

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**DESENSIBILIZACIÓN VÍA ORAL A
CIPROFLOXACINO EN PACIENTE CON
OSTEOMIELITIS CRÓNICA.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**SUBESPECIALISTA EN ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DR. JOSE LUIS ISLAS PICAZO**

**TUROR:
DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ**




MÉXICO, D. F. ENERO, 2015

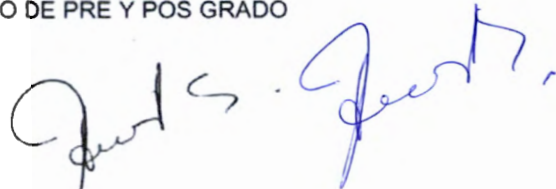
**DESENSIBILIZACIÓN VÍA ORAL A CIPROFLOXACINO EN PACIENTE CON
OSTEOMIELITIS CRÓNICA.**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POS GRADO



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA



DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS



Instituto Nacional de Pediatría
INP
DIRECCION DE ENSEÑANZA

AGRADECIMIENTOS:

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

ÍNDICE:

Resumen	5
Introducción	6
Descripción del caso	7
Discusión	15
Bibliografía	18

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.

INTRODUCCIÓN:

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos constituyen el 15% de todas las reacciones adversas relacionadas con fármacos, afectando al 7% de la población general.(Demoly et al., 2014). Se ha reportado un incremento en las reacciones de hipersensibilidad a flouroquinolonas 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 beta lactámicos o simplemente antecedente de enfermedad alérgica. (N Blanca-López et al., 2013)

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 éstas 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.(Liu et al., 2011)

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Femenino 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 2012 con la presencia de flictena traumática en talón derecho secundaria al uso de calzado, aproximadamente de 0.3cm x 0.3cm, con crecimiento progresivo hasta de 5cm x 5cm en 2 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 8 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 de fiebre, dolor en el pie derecho con salida de material purulento. En los estudios de laboratorio y gabinete 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 *Pseudomonasaeruginosa*, 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 cefepime y dicloxacilina. Se realizó fistulectomía con curetaje y

secuestrectomía 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, abril 2013).

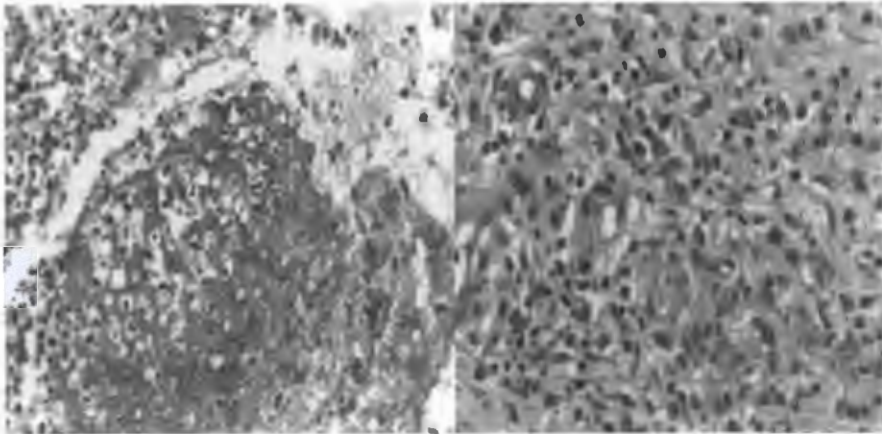


Figura 1. Celulitis y trayecto fistuloso de úlcera de calcáneo. El trayecto fistuloso (izquierda) está rodeado de exudado purulento y fibrinoso con algunos focos azulosos sugestivos de *Pseudomonas*. En el estroma subyacente (derecha) se aprecia tejido de granulación con proliferación vascular y un infiltrado inflamatorio mixto. (E. López Corella. Patología INP)

Se reportaron cultivos positivos para *Enterobacteriaceae*; *Pseudomonas aeruginosa* sensible a ciprofloxacino, gentamicina, imipenem, levofloxacino, meropenem, piperacilinatzobactam y tobramicina. En el gammagrama óseo se

concluyó actividad inflamatoria/infecciosa a nivel de calcáneo derecho correspondiendo a osteomielitis.

Completó esquema antibiótico con Cefotaxime/Dicloxacilina (7 y 10 días respectivamente) se egresó asintomática y continuó seguimiento por la consulta externa de Infectología. (Junio 2013, Julio 2013, Agosto 2013 sin evidencia de procesos infecciosos).

En septiembre 2013 se valoró por ortopedia donde se identificó herida en pie derecho de 2cm x 2cm 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 2013 presentó dehiscencia de herida quirúrgica sin datos de infección con manejo ambulatorio y en enero desarrolló úlcera crónica sin proceso infeccioso.

