

# Síndrome de hipersensibilidad por uso de Trimetoprim/sulfametoxazol. Reporte de un caso.

Trimethoprim/sulfamethoxazole hypersensitivity syndrome. A Case Report.

TICSE AGUIRRE Ray<sup>1</sup>, HUAYANAY FALCONI Leandro<sup>2</sup>, MALAGA RODRIGUEZ Germán<sup>2</sup>, FERRUFINO LLACH Juan Carlos<sup>3</sup>, RAMOS AGUILAR Cesar<sup>4</sup>.

## SUMMARY

27 year old male, admitted to the emergency room with a 3 week history of pruriginous skin rash that began on trunk and then appeared on arms and legs. A week latter patient developed dyspnea and non productive cough. One weak prior to admission patient had desquamative skin lesions, dyspnea at rest and edema on both legs. He had a past medical history of Non-Hodgkin's B cell lymphoma and *Pneumocystis jiroveci*, pneumonitis treated with Trimethoprim/sulfamethoxazole 2 month prior to admission. Laboratory test showed leukocytosis with eosinophilia, cholestatic liver injury and hypoxemia. On chest X-ray the patient had an interstitial pneumonitis. Skin biopsy was positive for drug allergy. Skin lesions, hematological and systemic compromise defined the diagnosis of Trimethoprim/sulfamethoxazole hypersensitivity syndrome. Drug was discontinued and corticosteroid treatment started. Case is discussed and literature was reviewed. (*Rev Med Hered 2006;17:109-114*).

**KEY WORDS:** Drug hypersensitivity, sulfonamides, trimethoprim.

## RESUMEN

Paciente varón de 27 años que fue admitido por el servicio de emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia con un tiempo de enfermedad de tres semanas, que inició con rash dérmico pruriginoso en tronco, luego en extremidades. Luego de una semana presentó disnea y tos no productiva. Una semana antes del ingreso presentó descamación de piel, disnea al reposo, y edema en miembros inferiores. Como antecedente dos meses antes se le diagnosticó Linfoma no Hodgkin Células B y neumonitis por *Pneumocystis jiroveci* por lo que recibió trimetoprim/sulfametoxazol. Los exámenes de laboratorio mostraron leucocitosis con eosinofilia, compromiso hepático con patrón colestásico e hipoxemia. La radiografía de tórax mostró neumonitis intersticial. La biopsia de piel mostró reacción alérgica a medicamentos. La erupción cutánea, el compromiso hematológico y sistémico definieron el diagnóstico de síndrome de hipersensibilidad a trimetoprim/sulfametoxazol. Se suspendió éste fármaco e inició tratamiento con corticoides. Se discute el caso y se revisa la literatura. (*Rev Med Hered 2006;17:109-114*).

**PALABRAS CLAVE:** Hipersensibilidad a medicamentos, sulfonamidas, trimetoprim.

<sup>1</sup> Médico Residente de Medicina Interna del Hospital Nacional Cayetano Heredia Universidad Peruana Cayetano Heredia.

<sup>2</sup> Médico Asistente del Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

<sup>3</sup> Médico Asistente del Departamento de Patología, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

<sup>4</sup> Médico Residente del Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## INTRODUCCION

Los anticovulsivantes y las sulfonamidas son de amplio uso en la comunidad médica y desde su introducción en el mercado en 1930 han sido asociadas a un síndrome de reacción sistémica indeseada, inicialmente denominada “fiebre medicamentosa” ahora denominada síndrome de hipersensibilidad. Este síndrome es una forma severa de reacción alérgica a medicamentos que requiere sospecha clínica precoz, diagnóstico temprano y tratamiento agresivo. Presentamos el caso de un paciente que presentó este síndrome asociado al uso de Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX).

### Caso clínico

Paciente varón de 27 años, que ingresó al servicio de emergencia de nuestro hospital por cuadro de tres semanas de evolución. Este se inició con una erupción dérmica pruriginosa en tronco que luego se extendió a extremidades. Dos semanas antes del ingreso se agregó fiebre a predominio vespertino, de presentación diaria, disnea a esfuerzos habituales y tos no productiva. Una semana antes del ingreso las lesiones dérmicas se incrementaron en tamaño y número, presentando además descamación en su superficie. Cuatro días antes del ingreso se agregaron edemas en miembros inferiores, malestar general y la disnea progresó a disnea en reposo.

