

Reporte de caso / <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n1.102676>

Hipersensibilidad al trimetoprim + sulfametoxazol en un paciente con osteomielitis en esquema de desensibilización

Dadier Antonio Arroyo Monterroza¹, Raul Antonio López García², Lisbeth Katlin Pinto Camacho³

¹ Grupo de Investigación en Farmacia Asistencial y Farmacología (GIFAF), Universidad del Atlántico, Puerto Colombia, Atlántico, Colombia.

² Estudiante del programa de Farmacia, Facultad de Química y Farmacia, semillero de investigación en farmacia asistencial, Universidad del Atlántico.

³ Estudiante del programa de Farmacia, Facultad de Química y Farmacia, semillero de investigación en farmacia asistencial, Universidad del Atlántico.

*Autor de correspondencia: darroyo@mail.uniatlantico.edu.co

Orcid:

¹ <https://orcid.org/0000-0002-8533-6608>

² <https://orcid.org/0000-0003-2901-7597>

³ <https://orcid.org/0000-0001-8759-9172>

Recibido: 26 de septiembre de 2020

Revisado: 9 de abril de 2021

Aceptado: 13 de abril de 2021

RESUMEN

Introducción: la osteomielitis es una inflamación del tejido óseo, la cual puede ser causada por un agente infeccioso de tipo Gram positivo como Gram negativo, generalmente ocasionado por *Staphylococcus aureus*; esta infección usualmente es tratada con trimetoprim + sulfametoxazol, desafortunadamente durante el tratamiento pueden aparecer reacciones adversas a medicamentos de tipo alérgicas, lo que implicaría un cambio de antibiótico o someter al paciente a esquema de desensibilización. **Objetivo:** reportar el caso de un paciente que fue sometido a dicho esquema, empleando la vía intravenosa. **Resultados:** paciente masculino de 14 años de edad ingresó a la institución con osteomielitis de tibia derecha en su posoperatorio de osteosíntesis realizado dos meses antes. Se decidió iniciar tratamiento con TMP-SMX 300 mg intravenoso (IV) cada 12 horas. Se informó al paciente y ya que era menor de

edad, a su familiar a cargo sobre la importancia del procedimiento, posibles riesgos y beneficios mediante consentimiento informado por escrito. El paciente presentó una erupción cutánea acompañada de prurito en el pecho y espalda, lo cual fue tratado y solucionado, por consiguiente se dispuso a someter al paciente al esquema para su desensibilización el cual fue realizado empleando el medicamento en solución inyectable (trimetoprim + sulfametoxazol 400 mg + 80 mg/5 mL) para dar continuidad a su tratamiento, además el paciente fue monitorizado y no se le administró tratamiento con antihistamínicos o corticoides para así evitar una respuesta errónea o resultados falsos/positivos durante el procedimiento. **Conclusión:** el paciente fue desensibilizado con éxito para continuar con su tratamiento farmacológico. Este caso reportado puede contribuir a modificar los esquemas de desensibilización actuales, el esquema de desensibilización es una herramienta muy útil para continuar el tratamiento farmacológico en pacientes con hipersensibilidad al TMP/SMX, sin necesidad de optar por otras alternativas terapéuticas que podrían ser menos eficaces para el control de la infección.

Palabras clave: Osteomielitis, hipersensibilidad, trimetoprim +sulfametoxazol, desensibilización.

SUMMARY

Hypersensitivity to trimethoprim + sulfamethoxazole in an Osteomyelitis desensitization-dosing schedule patient

