

Rev. Chil. Pediatr. 58(6); 449-454, 1987

## Tratamiento continuo con trimetoprim-sulfametopirazina en pacientes inmunodeficientes

Dr. Benito González M.; Dr. Guillermo Boldrini P.<sup>1</sup>

### Long term prophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxipirazine in children with primary immunodeficiencies

The effects of long term prophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxipirazine (TMP-SMP) were evaluated in five patients with common variable agammaglobulinemia, in two children with defective granulocyte motility and in three cases of chronic granulomatous disease. The results were evaluated by comparison of the number of infectious episodes registered in the same patients before ( $\bar{x} = 13.5$  range 9 to 38 months) registry, against those occurring during the treatment period ( $\bar{x} = 11.7$  range 7 to 20 months). Evidence of severity was taken from both the number of hospital admissions and that of surgical procedures for abscess drainage. The frequency of infections fell from 58.7 episodes/100 month/person to 31.2 ( $p = 0.10$ ) and that of surgical procedures from 12.0 episodes/100 month/person to 4.0 ( $p = 0.10$ ) in coincidence with the treatment regimen. No side effects associated to TMP-SMP were observed. These results suggest that TMP-SMP prophylaxis may be beneficial to patients with primary immunodeficiencies.

(Key words: Primary immune deficiency, prophylaxis of infections, trimethoprim-sulphamethoxipirazine).

Los pacientes portadores de inmunodeficiencias primarias representan en la actualidad un verdadero problema para el médico tratante, por

la falta de tratamientos definitivos y el elevado número de infecciones resistentes a diferentes antibióticos que les causan generalmente la muerte antes de los 6 años de vida<sup>1</sup>.

Dentro de este síndrome, en algunos está afectada preferentemente la capacidad fagocitaria

1. Unidad de inmunología, Hospital Luis Calvo Mackenna.

del macrófago, como la enfermedad granulomatosa crónica (EGC) con infecciones recidivantes cutáneas, pulmonares, hepáticas, con focos supurados causados por *staphylococcus aureus* y otros microorganismos catalasa positivos<sup>2</sup>. Otro trastorno más frecuente que el anterior, es la denominada hipogamaglobulinemia común variable (HCV), caracterizada por infecciones pulmonares repetidas, diarreas y compromiso de cavidades, paranasales en cuya patogenia intervienen múltiples factores, que provocan disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas y, por ende, de los mecanismos defensivos mediados por anticuerpos.

Los tratamientos habituales de estas enfermedades consisten en manejar las exacerbaciones agudas con antibióticos; drenar los procesos sépticos y otras medidas paliativas. Procedimientos terapéuticos definitivos, como el trasplante de médula, son difíciles de llevar a cabo en nuestro medio y las terapias de reemplazo con gamaglobulinas resultan en muchos casos insuficientes<sup>4</sup>.

Recientemente, se han publicado algunas experiencias sobre el uso profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), administrados por periodos prolongados. Los resultados obtenidos muestran importante disminución de la frecuencia de episodios infecciosos de sus secuelas, lo que ha permitido aumentar la sobrevida de estos pacientes<sup>5</sup>.

La incorporación al trimetoprim de sulfas de acción más sostenida, como la sulfametopirazina (SMP), facilita su administración en esquemas posológicos más simples, con una sola dosis diaria, evitando los inconvenientes de otros antibióticos que deben darse varias veces al día<sup>6,7,8</sup>.

En este estudio se evaluó el efecto de la combinación de trimetoprim-sulfametopirazina (TMP-SMP) en pacientes con EGC y HGC, al administrar el fármaco en forma profiláctica, durante periodos prolongados. Se intentó evaluar si había efecto beneficioso del medicamento, comparando la evolución experimentada por estos niños antes y después de iniciada la terapia profiláctica.

