

# Caso clínico: Reacción adversa a trimetoprim-sulfametoxazol

Dr. Marcos Delfino Sosa  
Dra. Daniela Paciel



# Historia clínica

- Hombre, 57 años.
- DM 2 larga data, insulinizado.
- HTA, mal controlado.
- Panvascular.
  
- FI: 9/5/13.
- MI: Ingresa para amputación de coordinación.
- EA: lesión necrótica ulcerada de 3er dedo pie derecho, indolora, de larga data. Sin pulsos distales.



# Historia clínica

- 10/5: cirugía conjunta cirujano vascular y cirujano general. Se realiza by pass poplíteo-pedio miembro inferior derecho y amputación transmetatarsiana ipsilateral.
- 12/5: inicia ciprofloxacina 500 mg c/12 horas v/o + clindamicina 600 mg c/6 hs v/o. Buena tolerancia.
- Evolución en apirexia, con aceptable control metabólico y PA.
- Seguimiento del muñón por cirujano plástico, curaciones diarias, mantiene exudado discreto.



# Historia clínica

- 22/5: se realiza cultivo de exudado de muñón desarrollando *S. aureus* meticilino resistente sensible a Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), vancomicina y gentamicina.
- Ante este resultado, el equipo tratante decide agregar TMP-SMX 800/160 c/12 horas el 28/05.
- 31/5 (72hs de tratamiento con TMP-SMX): erupción ampollar progresiva en glúteos, pie izquierdo, miembro superior derecho y cuello.
- **3/6**: consulta con equipo de Enfermedades Infecciosas para optimización del tratamiento antibiótico.



# EF al momento de la consulta

- Lúcido, muy buen estado general, apirético. Muñón pie derecho muy discreto exudado seroso, sin otros signos fluxivos.
- En ambos glúteos presenta grandes lesiones ampollares de contenido serohemático, dolorosas.
- Lesiones similares de menor tamaño en dorso de pie izquierdo, cuello y una nueva del día de la consulta en brazo derecho.
- Surge antecedente de Reacción alérgica cutánea al TMP-SMX hace 10 años.









# En suma

- 57 años, AP de reacción adversa al sulfas, pie diabético, amputación transmetatarsiana.
- Tratamiento prolongado con ciprofloxacina y clindamicina.
- Curaciones diarias, persiste con exudado seroso.
- Cultivo desarrolla *S.aureus* meticilino resistente.
- Se agrega TMP-SMX.
- A las 72 hs reacción cutánea a forma de grandes ampollas en glúteos, cuello y miembros.



# Planteos

- 57 años, panvascular, amputación transmetatarsiana a derecha por pie diabético.
- Colonización del muñón por *S.aureus* meticilino resistente.
- **Reacción adversa a fármaco**
  - **Por antecedente en primer lugar al TMX.**
  - **Por tiempo de exposición previo sin sintomatología aleja la reacción a los otros antimicrobianos que recibía.**



# Conducta sugerida

En vistas a planteo realizado se solicitan:

