

Desensibilización vía oral a ciprofloxacino
en paciente con osteomielitis crónica

José Luis Islas Picazo,* Esmeralda Nancy Jiménez Polvo,** José Miguel Fuentes Pérez,**
Syomara Soto Angulo,*** Antonieta Mora,**** Valeria Gómez Toscano,*****
Socorro Orozco Martínez,***** David Alejandro Mendoza Hernández*****

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de paciente adolescente con antecedente de mielomeningocele corregido que presenta de forma secundaria una osteomielitis crónica de calcáneo derecho, recibiendo múltiples cursos de antibióticos y aseos quirúrgicos. Con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* con antecedente de múltiples reacciones adversas a fármacos (dicloxacilina, vancomicina, ciprofloxacino) que mediante el abordaje diagnóstico se confirmó por pruebas cutáneas intradérmicas hipersensibilidad tipo 1 a ciprofloxacino. Durante la evolución se requirió manejo ambulatorio antipseudomonas con ciprofloxacino; por lo cual se realizó desensibilización vía oral, considerándose un procedimiento seguro y eficaz.

Palabras clave: Hipersensibilidad a quinolonas, ciprofloxacino, protocolo de desensibilización

ABSTRACT

We present the case of an adolescent patient with a history of corrected myelomeningocele who secondarily has a chronic osteomyelitis of right calcaneus, receiving multiple courses of antibiotics and surgical cleanings. With isolating Pseudomonas aeruginosa, with a history of multiple adverse drug (dicloxacillin, vancomycin, ciprofloxacin) reactions that using the diagnostic approach was confirmed by intradermal skin testing type 1 hypersensitivity to ciprofloxacin. During evolution, outpatient antipseudomonal treatment with ciprofloxacin was required; whereby desensitization was made orally, being considered a safe and effective procedure.

Key words: Hypersensitivity to quinolones, ciprofloxacin, desensitization protocol.

www.medigraphic.org.mx

* Médico Alergólogo e Inmunólogo Pediatra Egresado.

** Residente Cuarto año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

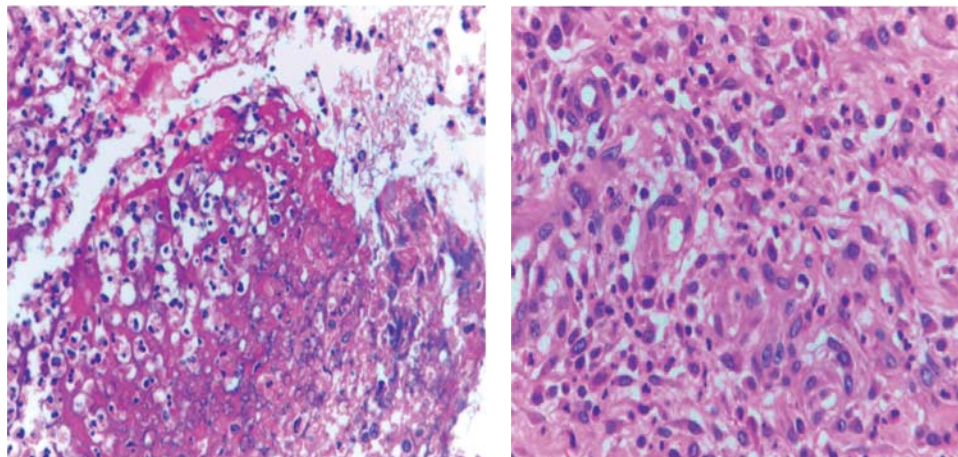
*** Residente Quinto año de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica.