#### PACIENTES Y METODOS

Entre los pacientes portadores de inmunodeficiencias primarias, controlados en la Unidad de Inmunología del Hospital Luis Calvo Mackenna, se seleccionaron dos grupos de pacientes:

El grupo A quedó constituido por 5 enfermos con defectos de los mecanismos de fagocitosis, 3 con

enfermedad granulomatosa crónica (EGC) diagnosticados mediante la prueba de reducción de azul de tetrazolio (NBT) y 2 con defectos severos de la quimiotaxis, confirmados mediante técnicas de U. de Rebeck y estudios de fagocitosis<sup>9</sup>. Cuatro eran de sexo masculino y su rango de edades fluctuó entre 1,9 a 5,8 años. Las principales manifestaciones clínicas de este grupo fueron supuraciones ganglionares recurrentes de etiología estafilocócica y neumopatías recidivantes con tendencia a la cavitación.

En el grupo B fueron incluidos 5 pacientes afectados por hipogamaglobulinemia común variable (HCV), 3 de los cuales eran de sexo masculino. Sus edades oscilaron entre 2,8 a 15 años y en todos se confirmaron concentraciones de inmunoglobulina G inferiores a 200 mg x dl. Todos recibían tratamiento de reemplazo con gamaglobulina y en sus estudios radiológicos de tórax habían signos de bronquiectasias. Cuatro de ellos tenían además sinusitis maxilar bilateral. Las principales manifestaciones clínicas de estos pacientes fueron neumonías recidivantes, tos y desgarró crónico, diarreas frecuentes y síntomas originados en las cavidades paranasales. El tiempo promedio entre la aparición de los síntomas y la fecha de diagnóstico fue de 2,4 años, lo cual incidió que en todos ellos se confirmara la presencia de complicaciones pulmonares.

Sólo se incluyeron en el estudio pacientes de los que fuese posible tener una información completa de las características y evolución de los episodios infecciosos producidos en los meses previos al tratamiento profiláctico con TMP-SMP con un período mínimo de observación de 7 meses.

En los enfermos con defectos de fagocitosis se consignó la aparición y tiempo de evolución de nuevas supuraciones ganglionares, o abscesos cutáneos, intervenciones quirúrgicas, hospitalizaciones y nuevos procesos pulmonares. En los pacientes con hipogamaglobulinemia común variable, se enfatizó especialmente la evolución experimentada por la tos, desgarró y cambios en las radiografías de tórax y cavidades paranasales. Los enfermos fueron controlados cada 30 días tanto en el período previo como durante la profilaxis con TMP-SMP. Estudios radiológicos de tórax se practicaron cada 4 meses en el caso de los enfermos portadores de HCV y si las condiciones clínicas así lo exigían en el caso de los pacientes con EGC.

El tratamiento profiláctico se realizó con una combinación de trimetoprim-sulfametopirazina (Kefiprim<sup>®</sup>) en cápsulas (TMP = 250 mg; SMP = 200 mg) o jarabe (1 ml = 10 mg de TMP y 8 mg de SMP). En los niños mayores de 12 años, por la característica farmacocinética de la combinación, se dio una cápsula diaria, en cambio, en los menores se suministró jarabe (0,4 ml x kg, dosis cada 12 horas). El tratamiento se mantuvo por un mínimo de 6 meses, al cabo del cual se realizó una evaluación de los resultados obtenidos procediendo a suspender el medicamento en aquellos casos que, a juicio del investigador, no evidenciaban beneficios, manteniéndolo en los enfermos en que se demostraba acción favorable.

En todos los niños portadores de HCV se pudo obtener una información completa de la evolución experimentada en los 12 meses previos al estudio. Una vez ingresados al tratamiento con TMP-SMP, el tiempo

promedio de profilaxis alcanzó a 14 meses, variando entre 7 y 20 meses. Los pacientes con defecto a nivel de macrófago tuvieron un período promedio de observación, anterior al tratamiento, de 15 meses (rango 9-38 meses). El período de profilaxis alcanzó a 9,4 meses con una variación de 7 a 18 meses.

Debido a los diferentes períodos de observación de estos enfermos y con el fin de estandarizar el tiempo de seguimiento, se calculó la tasa de incidencia de las diferentes variables estudiadas con la técnica tiempo persona<sup>10</sup>.