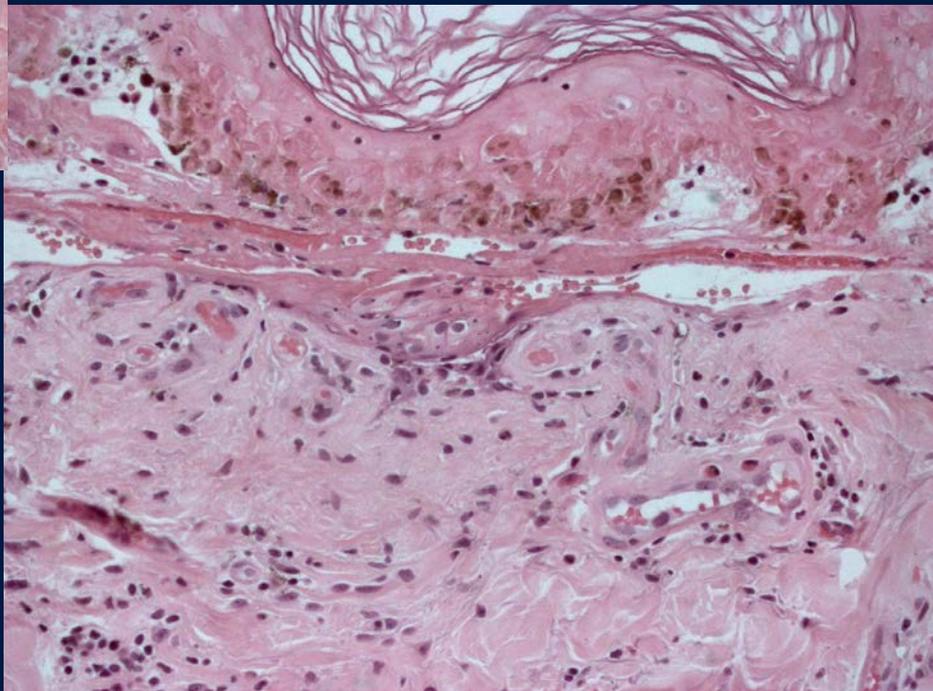
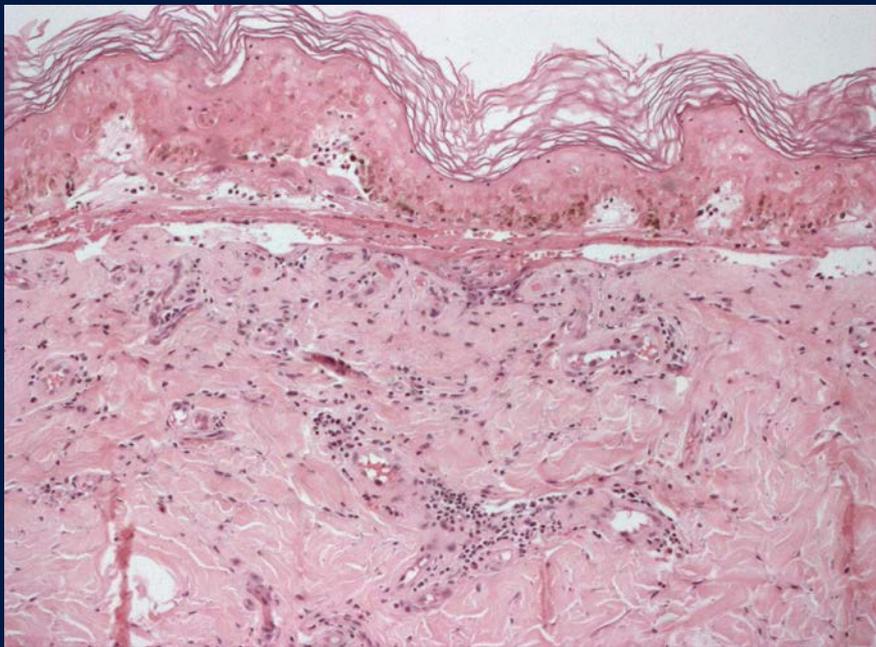
- Reactantes de fase aguda para control.
- Rcuento de eosinófilos.
- Funcional y enzimograma hepático.
- Suspensión de clindamicina, ciprofloxacina y TMP-SMX.
- Consulta con dermatólogo.



# Evolución

- Reactantes de fase aguda negativos.
- Funcional y enzimograma hepático sin alteraciones
- No eosinofilia.
- Dermatología de acuerdo con suspensión de TMP-SMX, realiza punción biopsica por *punch*.
- Buena evolución, no nuevas lesiones de piel; las que había al momento de la consulta involucionan y desaparecen sin cicatrices en aproximadamente 1 semana.
- Excelente evolución del muñón. Alta 22/6 sin injerto ni nuevos tratamientos antibióticos. Se informa adecuadamente al paciente su contraindicación permanente para usar TMP-SMX.





# Anatomía patológica

- Microscopía: hiperqueratosis ortoqueratósica. Se destaca a nivel del cuerpo mucoso necrosis extensa y decolamiento subepidérmico. En dermis infiltrado inflamatorio perivascular superficial.
- **Diagnóstico: erupción fija por drogas ampollar.**



# Reacciones adversas a Trimetoprim-sulfametoxazol

## Revisión del tema



# Definiciones

- Evento adverso: cualquier reacción perjudicial cuya causalidad o vínculo con el fármaco está por ser demostrada.
- Reacción adversa (RA): cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana , para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica (OMS).



