

The frequency of adverse reactions to sulfamethoxazole with trimethoprim and risk factors in HIV patients

Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH

María del Carmen Martínez-Martínez,¹ María del Rocío Hernández-Morales,² Eleazar Mancilla-Hernández³

Abstract

Background: Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) is the long-term use antimicrobial of choice in the prevention and treatment of opportunistic germs in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in whom the frequency of ADR (adverse drug reactions) is of 30% to 50 %.

Objective: To determine the adverse reactions to TMP-SMZ and their risk factors in AIDS patients.

Methods: The patients included in the study were older than 18 years of age, admitted from January 2018 to May 2019 with a confirmed diagnosis of HIV, and had had adverse drug reactions; 319 files were reviewed.

Results: A frequency of 13.16 % in adverse reactions was reported; out of 42 patients with ADR, 23 had had ADR to TMP-SMZ (54.76 %). The highest rate of adverse reactions was represented by a rash, with 56.5 %, followed by angioedema, with 21.73 %, and nettle rash, with 17.39 %. The risk factors were: infectious comorbidity (OR = 2.6) and CD4 count < 100 (OR = 6.9), without statistical significance. The dose of TMP/SMZ was a risk factor (OR = 12.7) with p = 0.017.

Conclusions: TMP-SMZ used in AIDS patients reached 54 % of the adverse drug reactions, and the dose of this medication was a risk factor.

Key words: Adverse drug reactions; Trimethoprim-sulfamethoxazole; Acquired immunodeficiency syndrome

Este artículo debe citarse como: Martínez-Martínez MC, Hernández-Morales MR, Mancilla-Hernández E. Frecuencia de reacciones adversas a sulfametoxazol con trimetoprima y factores de riesgo en pacientes con VIH. Rev Alerg Mex. 2020;67(2):96-101

ORCID

María del Carmen Martínez-Martínez, 0000-0001-8305-5530;

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

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, Puebla, México

²Secretaría de Salud, Hospital General de Puebla, Puebla, México

³Centro de Investigación en el Área de la Salud, Puebla, México

Correspondencia: María del Carmen Martínez-Martínez.
ciaic.puebla@gmail.com

Recibido: 2019-09-04

Aceptado: 2020-01-30

DOI: 10.29262/ram.v67i2.670



Resumen

Antecedentes: Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) es el antimicrobiano de elección y de uso prolongado en la prevención y tratamiento de infecciones por gérmenes oportunistas en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), en quienes la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos es de 30 a 50 %.

Objetivo: Determinar las reacciones adversas a TMP-SMZ y sus factores de riesgo en pacientes con sida.

Métodos: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de infección por VIH y que presentaron reacción adversa a fármacos, de enero de 2018 a mayo de 2019. Se revisaron 319 expedientes.

Resultados: Se reportó 13.16 % de reacciones adversas; de 42 pacientes con reacciones adversas a medicamentos, 23 fueron a TMP-SMZ (54.76 %). El rash representó 56.5 % de las reacciones adversas, el angioedema 21.73 % y la urticaria 17.39 %. Los factores de riesgo fueron la comorbilidad infecciosa (RM = 2.6) y la cuenta de CD4 < 100 (RM = 6.9), sin significación estadística; la dosis de TMP-SMZ fue un factor de riesgo (RM = 12.7), con $p = 0.017$.

Conclusiones: El TMP-SMZ en los pacientes con sida ocasionó 54 % de las reacciones adversas a medicamentos y la dosis fue un factor de riesgo.

Palabras clave: Reacciones adversas a los medicamentos; Trimetoprim con sulfametoxazol; Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Abreviaturas y siglas

ARV, antirretroviral

DFH, difenilhidantoína

RAM, reacción adversa a medicamentos

sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TMP-SMZ, trimetoprima-sulfametoxazol

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana

Antecedentes

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), cuyo cuadro fue descrito hace tres décadas. En 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. A finales de ese año había aproximadamente 36.7 millones de personas infectadas en el planeta y se produjeron 1.8 millones de nuevas infecciones.^{1,2,3}