Considerando el tratamiento prolongado a que iban a ser sometidos estos pacientes, se interrogó cuidadosamente por antecedentes alérgicos, discrasia sanguínea, afecciones renales y hepáticas. Se realizaron exámenes de laboratorio consistentes en hemograma, pruebas de "función hepática" y análisis de orina cada 4 meses. En caso de leucopenia o elevación de transaminasas, el paciente era retirado del estudio suspendiendo de inmediato el medicamento.

Los padres de los enfermos fueron informados del tratamiento a que iban a ser sometidos sus hijos obteniéndose en todos ellos la autorización para iniciar el estudio.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se ha resumido el número de episodios infecciosos ocurridos antes y durante el período de profilaxis en los pacientes con defectos de fagocitosis. Se puede apreciar una disminución en casi todas las variables estudiadas especialmente a nivel de supuraciones ganglionares y abscesos cutáneos. Estas diferencias no alcanzaron a dar significado estadístico a valores  $p < 0,05$ . Las neumopatías, que en este

tipo de inmunodeficiencias adquieren una gravedad extrema por la tendencia a la cavitación y abscedación, cursaron, durante el período de estudio, en forma más benigna y sin llegar a la supuración en ninguno de los pacientes afectados.

Con respecto a los drenajes quirúrgicos, hubo 9 intervenciones antes del tratamiento y solamente 2 en el período de profilaxis. Las hospitalizaciones disminuyeron de 12 ingresos a 5 ( $p > 0,05$ ). Durante el período de estudio se apreció una mejoría evidente en las condiciones nutritivas y anímicas de estos niños, lo que se manifestó en un mayor desarrollo pondoestatural en 4 de los 5 pacientes tratados.

Los resultados de laboratorio practicado a estos niños con EGC no demostraron variaciones significativas en el transcurso de la profilaxis. Un enfermo presentó al tercer mes una discreta elevación de los niveles de transaminasa sin que fuera necesario la suspensión del fármaco. Otro paciente, después de 30 días con TMS-SMP, presentó en los hemogramas de control signos de carencia de ácido fólico, el que se superó al cabo de 60 días de haber aportado un tratamiento suplementario. La observación seriada de los exámenes de orina orientadas a pesquisar la existencia de cristaluria y otras alteraciones glomerulares no mostraron presencia de cilindros como tampoco un incremento en el depósito de calcio.

En lo que respecta a los pacientes portadores

Tabla I

Episodios infecciosos en pacientes con defectos primarios de fagocitosis, antes y durante profilaxis con TMP-SMP

Variables	PERIODO			
	Antes		Profilaxis	
	Número de episodios	Tasa incidencia x 100 meses/persona	Número de episodios	Tasa incidencia x 100 meses/persona
Supuración ganglionar	12	16,0	4	8,0
Neumopatías	8	10,7	3	6,3
Dermatitis	10	13,3	4	8,5
Abscesos cutáneos	6	8,0	2	4,2
Otitis supurada	7	9,3	2	4,2
Osteomielitis	1	1,3	0	0,0
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>58,7</b>	<b>15</b>	<b>31,2 +</b>

+ Prueba probabilidad exacto Fisher  $p = 0,10$ .

de hipogamaglobulinemia común variable, éstos se caracterizaron por presentar frecuentes síntomas respiratorios con accesos de tos y desgarro purulento frecuente, los que se mantuvieron constante en los meses previos al período profiláctico con alguna tendencia a mejorar transitoriamente cuando se trataba con antibióticos. El análisis retrospectivo de los 5 pacientes con HCV demostró 6 neumopatías agudas, 4 episodios de sinusitis maxilar y deterioro de los estudios radiológicos de tórax en 4 enfermos. Durante el tratamiento con TMP-SMP se apreció normalización de las características del desgarro y reducción de la frecuencia de tos en 4 de los 5 pacientes, situación que se hizo más evidente al segundo mes de profilaxis. El número de episodios agudos disminuyó a dos neumopatías y un episodio de sinusitis maxilar. Fue importante constatar en cuatro niños la mejoría de los estudios radiológicos de tórax sin que se pudiera realizar broncografía de control en ninguno de los 5 pacientes. En el período de seguimiento profiláctico, no se apreció compromiso digestivo, mejorando el ánimo y el crecimiento ponderal en todos ellos.