# Farmacovigilancia

- Identificación de las reacciones adversas, empleando técnicas de análisis poblacional con bases farmacoepidemiológicas para una evaluación permanente del riesgo-beneficio de los medicamentos consumidos por la población.
- Recolecta, registra y evalúa sistemáticamente la información respecto a reacciones adversas de los medicamentos, usados en la etapa postcomercialización por una población en condiciones naturales.



# Epidemiología

- Estimada, difícil de precisar por subnotificación por parte de los profesionales de la salud.
- 6ª causa de muerte.
- 5% de los ingresos hospitalarios son por RA.
- 10-20% de los pacientes hospitalizados presentan 1 o más RA, 7% graves y 0,32% mortales.
- 2,5% de las consultas provenientes de la comunidad son por RA y el 40% de los pacientes presenta como mínimo un efecto adverso durante el consumo de medicamentos.



Valsecia M. Capítulo 13. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. En: *Malgor LA Valsecia M. Farmacología Médica* 2000; 5, 135-148. Soporte on line: <https://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/tefarm.htm>

# Fármacos más involucrados

- Medicamentos: difieren según las series.
  - Fármacos de uso cardiovascular, **antimicrobianos** y AINEs.
  - AINEs, **antimicrobianos** y antitrombóticos.
  - Antiepilépticos y **antimicrobianos**.
- **Los antimicrobianos ocupan un lugar destacado en RA en distintas series.**



Ticse R, *et al.* Síndrome de hipersensibilidad por uso de Trimetoprim/sulfametoxazol. Reporte de un caso. *Rev Med Hered.* 2006. 17: 109-14.

Schönhofer P. Adverse drug reactions. *Medwave.* 2003. 3 (5): e2502 doi: 10.5867/medwave.2003.05.2502

[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)

# Fisiopatología

- RA tipo 1: se deben al mecanismo del fármaco (ejemplos: hipoglicemias por la insulina, hipotensión arterial por un antihipertensivo, etc.). Son dosis dependientes.
- RA tipo 2: el efecto adverso se debe a algún tipo de estimulación del sistema inmune (**antimicrobianos**). Son dosis independientes. Pueden ser idiosincráticas o inmunoalérgicas.



Valsecia M. Capítulo 13. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. En: *Malgor LA Valsecia M. Farmacología Médica* 2000; 5, 135-148. Soporte on line:

<https://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/tefarm.htm>

Schönhofer P. Adverse drug reactions. *Medwave*. 2003. 3 (5): e2502 doi: 10.5867/medwave.2003.05.2502

[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)

# Clasificación de la gravedad

- Letal: la RA produjo o contribuyó a la muerte del paciente.
- Grave: la RA amenazó la vida del paciente.
- Moderada: la RA interfirió con las actividades diarias del paciente. Pudo ser motivo de consulta e, incluso, de ingreso. Si estaba ingresado, pudo ser motivo de prolongación de la internación.
- Leve: mínimas molestias (náuseas, diarrea).



# Valoración de causalidad

- Probada o Definida: relación temporal entre la administración del fármaco y el signo o síntoma. La signosintomatología (SS) desaparece al suspender el fármaco y reaparece al administrarlo nuevamente. La SS se ha asociado con anterioridad y no puede ser explicada por otras causas.
- Probable: igual que la anterior pero no hubo readministración del fármaco.
- Posible: igual que la anterior pero la SS tiene otras explicaciones posibles.



# Valoración de causalidad

- No relacionada o dudosa: carece de reportes previos y no cumple con los criterios anteriores.
- Condicional : la secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del fármaco implicado.



