

EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADO AL TRATAMIENTO CON PIRIMETAMINA EN  
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE VIH Y TOXOPLASMOSIS CEREBRAL  
2009 - 2010 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA

ANDRÉS FELIPE YEPES VELASCO  
CINDY LORENA BELTRAN ENDO  
MIGUEL SANDOVAL CABRERA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2011

EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADO AL TRATAMIENTO CON PIRIMETAMINA EN  
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE VIH Y TOXOPLASMOSIS CEREBRAL  
2009 - 2010 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA

ANDRÉS FELIPE YEPES VELASCO  
CINDY LORENA BELTRAN ENDO  
MIGUEL SANDOVAL CABRERA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título Médico

Asesores  
ADRIANA ZAMORA  
Medica Cirujana  
Especialista en Toxicología Clínica

DOLLY CASTRO BETANCOURT  
Magister en Salud Publica  
Especialista y Magister en Epidemiologia

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
PROGRAMA DE MEDICINA  
NEIVA  
2011

**Nota de Aceptación:**

---

---

---

---

---

---

---

---

Firma del presidente del jurado

---

Firma del jurado

---

Firma del jurado

Neiva, 12 Enero 2011.

## **DEDICATORIA**

A nuestras familias por su inmenso amor y apoyo incondicional,  
A nuestra Universidad por su enseñanza y colaboración,  
A nuestros amigos por su hermandad para siempre.

Andrés.  
Lorena.  
Miguel.

## **AGRADECIMIENTOS**

Los autores expresan los agradecimientos

Al Hospital Universitario de Neiva,

A la Facultad de Salud,

Al programa de Medicina de la Universidad Surcolombiana, por incentivar la investigación estudiantil y permitir las herramientas para la realización de este trabajo de grado.

A todos mil gracias.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	16
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. OBJETIVOS	22
4.1 OBJETIVO GENERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
5. MARCO TEÓRICO	23
5.1 TOXOPLASMOSIS CEREBRAL	23
5.1.1 Toxoplasma gondii	23
5.1.2 Manifestaciones clínicas	23
5.1.3 Diagnóstico	24
5.1.4 Tratamiento	24
5.1.4.1 Primera línea	25
5.1.4.1.1 Regímenes de primera línea alternativos	25
5.1.4.2 Segunda línea	25
5.1.5 Tiempo de la terapia	26
5.1.6 Acción de esteroides	26
5.1.7 Monitoreo de efectos adversos	26
5.1.7.1 Sulfadoxina	27

	Pág.
5.1.7.2 Clindamicina	27
5.1.7.3 Trimetroprim/sulfametoxazol	27
5.1.8 Fallo del tratamiento	27
5.2 REACCIONES CUTÁNEAS	27
5.3 REACCIONES HEMATOLÓGICAS	30
5.3.1 Anemia aplásica	32
5.3.2 Trombocitopenia	33
5.4 SINDROME DE STEVENS-JOHNSON ASOCIADO A SULFAS	36
5.5 PIRIMETAMINA	37
6. HIPÓTESIS	39
7. METODOLOGÍA	40
7.1 TIPO DE ESTUDIO	40
7.2 LUGAR	40
7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	40
7.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	41
7.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	43
7.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	43
7.8 PRUEBA PILOTO	43
7.9 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS O TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	44
7.10 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	44
7.11 FUENTES DE INFORMACIÓN	44

	Pág.
7.12 ESTRATEGIAS DE COMUNICACIÓN	44
7.13 ASPECTOS ÉTICOS	45
8. RESULTADOS	46
9. DISCUSIÓN	55
10. CONCLUSIONES	57
11. RECOMENDACIONES	59
BIBLIOGRAFÍA	60
ANEXOS	65

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Operacionalización de las variables	41
Tabla 2 Características de la población por género. 2009 – 2010	46
Tabla 3 Frecuencia de oportunistas y comorbilidades en relación con los eventos adversos	47
Tabla 4 Hemograma previo y posterior relacionado con el evento adverso	48
Tabla 5 Fármacos utilizados en toxoplasmosis y su relación con eventos adversos	50
Tabla 6 Dosis relacionadas con eventos adversos	51

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Modelo de unión de anticuerpos fármaco-inducidos a un epítotope en las glicoproteínas plaquetarias	34
Figura 2 Lesiones en la tomografía axial computarizada	49
Figura 3 Pacientes con neutropenia febril	49
Figura 4 Suspensión de tratamiento	52
Figura 5 Trasfusiones como método para toxicidad hematológica	52
Figura 6 Tiempo de recuperación de los pacientes con toxicidad	53
Figura 7 Desenlace de paciente con toxicidad por sulfas	53

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Ficha técnica	66
Anexo B Tablas de figuras	69

## RESÚMEN

La toxoplasmosis cerebral es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes con HIV, que por lo general en los estadios iniciales del HIV el paciente no cursa con síntomas, pero cuando el paciente progresa hasta un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) empiezan a presentarse una serie de complicaciones relacionadas con la infección por este parásito. Debido a las altas dosis de sulfamidas las cuales son de primera línea de elección para el control de la infección, se han documentado una serie de reacciones hematológicas como trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica y otras cutáneas como el rash, por esto vimos necesario hacer un estudio descriptivo de tipo serie de casos, retrospectivo, que se realizó a partir de la recolección de información en las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con VIH/SIDA y que su vez presentaron toxoplasmosis cerebral en el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2010 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.

En el estudio se incluyen 33 pacientes quienes presentaron VIH y toxoplasmosis cerebral, de los cuales el género más frecuente fue el masculino, además el 48% de los hombres y el 40% de las mujeres debutaron con el diagnóstico de VIH simultáneamente con el de toxoplasmosis cerebral. Más de la mitad de los pacientes (52%) presentaron lesiones únicas evidenciadas en la tomografía axial computarizada mientras que el resto presentaban lesiones múltiples. El total de pacientes que desarrollaron algún tipo de reacción adversa al tratamiento con sulfas para la toxoplasmosis cerebral fue del 42,4% y los efectos adversos que se presentaron fueron mielotoxicidad en un 18,2%, Rash en un 12,1% y mielotoxicidad más Rash en un 12,1%, estas reacciones adversas que se presentaron para el tratamiento de toxoplasmosis cerebral fueron en un 100% en pacientes que recibieron pirimetamina/sulfadoxina como régimen de tratamiento. Ninguno de los pacientes que fueron tratados con pirimetamina sola, presentó alguna reacción adversa al medicamento y tuvieron una buena respuesta al mismo.

Palabras claves: Reacciones adversas, Rash, mielotoxicidad, VIH, Toxoplasmosis cerebral, pirimetamina, sulfonamidas.

## ABSTRACT

Cerebral toxoplasmosis is one of the most common opportunistic infections in HIV patients, usually in the initial phase of the disease the patient doesn't present symptoms related to the toxoplasmosis infection, but when the patient progresses to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) he will have some complications related to infection by this parasite. Because high doses of sulfonamides which are first-line choice for the treatment of this infection, it has been documented a number of haematological complications as thrombocytopenia, leukopenia, hemolytic anemia and other skin reactions like rash related with the sulfonamides, so we consider the need to make a descriptive study retrospective of case series. The study will be done by the collection of information in medical records of patients diagnosed with HIV / AIDS that in turn had cerebral toxoplasmosis in the period of June 2009 to June 2010 at the Hospital Universitario Hernando Perdomo Moncaleano the city of Neiva.

The study included 33 patients who had HIV and cerebral toxoplasmosis, in which male gender was the most frequent, 48% men and 40% women presented with the diagnosis of HIV simultaneously cerebral toxoplasmosis. More than half of patients (52%) had single lesions evident on CT scan. The total number of patients who developed any adverse reaction to sulfa treatment for cerebral toxoplasmosis was 42.4%. The reported adverse effects were myelotoxicity by 18.2%, 12.1% in Rash and Rash plus myelotoxicity by 12.1%, these reactions were presented in 100% in patients who received pyrimethamine / sulfadoxine as treatment for the infection with cerebral toxoplasmosis. None of the patients who were treated with pyrimethamine alone, showed an adverse reaction to medication and had a good response.

Key words: Cerebral Toxoplasmosis, Rash, Myelotoxicity, adverse effect, pyrimethamine, sulfonamides.

## INTRODUCCIÓN

El SIDA fue identificado por primera vez en EEUU en el año de 1981, cuando se reportó una neumonía por *Pneumocistis jiroveci* en cinco varones homosexuales en la Ciudad de Los Ángeles. El microorganismo causal es el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), un retrovirus RNA, cuya característica esencial es la transcriptasa inversa. La infección por VIH y SIDA son una pandemia que se presenta en prácticamente todos los países del mundo, según la OMS hasta el año 2009 se han reportado 33.3 millones de individuos que viven con la infección<sup>1</sup>.

Por esta razón se han venido detectando cada vez más patologías oportunistas asociadas a la inmunodeficiencia de estos pacientes entre las cuales encontramos el *Toxoplasma Gondii*.

El *Toxoplasma Gondii*, es un parasito intracelular del filum apicomplexa y subclase coccidia. Este microorganismo tiene varias formas: ooquistes, taquizoitos, y el quíste. El ciclo de vida del parasito inicia con la replicación que se efectúa en la pared intestinal. La forma de transmisión es por la ingestión o manipulación de carnes mal cocidas o de alimentos contaminados con heces de gato, ya que estos contienen ooquistes. Otras formas importantes de infección son la producida por los trasplantes de órganos y la forma transplacentaria<sup>2</sup>.

Las manifestaciones más comunes son la linfadenopatía cervical y occipital, miocarditis, polimiositis, neumonitis y encefalitis. Para el diagnóstico de la toxoplasmosis cerebral se necesita tener una clínica compatible, tener imágenes de TC o RM que muestre lesiones compatibles con toxoplasmosis cerebral, además de una serología positiva.

En el tratamiento la utilidad terapéutica de las sulfamidas en la toxoplasmosis cerebral ha sido limitada, ya que presenta la capacidad de provocar efectos adversos significativos para la morbilidad y mortalidad de los pacientes con VIH. Las presentaciones clínicas son variables aunque la más común son las reacciones cutáneas.

---

<sup>1</sup> LOZANO LOSADA, Abner. Urgencias en medicina interna. 2007, 1: p. 6 -11.

<sup>2</sup> MONTOYA, J. G., LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. The Lancet; Jun 12, 2004; p. 363, 9425; ProQuest Nursing & Allied Health Source.

Las reacciones cutáneas ocurren en el 40 al 60% de los pacientes con VIH y Toxoplasmosis cerebral<sup>3</sup>. Dentro de los efectos dermatológicos se encuentran la urticaria, los exantemas maculares, erupciones eczematosas, eritema multiforme y en casos graves el paciente puede llegar a presentar el síndrome de Stevens Johnson.

La manifestación de efectos adversos en el paciente con tratamiento de pirimetamina causa deterioro en la evolución clínica del paciente, debido a la aparición de estos y a la necesidad de suspender la medicación contra la toxoplasmosis comprometiendo la salud del paciente, esto a su vez provoca que el tiempo de hospitalización se prolongue perjudicando aun más al paciente y además de esto acarreándole un aumento de gastos a la entidad de salud, convirtiéndose este en un verdadero problema de salud pública, que con estudios y con monitoreo permanente puede tener solución.

Por esta razón es necesario definir cuáles son las reacciones adversas que se presentan en nuestro medio para poder describir cuales son las posibles causas desencadenantes, las dosis que se relacionan con la toxicidad, y el manejo que funciona mejor para establecer un mejor proceder ante los eventos adversos.

Para el desarrollo de esta investigación se ha realizado una búsqueda de referencias bibliográficas, un conocimiento profundo de los antecedentes a nivel mundial, nacional y local y un marco teórico con lo cual, mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes del servicio de infectología que cumple los criterios de inclusión, permitan describir los eventos adversos de la pirimetamina para que sirvan como referente en el desarrollo de nuevos protocolos de manejo e intervenciones del equipo de salud, para prevenir las complicaciones que los efectos adversos producen.

---

<sup>3</sup> LOZANO LOSADA, Abner. Op. Cit., p.6-11.

## 1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La toxicidad por sulfamidas se han reportado desde el año 1988, época en el que se describieron reacciones en pacientes VIH por el uso de falcidar<sup>4</sup>. Luego en 1993 se mostro que algunos pacientes con VIH que tenían una neumonía por pneumocistis eran hipersensibles a fármacos que como las sulfamidas producen efectos adversos<sup>5</sup>.

En 1994 se describió que la causa por la cual existe esa hipersensibilidad es porque ellos tienen en déficit de glutatión, esto desencadena un aumento de los metabolitos responsables de los efectos adversos<sup>6</sup>.

La administración de una combinación de pirimetamina y sulfadiazina es la terapia que se ha demostrado tiene mayor eficacia para el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral. En un estudio multicéntrico europeo en 1996 con 299 pacientes, la combinación pirimetamina-sulfadiazina fue más efectiva que la combinación pirimetamina- clindamicina, sobre todo en la fase de mantenimiento<sup>7</sup>.

En vista de la ausencia de presentaciones comerciales individualizadas de estos medicamentos, los clínicos que tratan los casos de toxoplasmosis cerebral en nuestro medio se han visto obligados a utilizar terapias alternativas. Sin embargo los resultados de estas experiencias no han sido revisados ni socializadas. Se ha sugerido, por ejemplo, el uso del Trimetroprim- sulfametoxazol en el manejo de la toxoplasmosis cerebral, sin embargo en un estudio italiano en 1998 con 71 pacientes, la respuesta terapéutica fue de sólo el 57% cuando con Pirimetamina-sulfadiazina ha sido de más del 80%<sup>8</sup>.

---

<sup>4</sup> ANONYMOUS. Fansidar associated fatal reaction in a HIV-infected man. *Journal of the American Medical Association*: 1988; 260, p. 2193.