En relación a efectos adversos atribuibles al medicamento en los niños con HCV, debemos señalar que un paciente presentó una erupción cutánea leve de dos días de duración, que no hizo necesario la suspensión del TMP-SMP. Los principales parámetros de funcionalidad hepática y renal no se modificaron. Hubo un paciente de 15 años que experimentó un síndrome febril concomitantemente a un recuento leucocitario de 1,000 neutrófilos por  $\text{mm}^3$ . Esta modificación hematológica regresó espontáneamente al cabo de 4 días junto con la desaparición de la fiebre.

## DISCUSION

La importancia de realizar tratamientos más agresivos en pacientes portadores de EGC, se basa en las observaciones obtenidas de las curvas de sobrevida de estos enfermos tratados con los esquemas convencionales de antibióticos. En 1971 Johnston R. y col., demostraron una mortalidad del 76% en 45 niños que tenían esta enfermedad, todos los cuales murieron antes de los 6 años de vida<sup>11</sup>.

Nuestros resultados han demostrado que el uso prolongado de trimetoprim-sulfametopirazina, disminuye considerablemente la frecuencia de

infecciones bacterianas, número de hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos a que son sometidos estos enfermos en comparación a los meses previos en que se utilizó un esquema tradicional de antibioterapia. Si bien los valores obtenidos alcanzaron sólo significación a nivel de  $p = 0,10$ , el reducir casi a la mitad la incidencia de infecciones en este tipo de enfermos tiene gran importancia ya que el riesgo de procesos crónicos y complicaciones terminales, disminuye considerablemente.

Estos hallazgos concuerdan con los obtenidos por otros autores tales como Weening R.S., el que evaluó la acción del trimetoprim-sulfametoxazol en 9 pacientes con EGC, durante un tiempo promedio de 4 años. Sus resultados fueron una reducción significativa en los días de hospitalización, episodios infecciosos y negativización bacteriológica de los lugares con supuración. Durante todo este período de tratamiento no se observaron efectos colaterales salvo un niño que presentó una alopecia transitoria<sup>5</sup>.

Por su parte, Johnston R. y col. confirmaron estos resultados en 5 pacientes con esta enfermedad, atribuyendo esta acción no tanto a la acción antibacteriana directa de la sulfa, sino más bien a otro mecanismo aun no bien establecido. En un intento para explicar la superioridad clínica de este fármaco demostrada en estos trabajos, con respecto a otros antibióticos, este autor investigó un posible mecanismo de acción de las sulfas sobre la capacidad fagocítica y bactericida de los macrófagos. Para este efecto, se midieron estas funciones en PMN obtenidos de 5 niños con EGC en contacto con *E. coli* y *S. aureus* con o sin sulfametoxazol. Los resultados demostraron un incremento de la actividad bactericida en todos ellos sin modificaciones de importancia en la capacidad metabólica celular<sup>12</sup>.

En aquellos pacientes con deficiencias del sistema humoral, como fueron los casos de hipogamaglobulinemia común variable, se conoce actualmente que los agentes patógenos más frecuentemente aislados corresponden a gérmenes encapsulados como el *St. pneumoniae*<sup>1,3</sup>. En el tratamiento de estas infecciones, se siguen las pautas habituales en el uso de los diferentes antibióticos pero con una aproximación más agresiva que si fueran niños inmunocompetentes.

Este concepto aún no bien arraigado entre los médicos tratantes explica en parte, el por qué la mayoría de estos enfermos llegan al especialista

con secuelas difíciles de recuperar, especialmente aquellas que afectan el árbol bronquial (bronquectasias) y cavidades paranasales (sinusitis).

Durante el tratamiento continuo con trimetoprim-sulfametopirazina, se pudo apreciar una franca mejoría en los síntomas pulmonares, con desaparición del desgarro purulento y accesos de tos en todos los pacientes. Concomitantemente, las evaluaciones radiológicas experimentaron una clara tendencia a la normalización. En igual forma, mejoraron los procesos sinusales.