Valsecia M. Capítulo 13. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. En: *Malgor LA Valsecia M. Farmacología Médica 2000*; 5, 135-148. Soporte on line:  
<https://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/tefarm.htm>

# TMP-SMX

- Mecanismo de acción: las sulfas inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos bacterianos al interferir en la síntesis del ácido fólico. El trimetoprim actúa sobre la misma vía del metabolismo del ácido fólico, presentando acción sinérgica con las sulfonamidas.
- Farmacocinética: absorción vía oral 70-100%. Distribución: agua corporal total; buena penetración en tejidos. Atraviesa la placenta y pasa a la circulación fetal. Metabolización hepática, eliminación renal.



Sánchez-Saldaña L, *et al.* Antibióticos sistémicos en dermatología. Segunda parte: tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenicoles, ácido fusídico, metronidazol y nuevos antibióticos. *Dermatología Peruana*. 2004; 14: 161-79.

# Reacciones adversas

- Gastrointestinales.
- Reacciones de hipersensibilidad: erupciones maculopapulares, pustulares, síndrome de Sweet, eritema pigmentado fijo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.
- Hematológicos: anemia aplásica, neutropenia, granulocitosis y trombocitopenia.



Sánchez-Saldaña L, *et al.* Antibióticos sistémicos en dermatología. Segunda parte: tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenicoles, ácido fusídico, metronidazol y nuevos antibióticos. *Dermatología Peruana*. 2004; 14: 161-79.

# Reacciones de hipersensibilidad

- Se pueden clasificar en cuatro tipos clínicos:
  - tipo 1 (anafilácticas);
  - tipo 2 (citotóxicas);
  - tipo 3 (mediadas por complejo inmune);
  - tipo 4 (mediadas por células).
- TMP-SMX puede estar vinculado a cualquiera de ellas, pero las más frecuentemente involucradas son los tipo 1 y 3.



Valsecia M. Capítulo 13. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. En: *Malgor LA Valsecia M. Farmacología Médica* 2000; 5, 135-148. Soporte on line:

<https://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/tefarm.htm>

# Erupción fija por drogas

- Presencia de placas redondeadas, bordes bien definidos, recurrentes, eritematosas o violáceas, 2 - 10 cm de diámetro. Desaparecen al suspender el fármaco causante y reaparecen en el mismo sitio al reiniciarlo.
- Causada por distintos tipos de fármacos no vinculados químicamente entre sí aún en el mismo individuo. TMP-SMX es una causa mayor.
- Reacción de hipersensibilidad mediada por células (tipo 4) en la que los LT CD8<sup>+</sup> y el interferón  $\gamma$  tendrían un rol fundamental.



# En Uruguay

- 1997: Centro Coordinador de Farmacovigilancia, proyecto compartido por los Departamentos de Farmacología y Terapéutica y Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República.
- 2001: reconocimiento por la OMS como centro N° 61 de la red del Programa Internacional de Monitoreo de Fármacos del Upssala Monitoring Centre.
- 2006: decreto del Poder Ejecutivo se integra la farmacovigilancia a las actividades del Ministerio de Salud Pública (MSP) y se crea la Unidad de Farmacovigilancia y el Comité Nacional Asesor.



# En Uruguay

- La notificación espontánea de eventos adversos es la fuente de información más frecuentemente utilizada para identificar riesgos.
- Puede realizarla cualquier profesional sanitario o los usuarios.
- La “hoja amarilla” es el formulario de notificación nacional (al igual que en otros países) y se encuentra disponible en las páginas web del MSP y del Departamento de Farmacología y Terapéutica.



# En suma

- Hemos visto un paciente con APP de erupción frente a la exposición al TMP-SMX.
- Al exponerse nuevamente al fármaco presenta una RA cutánea, moderada, con las características clínicas de erupción fija por drogas.
- El diagnóstico se confirma por punción biopsica y anatomía patológica.
- Buena evolución frente a la suspensión del mismo.



# Aprendizajes

- Indagar APP de RA a fármacos y estar muy atento a su aparición.
- Los antimicrobianos deben ser utilizados solo si están indicados basados en el uso racional de los mismos.
- El TMP-SMX es una causa mayor de erupción fija por drogas.
- Es uno de los antimicrobianos más utilizados en nuestro medio.
- Consulta con dermatología y biopsia de suma utilidad.
- Notificación al MSP.