Como antecedente presentaba Linfoma no Hodgkin Células B, estadio B-IV-S diagnosticado 2 meses antes. Durante esa hospitalización recibió TMP/SMX por cuadro de neumonitis por *Pneumocystis jiroveci*, presentando al final del tratamiento una erupción de leve intensidad, lo que no fue adecuadamente interpretado, que remitió una vez suspendido el uso de TMP/SMX. Un mes antes había recibido su primera sesión de quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina, doxorrobicina y dexametasona sin presentar complicaciones.

En el examen físico el paciente se encontraba febril (T:38.5°C), la piel caliente, seca, engrosada, había un eritema leve en manos, cara y miembros inferiores con descamación fina generalizada, que se tornaba laminar en el cuero cabelludo, descamación gruesa en pabellón auricular, disminución de la apertura bucal, lengua depapilada y seca (Figura N°1). Además, presentaba edemas periorbital, facial y en miembros inferiores hasta la región pretibial inferior y adenomegalias, móviles, no dolorosas inguinales, submaxilares y uno supraclavicular izquierdo de 3x4cm.

Los exámenes de laboratorio mostraron: hematocrito:37%; leucocitosis con eosinofilia (13%); Proteínas totales:3,9g/dl; Albúmina:2,3g/dl; Bilirrubinas totales:3,9mg/dl; Bilirrubina directa:3mg/dl; TGO:147U/L; TGP:150U/L; GGT:324U/L; INR:1,5; Fosfatasa



**Figura N°1. PIEL: seca, engrosada, con eritema leve en manos, cara y miembros inferiores. La descamación comprometía más del 90%, se tornaba laminar en cuero cabelludo y gruesa en pabellón auricular.**

alcalina:1468U/L. Además presentó hipoxemia con pO<sub>2</sub> en 66mmHg; saturación de oxígeno en 92%.

En la radiografía de tórax se evidenció patrón intersticial parahiliar bilateral.

El compromiso dérmico se catalogó como eritrodermia exfoliativa y se realizó biopsia de piel. A pequeño aumento se observó una leve acantosis y pseudopapilomatosis con leve infiltrado inflamatorio superficial perivascular, además de hiperqueratosis leve. A un aumento intermedio (Figura N°2) se observó paraqueratosis y numerosos cuerpos apoptóticos. A gran aumento (Figura N°3) los cuerpos apoptóticos se ven como cuerpos eosinofílicos con restos de núcleo. La epidermis se encontró edematizada. Estos hallazgos de la biopsia de piel corresponden a una reacción adversa a medicamentos.

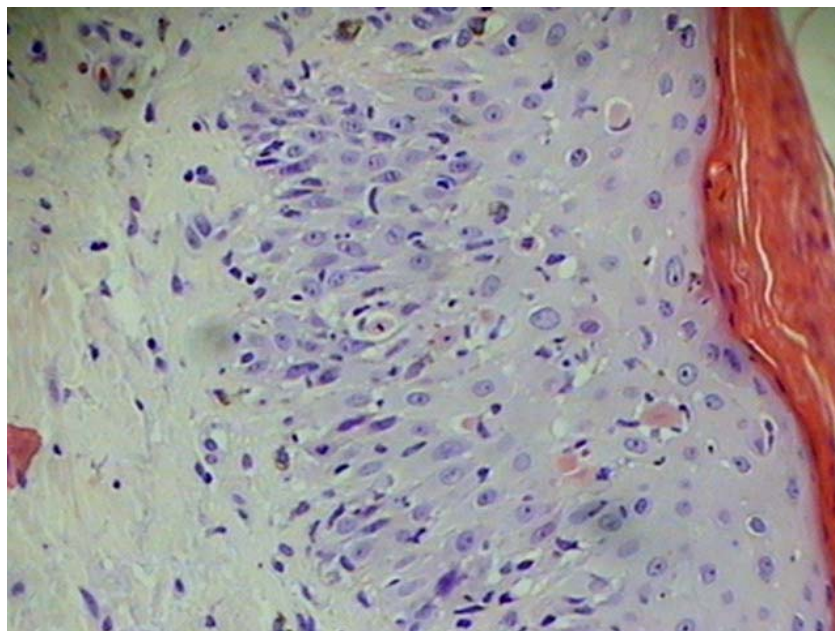
Por la sospecha de recidiva de neumonitis por *Pneumocystis jiroveci*, el paciente recibió TMP/SMX 160/800mg dos veces al día y se suspendió después de dos días de tratamiento por evolución desfavorable. La piel presentó una severa descamación de tipo gruesa. Su compromiso se extendió más del 90% de la superficie corporal. El compromiso de la piel producía limitación del movimiento de extensión de las extremidades. Luego de la suspensión del tratamiento con TMP/SMX, se indicó hidratación enérgica y corticoides presentando mejoría de las lesiones de piel y remisión del compromiso hepático colestásico