**** Jefa del Servicio de Radiología.

***** Adscrito al Servicio de Infectología.

***** Jefa del Servicio de Alergia.

***** Adscrito al Servicio de Alergia.

**Figura 1.**

Celulitis y trayecto fistuloso de úlcera de calcáneo. El trayecto fistuloso (izquierda) está rodeado de exudado purulento y fibrinoso con algunos focos azulosos sugestivos de *Pseudomonas*. En el estroma subyacente (derecha) se aprecia tejido de granulación con proliferación vascular y un infiltrado inflamatorio mixto. (E. López Corella. Patología INP)

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de la hipersensibilidad a fármacos constituyen el 15% de todas las reacciones adversas relacionadas con fármacos, afectando al 7% de la población general.¹ Se ha reportado un incremento en las reacciones de hipersensibilidad a fluoroquinolonas recientemente; el diagnóstico es frecuentemente difícil y se han utilizado métodos *in vitro* como la prueba de activación de basófilo e *in vivo* como las pruebas cutáneas (aunque no son del todo confiables algunos autores las siguen encontrando útiles), y las pruebas de provocación oral. Los factores de riesgo relacionados aún son poco claros, se hace mención de un antecedente personal de alergia a antibióticos betalactámicos o simplemente antecedentes de enfermedad alérgica.²

El presente artículo tiene como objetivo enfatizar la presencia de reacciones alérgicas inmediatas y/o tardías a fluoroquinolonas, así como el abordaje diagnóstico y las opciones terapéuticas. Una de estas opciones es la desensibilización considerado un procedimiento útil en pacientes que requiere el fármaco insustituible al que han presentado una reacción alérgica; a través de este procedimiento se logra una tolerancia inmunológica transitoria que permite continuar administrando el fármaco para obtener el efecto terapéutico.³

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Femenina de 15 años, con antecedente de mielomeningocele (corrección quirúrgica a los 15 días de vida) y displasia congénita de cadera (corrección quirúrgica a los 5 años de vida).

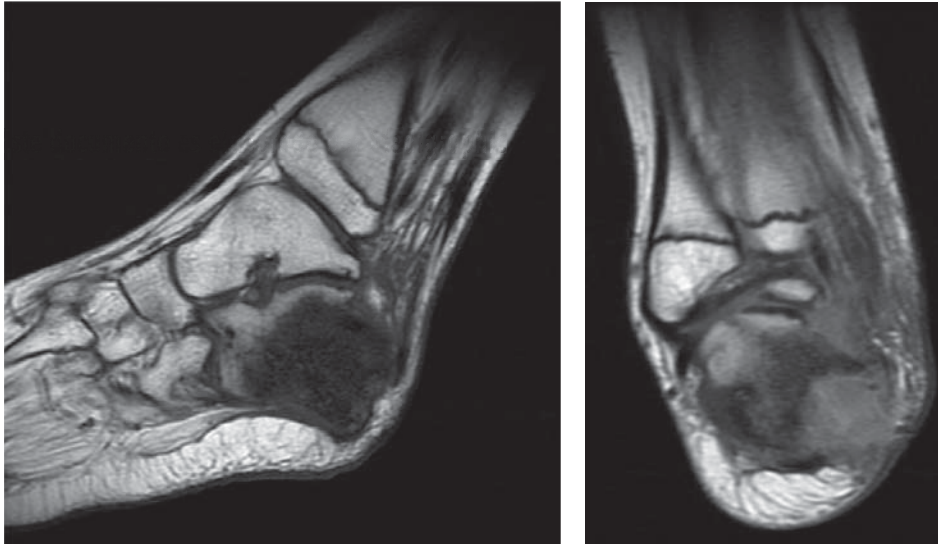
Su padecimiento inició en septiembre de 2012 con la presencia de flictena traumática en talón derecho secundaria al uso de calzado, aproximadamente de 0.3 x 0.3 cm, con crecimiento progresivo hasta de 5 x 5 cm

en dos meses; después se agregan datos de infección caracterizados por fiebre, vómito y secreción sanguino purulento en el sitio de lesión.