<sup>5</sup> CARR, A., SWANSON, C., PENNY, R. y COOPER, D. A. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulphamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *Journal of Infectious Diseases*: 1993; 167, p. 180-5.

<sup>6</sup> VAN DER VEN, A. J. M., KOOPMANS, P. P., VREE, T. B. y VAN DER MEER, J. W. M. Drug intolerance in HIV disease. *Journal of Antimicrob Chemolher*: 1994; 34: p. 1-5.

<sup>7</sup> VAN DER VEN, Andre J. A. M., SCHOONDERMARK-VAN DE VEN', Esther M. E., CAMPS, Wil, MELCHERS, Willem J. G., KOOPMANS', Peter P., VAN DER MEER, Jos W. M. y GALAMA', Joep M. D. Anti-toxoplasma effect of pyrimethamine, trimethoprim and sulphonamides alone and in combination: implications for therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*: 1996; 38, p. 75-80.

<sup>8</sup> TORRE, D., CASARI, S., SPERANZA F., et al. A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulphamethoxazole. *J Infect*: 1998; 37: p. 15-8; 1998.

Dentro de los estudios de los efectos adversos se encuentra uno realizado en el 2002 en donde se concluye que las reacciones adversas cutáneas ocurren en el 40 al 60% de los pacientes con VIH y Toxoplasmosis cerebral<sup>9</sup>.

La pirimetamina es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tiene un gran actividad como anti-toxoplasmosis comparado con otros medicamentos tipo sulfonamidas. Por lo que los autores recomiendan su uso en infecciones por este parásito incluso en infecciones del SNC ya que penetra la barrera hematoencefálica; en caso de que aparezcan manifestaciones por toxicidad deben adicionar ácido fólico como terapia anti-toxoplasmosis<sup>10</sup>.

La causa de los efectos adversos se han reportado en estudios histopatológicos como el realizado por Yawalkar, que demuestra la inducción proinflamatoria regulada por citoquinas y moléculas de adhesión celular en áreas de la piel desencadenando las lesiones que se observan en la clínica<sup>11</sup>.

---

<sup>9</sup> SVENSSON, C. K., COWEN, E. W. y GASPARI, A. A. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev*: 2001; 53: p. 357-379.

<sup>10</sup> KATLAMA, C., DE WIT, S., O'DOHERTY, E., VAN GLABEKE, M. y CLUMECK, N. Pyrimethamine-clindamycin vs. Pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*: 1996; 22: p. 268-275.

<sup>11</sup> YAWALKAR, N., SHRIKHANDE, M., HARI, Y. y et al. Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *J Allergy Clin Immunol*: 2000; 106:1, p. 171-1176.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con VIH son muy susceptibles por su estado per se, a las infecciones oportunistas, y dentro de esas la más común es la toxoplasmosis cerebral, la cual en Estados Unidos causa 2000 casos de encefalitis al año<sup>12</sup>.

El tratamiento estándar para la toxoplasmosis cerebral en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) es el esquema pirimetamina-sulfadoxina (FALCIDAR) más clindamicina, más trimetoprim sulfametoxazol como profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*. Durante la práctica clínica se ha visto asociado a este tratamiento una gran cantidad de casos de efectos adversos a los medicamentos, entre ellas están las reacciones cutáneas, la mielotoxicidad y el síndrome de Stevens-Johnson.

Estos efectos adversos causan un deterioro en la evolución clínica del paciente, no solamente por el hecho de la aparición del mismo, sino que se debe suspender el tratamiento promoviendo la infección y generando más compromiso del estado general del paciente. Además de esto aumenta la estancia intrahospitalaria de los pacientes, aumentando los gastos de la entidad de salud, por lo cual hay que catalogarlo como un problema de salud pública que requiere especial atención y pronta solución.

Desde el año 2009 se implementó en el HUHMP el uso de pirimetamina intravenosa asociado a clindamicina como estrategia para disminuir la aparición de efectos adversos en esta población específica, debido a que la pirimetamina hace parte de un grupo de medicamentos llamado sulfamidas, que tienen como mecanismo de acción inhibir la dihidrofolato reductasa además de bloquear el transporte intestinal de folato, mecanismo que es esencial en la síntesis de DNA, existiendo el riesgo al usarlo de que se presenten efectos adversos tales como toxicidad hematológica y toxicidad cutánea.

Las manifestaciones más frecuentes en las reacciones hematológicas adversas comprenden megaloblastosis, disminución sérica del ácido fólico, trombocitopenia, neutropenia<sup>13</sup>. Además se ha descrito que la pirimetamina disminuye los linfocitos

---

<sup>12</sup> FAUCI, BRAUNWALD, KASPER, HAUSER, LONGO, JAMESON y LOSCALZO, Harrison. Principios de medicina interna XVII; p.1137-1204.

<sup>13</sup> ZIMMERMAN, J., SELHUB, J. y Rosenberg, I. H. Competitive inhibition of folate absorption by dihydrofolate reductase inhibitors, trimethoprim and pyrimethamine.

debido a la inducción de actividades proapoptóticas<sup>14</sup>. Por lo tanto, es necesario describir por medio de un estudio el comportamiento de la pirimetamina intravenosa combinado con clindamicina evaluando la existencia de toxicidad evidenciados en la clínica y en los cuadros hemáticos de las historias clínicas la presencia de megaloblastosis, leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, rash, por tal razón es de vital importancia evaluar hasta la fecha de hoy la incidencia de reacciones adversas al tratamiento dado para la toxoplasmosis cerebral en nuestro hospital, con el fin de conocer si se ha optado por un régimen distinto de primera línea para el tratamiento de esta infección oportunista.

Por todo lo anterior la pregunta en torno a la cual se desarrollaría este proyecto investigativo es:

¿Los pacientes con diagnóstico de VIH y Toxoplasmosis cerebral atendidos en la unidad de infectología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre Enero del 2009 a Diciembre del 2010, presentan efectos adversos asociados al tratamiento con pirimetamina?

---

<sup>14</sup> PIERDOMINICI, Marina, GIAMMARIOLI, Anna María, GAMBARDELLA, Lucrezia, DE FELICE, Marco, QUINTI, Isabella, IACOBINI, Metello, CARBONARI, Maurizio, MALORNI, Walter y GIOVANNETTI, Antonello. Pyrimethamine (2,4-Diamino-5-*p*-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine) Induces Apoptosis of Freshly Isolated Human T Lymphocytes, Bypassing CD95/Fas Molecule but Involving Its Intrinsic Pathway. JPET: 2005; 315: p. 1046–1057.

### 3. JUSTIFICACIÓN

La toxoplasmosis cerebral es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes HIV positivo. En los primeros estadios de la infección por HIV, no se producen síntomas, pero cuando avanza hacia el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se empiezan a presentar las complicaciones propias de la enfermedad<sup>15</sup>.

Debido a las altas dosis de sulfamidas necesarias para controlar la infección, es posible la aparición de reacciones hematológicas como trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica y reacciones cutáneas como el rash cutáneo, para lo cual es necesario administrar conjuntamente Acido fólico 10 a 15 mg/día. Ante esta respuesta de los pacientes a los fármacos de primera línea se cuenta con otras alternativas como: dapsona, azitromicina, atovacuona o pentamidina<sup>21</sup>. Sin embargo, se sigue usando la terapia de primera línea asumiendo la relación costo beneficio para el paciente ya que las sulfonamidas son las más efectivas y descritas como recomendación IA por el centro para control y prevención de las enfermedades (CDC) en una importante publicación de abril del 2009<sup>16</sup>.

Actualmente debido a la intolerancia de las sulfonamidas se usa en nuestro Hospital Universitario la opción pirimetamina más clindamicina y acido folínico para así disminuir la toxicidad hematológica y cutánea, aun así la pirimetamina sigue siendo un inhibidor de dihidrofolato reductasa, esencial para la síntesis de DNA por lo que podrían presentar hematotoxicidad o toxicidad cutánea.

Además de sus efectos anti protozoarios, actividades inmunomoduladoras, la pirimetamina induce apoptosis en los linfocitos de sangre periférica por medio de la vía fas/ CD25 esto se da mediante la activación de las caspasas 8 y 10 que se relacionan con la actividad mitocondrial y se ha mostrado que en pacientes infectados con VIH que son tratados con pirimetamina por toxoplasmosis cerebral tienen mayor mortalidad que lo que no se tratan con este medicamento<sup>17</sup>.

---

<sup>15</sup> FAUCI, BRAUNWALD, KASPER, HAUSER, LONGO, JAMESON y LOSCALZO, Op. Cit., p.1137-1204.

<sup>16</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR: 2009; 58. Abril 10, 2009 / Vol. 58 / No. RR-4. P.12-3.

<sup>17</sup> MONTOYA y LIESENFELD, Op. Cit., p.363.

Es por esta razón es necesario efectuar un trabajo de investigación en el que se demuestre no solo la efectividad del esquema terapéutico sino también la existencia o no de efectos adversos como toxicidad hematológica o cutánea, por este medicamento, evaluando así la seguridad del uso de la pirimetamina ya que de lo contrario traería aumento en el tiempo de estancia hospitalaria, mayor riesgo de morbimortalidad por la exposición a los gérmenes intrahospitalarios situación que es preocupante ya que estos pacientes son vulnerables a la infección de muchos otros agentes oportunistas que causarían la muerte del paciente. Además de esto acarrearía un aumento de gastos a la entidad de salud, convirtiéndose este en un verdadero problema de salud pública, que con estudios y con monitoreo permanente puede tener solución.

Además es relevante describir posibles factores predisponentes que se sean comunes en los pacientes con toxoplasmosis y VIH, para así poder plantear o proponer un posible esquema preventivo.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir la frecuencia de mielotoxicidad y Rash en los pacientes con VIH y TOXOPLASMOSIS CEREBRAL que recibieron tratamiento con pirimetamina durante el periodo Enero 2009 a Diciembre 2010 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, para determinar el riesgo beneficio de su uso.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir el perfil epidemiológico de los pacientes que presentan toxoplasmosis cerebral asociada a VIH.
- Identificar la frecuencia de enfermedades oportunistas y sistémicas más frecuentes en pacientes VIH positivo que presentan toxoplasmosis.
- Determinar cuál es el fármaco más frecuente implicado en la aparición de los efectos adversos.
- Describir el efecto adverso predominante producido por el tratamiento anti-toxoplasmosis.
- Determinar el tiempo de aparición de los efectos adversos después del inicio del tratamiento con pirimetamina para toxoplasmosis cerebral.
- Describir el tiempo transcurrido desde la aparición de los efectos adversos hasta la recuperación del paciente.

## 5. MARCO TEÓRICO

El SIDA fue identificado por primera vez en EEUU en el año 1981, cuando se reportó una neumonía por pneumocistis jiroveci en cinco varones homosexuales en la ciudad de Los Ángeles. El microorganismo causal es el HIV, un retrovirus RNA, cuya característica esencial es la transcriptasa inversa.

La infección por VIH y SIDA son una pandemia que se presenta en prácticamente todos los países del mundo, hasta el año 2007 33.2 millones de individuos vivían con la infección.

El VIH-SIDA tiene una historia natural la cual comprende tres (3) estadios: la infección primaria, la infección latente y por último el estadio que corresponde a la infección por enfermedades oportunistas. Dentro de las enfermedades oportunistas más importantes se encuentran las que comprometen el SNC; entre ellas, la Toxoplasmosis cerebral, la criptococosis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y el linfoma del SNC<sup>18</sup>.

### 5.1 TOXOPLASMOSIS CEREBRAL

**5.1.1 Toxoplasma gondii.** El Toxoplasma Gondii, es un parásito intracelular del filum apicomplexa y subclase coccidia. Este microorganismo tiene varias formas: ooquistes, taquizoitos, y el quiste. El ciclo de vida del parásito inicia con la replicación que se efectúa en la pared intestinal<sup>19</sup>.

La forma de transmisión es por la ingestión o manipulación de carnes mal cocidas o de alimentos contaminados con heces de gato, ya que estos contienen ooquistes. Otras formas importantes de infección son la producida por los trasplantes de órganos y la forma transplacentaria<sup>20</sup>.

**5.1.2 Manifestaciones clínicas.** La toxoplasmosis compromete de manera diferente a pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos; Es decir, en los pacientes adultos y niños con un sistema inmunitario adecuado rara vez

---

<sup>18</sup> FAUCI, BRAUNWALD, KASPER, HAUSER, LONGO, JAMESON y LOSCALZO, Op. cit., p. 1305-1310.

<sup>19</sup> MONTOYA y LIESENFELD, Op. cit., p. 363.

<sup>20</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

desarrollan enfermedades como una linfadenopatía cervical y occipital, y más raro aún es la presencia de miocarditis, polimiositis, neumonitis y encefalitis. Sin embargo en pacientes con toxoplasmosis transplacentaria aumenta el riesgo de sufrir manifestaciones clínicas tales como: hidrocefalia, microcefalia, calcificación de los ventrículos, coriorretinitis, estrabismo, epilepsia, retardo mental psicomotor, trombocitopenia y anemia.

Los pacientes inmunosupresos por el virus de la inmunodeficiencia adquirida tienen la cualidad de presentar las formas más severas de esta parasitosis, de las cuales la más representativa es la toxoplasmosis cerebral, la seroprevalencia de la toxoplasmosis es del 15% en los EEUU, pero varía enormemente de región a región, por ejemplo, en Europa es del 50-75%. Los pacientes que son seropositivos tienen una probabilidad de enfermar en un 33%. La toxoplasmosis cerebral se manifiesta como alteración del estado mental, déficit neurológico focal motor, epilepsia<sup>21</sup>.

**5.1.3 Diagnóstico.** Se puede realizar por métodos directos e indirectos. La serología para anticuerpos IgG e IgM contra *Toxoplasma* sirve para identificar el contacto del paciente con el parásito, si es reciente o antigua. Además se puede usar la PCR que tiene una especificidad del 65-100%<sup>22</sup>.