(TGO:50; TGP: 55; Fosfatasa alcalina:280UL), disminuyó el patrón intersticial en la radiografía de tórax y la hipoxemia remitió (pO<sub>2</sub> en 95mmHg).

## DISCUSIÓN

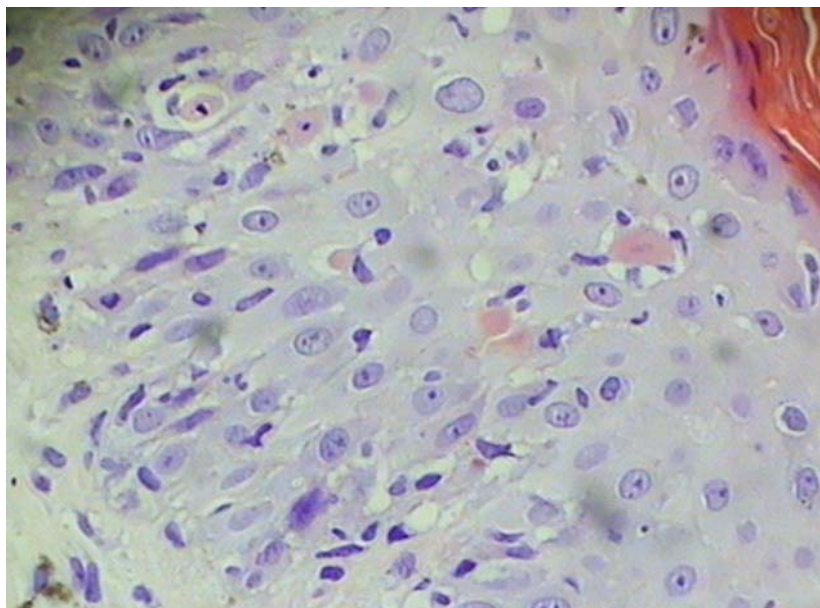
El síndrome de hipersensibilidad es un tipo severo de reacción a drogas que se caracteriza por presentar una triada conformada por fiebre, erupción cutánea y compromiso de órganos internos (1,2). Inicialmente se le atribuyó al uso de sulfonamidas y fenitoína, posteriormente a otros fármacos (2,3). Desde su descripción inicial en 1930, ha tenido diferentes denominaciones como: “fiebre medicamentosa”, “síndrome mononucleoide”, “pseudolinfoma inducido por drogas”, “síndrome pseudo-Sézary” y “síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes”(4,5). Existen varios tipos de drogas que causan este síndrome como es el caso de minociclina, metronidazol, alopurinol, azatioprina y los antiretrovirales nevirapina y abacavir (6). En 1996, Boquet y col, intentan unificar la nomenclatura con el acrónimo “DRESS” (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syntoms). Este último es el término más apropiado para este síndrome porque abarca a otros fármacos además de los anticonvulsivantes y las sulfonamidas (5,7,8).

Su incidencia se estima entre 1/1000-10000 exposiciones. Se presenta con mayor severidad y frecuencia en pacientes mujeres, raza negra y en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia



**Figura N°2. A un aumento intermedio se observa paraquetosis y numerosos cuerpos apoptóticos.**





**Figura N°3. A gran aumento se observan los cuerpos apoptóticos y se ven como cuerpos eosinofílicos con resto de núcleo.**

humana (VIH) (6). Su etiología se encuentra en estudio, se debe a la suma de varios factores, entre los que se incluyen de tipo idiosincrático, genético, reacción autoinmune y deficiencias o alteraciones enzimáticas (2). Los fármacos en el organismo se transforman en productos intermedios por acción del citocromo P450 y actúan como metabolitos oxidativos tóxicos. En el caso de las sulfonamidas corresponden a la hidroxilamina y la nitrosamina (Tabla N°1). La no eliminación de estos metabolitos puede desencadenar el síndrome de hipersensibilidad (9,10).