Introduction: Osteomyelitis is an inflammation of the bone tissue, which can be caused by a Gram-positive or Gram-negative infectious agent, generally caused by *Staphylococcus aureus*. This infection is usually treated with trimethoprim + sulfamethoxazole. Unfortunately, adverse drug reactions of the allergic type may appear during treatment, which would imply a change of antibiotic or subject the patient to a desensitization scheme. **Objective:** To report the case of a patient who underwent this scheme, using the intravenous route. **Results:** A 14-year-old male patient was admitted to the institution with osteomyelitis of the right tibia in his postoperative period of osteosynthesis performed two months earlier. It was decided to start treatment with TMP-SMX 300 mg intravenously (IV) every 12 hours. The patient and, since he was a minor, his dependent relative were informed about the importance of the procedure, possible risks and benefits through written informed consent. The patient presented a skin rash accompanied by itching on the chest and back. which was treated and resolved, therefore, the patient was submitted to the scheme for

his desensitization, which was carried out using the medicine in injectable solution (trimethoprim + sulfamethoxazole 400 mg + 80 mg/5 mL) to continue his treatment, In addition, the patient was monitored and treatment with antihistamines or corticosteroids was not administered in order to avoid an erroneous response or false/positive results during the procedure. **Conclusion:** The patient was successfully desensitized to continue with his pharmacological treatment. This reported case can contribute to modify the current desensitization schemes; the desensitization scheme is a very useful tool to continue pharmacological treatment in patients with hypersensitivity to TMP/SMX, without the need to opt for other therapeutic alternatives that could be less effective for infection control.

Keywords: Osteomyelitis, hypersensitivity, trimethoprim + sulfamethoxazole, desensitization.

RESUMO

Hipersensibilidade ao trimetoprim + sulfametoxazol em paciente com esquema posológico de dessensibilização da osteomielite

Introdução: a osteomielite é uma inflamação do tecido ósseo, que pode ser causada por um agente infeccioso Gram-positivo ou Gram-negativo, geralmente causado por *Staphylococcus aureus*; essa infecção geralmente é tratada com trimetoprima + sulfametoxazol, mas infelizmente, durante o tratamento, podem surgir reações adversas medicamentosas do tipo alérgico, o que implicaria na troca de antibiótico ou submeter o paciente a um esquema de dessensibilização. **Objetivo:** relatar o caso de um paciente submetido a esse esquema, pela via intravenosa. **Resultados:** um paciente do sexo masculino de 14 anos foi admitido na instituição com osteomielite da tíbia direita em pós-operatório de osteossíntese realizada há dois meses. Optou-se por iniciar o tratamento com TMP-SMX 300 mg por via intravenosa (IV) a cada 12 horas. O paciente e, por ser menor de idade, seu familiar dependente foram informados sobre a importância do procedimento, possíveis riscos e benefícios por meio do termo de consentimento livre e esclarecido. O paciente apresentou erupção cutânea acompanhada de coceira no tórax e nas costas, que foi tratado e resolvido, portanto, o paciente foi submetido ao esquema para sua dessensibilização, que foi realizada utilizando o medicamento em solução injetável (trimetoprim + sulfametoxazol 400 mg + 80 mg/5 mL) para continuar seu tratamento. o paciente foi monitorado e não foi administrado tratamento com anti-histamínicos ou corticosteróides para evitar resposta errônea ou resultados falsos/positivos durante o proce-

dimento. **Conclusão:** o paciente foi dessensibilizado com sucesso para continuar com seu tratamento farmacológico. Este caso relatado pode contribuir para modificar os esquemas de dessensibilização atuais, o esquema de dessensibilização é uma ferramenta muito útil para continuar o tratamento farmacológico em pacientes com hipersensibilidade ao TMP/SMX, sem a necessidade de optar por outras alternativas terapêuticas que poderiam ser menos eficazes para o controle de infecção.

Palavras-chave: Osteomielite, hipersensibilidade, trimetoprima + sulfametoxazol, dessensibilização.

INTRODUCCIÓN

La osteomielitis es una inflamación del tejido óseo causada por un agente infeccioso. Esta infección puede ser hematogénica, continua a un foco infeccioso adyacente, o por inoculación directa del microorganismo [1, 2]. Generalmente, es ocasionado por *Staphylococcus aureus* de 50 % a 70 % de los casos [3], otros microorganismos que también se han encontrado incluyen aerobios Gram positivos, *Staphylococcus coagulasa* negativos y bacilos aerobios Gram negativos [4].