Para el diagnóstico de la toxoplasmosis cerebral se necesita tener una clínica compatible, tener imágenes de TC o RM que muestre lesiones compatibles con toxoplasmosis cerebral, además de una serología positiva<sup>23</sup>.

Los principales diagnósticos diferenciales pueden ser: un linfoma, una infección micobacteriana (tuberculosis) o una fúngica (criptococosis)<sup>24</sup>.

**5.1.4 Tratamiento.** Las sulfamidas son análogos estructurales y agonistas competitivos del ácido paraminobenzoico ya que específicamente inhiben la sintetasa de dihidropterato<sup>25</sup>.

---

<sup>21</sup> MONTOYA y LIESENFELD, Op. cit., p. 363.

<sup>22</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

<sup>23</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

<sup>24</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

<sup>25</sup> GOODMAN y GILMAN. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 4: 1550-52, p.63.

**5.1.4.1 Primera línea.** La combinación de pirimetamina y sulfadoxina (falcidar) y ácido folínico (Leucovorin) es el tratamiento de primera línea en la toxoplasmosis cerebral (Nivel de evidencia y grado de recomendación AI)<sup>26</sup>.

La pirimetamina penetra el parénquima cerebral siempre en ausencia de inflamación<sup>27</sup>, el uso de ácido folínico reduce la toxicidad hematológica relacionada con esta terapia<sup>28</sup>.

**5.1.4.1.1 Regímenes de primera línea alternativos.** Los tratamientos son:

- Pirimetamina más Clindamicina más Ácido Fólinico (leucovorin): se usa si hay intolerancia a sulfamidas y cuando falla el tratamiento de 1° línea, recomendación (AI)<sup>29</sup>.
- TMP/SMX: debe ser considerado una opción para pacientes que no pueden tomar un régimen oral. Hay presentaciones parenterales. Recomendación (IB)
- Sulfametoxazol parenteral: es un componente del TMP/SMX usado como tratamiento inicial en toxoplasmosis severa mas TMP/SMX oral (IIIC)
- Pirimetamina oral más Clindamicina oral.

**5.1.4.2 Segunda línea.** Medicamentos que han mostrado ser efectivo en el tratamiento de toxoplasmosis son:

- Atovaquona: Si el paciente es intolerante se puede administrar como agente único pero tiene una amplia variabilidad de absorción dependiendo del paciente y solo ha mostrado mejoría solo cuando los niveles plasmáticos son mayores 18,5 ug/ml lo cual no se mide fácilmente.(BII)<sup>30</sup>.
- Azitromicina mas pirimetamina mas acido folínico.

Los siguientes tienen actividad comprobada por estudios de cohorte:

- Claritomicina +pirimetamina (recomendación CIII),
- 5 FLUOROURACIL mas clindamicina( CIII),
- Dapsona mas pirimetamina mas acido folínico (CIII),
- Minociclina (CII),

---

<sup>26</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

<sup>27</sup> LEPOT, C., MEULEMANS, A., ROBINE, D., DAMERON, G. y VILDE, J. L. Levels of pyrimethamine in serum and penetration into brain tissue in humans. AIDS 1992;6: p. 1040-1.

<sup>28</sup> VAN DELDEN, C. y HIRSCHL, B. Folinic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for Toxoplasma encephalitis are associated with better outcome. J Infect Dis 1996; 173: p. 1294-5.

<sup>29</sup> KATLAMA, C., DE WIT, S., O'DOHERTY, E., VAN GLABEKE, M. y CLUMECK, N., Op. cit., p. 268-275.

<sup>30</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

- Doxiciclina con pirimetamina más leucovorin ó sulfadiaxina ó claritromicina (CIII).

**5.1.5 Tiempo de la terapia.** El tratamiento agudo de la fase aguda debe ser contribuido por lo menos 6 semanas si esta muestra una mejoría clínica y radiológica (BIII)<sup>31</sup>.

En el tratamiento hospitalario como primera medida se debe realizar una TC al ingreso, se instala el tratamiento de primera línea, luego se completa tratamiento intrahospitalario por 21 días para asegurarse de la adherencia del paciente y evitar fallo o recaída, se le realiza una nueva TC donde debería existir una mejoría de las lesiones del 80%, de cumplirse esto se egresa el paciente, si no es así se sospecha la presencia de un linfoma y se le practica una biopsia<sup>32</sup>.

**5.1.6 Acción de esteroides.** La adicción de esteroides como la Dexametasona podría ser administrado solo para tratamiento de efecto de masa asociado a edema. A causa del potencial inmunosupresor se deben discontinuar cuando sea viable. (Nivel de evidencia (BIII))<sup>33</sup>

Los anticonvulsivos podrían ser administrados en pacientes con toxoplasmosis con historia de episodios anteriores, pero no debería usarse como profilaxis. Si se usan deberán ser al menos durante la terapia aguda<sup>34</sup>.

**5.1.7 Monitoreo de efectos adversos.** La recomendación (AIII) es el monitoreo de eventos clínicos radiológicos y efectos adversos de forma rutinaria.

Toxicidad por pirimetamina rash, toxicidad hematológica. Pancitopenia; Disminución de plaquetas y neutrofilos, pueden ser minimizados o reversibles con el incremento de la dosis de ácido folínico con 50-100mg día administrados en dosis divididas<sup>35</sup>.

---

<sup>31</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

<sup>32</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

<sup>33</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

<sup>34</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

<sup>35</sup> CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, Op. cit., p.12-3.

**5.1.7.1 Sulfadoxina.** La toxicidad incluye Rash, fiebre, leucopenia, hepatitis, nauseas, vomito, diarrea y cristaluria.

**5.1.7.2 Clindamicina.** Incluye fiebre, rash, nauseas, diarrea, incluyendo colitis pseudomenbranosa o diarrea relacionada con la toxina del clostridium difícil y hepatotoxicidad.

**5.1.7.3 Trimetroprim/sulfametoxazol.** Incluye rash, fiebre, leucopenia, trombocitopenia y hepatotoxicidad.

**5.1.8 Fallo del tratamiento.** Se debe considerar la realización de biopsia cerebral (BII).

Es definido por la clínica o el deterioro radiológico después de la 1° semana de tratamiento o si no hay mejoría clínica a la 2° semana después de la biopsia, si se determina patológicamente toxoplasmosis cerebral se debe cambiar el tratamiento a un régimen alternativo (BIII).

La recaída durante la terapia de mantenimiento se debe a que no hay adherencia al tratamiento.

## **5.2 REACCIONES CUTÁNEAS**

La utilidad terapéutica de las sulfonamidas, particularmente el sulfametoxazol, ha sido limitada por su capacidad de causar reacciones adversas con significativa morbilidad y mortalidad. Aunque la presentación clínica y la severidad podrían variar, las manifestaciones más frecuentes de la toxicidad involucran la piel<sup>36</sup>.

Las reacciones cutáneas inducidas por sulfonamidas ocurren en dos de cada 100 individuos que toman sulfonamidas, pero dramáticamente son más comunes en pacientes infectados con VIH. Tales reacciones abarcan una amplia gama de diagnósticos clínico patológicos que incluyen urticaria, exantemas maculares, y eritema multiforme, también con manifestaciones tales como Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.

---

<sup>36</sup> YAWALKAR, N., SHRIKHANDE, M., HARI, Y. y et al. Op. cit., p.1171-1176.

La aparición clínica de varias reacciones inducidas por sulfonamidas ocurre frecuentemente hasta siete días después de la iniciación del medicamento, lo que sugiere una reacción de tipo retardada. Estudios histopatológicos de muestras de pacientes han demostrado una infiltración significativa de células del sistema inmune, así como la inducción de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión en las áreas afectadas de la piel<sup>37</sup>. Además estudios realizados identificaron células específicas al sulfametoxazol en el sitio de las lesiones de los pacientes durante una reacción inducida por sulfonamidas<sup>38</sup>.

La hipótesis del hapteno es un modelo útil que explica como muchos medicamentos de bajo peso molecular tales como las sulfonamidas desencadenan reacciones cutáneas mediadas por inmunidad. Aunque se cree que el sulfametoxazol es muy pequeño y clínicamente inerte para reconocimiento por células inmunes, es una bioactivación a hidroxalamina reactiva, la que espontáneamente se oxida a especies de nitrógeno, se enlazan a las proteínas celulares y produce citotoxicidad.

En contraste, se cree que la unión metabolito y proteína son inmunogénicos, actuando como neoantígenos iniciadores de una respuesta inmune cuando es presentado en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad. La identificación de conjugados de sulfametoxazol-proteína en suero humano<sup>39</sup>, el reconocimiento del enlace de proteínas con sulfametoxazol por anticuerpos de pacientes con reacciones cutáneas inducidas por sulfonamidas previas<sup>40</sup>, y el único potencial inmunogénico del metabolito nitroso de sulfametoxazol en ratas soportan ésta hipótesis<sup>41</sup>. Además la asociación entre la toxicidad clínica y la disminución de las capacidades de las vías de detoxificación de sulfonamidas, como un fenotipo acetilador bajo, sugiere que la generación de metabolitos reactivos podrían ser determinantes críticos de toxicidad.

Algunos han cuestionado que a medida de que los hepatocitos generen metabolitos reactivos éstos podrían sobrevivir transitoriamente en sitios

---

<sup>37</sup> YAWALKAR, N. y PICHLER, W. J. Pathogenesis of drug-induced exanthema. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: p. 336-338.

<sup>38</sup> HARI, Y., FRUTIG-SCHNYDER, K., HURNI, M. y et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: p. 1398-1408.

<sup>39</sup> MEEKINS C. V., SULLIVAN, T. J. y GRUCHALLA, R. S. Immunochemical analysis of sulfonamide drug allergy: identification of sulfamethoxazole-substituted human serum proteins. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: p. 1017-1024.

<sup>40</sup> DAFTARIAN M. P., FILION, L. G, CAMERON, W. y et al. Immune response to sulfamethoxazole in patients with AIDS. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2: p. 199-204.

<sup>41</sup> GILL, H. J., HOUGH, S. J., NAISBITT, D. J. y et al. The relationship between the disposition and immunogenicity of sulfamethoxazole in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282:p. 795-801.

extrahepáticos periféricos tales como la piel. Aunque la actividad oxidativa mediada por fagocitos podría ser una fuente del metabolismo extrahepático, Reilly y colaboradores<sup>42</sup>, propusieron un mecanismo alternativo en el cual keratinocitos epidérmicos podrían generar directamente especies reactivas dentro de la piel. Ellos mostraron que los keratinocitos epidérmicos pueden metabolizar el sulfametoxazol y la sulfona a hidroxalaminas reactivas y que estas especies reactivas se enlazan covalentemente a las proteínas de los keratinocitos.

Estos datos podían ayudar a explicar el incremento de la incidencia de reacciones cutáneas inducidas por sulfonamidas en individuos infectados con VIH quienes tienen reportada deficiencia de glutatión y una disminución en la capacidad de descodificación los metabolitos nitrosos de sulfametoxazol (SMX-NO).

Este es un modelo intrigante porque, aparte de su potencial metabólico, los keratinocitos representan el tipo de célula predominante dentro de la piel y poseen un rango de actividades inmunológicas que incluyen la expresión de complejos mayores de histocompatibilidad y moléculas de adhesión en su superficie celular, también como la capacidad de liberar citoquinas y chemoquinas. La expresión inducida de complejos mayor de histocompatibilidad, moléculas de adhesión citoquinas y chemoquinas por los keratinocitos es común, pero varía en observaciones histopatológicas en pacientes con reacciones cutáneas inducidas por sulfonamidas<sup>43</sup>.

Además de su potencial de presentar fármacos enlazados a antígenos directamente a las células T, los keratinocitos podrían activar células presentadoras de antígeno profesionales cercanas en la piel, particularmente células de Langerhans, por la liberación de neoantígenos (droga-proteína) o a través de señales estimuladoras. Las células de Langerhans son fundamentales en el desarrollo de respuestas inmunes cutáneas a alérgenos, y han demostrado estar disminuidas en lesiones cutáneas inducidas por medicamentos<sup>44</sup>.

La infección por VIH induce secreción de TNF alfa IL-1, IL-6, e interferón. Estas citoquinas son importantes en la activación de keratinocitos, la migración de las células de langerhans a los nódulos linfoides, y estimulación de las respuestas de

---

<sup>42</sup> REILLY, T. P., LASH, L. H., DOLL, M. A. y et al. A role for bioactivation and covalent binding within epidermal keratinocytes in sulfonamide-induced cutaneous drug reactions. *J. Invest Dermatol* 2000; 114: p. 1164-1173.

<sup>43</sup> GAIL TODD, F. *FDerm. Adverse Cutaneous Drug Eruptions and HIV: a Clinician's Global Perspective. Dermatol Clin* 24 (2006) p. 459-472.

<sup>44</sup> CARR, A., VASAK, E., MUNRO, V. y et al. Immunohistological assessment of cutaneous drug hypersensitivity in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: p. 260-265.

células t, se cree que su alteración podría jugar un papel importante en el aumento de la susceptibilidad.

Las células CD4+ provenientes de pacientes HIV positivos también producen niveles anormalmente bajos de IL-2 en respuesta a estimulación mitogénica y antigénica. Esta observación es interesante porque la IL-2 es multifuncional, teniendo un papel mitogénico que puede ser cumplido por a su vez por la interleuquina<sup>45</sup>. Un incremento compensatorio IL-15 se da en un estado de reducción de IL-2 por tanto podría promover la diferenciación de monocitos a células de Langerhans. La IL-2 es crucial en la limitación de respuestas inmunes a objetos extraños o a autoanticuerpos.

