

# Desensibilización con ciprofloxacina en una paciente con infección urinaria parcialmente tratada

Ricardo Cardona Villa<sup>1</sup>, Mauricio Fernando Escobar Valencia<sup>2</sup>, Édison Morales Cárdenas<sup>3</sup>,  
Ruth Elena Ramírez Giraldo<sup>4</sup>, Zulma Reina Cutta<sup>5</sup>

## RESUMEN

Por más de 30 años se han usado ampliamente las fluoroquinolonas a las cuales ha habido buena tolerancia; son de amplio espectro contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, aunque la actividad de la norfloxacina, la ciprofloxacina y la ofloxacina contra estreptococos y algunos anaerobios es limitada; tienen, además, buena biodisponibilidad oral y adecuada penetración en los tejidos. Se presentan reacciones características de hipersensibilidad aproximadamente en 1 por cada 50.000. tratamientos. Se describe un caso de desensibilización oral exitosa con ciprofloxacina en una paciente con infección urinaria crónica parcialmente tratada. Esta es la primera desensibilización con quinolonas reportada en Colombia.

## Palabras clave

*Ciprofloxacina, Desensibilización, Hipersensibilidad, Infección urinaria, Inmunoglobulina E, Pruebas cutáneas, Quinolonas*

## SUMMARY

### **Desensitization with ciprofloxacin in a patient with partially treated urinary tract infection**

Fluoroquinolones have been widely used for over 30 years and tolerance to them has been good. They are of broad spectrum against both gram positive and gram negative bacteria, although the activity of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin against streptococci and some anaerobic bacteria is rather limited. Their oral bioavailability is good and tissue penetration is adequate.

---

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Alergología Clínica de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Institución Prestadora de Servicios (IPS) Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
<sup>2</sup> Médico y Cirujano de la Universidad de Caldas, Especialista en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
<sup>3</sup> Especialista en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
<sup>4</sup> Médica y Cirujana de la Universidad de Antioquia, Especialista en Pediatría de la Universidad de Caldas, Residente de la especialización en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
<sup>5</sup> Médico y Cirujano de la Universidad de Caldas, Residente de la Especialización en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.  
Correspondencia: Ricardo Cardona Villa ricardona@medicina.udea.edu.com

Recibido: febrero 08 de 2009  
Aceptado: julio 13 de 2009

Hypersensitivity reactions occur in about 1 per 50.000 treatments. We report a case of successful oral desensitization with ciprofloxacin in a patient with chronic partially treated urinary tract infection. This is the first desensitization with quinolones reported in Colombia.

## Key words

*Ciprofloxacin, Desensitization, Hypersensitivity, Immunoglobulin E, Quinolones, Skin tests, Urinary tract infection*

Las quinolonas integran una familia de antibióticos conocida desde la década de los años 60, a partir de la investigación de antimaláricos. La primera quinolona usada en clínica fue el ácido nalidíxico, introducido en 1962. Junto con el ácido pipemídico, obtenido en 1973, integró la primera generación de quinolonas. Ambos ácidos fueron considerados antisépticos urinarios. Desde entonces se ha sintetizado e investigado un gran número de quinolonas buscando incrementar su actividad, ampliar su espectro de acción y reducir sus efectos adversos.<sup>1-3</sup>

Las quinolonas de segunda generación son derivados fluorados o fluoroquinolonas. Tienen un espectro de acción más amplio y mejores propiedades farmacocinéticas. Existe una tercera generación integrada por derivados bifluorados y trifluorados y actualmente están en desarrollo las de cuarta generación.

La primera fluoroquinolona que apareció fue la norfloxacin (1978), lo que significó un importante adelanto por su mayor potencia y más amplio espectro antibacteriano. Con posterioridad surgieron las siguientes: ciprofloxacin (1987), ofloxacin (1991), enoxacin, lomefloxacin y temafloxacin (1992), levofloxacin y sparfloxacin (1997), trovafloxacin y grepafloxacin (1998), gatifloxacin y moxifloxacin (1999).<sup>4</sup> Gemifloxacin, uno de los miembros más nuevos de esta clase de antibióticos, ha sido altamente efectiva y bien tolerada en algunos estudios comparativos.<sup>5</sup> Algunas de estas quinolonas fueron retiradas del mercado, después de haber sido aprobada su comercialización, o se ha restringido su uso por sus efectos tóxicos (sparfloxacin, temafloxacin, trovafloxacin, grepafloxacin).