**Tabla N°1. Criterios diagnósticos de síndrome de hipersensibilidad propuestos por Bocquet y Col.**

- 
- 1) Presencia de erupción cutánea.
  - 2) Anormalidades hematológicas.
    - i) Eosinofilia  $> 1,5 \times 10^9/L$
    - ii) Presencia de linfocitos atípica.
  - 3) Compromiso sistémico:
    - i) Adenopatías  $> 2$  cm de diámetro o hepatitis (transaminasas  $> 2N$ ).
    - ii) Nefritis intersticial.
    - iii) Neumonitis intersticial.
    - iv) Carditis.
- 

Deben estar presentes los tres criterios ( se resaltan los criterios diagnósticos hallados en nuestro paciente).

Entre los factores adquiridos consideramos, interacción con otros fármacos, desnutrición e infecciones virales. Sobre esto último se sabe que las infecciones virales comprometen el sistema inmunológico y alteran los mecanismos de detoxificación de drogas. Se asocia con infecciones por herpes virus tipo 6 y 7, citomegalovirus, Epstein-Barr y el VIH. (11). Además se tiene evidencia que la fenitoína y la carbamazepina simulan una infección viral al incrementar el número de CD4 y CD8 (12,13). La incidencia de reacciones adversas a TMP/SMX en pacientes con SIDA es cerca del 40%, cifra considerablemente mayor que en la población no infectada, lo que se refuerza el rol de las infecciones virales en su etiología (14,15).

La presentación clínica del síndrome de hipersensibilidad se da entre una a ocho semanas después de iniciada la exposición a la droga, en cerca del 90% se inicia con rash dérmico y fiebre. La severidad de las erupciones cutáneas, no guardan relación con el compromiso en órganos internos (8,16). La reacción cutánea por TMP/SMX puede ser desde una erupción morbiliforme, un exantema eritrodérmico y en casos más severos hasta un síndrome Stevens-Johnson o una Necrosis Epidérmica Tóxica (16). También puede presentarse eritrodermia exfoliativa, como fue el caso de nuestro paciente (8). La eritrodermia exfoliativa también tiene compromiso sistémico pero a diferencia del síndrome de hipersensibilidad es menos agresivo y no da compromiso pulmonar (17). Es importante diferenciar adecuadamente ambos síndromes debido a que tienen distinto tratamiento y pronóstico.

El daño en órganos internos se produce entre una o dos semanas después de iniciada la reacción cutánea y puede ser asintomático. Nuestro paciente presentó compromiso hepático con un patrón de tipo colestásico, y según la revisión de la literatura el hígado es el órgano interno que se afecta con más frecuencia (4,7). El uso conjunto o por separado de trimetoprim y sulfametoxazol puede causar toxicidad hepática, presentándose como daño hepatocelular (40%), mixto (40%) y colestásico (20%). Se puede presentar insuficiencia hepática aguda, siendo ésta la causa más frecuente de muerte (4,18).

El riñón es el segundo órgano afectado en orden de frecuencia, se puede presentar nefritis por injuria de tipo intersticial o por vasculitis. Es menos frecuente la presencia de miocarditis, neumonitis intersticial, síndrome de distrés respiratorio del adulto, miositis, rabdomiolisis, pancreatitis, epididimitis y conjuntivitis. Además se puede encontrar hipotiroidismo hasta tres meses después de iniciada la reacción inicial, que si bien tiende a ser transitorio puede durar entre 12 y 18 meses (8,19).

Es frecuente el compromiso hematológico y se caracteriza por la presencia de leucocitosis con eosinofilia y linfocitosis atípica. También se presenta agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia e hipogammaglobulinemia (4,19). El uso de TMP/SMX puede producir una disminución en la producción de las series eritroide, granulocítica y monocítica. Esto es un efecto dependiente de la dosis y se presenta especialmente en pacientes con déficit de vitamina B<sup>12</sup> o ácido fólico (20).

Aunque no existe consenso se consideran criterios de diagnóstico, la presencia de: rash cutáneo, anormalidades hematológicas (eosinofilia o presencia de linfocitos atípicos) y compromiso sistémico (adenopatías, hepatitis, nefritis intersticial, neumonitis intersticial o carditis) (Tabla N°1). La presencia de tres criterios o más determinan el diagnóstico (5,8). Nuestro paciente presentó eritroderma exfoliativa, eosinofilia, hepatitis con patrón colestásico y neumonitis intersticial. Según nuestra revisión de la literatura la presencia de neumonitis es inusual en este síndrome.