Se hospitalizó durante un mes, con manejo antimicrobiano y remisión del cuadro, presentando ocho recaídas previas a su referencia a centro de tercer nivel, ameritando hospitalización en cada una de ellas, siendo en la última referida al Instituto Nacional de Pediatría, donde se documenta la presencia fiebre, dolor en el pie derecho con salida de material purulento. En los estudios de laboratorio y gabinete se muestran leucocitosis a expensas de neutrofilia, elevación de VSG, radiografía AP y lateral de pie derecho con evidencia de discontinuidad ósea y enfisema subcutáneo. Se sospecha infección por *Pseudomonasa aeruginosa*, Enterobacterias AMP-C, *Staphylococcus* meticilino sensible, por lo cual se manejó con vancomicina/ciprofloxacino; presenta reacción adversa a ciprofloxacino una hora posterior a su administración, caracterizada por urticaria generalizada en cara, tórax, abdomen y extremidades, por lo cual se cambió esquema antimicrobiano a cefepima y dicloxacilina. Se realizó fistulectomía con curetaje y sequestrectomía del calcáneo con toma de biopsia, en la cual se reportó fragmentos de hueso necrótico, hueso maduro fragmentado, asociado a inflamación linfocítica y polimorfonuclear, hueso de neoformación y tejido de granulación; con diagnóstico de osteomielitis de hueso calcáneo (Figura 1).

Se reportaron cultivos positivos para *Enterobacter cloacae*; *Pseudomonas aeruginosa* sensible a ciprofloxacino, gentamicina, imipenem, levofloxacino, meropenem, piperacilina-tazobactam y tobramicina. En el gammagrama óseo se concluyó actividad inflamatoria/infecciosa a nivel de calcáneo derecho correspondiendo a osteomielitis.

Completó esquema antibiótico con ceftazidima/dicloxacilina (7 y 10 días respectivamente); se egresó

**Figura 2.**

Se identifica destrucción de la cabeza del calcáneo con colección heterogénea del hecho, líquido y gas en el interior con edema difuso circundante, aumento en el líquido sinovial en las articulaciones astrágalo calcáneas e intertarsianas. (A. Mora Radiología e Imagen, INP)

asintomática y continuó seguimiento por la consulta externa de Infectología (junio 2013, julio 2013, agosto 2013 sin evidencia de procesos infecciosos).

En septiembre de 2013 se valoró por ortopedia donde se identificó herida en pie derecho de 2 x 2 cm sin secreción; se realizó aseo quirúrgico, debridación y cierre de herida; iniciando manejo antibiótico para *Staphylococcus* meticilino resistente con vancomicina y cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona) para cobertura de enterobacterias. En diciembre de 2013 presentó dehiscencia de herida quirúrgica sin datos de infección con manejo ambulatorio y en enero desarrolló úlcera crónica sin proceso infeccioso.

En mayo de 2014 se ingresó por osteomielitis crónica, sustentada por fiebre, leucocitosis a expensas de neutrofilia, incremento de reactantes de fase aguda y olor fétido sugestivo de *Pseudomonas* spp; por lo cual se manejó con cefalosparinas de cuarta generación para así como isoxazol penicilinas para cubrir *Staphylococcus* meticilino sensible (cefepima/dicloxacilina). Debido a que presentó enfisema subcutáneo en región de calcáneo, se realizó aseo quirúrgico (Figura 2). Presentó adecuada evolución; sin embargo, persistiendo con reactantes de fase aguda elevados se solicitó valoración al Servicio de Alergia para valorar desensibilización a ciprofloxacino vía oral con plan de egreso y por antecedente de reacción adversa a ciprofloxacino, vancomicina y dicloxacilina.

El 18 de junio de 2014 se realizó valoración por la sospecha de hipersensibilidad tipo I a vancomicina, ciprofloxacino y dicloxacilina. Se realizaron pruebas cutáneas por *prick* (ciprofloxacino 20 mg/mL, vancomicina 20 mg/1 mL y dicloxacilina 10 mg/mL), control negativo con solución salina y control positivo con histamina 10 mg/1 mL; las cuales se reportaron negativas, por lo que se realizan pruebas intradérmicas dilución 0.02 mg/

Cuadro I. Concentración no irritativa de las quinolonas más frecuentes en prueba cutánea por *prick* e intradérmica.