Aunque las primeras quinolonas tenían actividad solo contra bacterias aerobias gramnegativas y eran

eficaces para tratar infecciones gastrointestinales y urinarias,<sup>6</sup> las nuevas se han convertido en un recurso muy importante contra un mayor número de infecciones.<sup>7</sup> Ello se debe a que tienen más amplio espectro de actividad y buenas biodisponibilidad y penetración tisular.<sup>8</sup> Como consecuencia de su amplio uso en años recientes, se ha observado un leve incremento de las reacciones adversas incluyendo las de hipersensibilidad tipo I.<sup>9,10</sup>

## REPORTE DEL CASO

Una paciente de 36 años de edad con diagnóstico de síndrome de alergia a muchos medicamentos presentó una infección de vías urinarias diagnosticada por clínica y citoquímico de orina, para la cual se le formuló ciprofloxacin oral 500 mg cada 12 horas; con la segunda dosis presentó múltiples habones pruriginosos en las extremidades superiores e inferiores y angioedema de los pies. Por tal motivo se suspendió el medicamento y el cuadro desapareció en 12 horas. En los meses siguientes se intentó darle varios ciclos de tratamiento con amoxicilina, gentamicina, cefalexina y nitrofurantoína, pero presentó cuadros de características clínicas similares. En un urocultivo se hallaron 80.000 unidades formadoras de colonias (UFC) de *Escherichia coli* con sensibilidad a amikacina, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, ampicilina, cefalotina, cefazolina, ciprofloxacin, gentamicina, imipenem, levofloxacin, nitrofurantoína, norfloxacin, piperacilina/tazobactam, tetraciclina, tobramicina y trimetoprim-sulfametoxazol.

Con estos datos se decidió hacer pruebas cutáneas con ceftriaxona, cefalotina y ciprofloxacin; aunque controvertidas, estas pruebas están descritas en la literatura; los resultados fueron positivos para los tres antibióticos (Figura n.º 1) con la dilución al 1:10 aplicada por vía intradérmica (Tabla n.º 1).<sup>11</sup> Además se probó gentamicina, para la cual fueron negativas las pruebas cutáneas, pero hubo una reacción tardía con la provocación parenteral (intramuscular).

Debido a que no se pudo tratar la infección urinaria y con base en los resultados positivos de la prueba cutánea, se concluyó que la reacción era mediada por inmunoglobulina E (IgE) y se decidió hacer un procedimiento de desensibilización oral con ciprofloxacin, tomando como referencia un protocolo

previamente reportado.<sup>12</sup> La solución para la desensibilización oral se preparó disolviendo una tableta pulverizada de ciprofloxacina de 500 mg en 10 mL de agua destilada. A partir de esta concentración se hicieron las siguientes diluciones y se definieron las dosis requeridas. El proceso de desensibilización se llevó a cabo durante seis horas con la paciente hospitalizada, con control de los signos vitales cada tres minutos. Este procedimiento se debe hacer en un medio hospitalario para poder tratar adecuadamente cualquier complicación.

Se empleó el protocolo resumido en la tabla n.º 2.

Las dosis se administraron por vía oral cada 15 minutos. Presentó varios episodios cortos de exantema en las extremidades que no requirieron tratamiento. Una vez suministrada la última dosis, de 250 mg, se la instruyó para que tomara por la noche la siguiente dosis oral, de 500 mg; dos horas después de esta dosis presentó urticaria y angioedema de las manos, que desaparecieron con la administración de un antihistamínico oral de segunda generación. Posteriormente la paciente completó un ciclo de cuatro semanas con ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas, con el cual tuvo remisión completa de su infección; no presentó complicaciones.