En México, las cifras de personas con diagnóstico de sida de acuerdo con el Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el sida desde 1983 a 2019 fue de 207 369 casos. Los estados de la república con mayor índice de casos de VIH fueron Quintana Roo, Campeche Yucatán, Veracruz, Tabasco y los estados con mayor incidencia de sida fueron Campeche, Quintana Roo, Yucatán, Morelos y Baja California Sur.⁴ Más de 80 % de los

adultos infectados en el mundo con VIH-1 se debe a la exposición de las superficies de las mucosas y 20 % a inoculación percutánea o intravenosa.⁵ Las células infectadas por el virus son los linfocitos; se ha demostrado que los linfocitos T CD8 descienden en paralelo a los linfocitos T CD4 y su reducción está relacionada con la progresión a sida.⁶ La desaparición de los linfocitos T CD4 TH1 y TH17 responsables de activar macrófagos y neutrófilos permite la adquisición de infecciones intracelulares oportunistas características del sida (fúngicas y bacterianas).^{7,8,9} Los Centers for Disease Control de Estados Unidos clasifican la infección por VIH según el recuento absoluto de CD4:

- Etapa 0, infección temprana.
- Etapa 1, CD4 > 500 células/mL.
- Etapa 2, CD4 200-499 células/mL.
- Etapa 3, CD4 < 200 células/mL.

Las categorías clínicas se agrupan en A, B y C, la última es la de mayor gravedad.¹⁰ La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ) se ha utilizado desde los inicios de la epidemia para prevenir infecciones como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en personas infectadas por el VIH y sirve para prevenir y tratar diversas infecciones bacterianas, fúngicas y protozoarias.¹¹ El TMP-SMZ se asocia con reacciones de hipersensibilidad en 1 a 3 % de la población general; existen estudios que reportan que en pacientes con infección por VIH, la frecuencia es mucho mayor, aproximadamente de 30 % en quienes reciben dosis profilácticas y hasta de 50 % en quienes reciben dosis para tratamiento de infecciones oportunistas.¹²

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad al TMP-SMZ en pacientes infectados por VIH varía en relación con los niveles de linfocitos CD4, con un descenso en la incidencia de reacciones asociado a cifras muy altas o extremadamente bajas de linfocitos CD4. El sexo masculino y la raza blanca también parecen incrementar el riesgo de reacciones.¹² Se ha encontrado que una relación CD4:CD8 > 0.1 y el tratamiento durante < 14 días pueden ser factores predictivos independientes de hipersensibilidad.¹³

También se ha descrito que un recuento bajo de células CD4 al inicio del estudio y el uso de terapia antirretroviral antes de comenzar la profilaxis de TMP-SMZ en pacientes infectados por VIH pueden ser predictores de reacciones adversas a medicamento (RAM).¹⁴ De igual forma, se menciona que la dosis de TMP-SMZ puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de RAM. Sin embargo, el factor de riesgo para presentar reacciones adversas atribuibles a TMP-SMX sigue siendo poco conocido.

El objetivo del presente trabajo es determinar las reacciones adversas a TMP-SMZ y sus factores de riesgo en pacientes con sida.

Métodos

Estudio descriptivo y analítico observacional comparativo, retrospectivo y transversal, en el que se revisaron los expedientes de pacientes con sida atendidos en el Centro Ambulatorio para la Prevención y Atención del Sida de Puebla. Se incluyeron pacientes > 18 años ingresados en el Centro durante 2018 quienes tuvieron diagnóstico confirmado de

VIH y que presentaron RAM entre enero de 2018 y mayo de 2019, incluso quienes reportaran específicamente reacciones por TMP-SMZ. Se capturaron las siguientes variables: edad, sexo, conteo de CD4, categoría clínica de infección, preferencia sexual, reacciones adversas a otros fármacos, además de TMP-SMZ, tipo de RAM, temporalidad de la RAM y comorbilidades.

Se obtuvieron promedios, desviación estándar, razón de momios (RM), U de Mann-Whitney, chi cuadrada y regresión logística binaria.

Resultados

Se revisaron 319 expedientes de pacientes > 18 años ingresados durante 2018, en quienes se reportó una frecuencia de reacciones adversas de 13.16 %, que correspondió a 42 pacientes. Los fármacos causantes de dichas reacciones se muestran en la figura 1.

De los 42 pacientes que presentaron RAM, 23 fueron a TMP-SMZ (54.76 %), todos pertenecientes al sexo masculino, cuatro de ellos (20.83 %) presentaron reacciones adversas a otros fármacos. El promedio de edad en los pacientes que desarrollaron reacciones adversas a TMP-SMZ fue de 29.43 ± 7.1 años, la mediana de 29 años y una tendencia multimodal; 23 años fue la moda más pequeña; el intervalo fue de 22 a 51 años. La distribución de las edades en este grupo fue normal ($p = 0.407$) con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. De los 23 pacientes, se registró que 15 (75 %) eran homosexuales, tres pacientes (13 %) heterosexuales, dos pacientes (8 %) bisexuales y uno (4 %) transexual (figura 2).