Una asociación entre reacciones cutáneas inducidas por sulfonamidas y alteraciones graves en los subconjuntos de células T CD4/CD8 en pacientes infectados con VIH han sido reportados. Sin embargo, el HIV es también asociado con cambios en otros subgrupos celulares que incluyen una alteración en la distribución de células T  $\gamma\delta$  en sangre periférica y un significativo incremento en células T CD3+ V $\delta$ 1 (aproximadamente 12% en pacientes con sida contra menos del 1% en individuos control).

Las células T  $\gamma\delta$  se creen que son importantes en la protección cutáneas inmune y reparación tisular, y las células T V $\delta$ 1 son continuamente estimuladas durante todo el curso de la infección por VIH produciendo Interferon gama. Altos niveles de Interferon gama pueden estimular la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad en la superficie de los keratinocitos y pueden perturbar de manera importante los evento reguladores dentro de la piel. La selectiva depleción de células T CD4+ en individuos infectados con VIH podrían también conducir a la pérdida del control tolerogénico normal que esta dado por células T reguladoras CD4+ CD25+, aunque su relación a la susceptibilidad de la reacciones cutáneas inducidas por sulfonamidas es desconocida<sup>46</sup>.

### 5.3 REACCIONES HEMATOLÓGICAS

Las disfunciones hematológicas inducidas por medicamentos frecuentemente complican los tratamientos médicos. La severidad e la disfunción pude ir desde el

---

<sup>45</sup> YAWALKAR, N., SHRIKHANDE, M., HARI, Y. y et al. Op. cit., p.1171-1176.

<sup>46</sup> GAIL TODD, Op. cit., p. 459-472.

rango de un leve trombocitopenia hasta una trombosis catastrófica<sup>47</sup>.

Las toxicidades hematológicas tienen varios mecanismos primarios, incluyendo etiologías inmunológicas y tóxicas<sup>48</sup>. En general las reacciones adversas son de inicio insidioso el desarrollo se da en semanas a meses, aunque algunas reacciones hematológicas pueden ser observadas antes (en días a semanas). Estas reacciones toman días a semanas para desarrollarse, una vez establecidas a menudo siguen una evolución más aguda hasta llegar a un periodo de latencia antes de la aparición de los síntomas.

Por otra parte las reacciones inmunológicas aparecen tempranamente en el curso de la terapia. Estas reacciones se desarrollan en días a semanas, y una vez establecidas a menudo siguen un curso más agudo. Generalmente se repiten las reacciones inmunológicas inmediatamente después de la reexposición incluso a pequeñas dosis del agente causante<sup>49</sup>.

Las sulfonamidas han sido asociadas a una variedad de toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia, agranulocitosis y anemia aplásica<sup>50</sup>.

Las citopenias causadas por los medicamentos tienen mecanismos comunes que se pueden agrupar en dos categorías:

- Por disminución de la producción celular por la médula ósea.
- Por un incremento en la destrucción celular.

Una variedad de drogas usadas en los tratamientos médicos pueden disminuir la hematopoyesis y resultar en:

- Pancitopenia si el efecto es a nivel de las células madre pluripotenciales hematopoyéticas.
- Citopenias aisladas (anemia, neutropenia o trombocitopenia) si el problema involucra un linaje de células hematopoyéticas específicas como glóbulos rojos plaquetas y granulocitos.

---

<sup>47</sup> VANDENDRIES, Erik R. y DREWS, Reed E. Drug-Associated Disease: Hematologic Dysfunction. Crit Care Clin 22 (2006), p. 347– 55.

<sup>48</sup> ASVADI, P., AHMADI, Z. y CHONG, B. H. Drug-induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIIb/IIIa-specific quinidine-dependent antibodies. Blood 2003; 102: p. 1670-7.

<sup>49</sup> ASVADI, AHMADI y CHONG, Op. cit., p. 1670-7.

<sup>50</sup> VAN DER KLAUW, M. M., WILSON, J. H. P. y STRICKER, B. H. C. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974–1994). Am J Hematol 1998; 57: p. 206–11.

**5.3.1 Anemia aplásica.** Es definida por la presencia de pancitopenia (hemoglobina menos a 10 g/dl, neutrofilos menores de 1500 mm<sup>3</sup> y conteo plaquetario menor a 100.000 mm<sup>3</sup>) con hipocelularidad de la medula ósea alternativamente la anemia aplásica es definida por la hipocelularidad de la medula ósea con al menos dos de las siguientes: de glóbulos blancos  $3.5 \times 10^9 / L$  o menos, de plaquetas  $50 \times 10^9 / L$  o inferior, y la concentración de hemoglobina 100 g / L o inferior ( $\% 10 \text{ g / dL}$ ). La mortalidad de la anemia aplásica es de 46%.

Un estudio sueco de discrasia sanguínea también encontró que el 25% de los casos de anemia aplásica sea probablemente asociada a las drogas. El trimetoprim-sulfametoxazol presenta un riesgo de pancitopenia de 106 casos en 13 años; la trombocitopenia se define como uno de plaquetas inferior a 100.000 / mm<sup>3</sup>. En el noreste de Estados Unidos, trimetoprim-sulfametoxazol fue uno de los medicamentos con el riesgo más alto, causando 38 casos por cada 1 millón de usuarios por semana. En una revisión de los informes de casos publicados de trombocitopenia inducida por drogas, sulfonamidas fueron las drogas más comúnmente implicadas. En el estudio sueco registro, trimetoprim-sulfametoxazol tuvieron un riesgo de 96 casos de trombocitopenia por 106 pacientes-años<sup>51</sup>.

Esta reacción es con frecuencia idiopática, pero siempre hay que excluir los medicamentos como una causa. Con la injuria de la medula ósea la neutropenia ocurre rápidamente, con un aumento del riesgo de infección (sobrevivencia de los neutrofilos es de 7-10 horas) la trombocitopenia y las reacciones mucocutaneas se halla en días (petequias, equimosis y hemorragias), como una manifestación de aumento de riesgo de sangrado ya que las plaquetas sobreviven de siete a diez días, y la anemia progresa lentamente por semanas a menos de que se apresure por un sangrado o hemolisis.

La aplasia inducida por medicamentos se origina por efectos tóxicos directos de la droga en la medula ósea o una reacción idiosincrásica dosis independiente. Cuando la aplasia de la medula ósea se relaciona con un efecto mielotóxico directo inducido por el medicamento la discontinuación de este puede resolver la aplasia, mientras que la aplasia que es debida a una reacción idiosincrásica inducida por el medicamento generalmente es irreversible<sup>52</sup>.

El manejo inicial de estas se va desde la suspensión del medicamento causante hasta el manejo específico de la complicación. La más común de las

---

<sup>51</sup> WIHOLM y EMANUELSSON, Op. cit., p.42-6.

<sup>52</sup> VANDENDRIES y DREWS, Op. cit., p. 347- 55.

complicaciones hematológicas son citopenias incluyendo anemia, neutropenia y trombocitopenia<sup>53</sup>.

**5.3.2 Trombocitopenia.** La incidencia de trombocitopenia inducida por drogas no está bien definida, en parte debido a la presentación de informes es voluntaria y no es un objetivo crítico.

Revisando la base de varios estudios epidemiológicos en la Estados Unidos y Europa, la estimación de mínimos incidencia es de aproximadamente 10 casos por millón de habitantes por año, pero el número podría ser mayor en determinadas grupos, como los pacientes hospitalizados y ancianos<sup>54</sup>. Un estudio de casos y controles de los pacientes en Massachusetts, Rhode Island, y Filadelfia mostró que, durante cada semana de la exposición, a trimetoprima-sulfametoxazol y quinina La trombocitopenia se causo en 38 y 26 de cada 1 millones de usuarios, respectivamente.

En ocasiones los pacientes que egresan del hospital con un trombocitopenia inducida por medicamentos son tratados como si se tratara de una trombocitopenia autoinmune, y suelen tener dos a tres recurrencias antes de que la droga causante del desorden haya sido identificada. En pacientes hospitalizados y agudamente enfermos la trombocitopenia inducida por fármacos puede pasarse por alto ya que constantemente es atribuida a la sepsis u otras condiciones preexistentes<sup>55</sup>. Este efecto es poco común y puede llegar a ser devastador pero siempre las consecuencias graves se pueden prevenir con la suspensión del medicamento.

Normalmente, un paciente que se ha sensibilizado ha tomado un medicamento por cerca de una semana o intermitente durante un período más largo antes de la presentación de trombocitopenia con petequias. Ocasionalmente, los síntomas se desarrollan dentro de 1 o 2 días después de lo que aparentemente es la primera exposición a un medicamento<sup>56</sup> los síntomas sistémicos tales como mareos, escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos y hemorragia a menudo preceden a los síntomas.

---

<sup>53</sup> VANDENDRIES y DREWS, Op. cit., p. 347– 55.

<sup>54</sup> VAN DEN BEMT, P. M., MEYBOOM, R. H. y EGBERTS, A. C. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004; 27: p.1243-52.

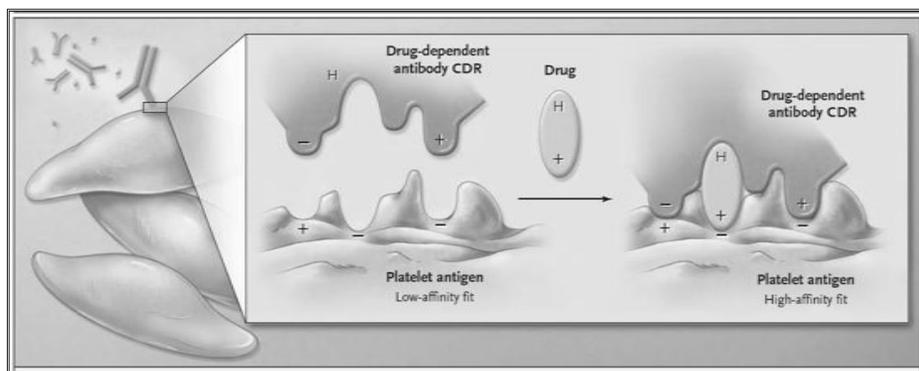
<sup>55</sup> ASTER, Richard H. y BOUGIE, Daniel W. Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357: p.580-7.

<sup>56</sup> ASTER, R. H. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* 2005; p.127:Suppl 2:53S-59S.

Muchos de los fármacos usados en la práctica clínica se muestran en la práctica clínica como capaces de producir trombocitopenia entre los cuales se han descrito varios agentes antimicrobianos como el linezolid, rifampicina, sulfonamidas, y vancomicina<sup>57</sup>.

El sello de la trombocitopenia inducida por medicamentos es que una notable cantidad de anticuerpos se unen fuertemente a las plaquetas normales solo en presencia de una sensibilización dada por la presencia del fármaco. Los epitopes de estos anticuerpos residen habitualmente en el complejo de la glicoproteína IIb/IIIa o Ib/ V/IX los dos receptores principales para el fibrinógeno y el factor de von willebrand, respectivamente<sup>58</sup>. Pequeñas moléculas, como las drogas, se cree que son inmunogenicas solo cuando está vinculada a una gran molécula portadora, por lo general una proteína. Los anticuerpos inducidos por los fármacos son en gran parte aductos (En biología, un aducto es un complejo que se forma cuando un compuesto químico se une a una molécula biológica, como ADN o proteínas.) de proteínas específicas este<sup>59</sup>. Por consiguiente los investigadores concluyeron que los anticuerpos de pacientes con trombocitopenia fármaco-inducida son droga específicas (Figura 1).

Figura 1 Modelo de unión de anticuerpos fármaco-inducidos a un epítipo en las glicoproteínas plaquetarias



Fuente: Tomado de New England Journal of Medicine 2007; 357:580-7.

<sup>57</sup> ASTER, R. H. Drug-induced thrombocytopenia. In: Michelson AD, ed. Platelets. New York: Academic Press, 2007: p. 887-902.

<sup>58</sup> VISENTIN, G. P., NEWMAN, P. J. y ASTER, R. H. Characteristics of quinine- and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins IIb and IIIa. Blood 1991; 77: p. 2668-76.

<sup>59</sup> PARKER, C. W. Hapten immunology and allergic reactions in humans. Arthritis Rheum 1981;24: p.1024-36.

La trombocitopenia inducida por fármacos debe ser sospecha de cualquier paciente con una trombocitopenia aguda de causa desconocida. Se debe tener en cuenta que se necesitan 5 a 7 días de la exposición para que se produzca sensibilización en un paciente que recibe los medicamentos por primera vez<sup>60</sup>.

En pacientes que resultan ser sensibles a los medicamentos como las sulfonamidas es posible identificar los anticuerpos que reaccionan contra las plaquetas normales en presencia del fármaco pero no en su ausencia<sup>61</sup>. Sin embargo generalmente estas pruebas no están disponibles con excepción de la usada para la heparina y por lo tanto no es útil en la atención inmediata del paciente.

Las pruebas son útiles para documentar claramente la causa de la trombocitopenia después del manejo de los hechos, y determinar que otros medicamentos que recibe el paciente la pueden causar. Lamentablemente en pacientes que tienen historia de trombocitopenia inducida por medicamentos, las pruebas pueden ser negativas<sup>62</sup>. Una importante razón para esto es que un metabolito de la droga que se produjo in vivo puede ser el agente sensibilizante<sup>63</sup>.

Con solo uno a dos miligramos de un fármaco puede causar una sustancial disminución de las plaquetas<sup>64</sup>, y una dosis convencional puede causar una trombocitopenia grave y sangrado<sup>65</sup>. Por lo tanto, es importante empezar con pocos miligramos del fármaco y vigilar plaquetas por 24 horas. Los anticuerpos a veces se vuelven indetectables después de unos pocos meses, en cuyo caso el fármaco puede inicialmente no tener ningún efecto en el recuento plaquetario.

Para el tratamiento y pronósticos de tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

Muchos pacientes con trombocitopenia inducida por drogas sólo tienen petequias y hemorragias ocasionales equimosis y no requieren tratamiento específico

---

<sup>60</sup> ASTER y BOUGIE, Op. cit., p.580-7.