**Figura n.º 1. Prueba intradérmica con ciprofloxacina. Reacción inflamatoria (eritema y habón mayor de 3 mm) del medicamento en la piel del paciente y su control con solución salina, donde no se aprecian signos inflamatorios.**

**Tabla n.º 1. Resultados de las pruebas cutáneas con medicamentos**

Medicamento	Intraepidérmica (Prick test)	Intradérmica Tamaño del habón inicial	Intradérmica (Dilución 1:100)	Intradérmica (Dilución 1:10)	Intradérmica (Dilución 1:1)
Cefalotina	Negativo	3 mm	Negativa	7 mm	NR
Ceftriaxona	Negativo	3 mm	Negativa	8 mm	NR
Ciprofloxacina	Negativo	3 mm	Negativa	8 mm	NR

**Tabla n.º 2. Protocolo de desensibilización oral para ciprofloxacina**

Dosis	Concentración (mg/mL)	Cantidad (mL)	Dosis (mg)	Dosis acumulativa (mg)
1	0,01	5,0	0,05	0,05
2	0,1	1,0	0,1	0,15
3	0,1	2,0	0,2	0,35
4	0,1	4,0	0,4	0,75
5	0,1	8,0	0,8	1,55
6	1,0	1,6	1,6	3,15
7	1,0	3,2	3,2	6,35
8	1,0	6,4	6,4	12,75
9	1,0	12,8	12,8	25,55
10	10,0	2,5	25,0	50,55
11	10,0	5,0	50,0	100,55
12	10,0	10,0	100,0	200,55
13	No aplica	Tableta 250 mg	Tableta 250 mg	450,55

## DISCUSIÓN

Las fluoroquinolonas son antibióticos útiles que tienen un riesgo bajo de efectos adversos. Sin embargo, aunque raras, las reacciones de hipersensibilidad pueden ser graves y amenazantes. El aumento en la frecuencia de su uso, asociado a sus propiedades favorables, incrementa la probabilidad de reacciones de hipersensibilidad.<sup>15</sup> Se ha calculado que la incidencia total de reacciones anafilactoides a estos antibióticos es de 1,2 por cada 100.000 tratamientos.<sup>14</sup> Los mecanismos fisiopatogénicos están mal comprendidos.<sup>9</sup> Algunos autores piensan que son reacciones sin mediación inmune, mientras que otros las consideran mediadas por células T o por IgE.<sup>15</sup> Incluso algunos proponen que el medicamento puede estimular las células T sin necesidad de procesamiento antigénico, si interactúa simultáneamente con el receptor de dichas células, con las células presentadoras de antígenos y con el complejo mayor de histocompatibilidad. Esto es lo que se ha llamado interacción farmacológica con receptores inmunes, o concepto pi (*pharmacological interaction*).<sup>16</sup>

Las reacciones son muy variadas e incluyen hipotensión grave, fiebre, urticaria, angioedema y exantemas.<sup>17</sup> Se han informado casos de edema laríngeo aislado que requirieron intubación.

Las reacciones de fotosensibilidad,<sup>18,19</sup> exantema y prurito se presentan en el 1% de los pacientes que reciben una quinolona. También se han informado casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa generalizada aguda, erupción fija por medicamentos, trombocitopenia, anemia hemolítica, vasculitis por hipersensibilidad, púrpura de Henoch Schönlein y enfermedad del suero.<sup>15,15</sup> Posiblemente la ciprofloxacina sea un liberador inespecífico de histamina en los mastocitos, por lo que es difícil definir si una reacción es o no mediada por IgE.<sup>14</sup> Para dilucidar este problema se deben hacer las pruebas intradérmicas en los pacientes con pruebas intraepidérmicas (*prick tests*) negativas, debido a que son 100 a 1.000 veces más sensibles. Con estas pruebas se pueden investigar reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía, dependiendo del tiempo de lectura (después de 20 minutos para las inmediatas y luego de 24 a 72 horas para las tardías).<sup>13,20,21</sup> Varios autores han buscado las concentraciones óptimas y no irritantes para estas pruebas.<sup>20-23</sup> Además, en diferentes estudios se ha podido precisar por medio de radioinmunoanálisis (RIA) cuál es la IgE específica para ciprofloxacina y otras quinolonas;<sup>24</sup> también se ha hecho la prueba de transformación de linfocitos con resultados positivos.<sup>25</sup>