En Estados Unidos, anualmente hay 50 000 ingresos hospitalarios por osteomielitis, la prevalencia de la enfermedad varia en los países de América Latina [5]; en Europa, la incidencia de osteomielitis ha disminuido un 50 % en 20 años, actualmente, se presentan 2,9 casos por cada 100 000 habitantes, que por lo general son niños [6].

En Colombia se han presentado una serie de casos de osteomielitis en niños y adolescentes, los datos fueron asentados y tabulados en tablas, se realizaron cuadros y gráficos. Las edades fluctuaron entre 1 a 15 años, se presentó con mayor frecuencia de los 10 a 12 años (36% los casos estudiados), 87% eran del sexo masculino, 84% de los pacientes fueron del área rural con condiciones económicas bajas, el tipo osteomielitis que más incidencia tuvo fue la hematogena aguda con 72%; los factores de riesgo que presentaron fueron traumatismos directos con 43,48%, fractura expuesta con 26,09%, abscesos 23,19%, cuerpos extraños 7,25%, el agente etiológico que causó OM con más frecuencia es el *Staphylococcus aureus* con un 67%; la localización siempre fue en huesos largos siendo la tibia el más afectado con un 46% [7].

La combinación trimetoprim + sulfametoxazol (TMP-SMX) es empleada en el tratamiento de la osteomielitis generada por *S. aureus* y es resistente a meticilina [8]; desafortunadamente durante su uso, suelen aparecer reacciones adversas a medicamentos

(RAM) frecuentes tales como: erupciones cutáneas, urticaria, fiebre, neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson y en raras ocasiones choque anafiláctico [9].

La desensibilización ha sido uno de los métodos más empleados para continuar el tratamiento con los medicamentos (a los cuales el paciente suele presentar hipersensibilidad), pero suele ser muy peligrosa debido al riesgo de choque anafiláctico. Este consiste en la administración progresiva de pequeñas dosis medicamento (antígeno) a tiempos fijos, para lograr una hiporreactividad sobre los mastocitos, protegiendo así al paciente contra la anafilaxia [10, 11]. La escasez de publicaciones sobre desensibilización a este medicamento obstaculiza la obtención de conocimiento e impide alcanzar los fines terapéuticos deseados. Por tal motivo, el objetivo de este artículo es reportar un caso satisfactorio de hipersensibilidad al trimetoprim + sulfametoxazol en un paciente con osteomielitis y su esquema de desensibilización.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 14 años con antecedentes quirúrgicos de osteosíntesis de tibia y peroné derecho acompañado de osteosíntesis de muñeca izquierda. El diagnóstico fue osteomielitis de tibia derecha en su posoperatorio de osteosíntesis realizado dos meses antes y por el cual presentó secreción purulenta desde hace 10 días a través de la herida en tibia, con cultivo positivo para *Staphylococcus aureus*.

El paciente ingresó a la institución hospitalaria de tercer nivel de complejidad remitido de otra institución para la realización de una gammagrafía, es decir, por el diagnóstico de osteomielitis y valoración por ortopedia e infectología; donde se decidió iniciar tratamiento con TMP-SMX 300 mg intravenoso (IV) cada 12 horas. Una vez iniciada la infusión del medicamento, el paciente comenzó a presentar erupción cutánea acompañada de prurito en el pecho y espalda, irradiada en sus miembros superiores, esto fue tratado y resuelto con hidrocortisona 100 mg IV, no se presentaron otro tipo de sintomatologías. El evento adverso fue reportado al programa de farmacovigilancia de la institución. Debido a la necesidad de emplear este medicamento para su tratamiento como la mejor opción terapéutica, en términos de manejo empírico inicial; además de la inexistencia de un Departamento de Alergología, la decisión fue tomada por medio de una junta médica de la institución hospitalaria en la que participaron el programa de farmacovigilancia, el pediatra y el infectólogo pediatra, gracias a esto se dispuso a someter al paciente a esquema para su desensibilización.

Se informó al paciente y a su familiar a cargo sobre la importancia del procedimiento, posibles riesgos y beneficios mediante consentimiento informado por escrito, detallando el rechazo de fotos o videos porque el paciente era un menor de edad. Una vez el

paciente y su familiar estuvieron de acuerdo se procedió a calcular la dosis a administrar y el volumen de disolución.

