. Agrawal S, Agarwalla A. Dapsone hypersensitivity syndrome: a clinico-epidemiological review. *J. Dermatol* 2005;32(11):883-9.
9. Sener O, Doganci L, Safali M, Besirbellioglu B, Bulucu F, Pahsa A. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(4):268-70.
10. Nwokolo C, Byrne L, Misch KJ. Toxic epidermal necrolysis occurring during treatment with trimethoprim alone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6627):970.
11. Armijo J, González Ruiz M. Estudios de seguridad de medicamentos: métodos para detectar las reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. [Internet]. [cited 2013 Apr 19]. Available from: <http://web.udl.es/Biomath/Bioestadistica/Dossiers/Articles/1/Ensayo%20cl%C3%ADnico%20Reacciones%20adversas.pdf>

I. Jiménez-Lozano, M.^a Alcalde, D. Campany Herrero y J. Monterde

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dcampany@vhebron.net (David Campany Herrero).

Recibido el 21 de enero de 2013; aceptado el 17 de mayo de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.4.592