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de Stevens Jonson, la necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis eritematosa generalizada aguda. Asimismo, infecciones virales por VIH, virus de Epstein Barr, virus influenza, virus hepatitis B y C, citomegalovirus entre otros. También se considera enfermedades del tejido conectivo, linfomas o pseudolinfomas y síndrome hipereosinofílico (8).

El tratamiento debe empezar por la inmediata suspensión de la droga. Los corticoides son drogas de primera línea. En casos severos se puede usar prednisona 1-2mg/kg/día e incluso pulsos de metilprednisolona a dosis de 1gr/día por tres días. La recuperación puede demorar semanas e incluso presentar recaídas (21,22).

El curso de este síndrome tiende a mejorar con la suspensión del fármaco responsable. Sin embargo no siempre sigue un curso benigno y presenta una mortalidad de aproximadamente 10%, siendo sus principales causas la insuficiencia hepática seguida de insuficiencia renal. Se debe evitar la reexposición a fármacos con la misma composición química porque pueden presentar reacción cruzada. En el caso de las sulfonamidas se debe tener cuidado con drogas que tengan un grupo amino aromático como es el caso de dapsona y procainamida (2,3,7). Otros fármacos como la furosemida e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, tienen un núcleo sulfamídico, sin embargo no hay evidencia de reacción cruzada de hipersensibilidad con estos fármacos (21).

Es necesario conocer el síndrome de hipersensibilidad debido a que se presentan con el uso de fármacos de gran demanda en la práctica clínica. Además su diagnóstico y tratamiento temprano determinan el pronóstico de los pacientes y esto ocurre cuando se sospecha su presencia.

#### **Correspondencia:**

Ray Willy Ticse Aguirre  
Servicio de Medicina. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Av Honorio Delgado s/n Urb. Ingeniería San Martín de Porres. Lima Perú  
Correo electrónico: rayticse@yahoo.com

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Schlienger R, Shear N. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia* 1998;39:S3-S7.
2. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137:357-64.
3. Licata AL, Louis ED. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Comprehens Ther* 1996; 22:152-5
4. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988;82:1826-32.
5. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug induced pseudolinfoma and drug hypersensitivity (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sem Cutan Med Surg* 1996; 15:250.
6. Shapiro L, Shear N. Mechanisms of drug reactions: the

- metabolic track. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15:217-227
7. Moreno M, Díaz M, Dancziger E, Kaminsky A. Hypersensitivity Syndrome. *Dermatol Peru* 2004;14:44-51
  8. Nicolas Bachot and Jean-Claude Roujeau. Differential Diagnosis of Severe. Cutaneous. Drug Eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (8): 561-572
  9. Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998;39(S7):S8-S16.
  10. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
  11. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001; 144:1231-4.
  12. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Crickx B. Association of human Herpesvirus 6 infection with drug reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-304.
  13. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995;155:462-72
  14. Rieder, M. J., King, S.M. and Read, S.: Adverse reactions to trimethopim-sulfamethoxazole among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1997;16: 1028.
  15. Van der Ven A, Koopmans P, Vree T, van der Meer J. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV infection. *Lancet*, 1991;338: 431.
  16. Schopf E. Skin reactions to co-trimoxazole. *Infection* 1987;15: S254.
  17. Sehgal V, Srivastava G, Sardana K. MNAMS. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *International Journal of Dermatology* 2004, 43, 39-47.
  18. Lindgren A, Olsson, R. Liver reactions from trimetoprim. *J Inter Med* 1994;236:281.
  19. Cabrera H. Síndrome de hipersensibilidad a la sulfasalazina. *Act Terap Dermatol* 2002;25:250.
  20. Karpman E, Kurzrock E. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004; 172:448-453.
  21. Montes J, Alfonso E, Cruz J, Flores J. Reflexiones acerca de las reacciones alérgicas y cruzadas de las sulfonamidas y fármacos con radical sulfamídico. *Revista Alergia México* 2004;51(2):66-72.
  22. Arranz F. Hipersensibilidad a la carbamazepina: El valor de la prueba epicutánea. *Med Cutan Iber Lat Am* 1999; 27:147-840.

Recibido: 06-01-06

Aceptado para publicación: 30-05-06