En Mayo 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 4ta generación para así como isoxazopenicilinas para cubrir *Staphylococcus* meticilino sensible (cefepime/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 2014 se realizó valoración por la sospecha de hipersensibilidad tipo I a vancomicina, ciprofloxacino y dicloxacilina. Se realizaron pruebas cutáneas por prick (Ciprofloxacino 20mg/ml vancomicina 20mg/1ml y dicloxacilina 10mg/ml) control negativo con solución salina y control positivo con histamina 10mg/1ml; se reportaron negativas, por lo que se realizan pruebas intradérmicas dilución 0.02mg/ml dosis no irritativa según (Scherer & Bircher, 2005) ciprofloxacino y vancomicina 0.2mg/ml; siendo positivas a ciprofloxacino con pápula de 10mm x 10 mm, eritema de 17mm x 13mm. Control positivo pápula 7mm x 4mm, eritema 17mm x 12mm. Control negativo no presenta pápula ni eritema. Diferentes autores han propuesto dosis no irritativas para pruebas intradérmicas en un rango de 0.02mg/ml, 0.04mg/ml hasta 0.2mg/ml como se observa en la Tabla 1.(Scherer & Bircher, 2005)(Natalia Blanca-López, Andreu, & Torres Jaén, 2011)

Considerando que se requiere manejo ambulatorio 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 pre-medicación 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 250mg pulverizada y diluida para obtener una concentración de 10mg/ml, posteriormente se obtuvo una concentración de 1mg/ml, 0.1mg/ml y 0.01mg/ml, administrándose como se puede observar en la

Tabla 2. Durante el procedimiento la paciente se mantiene con signos vitales dentro de 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.





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.

Tabla 1. Concentración no irritativa de las quinolonas más frecuentes en prueba cutánea por prick e intradérmica.		
Quinolona	Concentración prick	Concentración ID
Moxifloxacino	4mg/ml	0.004 mg/ml
	5mg/ml	0.005 mg/ml
	1-20 mg/ml	No hecho
	No hecho	0.005-0.05 mg/ml
Ciprofloxacino	1.6 mg/ml	No hecho
	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
Levofloxacino	0.02 mg/ml	0.02 mg/ml
	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

Modificado de (Scherer & Bircher, 2005)

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 de (Lopez, Chapman, & Lantner, 1993), (Gea-banacloche & Metcalfe, n.d.). Protocolo de desensibilización vía oral a ciprofloxacino.

La paciente se egresó con manejo ambulatorio con Ciprofloxacino a dosis de 30mg/kg/día dividido en 2 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. (N Blanca-López et al., 2013)

El mecanismo de acción 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. (Natalia Blanca-López et al., 2011)

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. (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*. (Natalia Blanca-López et al., 2011).

Como se menciona anteriormente el enfrentarse a éste escenario clínico supone un reto diagnóstico existiendo aun 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.(N Blanca-López et al., 2013)

En este caso nuestra paciente presentó síntomas cutáneos y respiratorios relacionados con la administración de ciprofloxacino, confirmándose de acuerdo al abordaje diagnóstico con pruebas cutáneas intradérmicas con dosis no irritativa. 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 los diferentes generaciones y grupos de quinolonas no hay una regla general al respecto.(Natalia Blanca-López et al., 2011).

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 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.(Gea-banacloche & Metcalfe, n.d.)(Lopez et al., 1993) Como en el caso antes descrito se concluyó que la administración de ciprofloxacino ofrecería una cobertura específica para *Pseudomonasspp* 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 subsecuente se deberá llevar a cabo nuevamente el protocolo de desensibilización.

BIBLIOGRAFÍA:

- Blanca-López, N., Andreu, I., & Torres Jaén, M. J. (2011). Hypersensitivity reactions to quinolones. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 11(4), 285–91. doi:10.1097/ACI.0b013e3283489bc3
- Blanca-López, N., Ariza, a, Doña, I., Mayorga, C., Montañez, M. I., Garcia-Campos, J., ... Torres, M. J. (2013). Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 43(5), 560–7. doi:10.1111/cea.12099
- Demoly, P., Adkinson, N. F., Brockow, K., Castells, M., Chiriac, a M., Greenberger, P. a, ... Thong, B. Y.-H. (2014). International Consensus on drug allergy. *Allergy*, 69(4), 420–37. doi:10.1111/all.12350
- Gea-banacloche, J. C., & Metcalfe, D. D. (n.d.). Ciprofloxacin desensitization Intravaginal desensitization and successful pregnancy in a w o m a n with seminal, 1426–1427.
- Liu, a, Fanning, L., Chong, H., Fernandez, J., Sloane, D., Sancho-Serra, M., & Castells, M. (2011). Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 41(12), 1679–89. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03825.x
- Lopez, M., Chapman, A., & Lantner, R. R. (1993). Ciprofloxacin desensitization in a patient with cystic fibrosis Hemodialysis-induced rash : A unique case of cholinergic urticaria, 96(6), 1001–1002.
- Scherer, K., & Bircher, A. J. (2005). Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. *Current Allergy and Asthma Reports*, 5(1), 15–21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15659258>