Quinolona	Concentración <i>prick</i>	Concentración ID
Moxifloxacino	4 mg/mL	0.004 mg/mL
	5 mg/mL	0.005 mg/mL
	1-20 mg/mL	No hecho
	No hecho	0.005-0.05 mg/mL
	1.6 mg/mL	No hecho
Ciprofloxacino	1 mg/mL	0.001-0.01 mg/mL
	1 mg/mL	0.001 mg/mL
	No hecho	0.005-0.05 mg/mL
	2 mg/mL	No hecho
	0.02 mg/mL	0.02 mg/mL
Levofloxacino	0.02 mg/mL	0.02 mg/mL
	5 mg/mL	0.005-0.05 mg/mL
	5 mg/mL	0.005 mg/mL
	1-10 mg/mL	No hecho
	No hecho	0.005-0.05 mg/mL
	5 mg/mL	No hecho
	5 mg/mL	0.05 mg/mL
	5 mg/mL	0.05 mg/mL
	0.025 mg/mL	0.025 mg/mL

Modificado⁴ de (Scherer & Bircher, 2005).

mL dosis no irritativa según⁴ Scherer & Bircher, ciprofloxacino y vancomicina 0.2 mg/mL, siendo positivas a ciprofloxacino con pápula de 10 x 10 mm, eritema de 17 x 13 mm. Control positivo pápula 7 x 4 mm, eritema 17 x 12 mm. Control negativo no presenta pápula ni eritema. Diferentes autores han propuesto dosis no irritativas para pruebas intradérmicas en un rango de 0.02, 0.04 hasta 0.2 mg/mL como se observa en el cuadro I.^{4,5} Considerando que se requiere manejo ambulatorio

Cuadro II. Protocolo de desensibilización vía oral a ciprofloxacino.

Paso	Concentración	Dosis (mL)	Dosis (mg)	Dosis total acumulada	TA	FC	FR	SO2	Efectos adversos
1	0.01	5	0.05	0.05					Prurito en abdomen sin evidencia de lesiones
2	0.1	1	0.1	0.15	110/70	84	24	96%	
3	0.1	2	0.2	0.35					
4	0.1	4	0.4	0.75	100/60	86	22	96%	
5	0.1	8	0.8	1.55					
6	1	1.6	1.6	3.15	110/70	78	24	92%	Digeusia
7	1	3.2	3.2	6.35					
8	1	6.4	6.4	12.75	100/55	86	22	94%	
9	1	12.8	12.8	25.55					
10	10	2.5	25	50.55	90/70	100	24	96%	
11	10	5	50	100.55					
12	10	10	100	200.55	110/60	74	22	92%	
13		250	250	450.55					

Modificado^{6,7} de: (Lopez, Chapman, & Lantner, 1993), (Gea-banacloche & Metcalfe, n.d.).

con cobertura para *Pseudomonas* con ciprofloxacino vía oral, demostrado por historia clínica y por pruebas cutáneas intradérmicas la reacción de hipersensibilidad mediada por IgE; se realizó protocolo de desensibilización sin premedicación para evitar enmascarar cualquier sintomatología de anafilaxia. Se utilizó el protocolo de desensibilización vía oral a ciprofloxacino; para la preparación de la solución se utilizó una tableta de ciprofloxacino de 250 mg pulverizada y diluida para obtener una concentración de 10 mg/mL, posteriormente se obtuvo una concentración de 1, 0.1 y 0.01 mg/mL, administrándose como se puede observar en el *cuadro II*. Durante el procedimiento la paciente se mantiene con signos vitales dentro de los parámetros normales; sólo presentó disgeusia (sabor amargo) en el paso número 6; no se documentó otro tipo de reacciones adversas durante o posterior al protocolo de desensibilización.

La paciente fue egresada con manejo ambulatorio con ciprofloxacino a dosis de 30 mg/kg/día dividido en dos dosis hasta completar 76 días de tratamiento, suspendido por adecuada evolución y actualmente sin recaída del proceso infeccioso.