<sup>61</sup> CURTIS, B. R., KALISZEWSKI, J., MARQUES, M. B. y et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. Am J Hematol 2006;81: p.193-8.

<sup>62</sup> ASTER, Op. cit., p. 887-902.

<sup>63</sup> WIHOLM y EMANUELSSON, Op. cit., p.42-6.

<sup>64</sup> VAN DEN BEMT, MEYBOOM y EGBERTS, Op. cit., p.1243-52.

<sup>65</sup> SCHMITT, S. K. y TOMFORD, J. W. Quinine-induced pancytopenia and coagulopathy. Ann Intern Med 1994; 120: p.90-1.

distintos de la suspensión del medicamento sensibilizante, si hay incertidumbre acerca de la droga causante, todos los medicamentos se deben suspender, y sustituirse por fármacos equivalentes con diferentes estructuras químicas cuando sea necesario.

Los pacientes que tienen trombocitopenia grave debe ser tratada agresivamente con transfusiones de plaquetas por el riesgo de muerte por hemorragia intracraneal o hemorragia intrapulmonar<sup>66</sup>. A menudo se dan corticosteroides se dan, pero no hay pruebas de que son útiles si la trombocitopenia es inducida por drogas. Globulina Inmune intravenosa<sup>67</sup> y recambio plasmático<sup>68</sup> pacientes gravemente enfermos, pero el beneficio de estos tratamientos es incierto<sup>69</sup>.

Una vez establecido, probablemente persista la sensibilidad de drogas indefinidamente. Por lo tanto, los pacientes deben ser aconsejados para evitar permanentemente la medicación que se cree es la causa de la trombocitopenia. Afortunadamente, los anticuerpos inducidos por las drogas tienden a ser específicas para la droga sensibilizante<sup>70</sup>, y los pacientes suelen tolerar fármacos equivalentes, incluso aquellos con estructuras muy similares.

#### **5.4 SINDROME DE STEVENS-JOHNSON ASOCIADO A SULFAS**

El síndrome de Stevens-johnson por comenzar a menudo comienza con la gripe de tipo inespecífico prodromi como fiebre, mialgias y artralgias, malestar, dolor de cabeza, rinitis, dolor de garganta, tos, náuseas y / o diarrea que puede durar de 1 a 14 días. La erupción de repente y se establecen en forma simétrica en la cara, el cuello, la barbilla, y el centro del tronco y las zonas dentro de unos días se extiende a las extremidades y el resto del cuerpo. La epidermis se vuelve necrótica, suelta, y fácilmente separable especialmente en los labios, la boca, y la mucosa palatina, sin embargo puede comprometer toda la cavidad oral, faringe, laringe, cavidad nasal, esófago y la tráquea en los casos graves.

---

<sup>66</sup> FREIMAN, J. P. Fatal quinine-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1990; 112: p.308-9.

<sup>67</sup> RAY, J. B., BRERETON, W. F. y NULLET, F. R. Intravenous immune globulin for the treatment of presumed quinidine-induced thrombocytopenia. *DICP* 1990; 24: p.693-5.

<sup>68</sup> POURRAT, O. Treatment of drug-related diseases by plasma exchanges. *Ann Med Interne (Paris)* 1994;145: p.357-60.

<sup>69</sup> ASTER, Op. cit., p. 887-902.

<sup>70</sup> CHRISTIE, D. J., WEBER, R. W., MULLEN, P. C., COOK, J. M. y ASTER, R. H. Structural features of the quinidine and quinine molecules necessary for binding of drug-induced antibodies to human platelets. *J Lab Clin Med* 1984; 104: p.730-40.

Los síntomas comienzan con la sensaciones de quema, las ampollas surgen y se rompen, dando lugar a graves erosiones dolorosas cubiertas por epitelio necrótico, fibrina y/o costras hemorrágicas.

Este síndrome puede ser causado por diferentes tipos de fármacos, se sabe que lo pueden producir más de 100 tipos de medicamentos, de todas formas para que aparezca este síndrome entran en juego diferentes factores que predisponen la aparición de este, los cuales son el sexo, la edad, región, la ingesta de varias drogas, las enfermedades subyacentes, además también puede influir el país y los diferentes tipos de fármacos que se utilicen en este.

Entre los medicamentos que con más frecuencia causan esta patología encontramos sulfonamidas antibacterianas (especialmente trimetoprima-sulfametoxazol), anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico, y, más recientemente, amotrigine), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (especialmente los derivados de oxicam), antimaláricos y alopurinol. Entre no-sulfonamidas antibacterianos, se han informado de las cefalosporinas, quinolonas, tetraciclinas, y aminopenicilinas, así como imidazol, antifúngicos.

El tiempo entre la ingesta de los fármacos a la aparición del síndrome de Stevens-Johnson varía entre unos pocos días a dos a tres semanas y en casos menos frecuentes puede aparecer hasta un mes después<sup>71</sup>.

## 5.5 PIRIMETAMINA

La pirimetamina es un inhibidor de la dihidrofolatoreductasa, tiene una gran actividad como anti-toxoplasmosis comparado con otros medicamentos tipo sulfonamidas. Por lo que se recomienda su uso en infecciones por este parásito incluso en infecciones del SNC ya que penetra la barrera hematoencefálica; en caso de que aparezcan manifestaciones por toxicidad deben adicionar ácido fólico como terapia anti-toxoplasmosis<sup>72</sup>.

La pirimetamina además de sus efectos antiprotozoarios, actividades inmunomoduladoras, induce apoptosis en los linfocitos de sangre periférica por

---

<sup>71</sup> FRITSCH, Peter O. y SIDOROFF, Alexis. Drug-Induced Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. 2000 Nov-Dec; p. 355-356.

<sup>72</sup> FAUCI, BRAUNWALD, KASPER, HAUSER, LONGO, JAMESON y LOSCALZO, Op. cit., p. 1305-1310.

medio de la vía fas/ CD25 esto se da mediante la activación de las caspasas 8 y 10 que se relacionan con la actividad mitocondrial<sup>73</sup>.

La teoría de la apoptosis dice que hay cambios del potencial de acción de la membrana de la mitocondria, principal causante de la apoptosis, la descarga del citocromo c, la formación del apoptosoma y finalmente el daño de la cromatina y fragmentación del DNA<sup>74</sup>.

Se ha mostrado que en pacientes infectados con VIH que son tratados con pirimetamina por toxoplasmosis cerebral tienen mayor mortalidad que lo que no se tratan con este medicamento<sup>75</sup>.

---

<sup>73</sup> FAUCI, BRAUNWALD, KASPER, HAUSER, LONGO, JAMESON y LOSCALZO, Op. cit., p. 1305-1310.

<sup>74</sup> AZUNO, Y., YAGA, K., SASAYAMA, T. y KIMOTO, K. Thrombocytopenia induced by Jui, a traditional Chinese herbal medicine. Lancet 1999; 354: p.304-5.

<sup>75</sup> MONTOYA y LIESENFELD, Op. cit., p. 363.

## **6. HIPÓTESIS**

En el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo se presenta hematotoxicidad y reacciones cutáneas adversas con el uso de pirimetamina combinada con otros medicamentos tipo sulfas como tratamiento de la toxoplasmosis cerebral en pacientes con VIH- sida.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

La investigación es un estudio descriptivo tipo serie de casos, retrospectivo, que se realizara a partir de la recolección de información en las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con VIH/SIDA y que su vez presentaron TOXOPLASMOSIS CEREBRAL en el periodo de Enero 2009 a Diciembre 2010 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.

### **7.2 LUGAR**

El estudio se llevó a cabo en la ciudad de Neiva, capital del departamento del Huila (Colombia), en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, la cual presta servicios de alta complejidad. Se encuentra ubicado en la Calle 9 No 15-25, y es el centro de referencia más grande del Sur de Colombia, donde se atiende población del Huila, Caquetá y Putumayo. Nuestro estudio se ubicó en el servicio de infectología.

### **7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA**

Para el estudio se tomara como población, 33 pacientes diagnosticados con VIH/SIDA y toxoplasma; quienes recibieron tratamiento con pirimetamina en el periodo Enero 2009 a Diciembre 2010 del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.

Los Criterios de inclusión son:

- Diagnostico VIH con western blot.
- Diagnostico de Toxoplasmosis Cerebral con Tomografía axial computarizada.
- Haber recibido tratamiento anti-toxoplasma.
- Haber sido hospitalizado en la unidad de infectología del HUHMP.

## 7.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 1 Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Subvariable	Categoría	Nivel De Medición	Indicador
Características sociodemográficas de los pacientes con VIH y toxoplasmosis cerebral.	Son los datos que nos dan información general de cada paciente y nos permite clasificarlos.	Edad.	Años.	Razón.	Proporción.
		Sexo.	Femenino. Masculino.	Nominal.	
		Procedencia.	Departamento. Municipio. Área urbana. Área rural.	Nominal.	
Tipo de enfermedad oportunista y sistémica.	Corresponde a la descripción de otra enfermedad de tipo infeccioso y no infeccioso que tenga el paciente.	Fecha de diagnóstico VIH.	Fecha.	Nominal.	Proporción.
		Fecha de diagnóstico Toxoplasmosis.	Fecha.	Nominal.	
		Diagnostico de VIH y toxoplasma debutando.	Fecha.	Nominal.	
		Enfermedades oportunistas previas.	Si. No.	Nominal.	
		Comorbilidades.	Cuál.	Nominal.	
		Medicamentos previos.	Si. No.	Nominal.	
		Enfermedades oportunistas previas.	Si. No.	Nominal.	
Cuadro hemático.	Anemia. Leucopenia. Trombocitopenia. Megaloblastosis.	Razón.			

Tabla 1 (Continuación)

Variable	Definición	Subvariable	Categoría	Nivel De Medición	Indicador
Tipo de reacción adversa.	Son los hallazgos clínicos y paraclínicos que indican toxicidad por fármacos.	Piel.	Exantema. Eritema. Descamación. Petequias. Equimosis. Hemorragias.	Nominal.	Proporción.
		Cuadro hemático de inicio.	Leucocitos. Plaquetas. Hemoglobina. Conteo Cd4. Carga viral.	Nominal.	
		Cuadro hemático final.	Leucocitos. Plaquetas. Hemoglobina. Conteo Cd4. Carga viral.	Nominal.	
Fármacos que causan la toxicidad.	Son los medicamentos que tienen como reacción adversa toxicidad hematológica o cutánea.	Pirimetamina clindamicina.	Si. No.	Nominal.	Proporción.
		Pirimetamina sulfadoxina.	Si. No.	Nominal.	
		Ácido fólico.	Si. No.	Nominal.	
Tiempo de aparición de efectos adversos	Es el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de los efectos	días	0-10	Nominal	Proporción.
Tiempo de recuperación	Es el tiempo que transcurrió para la recuperación del paciente luego de la aparición del efecto adverso	días	0-10	Nominal	Proporción

## **7.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se utilizara como técnica la revisión documental de historias clínicas que se obtuvieron del archivo del Hospital Universitario, las cuales se revisaron con la autorización del área de infectología coordinada por el Dr. Diego Salinas, tomando como fuente de información el registro hecho por el servicio durante el periodo de estudio, de esta manera se obtuvo el listado de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para la investigación con sus respectivos números de historia clínicas.

Posteriormente de acuerdo a los números de historias clínicas se solicitaron las historias al archivo general de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva y le aplicamos el instrumento de recolección de datos (Anexo A), con el cual se recolecto la información de las historias clínicas, por último se realizo la tabulación, diagramación y análisis de los datos obtenidos con el programa Epiinfo y Excel versión 2007.

## **7.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS**

El instrumento que se utilizara para la recolección de datos es una ficha técnica (Anexo A), que se ejecutara en el archivo con la información que se encuentra impresa en las historias clínicas de los pacientes que son objeto del estudio.

La ficha técnica presenta los ítems necesarios para el desarrollo de nuestro proyecto teniendo en cuenta el anonimato del paciente, la unanimidad de los conceptos para evitar sesgos y el fácil procesamiento de la información obtenida.

## **7.8 PRUEBA PILOTO**

Se realizó una prueba piloto tomando 5 historias clínicas en las que se evaluó si el instrumento permite identificar nuestros objetivos, el acceso a la información y el tiempo de recolección de datos.

En la prueba piloto encontramos diferencias en los parámetros de algunos exámenes paraclínicos, además de reubicar el orden de las preguntas para mayor agilidad del instrumento. También se unifico con respecto a la descripción de las

lesiones observadas en la tomografía computarizada agrupándolas en únicas o múltiples.

## **7.9 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS O TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**

Se utilizara el programa Excel versión 2007, en donde se tabularan los datos en tablas que permitan la agrupación de las variables para su análisis correspondiente. Cada historia clínica tendrá un número diferente para así no vulnerar la privacidad del paciente.

## **7.10 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO**

El análisis de los resultados fue de tipo estadístico descriptivo, lo que nos permitió medir las variables y alcanzar nuestros objetivos, cuantificando los factores que influyen en la aparición de los efectos adversos y así pudimos obtener las conclusiones propias de nuestra investigación. Para permitir la visualización de los resultados se recurrió a la utilización de tablas y graficas ilustrativas.

## **7.11 FUENTES DE INFORMACIÓN**

La información será obtenida a partir de las historias clínicas los pacientes con diagnóstico de VHI/SIDA que a su vez presentaron toxoplasmosis durante el periodo Enero 2009 a Diciembre 2010 en el HUHMP.

## **7.12 ESTRATEGIAS DE COMUNICACIÓN**

Se realizara una presentación de los resultados encontrados en la investigación al servicio de infectología del Hospital Universitario, para relacionarlo con la practica medica de los profesionales encargados de dicho servicio, además se pretende enviar como postulación a el Congreso Estudiantil Colombiana de Investigación Médica 2011.

### **7.13 ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación se realizó según la resolución 8430 de 1993 del ministerio de la protección social por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y no viola los principios de respeto a la autonomía, no maleficencia, beneficencia y de justicia.