El esquema para desensibilizar al paciente fue realizado empleando el medicamento en solución inyectable (trimetoprim + sulfametoxazol 400 mg + 80 mg/5 mL) para dar continuidad a su tratamiento y evitar reactividad cruzada entre las formas farmacéuticas por sus excipientes o vehículos, además el paciente fue monitorizado y no se le administró tratamiento con antihistamínicos o corticoides para así evitar una respuesta errónea o resultados falsos/positivos durante el procedimiento. Durante seis días se le aplicó la dosis al paciente, aumentando la dosis y la concentración final de la solución de forma progresiva, de acuerdo con el esquema lento diseñado por Huerta *et al.* [12], la dosis diaria del día 6 fue 300 mg (ver tabla 1). Durante esos 6 días que se le administró la dosis progresiva no hubo manifestación sintomatológica o la necesidad de empear un tratamiento adicional.

Tabla 1. Esquema para la desensibilización.

Día de tratamiento	Porcentaje de la dosis total	Dosis (mg)	Volumen de la dosis (ml)	Concentración final de la solución (mg/ml)
1	12,5 %	37,5	0,5	0,8
2	25 %	75	0,9	1,5
3	37,5 %	112,5	1,4	2,3
4	50 %	150	1,9	3
5	75 %	225	2,8	2,8
6	100 %	300	3,7	3

El paciente presentó una respuesta favorable al procedimiento para su desensibilización, sin desarrollar síntomas de hipersensibilidad al fármaco, posteriormente no presentó ninguno de los síntomas antes mencionados (erupción cutánea generalizada: pecho, espalda, brazos y torso) después de la administración de TMP-SMX, es decir, hubo una respuesta favorable para el esquema de desensibilización.

Debido a que este artículo está enfocado en el procedimiento de desensibilización se hizo un solo seguimiento, 3 meses después del alta médica se evaluó la condición del paciente en conjunto con el infectólogo pediatra, no se evidenció salida de material purulento como resultado del tratamiento antibiótico, además, el familiar comentó que no hubo síntomas relacionados con su proceso de hipersensibilidad. Por lo anterior se dio por éxito el proceso de desensibilización.

Es importante recalcar que el volumen de la dosis fue disuelto con solución salina al 0,9 % hasta obtener una concentración final adecuada para su administración.

DISCUSIÓN

El paciente fue desensibilizado con éxito para continuar con su tratamiento farmacológico. El proceso de hipersensibilidad al TMP-SMX aún es controversial, pero debemos tener en cuenta que la hipersensibilidad se debe a la producción de anticuerpos IgE contra el anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros con 1 o más nitrógenos en la posición N1 de las sulfonamidas y a la presencia de un grupo metilo en el átomo de carbono beta para la sustitución de la sulfonamida. Además, existe otra hipótesis del mecanismo no mediada por IgE, el cual es producto del metabolismo de las sulfonamidas mediada por la isoenzima 2C9 del citocromo P450, generando la producción de un metabolito nitroso que puede causar citotoxicidad directa, dando como resultado atracción de células T, lo que induce a un síndrome de Stevens-Johnson o una necrólisis epidérmica tóxica [5, 9, 13].

Los casos reportados en la literatura han sido por lo general en pacientes con infección por VIH desde tiempo atrás [14-17]. Nuestro caso es particular en el esquema de desensibilización, debido a que se empleó el fármaco por vía intravenosa, pese al riesgo de desarrollar la hipersensibilidad, se logró obtener resultados positivos; esquema que se diferencia de los reportados en la literatura como el de Pujal-Herranz *et al.* [18], quienes emplearon el medicamento en forma de tableta para obtener las dosis a disolución y tratar 5 pacientes con hipersensibilidad previa al TMP-SMX, o los reportados por Benaye *et al.* [19] y por Patriarca *et al.* [20], quienes en total desensibilizaron 6 pacientes usando las disoluciones de la tableta de TMP-SMX 160 mg/800 mg.