El tratamiento continuo con TMP-SMP no se acompañó de efectos colaterales de importancia en estos enfermos portadores de HCV. Hubo un paciente de 15 años que presentó una neutropenia severa junto con un proceso febril, cuya relación con la ingesta del fármaco fue difícil de establecer. Hay que tener presente que los enfermos portadores de esta entidad clínica hacen frecuentemente esta complicación, sin mediar la acción de medicamentos u otros factores desencadenantes conocidos.

Diversos trabajos clínicos nacionales y extranjeros han demostrado la eficacia clínica y tolerabilidad del TMP-SMP, evidenciando en algunos de ellos, una superioridad sobre otros antibióticos. Así por ejemplo, la combinación sulfamídica resultó más activa que la amoxicilina en sujetos adultos portadores de sinusitis bacteriana<sup>14</sup>. En procesos broncopulmonares crónicos, con desgarro purulento, se confirmó una actividad y tolerancia similar a la de ampicilina, destacando la comodidad posológica que presentó TMP-SMP<sup>15</sup>.

El criterio sobre el uso profiláctico de los antibióticos en las infecciones bacterianas ha permanecido en la incertidumbre durante un largo período de tiempo, salvo el caso de la tuberculosis, en donde el tratamiento con isoniazida se ha consolidado. Recientemente se han agregado datos adicionales que harían aconsejable ampliar el campo preventivo de algunos antibióticos en otras indicaciones, como ha ocurrido con la rotura prematura de membranas ovulares, cirugía cardíaca, neutropenia severa, contacto con *H. influenzae*, etc.<sup>16</sup>. La combinación de TMP-SMX ha demostrado limitada eficacia en el caso de otitis recidivantes pero pareciera tener cierta acción en sujetos leucémicos con neutropenia o en la prevención del agente *Pneumocystis carinii*<sup>17</sup>.

El problema de aparición o selección de cepas

resistentes constituye un aspecto de gran importancia que debe tenerse en cuenta cuando se decide plantear un tratamiento de esta naturaleza. El uso prolongado de combinaciones sulfamídicas, como el TMP-SMX, no ha dado lugar a un incremento de infecciones causadas por *Candida albicans* o *Aspergillus sp.*, lo que estaría indicando que el medicamento no seleccionaría a este tipo de microorganismos<sup>17</sup>.

Por otra parte es interesante hacer notar, que en pacientes con EGC, se ha demostrado que la combinación de trimetoprim-sulfa ha esterilizado las zonas afectadas en mejor forma que la cloxacilina. En efecto, tres pacientes tratados con este antibiótico, presentaron al inicio de la terapia 3 cultivos positivos los que aumentaron a 10 al término de los 190 meses de observación, en cambio 8 niños en que se utilizó TMP-SMX, tuvieron 33 agentes identificables al inicio del tratamiento profiláctico, disminuyendo a 3 al término de los 644 meses del estudio<sup>17</sup>.

En relación al TMP-SMP, ha resultado interesante apreciar su excelente actividad clínica sobre los procesos bacterianos, especialmente estafilocócicos, superior incluso a la cloxacilina, lo que hace atractivo postular una acción potencializadora en la capacidad bactericida del macrófago. El tratamiento continuado por meses no dio lugar a efectos colaterales de importancia, lo cual viene a corroborar los hallazgos encontrados por otros autores nacionales y extranjeros, que han utilizado el medicamento en diversas indicaciones médicas.

Se puede concluir por lo tanto, que en enfermos con afecciones inmunológicas severas, como en estos casos de EGC y HCV, donde no existe aún un tratamiento definitivo salvo el trasplante medular en EGC, el uso profiláctico de una combinación TMP-Sulfa como el TMP-SMP, puede ser altamente beneficiosa, lo que plantea la necesidad de esquemas terapéuticos convencionales. El uso de estos medicamentos y el buen criterio del médico tratante, constituyen, los pilares fundamentales cuando se deba recurrir a este tipo de enfoque médico.