Cuando se efectuó la recolección de los datos no se pondrá en riesgo la privacidad del paciente al no incluir en el instrumento los nombres, documentos de identidad o número de historia que puedan revelarlo. Además las historias clínicas serán utilizadas de manera responsables para no vulnerar el registro histórico de la evolución clínica de estos pacientes.

No fue necesaria la utilización de consentimiento informado de acuerdo a la normatividad vigente (Resolución 1995 de 1999), ya que los datos se obtuvieron a partir de la historia clínica del paciente sin poner en riesgo su integridad.

Se solicitó los permisos correspondientes necesarios para el acceso a las historias clínicas sin vulnerar la autonomía de los pacientes enviando el proyecto al comité de ética del programa de medicina de la Universidad Surcolombiana, el cual aprueba mediante sesión del 18 de enero de 2011 y según consta en el acta No. 01 de la fecha, la realización del presente proyecto.

## 8. RESULTADOS

En el estudio se incluyen 33 pacientes quienes presentaron VIH y toxoplasmosis cerebral, de los cuales el género más frecuente es el masculino, la edad media observada en hombres es de 37 y en mujeres de 42. El grupo de edad más frecuente en hombres oscila entre los 30 a 39 años y en mujeres de 40 a 49 años, la mayoría de ellos proceden del departamento del Huila. El 48% de los hombres y el 40% de las mujeres debutan con el diagnóstico de VIH simultáneamente con el de toxoplasmosis cerebral.

Tabla 2 Características de la población por género 2009 – 2010

<b>Variables n(%)</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>Total</b>
Edad Media(DS)	42(28,26)	37(33,5)	33
<b>PROCEDENCIA</b>			
Huila	7(70)	23(100)	30
Caquetá	3(30)	0	3
Total	10(100)	23(100)	33
<b>GRUPO DE EDAD</b>			
21-29	3(30)	3(13)	6
30-39	0	17(74)	17
40-49	4(40)	0	4
50-59	3(30)	3(13)	6
Total	10(100)	23(100)	33
<b>DEBUTA DX DE VIH Y TOXO</b>			
Si	4(40)	11(48)	15
No	6(60)	12(52)	18
Total	10(100)	23(100)	33

De los 31 pacientes que presentaron toxicidad a sulfas, se relacionaron en su mayoría con la candidiasis oroesofagica como enfermedad oportunista, además presentaron algunas comorbilidades de las cuales se documentan la neuropatía, la hepatitis viral y la enfermedad renal crónica como enfermedades asociadas a la mielotoxicidad, y el Rash sólo con la neuropatía (Tabla 3).

Tabla 3 Frecuencia de oportunistas y comorbilidades en relación con los eventos adversos

VARIABLES n(%)	Mielotoxicidad	Rash	Mielo/rash	Total
<b>Oportunistas</b>				
Candidiasis oroesofágica	1(16,6)	1(25)	3(75)	5
TBC extrapulmonar	0	0	1(25)	1
Ninguno	5(83,3)	3(75)	0	8
<b>Total</b>	<b>6(100)</b>	<b>4(100)</b>	<b>4(100)</b>	<b>14</b>
<b>Comorbilidades</b>				
Neuropatía	0	2(50)	2(50)	4
Hepatitis viral	1(16,7)	1(25)	0	2
Enf. renal crónica	1(16,7)	1(25)	0	2
Ninguno	4(66,6)	0	2(50)	4
<b>Total</b>	<b>6 (100)</b>	<b>4 (100)</b>	<b>4</b>	<b>14</b>

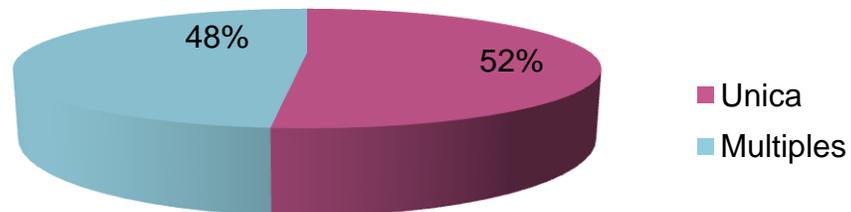
Los efectos adversos presentados son mielotoxicidad en un 18,2%, Rash en un 12,1% y mielotoxicidad más Rash en un 12,1. Aunque la mayoría de los pacientes que presentaron EV (Eventos Adversos) el cuadro hemático inicial estaba sin alteraciones, el 100% de los pacientes que presentaron mielotoxicidad más Rash tenía las plaquetas menores a 150.000 antes de iniciar el tratamiento. En total se presentaron 10 pacientes con mielotoxicidad, de estos el cuadro hemático posterior al evento mostró que el 80 % de los pacientes tenían los leucocitos en un rango normal es decir entre 4000-10000 cel/mm<sup>3</sup> y el 20% presentaron valores por debajo de 4000cel/mm<sup>3</sup>.

El 100% de los pacientes que presentaron mielotoxicidad mostraron valores en el hemograma posterior al inicio del cuadro, de plaquetas menores a 100000. De estos el 40% estaban entre 100000-50000, otro 40% tenía valores entre 50.000 - 20.000, el 20% mostraban valores <20.000. De los 10 pacientes que presentaron mielotoxicidad el 60% tenían hemoglobina por debajo de 7mg/dl y un 30% cursaron con un valor entre 7-12mg/dl, y el otro 10% estuvo por encima de 12mg/dl (Tabla 4).

Tabla 4. Hemograma previo y posterior relacionado con el evento adverso

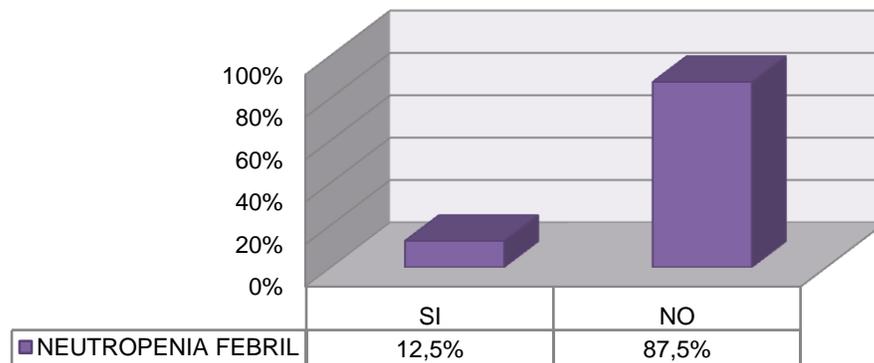
Variables n(%)	RASH		MIELOTOCIXIDAD		MIELO/RASH	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
<b>Total EV*</b>	4(12,1)	29(87,9)	6(18,2)	27(81,8)	4(12,1)	29(87,9)
<b>HEMOGRAMA PREVIO</b>						
<b>LEUCOCITOS</b>						
>10000	0	1(3,4)	0	1(3,7)	0	1(3,4)
4000-10000	4(100)	12(41,4)	4(66,6)	12(44,4)	2(50)	14(48,3)
<4000	0	16(55,2)	2(33,6)	14(51,9)	2(50)	14(48,3)
<b>Total</b>	4(100)	29(100)	6(100)	27(100)	4(100)	29(100)
<b>PLAQUETAS</b>						
>450.000	0	0	0	0	0	0
150.000-450.000	4(100)	17(58,6)	6(100)	15(55,5)	0	21(72,4)
<150.000	0	12(41,4)	0	12(44,4)	4(100)	8(27,6)
<b>Total</b>	4(100)	29(100)	6(100)	27(100)	4(100)	29(100)
<b>HEMOGLOBINA</b>						
>12	4(100)	13(44,8)	4(66,6)	13(48,1)	0	17(58,6)
7 A 12	0	14(48,2)	2(33,3)	14(51,9)	4(100)	12(41,4)
<7	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	4(100)	29(100)	6(100)	27(100)	4(100)	29(100)
<b>HEMOGRAMA POSTERIOR</b>						
<b>LEUCOCITOS</b>						
>10000	1(25)	3(10)	0	2(7,4)	0()	2(6,9)
4000-10000	3(75)	15(52)	4(66,7)	12(44,4)	4(100)	14(48,2)
<4000	0	11(38)	2(33,3)	13(48,2)	0()	13(44,8)
<b>Total</b>	4(100)	29(100)	6(100)	27(100)	4(100)	29(100)
<b>NEUTROFILOS</b>						
< 500	0	0	2(33,3)	0	2(50)	0
>500	4(100)	29(100)	4(66,7)	27(100)	2(50)	29(100)
<b>Total</b>	4(100)	29(100)	6(100)	27(100)	4(100)	29(100)
<b>PLAQUETAS</b>						
>100.000	0	23(79,3)	0	18(66,7)	0	19(65,5)
100.000-50.000	4(100)	6(20,7)	2(33,3)	5(18,5)	2(50)	6(20,7)
50.000-20.000	0	0	2(33,3)	4(15,8)	2(50)	4(13,8)
<20.000	0	0	2(33,3)	0	0	0
<b>Total</b>	4(100)	29(100)	6(100)	27(100)	4(100)	29(100)
<b>HEMOGLOBINA</b>						
>12	0	11(38)	0	6(22,2)	1(25)	9(31,1)
7 A 12	3(75)	15(51,7)	0	20(74,1)	3(75)	16(55,2)
<7	1(25)	3(10,3)	6(100)	1(3,7)	0	4(13,7)
<b>Total</b>	4(100)	29(100)	6(100)	27(100)	4(100)	29(100)

Figura 2 Lesiones en la tomografía axial computarizada



La mayoría de los pacientes presentaban lesiones unicas que se evidenciaron gracias a la tomografía axial computarizada (TAC).

Figura 3 Pacientes con neutropenia febril



Con respecto a la neutropenia febril resultaron 4 pacientes con este evento de 12 pacientes que presentaron efectos adversos por sulfas. Lo que corresponde a un 12,5% del total de los pacientes.

Tabla 5 Fármacos utilizados en toxoplasmosis y su relación con eventos adversos

	<b>RASH #(%)</b>	<b>MIELO #(%)</b>	<b>RASH/MIELO #(%)</b>	<b>NO # (%)</b>
<b>MONOTERAPIA</b>				
PIRIMETAMINA- SULFADOXINA	0	0	0	3(50)
TMP-SMX	0	0	0	0
CLINDAMICINA	0	0	0	2(33,3)
PIRIMETAMINA	0	0	0	2(33,3)
<b>TERAPIA COMBINADA</b>				
PIRIMETAMINA- SULFADOXINA/CLINDAMICINA	0	2(33,3)	0	0
TMP-SMX/CLINDAMICINA	0	0	0	1( 8,3)
PIRIMETAMINA- SULFADOXINA/TMP- SMX/CLINDAMICINA	4(100)	2(33,3)	4(100)	4(33,3)
PIRIMETAMINA/TMP- SMX/CLINDAMICINA	0	2(33,3)	0	7(58,3)
<b>TOTAL</b>	4(100)	6(100)	4(100)	12(100)
<b>TIEMPO DE APARICION EFECTOS ADVERSOS EN DIAS</b>				
1 A 5	0	2(33,3)	2(50)	
6 A 10	4(100)	0	2(50)	
11 A 15	0	2(33,3)	0	
MAYOR A 16	0	2(33,3)	0	
<b>TOTAL</b>	4(100)	6(100)	4(100)	

La mayoría de los pacientes (83,3%) que presentaron reacciones adversas estaban siendo tratados con el esquema de que consta de primetamina/sulfadoxina + trimetoprim sulfametoxazol + clindamicina a dosis de 25/500 + 160/800 + 600mg.

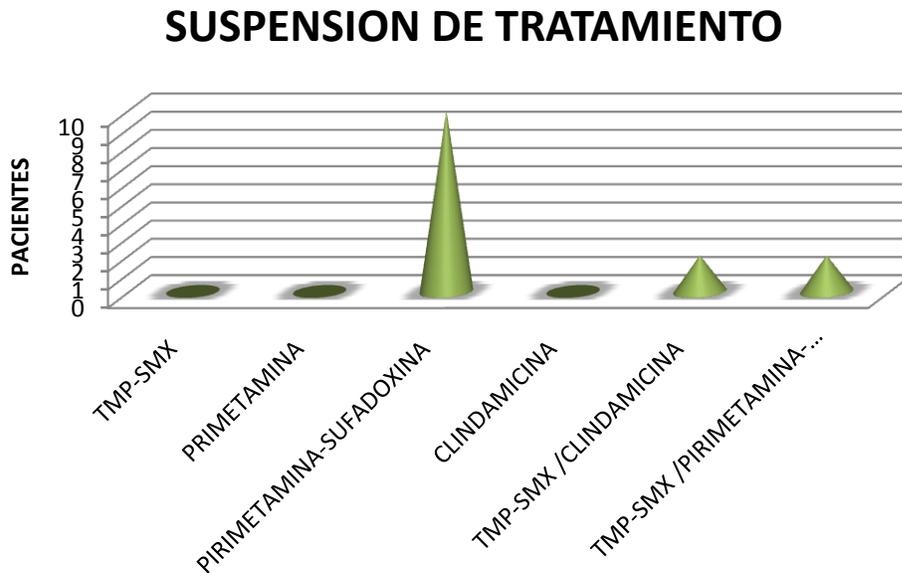
El total de pacientes que desarrollaron algún tipo de reacción adversa al tratamiento con sulfas para la toxoplasmosis cerebral fue del 42,4% es decir que casi la mitad de los pacientes presentaron estos efectos adversos.