Existen otros casos, como el reportado por Firmino *et al.* [21], quienes usaron el esquema de desensibilización a trimetoprim + sulfametoxazol en un paciente de 68 años con síndrome de Young y bronquiectasias como secuelas, se aisló la infección por *Nocardia sp.*, la primera opción terapéutica fue el TMP-SMX, dicho paciente manifestó, posterior a 7 días de tratamiento, máculas eritematosas violáceas en el antebrazo y extremidad inferior, fue sometido a desensibilización, empleando TMP-SMX en suspensión pediátrica.

Los casos anteriores nos demuestran que la desensibilización se debe realizar con la forma farmacéutica sólida o líquida por vía oral, pero en este caso clínico como el tratamiento fue por vía endovenosa, se decidió administrarlo con la misma forma farmacéutica.

Aún se debe continuar reportando este tipo de casos, con el fin de obtener datos que puedan ayudar a estandarizar esquemas empleados a nivel hospitalario, esto siempre y cuando sea llevado a cabo por profesionales de la salud altamente calificados, expertos en diluciones de medicamentos, previa obtención de consentimiento informado, se deben explicar los posibles beneficios y riesgos a los pacientes y familiares. Es recomendable realizar este tipo de actividad en una unidad de cuidados intensivos, debido al riesgo de choque anafiláctico, además el paciente debe ser monitoreado antes y después del procedimiento.

CONCLUSIÓN

El caso reportado puede contribuir a modificar los esquemas de desensibilización actuales, aunque la confiabilidad la práctica está en discusión, las publicaciones periódicas de casos pueden reportar si esta práctica es segura y eficaz. El esquema de desensibilización es una herramienta muy útil para continuar el tratamiento farmacológico en pacientes con hipersensibilidad al TMP/SMX, sin necesidad de optar por otras alternativas terapéuticas que podrían ser menos eficaces para el control de la infección. Los esquemas de desensibilización reportados en los últimos años se concentran en pacientes con infección por VIH, pero es necesario seguir generando evidencia en otro tipo patologías. Esta práctica debe ser realizada por personal de la salud con amplio conocimiento en farmacovigilancia, diluciones y administración de medicamentos por lo que se sugiere la participación de un químico farmacéutico hospitalario para su realización.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. A.L.L. Lima, P.R. Oliveira, V.C. Carvalho, S. Cimerman, E. Savio, (Directrices Panamericanas para el tratamiento de las osteomielitis e infecciones de tejidos blandos Group), Recommendations for the treatment of osteomyelitis, *Braz. J. Infect. Dis.*, 18(5), 526-534 (2014).
2. J. Trueta, The three types of acute haematogenous osteomyelitis: a clinical and vascular study, *J. Bone Joint. Surg.*, 41, 671-680 (1959).

3. A.L. Mruk, K.E. Record, Antimicrobial options in the treatment of adult staphylococcal bone and joint infections in an era of drug shortages, *Orthopedics*, **35**(5), 401-407 (2012).
4. L. Prieto-Pérez, R. Pérez-Tanoira, E. Petkova-Saiz, C. Pérez-Jorge, C. Lopez-Rodriguez, B. Alvarez-Alvarez, J. Polo-Sabau, J. Esteban, Osteomyelitis: A descriptive study, *Clin. Orthop. Surg.*, **6**(1), 20-25 (2014).
5. D.A. Khan, S.R. Knowles, N.H. Shear, Sulfonamide hypersensitivity: Fact and fiction, *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, **7**(7), 2116-2123 (2019).
6. J.L. Labbé, O. Peres, O. Leclair, R. Goulon, P. Scemama, F. Jourdel, C. Menager, B. Duparc, F. Lacassin, Acute osteomyelitis in children: the pathogenesis revisited? *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, **96**(3), 268-275 (2010).
7. D.R. Rea-Chauca, *Factores de riesgo de la osteomielitis en niños y adolescentes menores de 15 años atendidos en el Hospital Delfina Torres de Concha de la ciudad de Esmeraldas en el período junio 2014-abril 2015*, tesis de grado, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil, Ecuador, 2015.
8. B. Agúndez-Reigosa, C. Molina-Amores, L. Sentchordi-Montané, Osteomielitis, Guía-ABE (v.1/2011), Infecciones en pediatría: guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico, URL: https://www.guia-abe.es/files/pdf/Osteomielitis_v.1_%5b2011%5d.pdf, consultado el 20 de mayo de 2016.
9. A. Straatmann, F. Bahia, D. Pedral-Sampaio, C. Brites, A randomized, pilot trial comparing full versus escalating dose regimens for the desensitization of AIDS patients allergic to sulfonamides, *Braz. J. Infect. Dis.*, **6**(6), 276-280 (2002).
10. M.C. Castells-Guitart, Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century, *J. Investing Allergol. Clin. Immunol.*, **24**(2), 72-79 (2014).
11. M.d.C. Sancho, R. Breslow, D. Sloane, M. Castells, Desensitization for hypersensitivity reactions to medications, *Chem. Immunol. Allergy*, **97**, 217-233 (2012).
12. J.G. Huerta-López, Á. Pedroza-Meléndez, F.E. Rivas-Larrauri, E. López-Valentín, Alergia a trimetoprim con sulfametoxazol en pacientes con VIH esquemas de sensibilización en el Instituto Nacional de Pediatría. Reporte de 2 casos, *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, **16**(3), 81-85 (2007).