## RESUMEN

Mediante un estudio retrospectivo, se evaluó el efecto a largo plazo de una combinación de trimetoprim-sulfametopirazina, administrada en forma profiláctica a 10 pacientes portadores de inmunodeficiencias primarias graves. Estos enfer-

mos correspondieron a 3 casos de enfermedad granulomatosa crónica, 2 defectos de quimiotáxis y 5 niños con hipogamaglobulinemia común variable. En el curso de este tratamiento, hubo una reducción importante en el número de episodios infecciosos, hospitalizaciones y drenajes quirúrgicos, en comparación al período previo al empleo de este medicamento. El período de observación anterior al estudio fue de 13,5 meses y de 14,6 meses para el período de tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametopirazina. Se concluye que el uso prolongado con este medicamento, en este tipo de afecciones, representa una alternativa útil en tanto no se dispongan de otros procedimientos definitivos para curar a estos enfermos. El fármaco fue muy bien tolerado y no se evidenciaron efectos colaterales de importancia.

## REFERENCIAS

1. *Rosen F.S., Cooper M.D., Wendgwood R.P.*: The Primary Immunodeficiencies. *N Engl J Med* 311: 235, 1984.
2. *Johnston R.B., Newman S.L.*: Chronic Granulomatous Disease. *Pediatr Clin North Am* 24: 365, 1977.
3. *Stiehm E.R.*: Immunodeficiency Disorders. General considerations. *Stiehm E.R., Fulginiti V.A.* (eds.) *Immunologic Disorders in infants and children*. Philadelphia W.B. Saunders Co. 1980 p.p. 183-218.
4. *Cooper M.P., Buckley R.H.*: Development immunology and the immunodeficiency diseases. *JAMA* 248: 2658, 1982.
5. *Weening R.S., Kabel P., Pijam P., Roos D.*: Continuous therapy with sulfamethoxazole-trimethoprim in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatr* 103: 127, 1983.
6. *Schioppacassi G., Mandelli V., Mazzoleni R., Morvillo E.*: Studio dell'interazione sulfametossipirazina trimetoprim su achozomite in vitro. *Giornale Italiano di chemioterapia* 26: 181, 1979.
7. *Davies D., Darke C.S.*: Sulfamethopirazine prophylaxis in bronchitis. *Brit J Dis Chest* 72: 231, 1978.
8. *Weippl G., Petrescu D., Groppi W.*: Eficacia e Tolerabilidade de Keltiprim suspensao no tratamento de processos infecciosos em crianças. Resultados preliminares de 72 casos, num studio comparativo vs. Cotrimoxazolo, Ampialina e Eritromicina. *Rev Bras Med* 38: 564, 1981.
9. *Johnston R.B.*: Defects of neutrophil function. *N Engl J Med* 307: 434, 1982.
10. *Medina E.*: Epidemiología. Metodología de investigación clínica y de trabajo en Salud Pública. Ed Santiago-Chile Escuela de Salud Pública, 1978.
11. *Johnston R. B., Bahner R.*: Chronic granulomatous disease: correlation between pathogenesis and clinical findings. *Pediatrics* 48: 730, 1971.
12. *Johnston R.B., Wilfret C., Buckley R. et al.*: Enhanced bactericidal activity of Phagocytes from patients with chronic granulomatous disease in the presence of sulphisoxazole. *Lancet* 12: 824, 1975
13. *Schimpff S.C., Young V.M.*: Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In: *Rubin R.H., Young L.S.* eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. Menum Medical Book Company, 5: 33, 1981.
14. *Correa A., Hernández-C.*: Estudio comparativo de la asociación Trimetoprim-Sulfametopirazina y Amoxicilina en Sinusitis Maxilar Aguda. *Rev Med Chile* 114: 215, 1986.
15. *González P., Sepúlveda R.*: Tratamiento de las exacerbaciones de la Enfermedad Bronquial Obstructiva con Espudo purulento. *Rev Med Chile* 110: 1075, 1982.
16. *Eichenwald H.*: Antimicrobial therapy in infants and children. Update 1976-1985. *J Pediatr* 107: 337, 1985.
17. *Gutman L.T.*: The use of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in children. *Pediatr Infect Dis* 3: 349, 1984.