Tabla 6 Dosis relacionadas con eventos adversos

		RASH n (%)	MIELO n (%)	RASH/MIELO (%)	NO (%)
<b>MONOTERAPIA DOSIS (mg)</b>					
<b>PIRIMETAMINA-SULFADOXINA</b>	100/2000	0	0	0	3 (42.86)
<b>PIRIMETAMINA</b>	50	0	0	0	2 (28.57)
<b>CLINDAMICINA</b>	600	0	0	0	2 (28.57)
<b>TOTAL</b>		0	0	0	7 (100)
<b>TERAPIA COMBINADA (mg)</b>					
<b>PIRIMETAMINA/TMP-SMX/CLINDAMICINA (Mg)</b>					
	<b>(50 + 80/400 + 600)</b>	0	0	0	1 (12.5)
	<b>(25 + 160/800 + 600)</b>	0	2 (33,3)	0	0
	<b>(300+ 160/800 + 75)</b>	0	0	0	4 (50)
	<b>(300 + 160/800 + 600)</b>	0	0	0	2 (25)
<b>PIRIMETAMINA /CLINDAMICINA (Mg)</b>					
	<b>25/500 Y 600</b>	0	2 (33,3)	0	0
<b>PIRIMETAMINA-SULFADOXINA/TMP-SMX/CLINDAMICINA (Mg)</b>					
	<b>25/500 + 160/800 + 600</b>	4 (100)	2 (33,3)	4 (100)	1 (12.5)
<b>TOTAL</b>		4 (100)	6 (100)	4 (100)	8 (100)

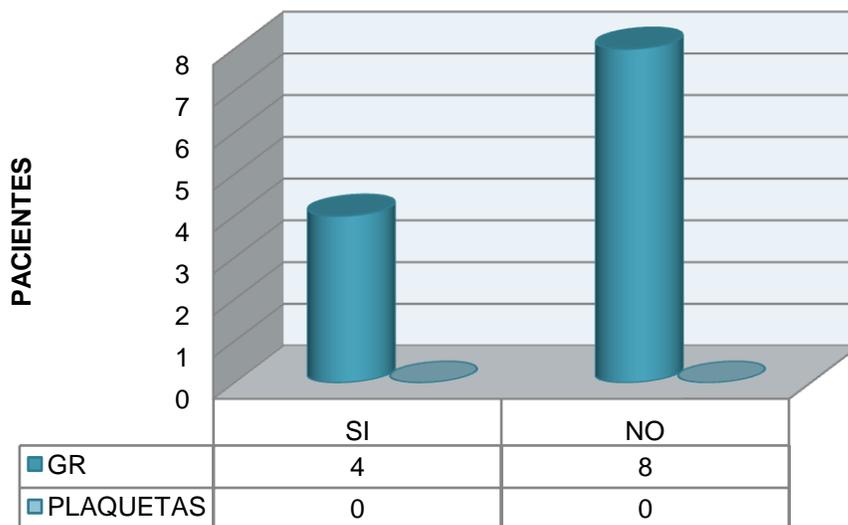
El 58% de los pacientes fueron tratados con pirimetamina/sulfadoxina, a dosis de 25/500mg. El trimetoprim/sulfametoxazol fue usado en un 73% de los casos, de ellos, el 92% se uso a dosis de 800/160mg, y un pequeño porcentaje se dio a 400/80mg. Al 85% de los pacientes se les administro clindamicina y de estos el 82% recibió a dosis de 600mg iv, el 14% a 75mg.

Figura 4 Suspensión de tratamiento



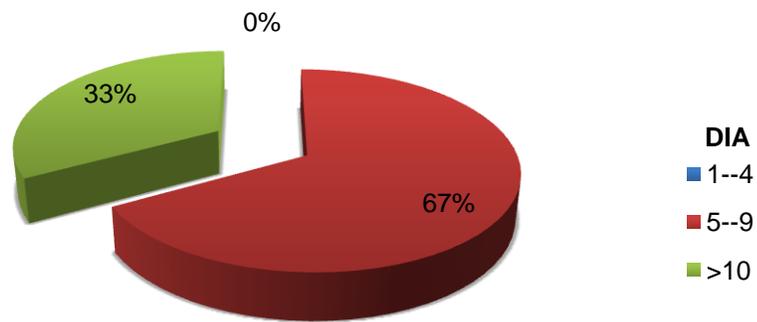
En cuanto a la suspensión del tratamiento en los pacientes que presentaron efectos adversos (14) podemos decir que a 10 se les discontinuó solo la pirimetamina-sulfadoxina ,2 pacientes únicamente el Tmp-smx y a otros 2 se les suspendió el tmp-smx/pirimetamina-sulfadoxina.

Figura 5 Trasfusiones como método para toxicidad hematológica



En aquellos pacientes que presentaron anemia por medicamentos solo se transfundieron glóbulos rojos a 4 de estos y a ninguno se les transfundió plaquetas.

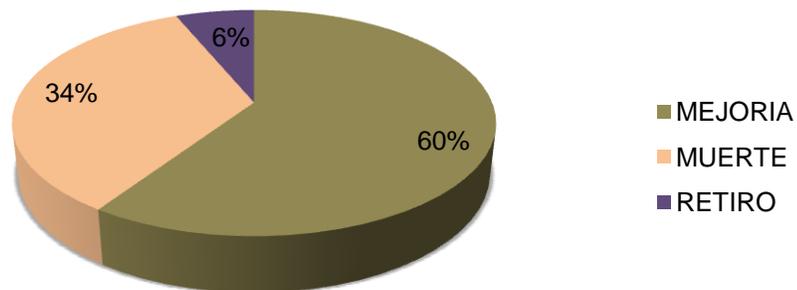
Figura 6 Tiempo de recuperación de los pacientes con toxicidad



En cuanto al tiempo que demoraron los pacientes en recuperar su respuesta hematológica fue en un 67% entre los 5- 9 días después de presentarse el evento.

Las medidas que se tomaron para contrarrestar la mielotoxicidad consistieron en suministrarles a todos ácido folínico, en ningún paciente se administro filgastrim ni eritropoyetina. Es importante resaltar que el tiempo de recuperación osciló entre los 5-9 días. Además el medicamento que en frecuencia se suspendió en mayor número fue la pirimetamina- sulfadoxina.

Figura 7 Desenlace de paciente con toxicidad por sulfas



El 60% de los pacientes mejoraron y fueron dados de alta, el 34% del total de los pacientes murieron. Solo el 33% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral fueron tratados con únicamente pirimetamina y de ellos el 55% fue a dosis de 300mg. Esto quiere decir que aún no se ha optado por completo, administrar solo pirimetamina en los pacientes que tienen HIV y presentan toxoplasmosis cerebral en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

## 9. DISCUSIÓN

Se encontró que la principal infección oportunista en esta población fue la infección oroesofágica por *Candida albicans*, lo cual concuerda con lo descrito por Harrison y colaboradores ya que figuran dentro de las principales oportunistas en su descripción<sup>76</sup>.

La frecuencia de la mielotoxicidad en este estudio fue del 18,2% el cual no se puede comparar con otros datos ya que no se encontraron estudios similares en la literatura internacional que muestren la susceptibilidad de estos pacientes.

La frecuencia de RASH fue del 12,1%, versus 25% descrito en el artículo, evaluación prospectiva de factores de riesgo de reacciones cutáneas a Sulfas en VIH, probablemente la razón por la que en nuestro estudio la frecuencia es menor se debe a la inclusión de un número reducido de pacientes<sup>77</sup>.

La línea celular más susceptible a toxicidad por sulfamidas fue la plaquetaria mostrando un 100% de trombocitopenia del total de los pacientes con mielotoxicidad que comparado con Kaufman D. W., Kelly J. P y Johannes C. B, fue alta ya que ellos solo describen 38 casos por cada millón de usuarios lo cual demuestra una alta prevalencia en nuestra región<sup>78</sup>. Con respecto a la aparición de neutropenia se presentaron 4 casos en un periodo de 2 años siendo pocos comparados con 206 casos reportados por Van der Klauw en un periodo de 20 años descrito<sup>79</sup>.

El tiempo de aparición promedio tanto para mielotoxicidad y RASH en la población de estudio fue entre el sexto y el noveno día que concuerda con los estudios de Muriel Eliazewicz, en el departamento de enfermedades infecciosas del Hospital

---

<sup>76</sup> FRITSCH y SIDOROFF, Op. cit., p.355-356.

<sup>77</sup> ELIASZEWICZ, Muriel, FLAHAULT, Antoine, ROUJEAU, Jean-Claude, FILLET, Anne Marie, CHALLINE, Dominique, MANSOURI, Samira, WOLKENSTEIN, Pierre y et al. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS; J AM ACAD DERMATOL, v. 47, n.1; p. 42-44.

<sup>78</sup> ELIASZEWICZ y et al. Op. cit., p. 42-44.

<sup>79</sup> VAN DER KLAUW, WILSON y STRICKER, Op. cit., p. 206-11.

de l'Institut Pasteur of Paris<sup>80</sup> y los estudios de Richard H. Aster, y Daniel W. Bougie, del departamento de medicina del colegio médico de Wisconsin<sup>81</sup>.

Hicimos una comparación de los hallazgos clínicos más frecuentes de las reacciones adversas y las más halladas fueron las de la mielotoxicidad en un 18% el cual es muy difícil de comparar con la literatura mundial debido a que no se han hecho estudios al respecto, pero en comparación con un estudio anterior a nivel local en el cual se encontró una mielotoxicidad del 60% asociado a sulfas, hay una disminución considerable, muy probablemente dada por el uso de solo pirimetamina como tratamiento para la toxoplasmosis cerebral.

Ninguno de los pacientes que fueron tratados con pirimetamina sola, presento alguna reacción adversa al medicamento y tuvieron una buena respuesta al mismo, lo cual refuerza la importancia de cambiar el esquema de tratamiento para la toxoplasmosis cerebral en pacientes HIV, y evitar las reacciones adversas generadas a las sulfas.

Por todo esto pensamos que es de vital importancia continuar con el no uso de sulfas para el tratamiento de toxoplasmosis cerebral en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, debido a que esto puede generar una alta incidencia de reacciones adversas y teniendo en cuenta que el principal efecto adverso fue la mielotoxicidad se generaría en el paciente empeoramiento del cuadro clínico de base.

---

<sup>80</sup> ELIASZEWICZ y et al. Op. cit., p. 42-44.

<sup>81</sup> YAWALKAR y PICHLER, Op. cit., p.336-338.

## 10. CONCLUSIONES

En el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo se observó una alta frecuencia de mielotoxicidad como principal efecto adverso provocada por las sulfamidas, fármacos utilizados como tratamiento de elección para pacientes quienes presentaron toxoplasmosis cerebral y tenían VIH/Sida.

La principal reacción adversa fue la mielotoxicidad, lo cual cobra bastante relevancia en los pacientes HIV debido a sus alteraciones hematológicas de base, sumadas a las causadas por la reacción adversa a estos medicamentos podrían agravar el cuadro clínico de los mismos.

En aquellos pacientes que se presentó mielotoxicidad la línea que se afectó principalmente fue la plaquetaria pero aún así hubo pocas complicaciones.

La recuperación de los pacientes que presentaron mielotoxicidad se basa en medidas simples tales como suspender el tratamiento antitoxoplasmosis y utilizar suplementos de ácido folínico, usaron de manera limitada las transfusiones de glóbulos rojos y no utilizaron medicamentos como filgastrim o eritropoyetina quizás por el costo.

A pesar de las recomendaciones hechas en estudios pasados, se sigue usando como régimen de tratamiento para la toxoplasmosis cerebral en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida la pirimetamina en combinación de sulfadoxina.

Las reacciones adversas que se presentaron para el tratamiento de toxoplasmosis cerebral fueron en un 100% en los pacientes que recibieron pirimetamina/sulfadoxina como régimen de tratamiento.

Ninguno de los pacientes que fueron tratados con pirimetamina sola, presentó alguna reacción adversa al medicamento y tuvieron una buena respuesta al mismo, lo cual refuerza la importancia de cambiar el esquema de tratamiento para la toxoplasmosis cerebral en pacientes HIV, y evitar las reacciones adversas generadas a las sulfas.

La dosis más utilizada para el tratamiento de toxoplasmosis en pacientes con VIH fueron Pirimetamina/Sulfadoxina (25/500mg día) y Trimetropin/Sulfametoxazol (160/800mg día) lo que permite inferir que la dosis terapéutica sigue siendo toxica.

## **11.RECOMENDACIONES**

Realizar campañas de prevención primaria a toda la población para evitar nuevos contagios del virus VIH.

Hacer actividades de prevención secundaria a los pacientes con VIH- SIDA para evitar factores ambientales que los pongan en riesgo de contraer microorganismos que disminuyen su calidad de vida

Utilizar dentro del tratamiento antitoxoplasmosis un solo medicamento tipo sulfa ya que al usarlo combinado con otro que tenga el mismo mecanismo de acción aumenta el riesgo de efectos adversos.

Hacer más riguroso el control de estos pacientes con laboratorios mas periódicos para evitar complicaciones, disminuir así los costos de la hospitalización de este grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

ANONYMOUS. Fansidar associated fatal reaction in a HIV-infected man. *Journal of the American Medical Association*: 1988; p. 260 - 2193.

ASTER, R. H. Drug-induced thrombocytopenia. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. New York: Academic Press, 2007: p. 887-902.

ASTER, R. H. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* 2005; p.127:Suppl 2:53S-59S.

ASTER, Richard H. y BOUGIE, Daniel W. Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357: p.580-7.

ASVADI, P., AHMADI, Z. y CHONG, B. H. Druginduced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIX-specific quininedependent antibodies. *Blood* 2003; 102: p.1670-7.

AZUNO, Y., YAGA, K., SASAYAMA, T. y KIMOTO, K. Thrombocytopenia induced by Jui, a traditional Chinese herbal medicine. *Lancet* 1999;354: p.304-5.

CARR, A., SWANSON, C., PENNY, R. y COOPER, D. A. Clinical and laboratory markers of hypersensitivity to trimethoprim-sulphamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and AIDS. *Journal of Infectious Diseases*: 1993; 167, p. 180-5.