La reactividad cruzada entre las quinolonas, sea con reacciones inmediatas o tardías, se puede presentar hasta en un 16% de los casos, lo cual contraindica la sustitución de una por otra después de una reacción alérgica.<sup>26,27</sup> Para el diagnóstico de alergia a penicilina por medio de pruebas cutáneas se cuenta en la actualidad con determinantes antigénicos purificados; en dichas pruebas se usan por separado los determinantes mayores y menores. Para el caso de alergia a cefalosporinas y quinolonas no se dispone de determinantes estandarizados de uso comercial, por lo que, para aclarar el diagnóstico de verdadera alergia, es decir la mediada por Ig E, se hacen pruebas intraepidérmicas (*prick test*) e intradérmicas con concentraciones probadas como no irritativas, que se correlacionan adecuadamente en términos de sensibilidad y especificidad con la prueba de oro que es el reto controlado con el medicamento en cuestión.<sup>28</sup> El proceso de desensibilización consiste en administrar el medicamento implicado en dosis progresivamente crecientes, a intervalos entre 15 y 30 minutos, teniendo al paciente cuidadosamente monitorizado.

El principio básico de la desensibilización exige comenzar por una dosis extremadamente baja, que sea incapaz de generar ningún tipo de respuesta alérgica. La elección de la dosis inicial depende del tipo de reacción, del peso del paciente y (en la medida de lo posible) de experiencias previas o pautas ya establecidas como seguras. En caso de no seguir protocolos ya establecidos, se puede calcular la dosis inicial en función del grado de sensibilidad del paciente, recurriendo a una titulación de las pruebas cutáneas. La titulación requiere pruebas intradérmicas, aunque también se puede comenzar por las intraepidérmicas a concentraciones altas. Las concentraciones se toman de las utilizadas para pruebas cutáneas con diluciones 1:10, 1:100 y 1:1000 del medicamento, probándolas por duplicado y en sentido inverso. Los incrementos de dosis pueden ser variables: multiplicando por dos (duplicados), por tres (triplicados) o por diez, en los casos en que se comienza con dosis muy bajas.<sup>26</sup> Si se presenta una reacción adversa, se suelen hacer cambios en el intervalo de administración y, dependiendo de la gravedad del cuadro, se debe proceder de la siguiente manera:

- Repetir la dosis en caso de reacción leve.
- Retroceder a la dilución 1:10 o a la dosis previamente tolerada en caso de reacción moderada.

- Suspender si hay una reacción grave con afectación hemodinámica.

La desensibilización oral se debe mantener con, al menos, una dosis cada 24 horas. En general, se considera que pierde su efectividad al suspender la administración del medicamento por un período superior a 48 horas.

Al final de una desensibilización eficaz, se puede observar una disminución del tamaño de la prueba cutánea con el medicamento implicado, lo que confirma la abolición temporal de la respuesta alérgica.

El mecanismo por el cual se induce tolerancia al medicamento es complejo y parece depender de una desensibilización específica que afecta a los mastocitos. Este mecanismo de desensibilización mastocitaria, aunque mal conocido, se induce a partir de dosis bajas de antígeno que son capaces de generar varios fenómenos tales como:

- Degranulación progresiva y agotamiento de los mediadores.
- Formación de conjugados hapteno-transportador.
- Presencia de haptenos inhibidores monovalentes.
- Gradientes de afinidad de los anticuerpos específicos.
- Desensibilización gradual de los mastocitos y basófilos.

De este modo se puede afirmar que la desensibilización es un proceso activo, dependiente de la dosis, reversible e íntimamente ligado a la presencia continua del medicamento en el organismo.<sup>26</sup> En la literatura han sido informados cinco casos de desensibilización con ciprofloxacina, tres de ellos orales y dos intravenosos.<sup>12,14,17,29</sup> Este es el primer caso exitoso de desensibilización oral con ciprofloxacina reportado en Colombia y en otros países de Latinoamérica, lo cual nos ubica como pioneros en la región en implementar tratamientos novedosos en el campo de la alergología.