13. E. Caumes, Value of desensitization for reintroducing trimethoprim-sulfamethoxazole in hypersensitive patients with HIV infection, *Ann. Med. Interne (Paris)*, **148**(2), 172-176 (1997).
14. E. Caumes, G. Guermonprez, C. Winter, C. Katlama, F. Bricaire, A life-threatening adverse reaction during trimethoprim-sulfamethoxazole desensitization in a previously hypersensitive patient infected with human immunodeficiency virus, *Clin. Infect. Dis.*, **23**(6), 1313-1314 (1996).
15. C. Ryan, M. Madalon, D.W. Wortham, F.M. Graziano, Sulfa hypersensitivity in patients with HIV infection: onset, treatment, critical review of the literature, *WMJ*, **97**(5), 23-27 (1998).
16. P. Bonfanti, L. Pusterla, F. Parazzini, M. Libanore, A.E. Cagni, M. Franzetti, I. Faggion, S. Landonio, T. Quirino, C.I.S.A.I. Group The effectiveness of desensitization versus rechallenge treatment in HIV-positive patients with previous hypersensitivity to TMP-SMX: a randomized multicentric study, *Biomed. Pharmacother.*, **54**(1), 45-49 (200).
17. D. Lin, W.K. Li, M.J. Rieder, Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **18**(2), CD005646 (2007).
18. M. Pujal-Herranz, M. Roca-Massa, P. Domínguez-Tordera, C. Codina-Jané, J. Ribas-Sala, Desensibilización de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G sódica en nueve pacientes con hipersensibilidad previa, *Farm. Hosp.*, **30**(4), 254-259 (2006).
19. J. El Benaye, B. Nihal, J. Hicham, E. Mohamed, Sept heures pour une désensibilisation efficace et sans risque chez les patients VIH positifs intolérants au cotrimoxazole, *Pan. Afr. Med. J.*, **18**, 238 (2014).
20. G. Patriarca, D. Schiavino, A. Buonomo, A. Aruanno, G. Altomonte, E. Nucera, Desensitization to co-trimoxazole in a patient with fixed drug eruption, *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, **18**(4), 309-311 (2008).
21. A.R. Firmino-Pereira, M. Vivolo-Aun, N.C. Portilho-Kelmann, A. Abílio-Motta, J. Kalil, P. Giavina-Bianchi, Loss of tolerance 5 days after discontinuing sulphonamide introduced via desensitization in delayed reaction, *Einstein (São Paulo)*, **18**, eRC5002 (2019).

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

D.A. Arroyo-Monterroza, R.A. López-García, L.K. Pinto-Camacho, Hipersensibilidad al trimetoprim + sulfametoxazol en un paciente con osteomielitis en esquema de desensibilización, *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **51**(1), 89-99 (2022).