

Protocolo de desensibilización a levofloxacin en paciente con infección osteoarticular. A propósito de un caso

SELVI SABATER P¹, MONTERO PÉREZ O², FAJARDO PICÓ JM³

1 Facultativo Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva (España)

2 Residente en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva (España)

3 Facultativo Especialista en Medicina Interna. UGC intercentros de Enfermedades Infecciosas. Hospital Juan Ramón Jiménez-Hospital Infanta Elena (España)

Fecha de recepción: 06/12/2018 - Fecha de aceptación: 12/01/2019

RESUMEN

Las reacciones alérgicas y cutáneas para fluoroquinolonas las presentan entre el 0,4% y el 2,2% de los pacientes. Se

presenta un protocolo de desensibilización por vía intravenosa que se desarrolla en 4 horas con dosis de 0,05 mg hasta una dosis acumulada de 750 mg.

Palabras clave: **Levofloxacin, desensibilización inmunológica, hueso.**

Desensitization protocol with levofloxacin in patient with osteoarticular infection. Report of clinical case

SUMMARY

Allergic and cutaneous reactions to fluoroquinolones are shown among 0.4% and 2.2% of the patients. A protocol

of intravenous desensitization is presented, which develops in 4 hours with a dose of 0.05 mg to a cumulative dose of 750 mg.

Key Words: **Levofloxacin, immunologic desensitization, bone.**

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de las respuestas de hipersensibilidad son muy diversas, incluyen sofocos, alteraciones en el ritmo cardíaco y la presión arterial, disnea y broncoespasmo, dolor de espalda, fiebre, prurito, náuseas y todo tipo de erupciones cutáneas¹.

Se estima que entre el 10 y el 20% de los pacientes hospitalizados y el 7% de la población general puede padecer una reacción medicamentosa, un tercio de las cuales corresponden a una reacción de hipersensibilidad².

En concreto para fluoroquinolonas las reacciones alérgicas y cutáneas las presentan entre el 0,4% y el 2,2% de los pacientes, incluso algunos estudios las estiman en porcentajes similares a betalactámicos. Los dos tipos de reacciones de hipersensibilidad más comunes a fluoroquinolonas son erupciones cutáneas de efecto retardado que no suelen cursar con síntomas sistémicos sin urticaria ni angioedema y suelen ser autolimitadas. Por otro lado las reacciones inmediatas sí se caracterizan por estos síntomas, incluso con compromiso hemodinámico y shock anafiláctico³.

Entre las indicaciones de las fluoroquinolonas se encuentra el tratamiento de infecciones osteoarticulares, debido a su buena biodisponibilidad y actividad frente a los patógenos más comunes. Además debido al tiempo de tratamiento de este tipo de infección, de 4 a 6 semanas (incluso 12 semanas en infecciones crónicas) la posibilidad de utilizarlo por vía oral (junto con rifampicina) permite realizar un tratamiento domiciliario⁴.

La desensibilización consiste en inducir un estado de tolerancia temporal al fármaco antigénico mediante la reintroducción gradual de pequeñas cantidades del medicamento hasta alcanzar la dosis terapéutica⁵. Se puede utilizar la vía oral o intravenosa, siendo igualmente efectivas, pero algunos autores recomiendan la vía intravenosa por considerarla más rápida y segura, además de tener un mayor control del nivel de fármaco y dosis administrada⁶.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 78 años que sufre fractura abierta tobillo derecho siendo intervenido quirúrgicamente fijando la fractura con material de osteosíntesis. Mala evolución clínica con sufrimiento de piel, con escara inicial y posterior pérdida de dicha piel, con exposición de material de osteosíntesis y signos clínicos de infección, con exudación purulenta. En los diferentes cultivos que se le realizan se aísla repetidamente *Pseudomonas aeruginosa*.

Se realizó limpieza quirúrgica con retirada parcial del material y tratamiento antibiótico dirigido prolongado frente al germen aislado con ceftazidima y amikacina y posteriormente con levofloxacin oral.

Tras una evolución inicial satisfactoria, vuelve a presentar empeoramiento clínico con reaparición de fístula y signos infecciosos. En las nuevas muestras microbiológicas que se obtienen vuelve a crecer la *Pseudomonas aeruginosa* y además un *Staphylococcus aureus* MS.

Durante uno de los ciclos antibióticos con levofloxacinó que realiza presenta reacción de toxicodermia por lo que se le suspende definitivamente.

Finalmente ingresa para una nueva limpieza quirúrgica con extracción de todo el material de osteosíntesis.

Tras recibir tratamiento antibiótico con ceftazidima y ceftazolina, se decide plantear tratamiento con quinolonas debido a su excelente biodisponibilidad por vía oral y buena penetración osteoarticular, con la posibilidad de continuar el tratamiento en el domicilio.

Para evitar otra posible situación de toxicodermia se trata de inducir un estado de tolerancia temporal al fármaco desencadenante de la reacción, mediante un aumento progresivo de la dosis durante su administración.

Se informa al paciente y familiar sobre la conveniencia de realizar desensibilización que aceptan.