Las reacciones adversas registradas se presentan en la figura 3, donde se muestra que el rash representó 56.5 %, el angioedema 21.73 % y la urticaria 17.39 %.

De los 23 pacientes que presentaron reacciones adversas por TMP-SMZ, solo 15 fueron incluidos para la valoración de factores de riesgo porque tenían la determinación de los niveles de CD4 en el momento de la reacción adversa; fueron contrastados con 15 pacientes con sida sin reacciones adversas a TMP-SMZ.

Se compararon las características de los grupos con y sin reacciones adversas por TMP-SMZ en casos y controles, respectivamente (cuadro 1), los cuales fueron comparables en sus características; se obtuvo una $p > 0.05$ en cada variable, lo que mostró la similitud entre los grupos (cuadro 1).

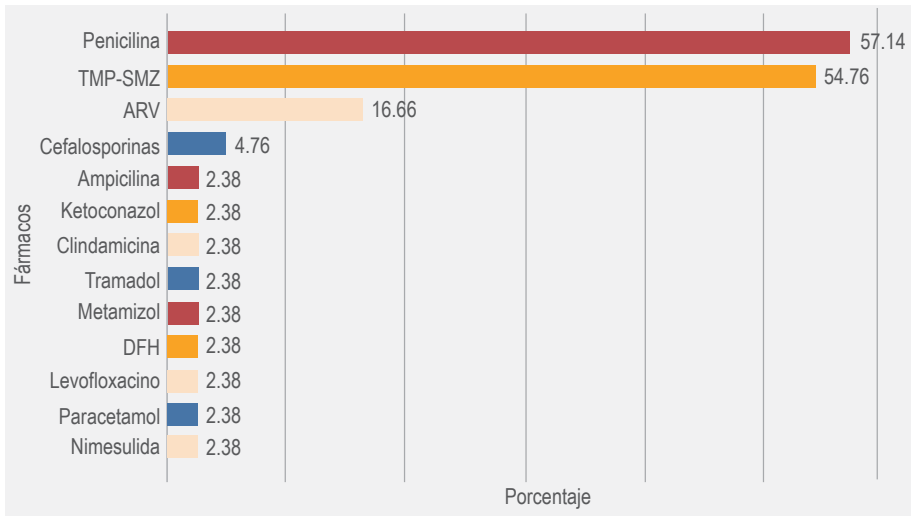


Figura 1. Fármacos asociados con reacciones adversas a medicamentos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. TMP-SMZ = trimetoprima-sulfametoxazol, ARV = antirretroviral, DFH = difenilhidantoinas (n = 42 pacientes).

Se incluyó el conteo de CD4, la comorbilidad infecciosa y la dosis de TMP-SMZ para determinar si eran factores de riesgo para reacciones adversas por TMP-SMZ en los pacientes con sida (cuadro 2).

Las pruebas ómnibus del coeficiente del modelo mediante chi cuadrada indicaron que el modelo como grupo tuvo un aporte significativo en la predicción de reacciones adversas a TMP-SMZ, con $p = 0.011$. La R^2 de Nagelkerke mostró que 41.3 % de este bloque de factores aportó a la predicción de reacciones adversas a TMP-SMZ, aunque solo la dosis $> 160/800$ mg tuvo significación estadística ($p < 0.05$).

Discusión

Entre los resultados obtenidos de las RAM en piel, el TMP-SMZ provocó 54.76 % de todas las reacciones en nuestro estudio, ligeramente abajo de las penicilinas; sin embargo, el resultado es muy relevante considerando que el TMP-SMZ es el medicamento de elección en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas en el paciente con sida y su utilización puede ser muy prolongada. La frecuencia de RAM coincidió con la señalada en la literatura (entre 40 y 60 %).¹⁵

Las características epidemiológicas más frecuentes en los individuos con sida fueron el sexo masculino y la homosexualidad, las cuales no se incluyeron en el estudio de factores de riesgo por estar presentes en forma similar en ambos grupos. Los síntomas clínicos más relevantes observados fueron el rash eritematoso, seguido del angioedema y la urticaria; otros estudios también reportan al rash

cutáneo como la expresión clínica más frecuente en estos casos.¹⁶

En esta investigación se incluyeron dos poblaciones con sida, una con reacciones adversas a TMP-SMZ y la otra sin reacciones adversas a estos medicamentos. Se efectuó un análisis comparativo de características epidemiológicas de ambos grupos en el que se incluyeron edad, sexo y preferencia sexual, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo que mostró que eran comparables.