DISCUSIÓN

Se ha descrito un incremento en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad a fluoroquinolonas; en población alemana y española se han reportado hasta un 63.2% para moxifloxacino, seguido de un 28.9% para ciprofloxacino y 7.9% levofloxacino.²

El mecanismo de acción es a través de la inhibición de la topoisomerasa II (DNA-girasa) para los microorganismos Gram negativos y topoisomerasa IV en bacterias Gram positivas, resultando en una rápida eliminación o muerte bacteriana.⁵

Aún se desconoce la incidencia de reacciones adversas a este tipo de antibióticos en nuestra población, los mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad a fluoroquinolonas en su mayoría son dependientes de IgE hasta en un 50% con manifestaciones inmediatas como la urticaria, angioedema y anafilaxia;² (N Blanca-López et al., 2013) también se han descrito mecanismos inmunológicos mediados por células T con reacciones tardías caracterizadas por exantema maculopapular, eritema fijo, vasculitis, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos DRESS por sus siglas en inglés, síndrome de Steven Johnson y necrosis epidérmica tóxica NET por sus siglas en inglés.⁵

Como se menciona anteriormente, el enfrentarse a este escenario clínico supone un reto diagnóstico existiendo aún controversia en la sensibilidad y especificidad en las pruebas cutáneas por *prick* con incremento de la sensibilidad hasta 100 veces con pruebas intradérmicas a dosis no irritantes o la utilización de métodos *in vitro* como activación de basófilo (CD63+) y las pruebas de provocación oral graduadas que siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico.²

En este caso nuestra paciente presentó síntomas cutáneos y respiratorios relacionados con la administración de ciprofloxacino, confirmándose de acuerdo con el

abordaje diagnóstico con pruebas cutáneas intradérmicas con dosis no irritativas. Una vez establecido el diagnóstico se presentan diferentes opciones de manejo en las que se incluye exclusión del fármaco en cuestión así como el grupo a pesar de que se ha sugerido una baja reactividad cruzada entre las diferentes generaciones y grupos de quinolonas no hay una regla general al respecto.⁵

En casos donde no existan otras opciones terapéuticas para el tratamiento de microorganismos específicos; la desensibilización puede ser una opción segura y eficaz. Se ha descrito en la administración intravenosa y oral, asociada a otras patologías como enfermedad granulomatosa crónica o fibrosis quística respectivamente, requiriendo la administración de ciprofloxacino con evidencia de reacción de hipersensibilidad inmediata.^{6,7} Como en el caso antes descrito se concluyó que la administración de ciprofloxacino ofrecería una cobertura específica para *Pseudomonas* spp de forma ambulatoria, disminuyendo el riesgo de infección por gérmenes intrahospitalarios y mejorando la calidad de vida de la paciente, sin olvidar que este tipo de terapias generan una tolerancia inmunológica transitoria durante el tiempo que se administre el medicamento; sin embargo, una vez suspendido y se requiera administrar subsecuentemente se deberá llevar a cabo nuevamente el protocolo de desensibilización.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Eduardo López Corella, adscrito al Servicio de Patología; quien amablemente compartió con nosotros y nos facilitó las imágenes y la descripción histopatológica de las biopsias a su cargo relacionadas con el presente caso clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac M, Greenberger P a, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy [Internet]. 2014 Apr [cited 2014 Aug 25];69(4):420–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697291>
2. Blanca-López N, Ariza a, Doña I, Mayorga C, Montañez MI, García-Campos J, et al. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. Clin Exp Allergy [Internet]. 2013 May [cited 2014 Oct 5];43(5):560–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23600547>
3. Liu a, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. Clin Exp Allergy [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Oct 5];41(12):1679–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883538>
4. Scherer K, Bircher AJ. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. 2005 Jan;5(1):15–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659258>
5. Blanca-López N, Andreu I, Torres Jaén MJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011 Aug [cited 2014 Oct 5];11(4):285–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21659860>
6. Lantner RR. Ciprofloxacin desensitization in a patient with cystic fibrosis. [Internet]. The Journal of allergy and clinical immunology. 1995. p. 1001–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8543732>
7. Gea-banacloche JC, Metcalfe DD. Ciprofloxacin desensitization. J allergy clin immunol [Internet]. 1996;97(6):1426–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648046>

Dirección para correspondencia:
David Alejandro Mendoza Hernández
E-mail: drdmendoza@gmail.com