Para la pauta de desensibilización se utilizaron tres soluciones del medicamento (de las cuales no se administró todo el volumen): A, B y C que se administraron en once pasos consecutivos con aumento de la velocidad de infusión más una última administración oral. La solución A contenía una concentración de 5 mg/250ml (0,02 mg/ml) y la solución B una concentración de 50 mg/100ml (0,5 mg/ml) y la solución C que contenía una concentración de 500 mg/100ml y por último una dosis oral de 250 mg.

La solución A se administró en cuatro pasos de 15 minutos cada uno hasta una dosis acumulada de 0,4 mg. La solución B se administró en tres pasos de 15 minutos cada uno hasta una dosis acumulada de 14,4 mg. La solución C se administró en cuatro pasos de 15-60 minutos hasta llegar a la dosis acumulada de 514,4 mg. Media hora después de finalizar la última infusión se administró un comprimido de 250 mg por vía oral. El tiempo total de desensibilización fue de 4 horas. Puede verse la dosificación y tiempo de cada paso en la Tabla 1.

Tabla 1. Desensibilización levofloxacinó

Solución	Paso	Tiempo	Dosis (mg)	Dosis acumulada	Dosis en ml	Velocidad ml/h
Bolsa A 5 mg/250ml (0,02 mg/ml)						
1 (0,02 mg/ml)	1	0	0,05	0	2,5	10
1 (0,02 mg/ml)	2	15	0,1	0,05	5	20
1 (0,02 mg/ml)	3	30	0,25	0,15	12,2	50
1 (0,02 mg/ml)	4	45	1	0,4	50	200
Bolsa B 50 mg/100ml (0,5 mg/ml)						
2 (0,5 mg/ml)	5	60	3	1,4	6	24
2 (0,5 mg/ml)	6	1:15	10	4,4	20	80
2 (0,5 mg/ml)	7	1:30	25	14,4	50	200
Bolsa C 500 mg/100ml (5 mg/ml)						
3 (5 mg/ml)	8	1:45	50	39,4	10	40
3 (5 mg/ml)	9	2:00	125	89,4	25	50
3 (5 mg/ml)	10	2:30	300	214,4	60	60
	11	3:30	Suspender infusión	514,4	-	-
Comprimido						
Comprimido	12	4:00	250	764,4	-	-

El paciente no presentó ningún tipo de alteración de las constantes ni manifestación dérmica indicativa de alergia, por lo que se pauta el tratamiento con levofloxacinó por vía oral. Tras una semana de tratamiento presenta buena evolución con lenta mejoría, sin incidencias relacionadas con el tratamiento antibiótico.

DISCUSIÓN

Existe bibliografía sobre desensibilización de quinolonas, especialmente de ciprofloxacino, pero únicamente se encontraron dos protocolos de desensibilización para levofloxacinó. Audícana *et al.*⁶ realizan una desensibilización por vía intravenosa en 11 pasos, sin una explicación específica, empezando por 0,050 mg y acabando con 500 mg, que parece corresponder a una dosis acumulada de más de 1.000 mg.

Por otro lado Timothy *et al.*⁷ proponen una desensibilización en 14 pasos a partir de dos soluciones orales de levofloxacinó de 0,25 mg/ml y 25 mg/ml empezando por una dosis de 0,025 mg y finalizando por 200 mg con una dosis acumulada inferior a 500 mg de levofloxacinó.

Se decidió optar por la vía intravenosa por considerarla más rápida y segura, y se decidió iniciar con una dosis que suponía una dilución 1:10.000 respecto a la dosis terapéutica, como recomienda la bibliografía, duplicando o triplicando la dosis a intervalos de 15-30 minutos hasta alcanzar la dosis terapéutica para la indicación de osteomielitis (750 mg de levofloxacinó)⁶.

El establecimiento de un protocolo de desensibilización por parte de los Servicios de Medicina Interna y Farmacia, permitió en este paciente la administración del tratamiento antibiótico de primera elección de manera segura.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;24:253-62.
- Jesús Fernández Herrera, Javier Pedraz. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2007;8:55-67.
- Héctor Nuéz M. Seguridad del uso de Quinolonas en el Adulto Mayor. *Rev. Arg. de Gerontología y Geriatría; Vol 31(3):96-101.*
- Mensa J, Gatell JM, García, Sánchez JE, Letang E, López, Suñé E, Marco F. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 2017.
- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, Campi P, Sanz ML, Castells M, Demoly P, Pichler WJ, for the European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy.* 2010;65:1357-66.
- Audícana Berasategui MT, Ortega Rodríguez NR, García Ortega P, Uriel Villate O. Prevención y tratamiento de la alergia a los fármacos. Desensibilización. En: Peláez Hernández A, Dávila González IJ, editores. Tratado de alergología. Madrid: Ergon; 2007. p. 1369-94.
- Sullivan TJ. Protocols for rapid and slow drug allergy desensitization, 2009, <http://www.scribd.com/doc/22062135/Protocols-for-Drug-Allergy-Desensitization>.