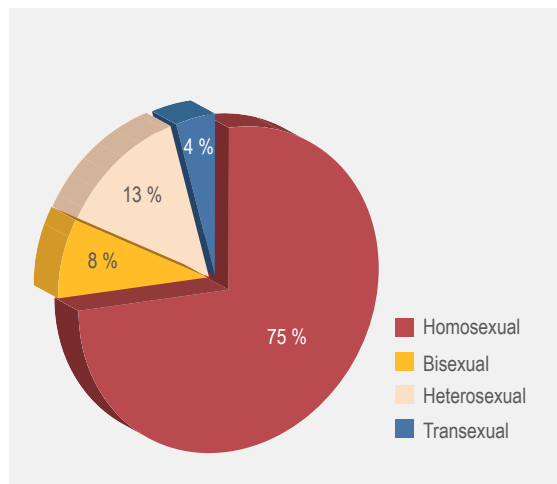


Figura 2. Preferencia sexual en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y reacción adversa a sulfas (n = 23 pacientes)

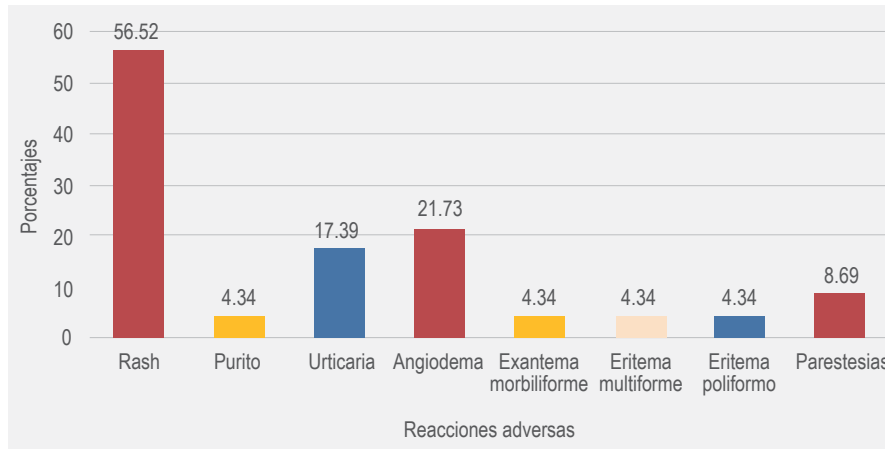


Figura 3. Presentación de reacción adversa a sulfas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (n = 23)

La comorbilidad infecciosa mostró una RM = 2.6 y el conteo de CD4 < 100, una RM = 6.9, lo que coincide con los resultados informados en otras publicaciones.¹² Estos dos factores no alcanzaron significación estadística, lo cual se relacionó con el pequeño tamaño de la muestra. Para CD4 se calculó que el tamaño necesario mínimo para alcanzar significación estadística, de acuerdo con la exposición (de 46 % en los casos y 26 % en los controles, con IC 95 % y potencia de 80 %) es de 89 pacientes. Los resultados de CD4 concuerdan con los de Rebaud *et al.* en cuanto a que los niveles bajos se relacionan con más reacciones adversas cutáneas por TMP-SMZ;¹⁷ la dosis fue un factor de riesgo con significación estadística (RM = 12.7), lo que expresa que a mayor dosis, mayor riesgo de reacciones adversas.

Los resultados concuerdan con los publicados por Chang *et al.*, quienes encontraron una relación de riesgo para reacciones adversas a TMP-SMZ con dosis ≥ 16 mg/kg, con un cociente de riesgo de 3.8 (p = 0.009).¹⁸

Conclusiones

El TMP-SMZ en los pacientes con sida fue la causa de 54 % de las reacciones adversas a medicamentos en nuestro estudio, porcentaje alto y acorde con el reportado en la literatura. Las comorbilidades infecciosas y la población de linfocitos CD4 < 100 mostraron un riesgo de 2.6 y 6.9, respectivamente, sin alcanzar significación debido al tamaño de la muestra; sin embargo, podemos considerarlas como factores de riesgo. Se confirmó que la dosis de TMP-SMZ > 160/800 mg es un factor de riesgo (RM = 12.7) con significación estadística. Es importante ampliar el estudio a más años de seguimiento para obtener un tamaño de muestra que permita detectar los factores de riesgo en sida para reacciones adversas a TMP-SMZ.

Cuadro 1. Comparación de características de pacientes con sida con y sin reacción adversa a trimetoprima-sulfametoxazol

	Con RAM (n = 15)	Sin RAM (n = 15)	p
Edad en años (promedio)	29	32	t = 0.234
	n	n	
Sexo masculino	15	13	
Sexo femenino	0	2	EF = 0.483
Homosexual	12	10	
Heterosexual	3	5	$\chi^2 = 0.409$

EF = prueba exacta de Fisher.