La reacción de nuestra paciente se clasificó como alérgica debido a que se evidenció una sensibilización mediada por IgE por medio de una prueba intradérmica positiva con bajas dosis de ciprofloxacina.

El proceso de desensibilización lo debe hacer preferiblemente un alergólogo clínico, con monitorización adecuada y disponibilidad inmediata para posible tratamiento de emergencia.

El uso de medicamentos orales disminuye los costos y afecta menos el estilo de vida de los pacientes. La desensibilización con ciprofloxacina se emplea como último recurso cuando un paciente alérgico a ella presenta una infección recurrente con cepas bacterianas resistentes a otros antibióticos. Sin embargo, debido a la posibilidad de seleccionar cepas resistentes por el uso prolongado de esta quinolona, no es ideal continuar su uso una vez completado el tratamiento.

## CONFLICTO DE INTERESES

No existe conflicto de intereses.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para este trabajo. La paciente se hospitalizó en la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hooper D. Quinolones. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 6<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005: 451-472.
2. Campi P, Pichler WJ. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 275-281.
3. Chide OE, Orisakwe OE. Structural development, haematological, immunological, and pharmacological effects of quinolones. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2007; 2: 157-168.
4. Cornaglia G, Cancan R, Arrigucci S, Novelli A. Antibacterial activity and pharmacological features of fluoroquinolones and considerations on their use in a nosocomial setting. *Infez Med* 2007; 15: 211-236.
5. Lode HM, Schmidt-Ionas M, Stahlmann R. Gemifloxacin for community-acquired pneumonia. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 779-786.
6. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004; 64: 1359-1373.
7. Croom KF, Goa KL. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63: 2769-2802.
8. Yang JC, Tsuji BT, Forrest A. Optimizing use of quinolones in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 586-595.
9. Owens RC, Jr., Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl. 2): S144-157.
10. Tilles SA, Slatore CG. Hypersensitivity reactions to non-beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 221-228.
11. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
12. Lantner RR. Ciprofloxacin desensitization in a patient with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 1001-1002.
13. Scherer K, Bircher AJ. Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 15-21.
14. Erdem G, Staat MA, Connelly BL, Assa'ad A. Anaphylactic reaction to ciprofloxacin in a toddler: successful desensitization. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 563-564.
15. Schmid DA, Campi P, Pichler WJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3313-3326.
16. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 301-305.
17. Gea-Banacloche JC, Metcalfe DD. Ciprofloxacin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1426-1427.
18. Tokura Y. Quinolone photoallergy: photosensitivity dermatitis induced by systemic administration of photohaptenic drugs. *J Dermatol Sci* 1998; 18: 1-10.
19. Tokura Y, Seo N, Fujie M, Takigawa M. Quinolone-photoconjugated major histocompatibility complex class II-binding peptides with lysine are antigenic for T cells mediating murine quinolone photoallergy. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1206-1211.
20. Kranke B, Aberer W. Skin testing for IgE-mediated drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 503-516.
21. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 517-535.

22. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 265-268.
23. Díaz MV, Labairu LT, del Pozo Gil MD, Sarramián AB, Mahave IG. In vivo diagnostic tests in adverse reactions to quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17: 393-398.
24. Manfredi M, Severino M, Testi S, Macchia D, Ermini G, Pichler WJ, et al. Detection of specific IgE to quinolones. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 155-160.
25. Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 175-181.
26. González I, Lobera T, Blasco A, del Pozo MD. Immediate hypersensitivity to quinolones: moxifloxacin crossreactivity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 146-149.
27. Schmid DA, Depta JPH, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 59-69.
28. Garcia JC, Lobera T, Padial MA. Alergia a otros antibióticos: aminoglucósidos, glucopéptidos, macrólidos y quinolonas. In: Peláez A, Dávila JJ, eds. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2007: 1415-1435.
29. Bircher AJ, Rutishauser M. Oral "desensitization" of maculopapular exanthema from ciprofloxacin. *Allergy* 1997; 52: 1246-1248.