CARR, A., VASAK, E., MUNRO, V. y et al. Immunohistological assessment of cutaneous drug hypersensitivity in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: p.260-265.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2009;58. April 10, 2009 / Vol. 58 / No. RR-4. 12-3.

CHRISTIE, D. J., WEBER, R. W., MULLEN, P. C., COOK, J. M. y ASTER, R. H. Structural features of the quinidine and quinine molecules necessary for binding of drug-induced antibodies to human platelets. *J Lab Clin Med* 1984; 104: p.730-40.

CURTIS, B. R., KALISZEWSKI, J., MARQUES, M. B. y et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol* 2006;81: p.193-8.

DAFTARIAN M. P., FILION, L. G, CAMERON, W. y et al. Immune response to sulfamethoxazole in patients with AIDS. *Clin Diagn Lab Immunol* 1995; 2: p.199-204.

ELIASZEWICZ, Muriel, FLAHAULT, Antoine, ROUJEAU, Jean-Claude, FILLET, Anne Marie, CHALLINE, Dominique, MANSOURI, Samira, WOLKENSTEIN, Pierre y et al. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS; *J AM ACAD DERMATOL*, v. 47, n.1; p. 42-44.

FAUCI, BRAUNWALD, KASPER, HAUSER, LONGO, JAMESON y LOSCALZO, Harrison. *Principios de medicina interna XVII*; p. 1137-1204.

FREIMAN, J. P. Fatal quinine-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1990; 112: p.308-9.

FRITSCH, Peter O. y SIDOROFF, Alexis. Drug-Induced Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. 2000 Nov-Dec; p. 355-356.

GAIL TODD, F. *FDerm*. Adverse Cutaneous Drug Eruptions and HIV: a Clinician's Global Perspective. *Dermatol Clin* 24 (2006), p. 459–472.

GILL, H. J., HOUGH, S. J., NAISBITT, D. J. y et al. The relationship between the disposition and immunogenicity of sulfamethoxazole in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282:p. 795-801.

GOODMAN y GILMAN. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 4: 1550-52, p.63.

HARI, Y., FRUTIG-SCHNYDER, K., HURNI, M. y et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. Clin Exp Allergy 2001; 31: p.1398-1408.

KATLAMA, C., DE WIT, S., O'DOHERTY, E., VAN GLABEKE, M. y CLUMECK, N. Pyrimethamineclindamycin vs. Pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis: 1996; 22: 268-275.

KAUFMAN, D. W., KELLY, J. P, JURGELON, J. M. y et al. Drugs in the aetiology of granulocytosis and aplastic anaemia. Eur J Haematol 1996;57(Suppl): p. 23–30.

LEPORT, C., MEULEMANS, A., ROBINE, D., DAMERON, G. y VILDE, J. L. Levels of pyrimethamine in serum and penetration into brain tissue in humans. AIDS 1992;6: p.1040–1.

LOZANO LOSADA, Abner. Urgencias en medicina interna. 2007,1: p. 6 -11.

MEEKINS C. V., SULLIVAN, T. J. y GRUCHALLA, R. S. Immunochemical analysis of sulfonamide drug allergy: identification of sulfamethoxazole-substituted human serum proteins. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: p.1017-1024.

MONTOYA, J. G., LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. The Lancet; Jun 12, 2004; 363, 9425; ProQuest Nursing & Allied Health Source.

PARKER, C. W. Hapten immunology and allergic reactions in humans. Arthritis Rheum 1981;24: p.1024-36.

PIERDOMINICI, Marina, GIAMMARIOLI, Anna María, GAMBARDELLA, Lucrezia, DE FELICE, Marco, QUINTI, Isabella, IACOBINI, Metello, CARBONARI, Maurizio, MALORNI, Walter y GIOVANNETTI, Antonello. Pyrimethamine (2,4-Diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine) Induces Apoptosis of Freshly Isolated Human T Lymphocytes, Bypassing CD95/Fas Molecule but Involving Its Intrinsic Pathway. JPET: 2005; 315: p.1046–1057.

POURRAT, O. Treatment of drug-related diseases by plasma exchanges. Ann Med Interne (Paris) 1994;145: p.357-60.

RAY, J. B., BRERETON, W. F. y NULLET, F. R. Intravenous immune globulin for the treatment of presumed quinidine-induced thrombocytopenia. DICP 1990; 24: p.693-5.

REILLY, T. P., LASH, L. H., DOLL, M. A. y et al. A role for bioactivation and covalent binding within epidermal keratinocytes in sulfonamide-induced cutaneous drug reactions. J. Invest Dermatol 2000; 114: p.1164-1173.

SCHMITT, S. K. y TOMFORD, J. W. Quinine-induced pancytopenia and coagulopathy. Ann Intern Med 1994; 120: p.90-1.

SVENSSON, C. K., COWEN, E. W. y GASPARI, A. A. Cutaneous drug reactions. Pharmacol Rev: 2001; 53: p.357-379.

TORRE, D., CASARI, S., SPERANZA F., et al. A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulphamethoxazole. J Infect: 1998; 37: p.15-8; 1998.

VAN DELDEN, C. y HIRSCHL, B. Folic acid supplements to pyrimethamine-sulfadiazine for Toxoplasma encephalitis are associated with better outcome. J Infect Dis 1996;173:1294-5.

VAN DEN BEMT, P. M., MEYBOOM, R. H. y EGBERTS, A. C. Drug-induced immune thrombocytopenia. Drug Saf 2004;27: p.1243-52.

VAN DER KLAUW, M. M., WILSON, J. H. P. y STRICKER, B. H. C. Drug-associated agranulocytosis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994). Am J Hematol 1998; 57: p. 206-11.

VAN DER VEN, A. J. M., KOOPMANS, P. P., VREE, T. B. y VAN DER MEER, J. W. M. Drug intolerance in HIV disease. Journal of Antimicrob Chemother: 1994; 34: p. 1-5.

VAN DER VEN, Andre J. A. M., SCHOONDERMARK-VAN DE VEN', Esther M. E., CAMPS, Wil, MELCHERS, Willem J. G., KOOPMANS', Peter P., VAN DER MEER, Jos W. M. y GALAMA', Joep M. D. Anti-toxoplasma effect of pyrimethamine,

trimethoprim and sulphonamides alone and in combination: implications for therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*: 1996; 38, p. 75-80.

VANDENDRIES, Erik R. y DREWS, Reed E. Drug-Associated Disease: Hematologic Dysfunction. *Crit Care Clin* 22 (2006), p. 347– 55.

VISENTIN, G. P., NEWMAN, P. J. y ASTER, R. H. Characteristics of quinine- and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins IIb and IIIa. *Blood* 1991; 77: p. 2668-76.

WIHOLM, B. E. y EMANUELSSON, S. Drug-related blood dyscrasias in a Swedish reporting system, 1985– 1994. *Eur J Haematol* 1996;57(Suppl):p. 42–6.

YAWALKAR, N. y PICHLER, W. J. Pathogenesis of drug-induced exanthema. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124:336-338.

YAWALKAR, N., SHRIKHANDE, M., HARI, Y. y et al. Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *J Allergy Clin Immunol*: 2000; 106:1171-1176.

ZIMMERMAN, J., SELHUB, J. y Rosenberg, I. H. Competitive inhibition of folate absorption by dihydrofolate reductase inhibitors, trimethoprim and pyrimethamine.

# ANEXOS

Anexo A Ficha técnica: Efectos adversos asociado al tratamiento con pirimetamina en pacientes con diagnostico de VIH y toxoplasmosis cerebral 2009 - 2010 en el Hospital Universitario de Neiva.

1. N° Hc: \_\_\_\_\_
2. Edad: \_\_\_\_\_
3. Sexo: F  M
4. Origen: Neiva \_\_\_\_\_ Huila \_\_\_\_\_ Otro: \_\_\_\_\_
5. Fecha de Dx de VHI SIDA: \_\_\_\_\_
6. Fecha de Dx de toxoplasmosis cerebral: \_\_\_\_\_
7. Dx de VIH y toxoplasmosis debutando Si \_\_\_ No \_\_\_
8. Enfermedades oportunistas previas no toxoplasmosis Si \_\_\_ No \_\_\_

1. Criptococosis
2. Tbc pulmonar
3. Tbc extrapulmonar
4. Diarrea por criptosporidium o diarrea crónica
5. Histoplasmosis
6. Pneumocistis
7. Candidiasis oroesofagica
8. Sd constitucional de desgaste asociado a VIH
9. CMV
10. Otro oportunista - Cuál: \_\_\_\_\_

9. Comorbilidades:

- |              |                          |                   |                          |
|--------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| Neuropatia   | <input type="checkbox"/> | Diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> |
| Dislipidemia | <input type="checkbox"/> | Hepatitis viral   | <input type="checkbox"/> |
| Enf. GI      | <input type="checkbox"/> | Enf. Renal        | <input type="checkbox"/> |

Farmacodependencia  Cuál: \_\_\_\_\_

10. Medicamentos previos al inicio de la toxoplasmosis cerebral: Si  No   
Cuál: \_\_\_\_\_

11. CH DE INICIO

- |                             |                          |                  |                          |          |                          |
|-----------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|----------|--------------------------|
| Leucocitos: 4000 - 10000    | <input type="checkbox"/> | > 10.000         | <input type="checkbox"/> | < 4000   | <input type="checkbox"/> |
| Plaquetas: 150.000 - 450.00 | <input type="checkbox"/> | <150.000-100.000 | <input type="checkbox"/> | <100.000 | <input type="checkbox"/> |
| Hemoglobina: < 7.0          | <input type="checkbox"/> | 7-10             | <input type="checkbox"/> | >12      | <input type="checkbox"/> |

12. Conteo de CD4 : Si  No  Valor: \_\_\_\_\_

13. Carga viral: Si  No  Valor: \_\_\_\_\_

14. Recibía terapia HART Si  No  Fecha suspensión: \_\_\_\_\_

15. Serología anti toxoplasma Si  No  Ig G \_\_\_ Ig M \_\_\_

16. TAC Si  No

DESCRIPCIÓN N° DE LESIONES: Única  Múltiples

17. Punción Lumbar Si \_\_\_ No \_\_\_ Comentario: \_\_\_\_\_

18. Recibe TTO antitoxoplasma: Si  No

19. Fecha de inicio tratamiento Día \_\_\_ Mes \_\_\_ Año \_\_\_

Pirimetamina- Clindamicina Si \_\_\_ No \_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_

Pirimetamina- sulfadiazina Si \_\_\_ No \_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_

Trimetropin-sulfametoxazol Si \_\_\_ No \_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_

Clindamicina: Si \_\_\_ No \_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_

Otro: \_\_\_\_\_

Tiempo: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

20. Recibió ácido folínico Si  No  Dosis \_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_

21. Niveles de Vitamina B12 Y Ac. Fólico Si  No

a. Al inicio Si \_\_\_ No \_\_\_ b. Durante Si \_\_\_ No \_\_\_ c. Después Si \_\_\_ No \_\_\_

#### Reacción adversa

22. Presento Rash Cutáneo Si  No  Días después del inicio del tto \_\_\_\_\_

23. Presento Mielotoxicidad Si  No  Días después del inicio del tto \_\_\_\_\_

24. Otra manifestación como Steven Jhonson etc: \_\_\_\_\_

25. Cuadro hemático Si  No  Fecha \_\_\_\_\_

Leucocitos: 4000 – 10.000  > 10.000  < 4000

Neutrófilos < 500

Plaquetas: < 100.000  <50.000  <20.000  <1000

Hemoglobina < 7

26. Número de eventos de mielotoxicidad: \_\_\_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_

27. Presentó Neutropenia febril: Si \_\_\_ No \_\_\_

28. Recibió antibiótico Si \_\_\_ No \_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_

29. Tuvo alguna complicación infecciosa: Si \_\_\_ No \_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_

30. Requirió transfusión Si  No  N° Unidades: \_\_\_\_\_

#### 31. MANEJO DE MIELOTOXICIDAD

Suspensión de tto antitoxoplasma Si  No

Cuál suspendió: Clindamicina

Trimetropin/ sulfa

Pirimetamina/sulfadiazina

Recibió ácido folínico Si  No   
Recibió filgastrin Si  No

32. Recuperación hematológica: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Días después de suspensión del tto: \_\_\_\_\_

33. Se reinicio tratamiento: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

34. Se cambio tratamiento: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_Cuál: \_\_\_\_\_

35. Desenlace:

Mejóro

Salida

Muerte

Remisión

## Anexo B Tabla de Figuras

Figura 2 Lesiones en la tomografía axial computarizada

<b>TAC</b>	<b>PACIENTES</b>
Única	17
Múltiples	16

Figura 3 Pacientes con neutropenia febril

<b>NEUTROPENIA FEBRIL</b>	<b>N(%)</b>
Si	4(12,5)
No	28(87,5)
<b>Total</b>	<b>32(100)</b>

Figura 4 Suspensión de tratamiento

<b>Medicamento</b>	<b>n (%)</b>
TMP-SMX	0
PRIMETAMINA	0
PIRIMETAMINA-SUFADOXINA	10(72)
CLINDAMICINA	0
TMP-SMX /CLINDAMICINA	2(14)
TMP-SMX /PIRIMETAMINA-SULF	2(14)
<b>Total</b>	<b>14(100)</b>

Figura 5 Trasfusiones como método para toxicidad hematológica

<b>TRANSFUSIONES</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
GR	4	8	10
Plaquetas	0	0	0

Figura 6 Tiempo de recuperación de los pacientes con toxicidad

<b>DIAS DE RECUPERACION</b>	<b>n (%)</b>
1—4	0
5—9	4(67%)
>10	2(33%)
<b>Total</b>	<b>6(100)</b>

Figura 7 Desenlace de paciente con toxicidad por sulfas

<b>DESENLACE</b>	<b>N (%)</b>
Mejoria	19
Muerte	11
Retiro	2
<b>Total</b>	<b>33</b>