Cuadro 2. Factores de riesgo para reacciones adversas a trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes con sida

	RM	IC 95 %	p
Comorbilidades*	2.6	0.521-13.60	0.239
CD4 < 100	6.9	0.542-88.0	0.137
Dosis > 160/800 mg	12.7	1.591-102.7	0.017

*Comorbilidades infecciosas. Regresión logística multivariada binaria. RM = razón de momios.

Referencias

1. Esteban CS. VIH: infección aguda, pesquisa y manejo. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25(3):419-424. DOI: 10.1016/S0716-8640(14)70058-6
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.
3. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Suiza: Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH, 2016-2021; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf;jsessionid=912DD3394CC0E8804670B87BE6E44A13?sequence=1>
4. Secretaría de Salud/Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y sida/Dirección General de Epidemiología [Internet]. Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/sida en México. México: Registro nacional de casos de sida. Actualización al 2do. trimestre del 2019: Documentos; 2019. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/488177/RN_2doTrim_2019.pdf
5. Woodman Z, Williamson C. HIV molecular epidemiology: transmission and adaptation to human populations. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009;4(4):247-252. DOI: 10.1097/COH.0b013e32832c0672
6. Juno JA, Bockel DV, Kent SJ, Kelleher AD, Zaunders JJ, Munier ML. Cytotoxic CD4T cells-Friend or Foe during viral infection? *Front Immunol*. 2017; 8:19. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00019
7. Sánchez-Martínez A, Perdomo-Celis F, Acevedo-Sáenz L, Rugeles MT, Velilla PA. Cytotoxic CD4 T cells during HIV infection: targets or weapons. *J Clin Virol*. 2019;119:17-23. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.08.004
8. Terrazas-Estrada JJ. A 30 años de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Alerg Mex*. 2011;58(4):205-212. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-a-30-anos-infeccion-por-X0002515111905711>
9. Chevalier MF, Didier C, Girard PM, Manea ME, Campa P, Barré-Sinoussi F, et al. CD4 T-cell responses in primary HIV infection: interrelationship with immune activation and virus burden. *Front Immunol*. 2016;7:1-7. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00395
10. Paul ME, Shearer WT, Kozinetz CA, Lewis DE. Comparison of CD8(+)T-cell subsets in HIV-infected rapid progressor children versus non-rapid progressor children. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):258-264. DOI: 10.1067/mai.2001.117179
11. Sisay M, Bote D, Edessa D, Mengisto G, Amare F, Gashaw T, et al. Appropriateness of cotrimoxazole prophylactic therapy among HIV/AIDS patients in public hospitals in Eastein Ethiopia: a retrospective evaluation of clinical practice. *Front Pharmacol*. 2018;9:727. DOI: 10.3389/fphar.2018.00727
12. Moreno E, Moreno A. Alergia a los fármacos en el paciente con infección por el VIH. Alergia a otros agentes antiinfecciosos poco habituales: antirretrovirales, sulfamidas, antituberculosos y otros. En: *Tratado de Alergología*. España: Ergon; 2019. pp. 1437-1460
13. Carr A, Swanson C, Penny R, Cooper DA. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *J Infect Dis*. 1993;167(1):180-185. DOI: 10.1093/infdis/167.1.180
14. Veenstra J, Veugelers PJ, Keet IP, van der Ven AJ, Miedema F, Lange JM, et al. Rapid disease progression in human immunodeficiency virus type 1-Infected individuals with adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:936-941. DOI: 10.1093/clinids/24.5.936
15. 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(5):355-358. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60037-3
16. Shafer RW, Seitzman PA, Tapper ML. Successful prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia with trimethoprim-sulfamethoxazole in AIDS patients with previous allergic reactions. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1989;2(4):389-393.
17. Rabaud C, Charreau I, Izard S, Raffi F, Meiffredy V, Lepor C, et al. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV-infected patients: predictive factors and subsequent HIV disease progression. *Scand J Infect Dis*. 2001;33(10):759-764. DOI: 10.1080/003655401317074581
18. Chang HM, Tsai HC, Lee SSJ, Kunin C, Lin PC, Wan SR, et al. High daily doses of trimethoprim/sulfamethoxazole are an independent risk factor for adverse reactions in patients with pneumocystis pneumonia and AIDS. *J Clin Med Assoc*. 2016;79(6):314-319. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.01.007