

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional /Veramendi-Espinoza L, Espinoza-Ildefonso V, Calero Herrera J, Aldave Becerra JC. Desensibilización exitosa a Colistina en paciente peruano con Fibrosis quística. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 22 de junio de 2023 [citado 22 de junio de 2023];16(2). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1706](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.162.1706)

Recibido / 09/11/2022

Aceptado / 26/03/2023

Publicación en Línea / 22/06/2023



Desensibilización exitosa a Colistina en paciente peruano con Fibrosis quística

Successful desensitization to colistin in a Peruvian patient with cystic fibrosis

Liz Veramendi-Espinoza^{1,a}, Vladimir Espinoza-Ildefonso^{2,b}, Joel Calero Herrera^{1,a}, Juan Carlos Aldave Becerra^{1,a}

1. Servicio de Alergia. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú
 2. Servicio de Infectología. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima-Perú
- a. Médico especialista en Inmunología y Alergia.
b. Médico especialista en Infectología y Medicina Tropical.

Financiamiento

Autofinanciado

Contribuciones de autoría

LVE, VEI, JCH, y JAB han participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, y la redacción del borrador inicial, revisión crítica, redacción y aprobación de la versión final.

ORCID.

Liz Veramendi-Espinoza <https://orcid.org/0000-0002-6998-9529> ;
eliana.veramendi@gmail.com

Vladimir Espinoza-Ildefonso <https://orcid.org/0000-0003-0966-3460> ;
vladimir.espinoza.i@gmail.com

Joel Calero Herrera <https://orcid.org/0000-0002-5779-5241> ; josejo00100@gmail.com

Juan Carlos Aldave Becerra <http://orcid.org/0000-0003-3548-0385> ;
jucapul_84@hotmail.com

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Autor Corresponsal

Juan Carlos Aldave Becerra

Jucapul_84@hotmail.com

Jr. Domingo Cueto 371. Lince. Lima-Perú

Agradecimientos

Agradecemos a la señora Blanca Aguayo Silva, miembro vocal de FIQUI Perú por la información acerca del registro de pacientes de su organización. Su trabajo y motivación es inspiradora para el acceso de tratamientos eficaces y seguros de los pacientes con Fibrosis quística en Perú.

RESUMEN

Introducción: La desensibilización farmacológica induce un estado temporal de hiposensibilidad a un medicamento que se realiza a pacientes con reacciones mediadas

por Inmunoglobulina E. **Reporte de caso:** Presentamos el caso de un paciente con exacerbación respiratoria de fibrosis quística que presentó hipersensibilidad inmediata a colistina, un antibiótico esencial para su tratamiento, tanto por la sensibilidad del microorganismo, como la falta de disponibilidad de otros medicamentos. Se realizó el procedimiento en Unidad de Cuidados Intensivos de forma exitosa y el paciente completó el esquema del tratamiento. **Conclusión:** Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento específico para su enfermedad de fondo y no ha presentado nuevos episodios de exacerbación ni neumonías.

Palabras clave: Fibrosis Quística, Hipersensibilidad a las Drogas, Antibacterianos, Colistina, medicina de precisión.

ABSTRACT

Introduction: Pharmacological desensitization induces a temporary hyposensitivity to the causative drug in patients with Immunoglobulin E-mediated drug reactions. **Case of report:** We present the case of a patient with respiratory exacerbation of cystic fibrosis who presented immediate hypersensitivity to colistin, an essential antibiotic for its treatment—both due to the sensitivity of the microorganism and the lack of availability of other drugs. The procedure was successfully performed in the Intensive Care Unit, and the patient completed the treatment schedule. **Conclusion:** Currently, the patient is undergoing specific treatment for his underlying disease and has not presented any new episodes of exacerbation or pneumonia.

Keywords: Cystic Fibrosis, Drug Hypersensitivity, Anti-Bacterial Agents, Colistin, Precision Medicine.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por una infección crónica de las vías respiratorias. El uso continuo de antibióticos es un elemento esencial de la atención de los pacientes con FQ, agravado por la aparición de cepas bacterianas multidrogaresistentes (1,2). En ese sentido, las reacciones adversas a los antibióticos afectan con una incidencia de hasta tres veces mayor a los pacientes con FQ que a la población general, por lo que son una barrera para el tratamiento apropiado de las exacerbaciones con antibióticos de primera línea (3).

A menudo, cualquier tipo de reacción adversa a un medicamento (RAM) se etiqueta como de etiología alérgica independientemente de la historia clínica y la evaluación alergológica correspondiente. Estudios recientes mediante el empleo de las pruebas de diagnóstico muestran que las RAM por etiología alérgica o hipersensibilidad inmunomediada son en realidad poco frecuentes en la población con FQ, con prevalencias de 0,9% (4) al 17% de los casos sospechosos (5). Estas reacciones generalmente ocurren rápidamente después de la exposición e inducen síntomas que pueden incluir urticaria, angioedema, broncoconstricción y, en casos graves, hipotensión. La importancia de las verdaderas alergias a medicamentos reside en que pueden poner en peligro la vida, por lo que se indica evitar la medicación.

En aquellos pacientes, a quienes el tratamiento deba administrarse y no dispongan de otras alternativas, pueden someterse a la desensibilización farmacológica. Este procedimiento está indicado si la historia clínica es consistente con hipersensibilidad mediada por Inmunoglobulina E e involucra un aumento gradual de la administración del medicamento causal durante un período de varias horas que induce un estado temporal de tolerancia. Para ello, el diagnóstico apropiado mediante pruebas in vivo o in vitro permite plantear opciones terapéuticas para rescatar medicamentos que el paciente con FQ requiere para su tratamiento (6).

A continuación, se reporta el caso de un paciente con FQ con exacerbación infecciosa respiratoria que se sometió a desensibilización a colistina de forma exitosa. El conocimiento de este caso clínico es relevante porque, a nuestro conocimiento, es el primer reporte de este procedimiento en la literatura científica peruana. Asimismo, fue realizado en una enfermedad considerada huérfana donde la disponibilidad de protocolos de desensibilización es escasa.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 16 años con fibrosis quística (delección F508), con afectación predominante pulmonar fue admitido por la emergencia de un hospital peruano de tercer nivel de atención con 20 días de evolución de tos exigente con expectoración purulenta y hemoptoica. Su tratamiento habitual consistía de alfadornasa nebulizada, pancreatina vía oral, fluticasona y tobramicina inhalada, azitromicina vía oral y nebulización diaria con suero salino. Un año antes del ingreso, durante el tratamiento de exacerbación infecciosa, el paciente presentó RAM compatible con hipersensibilidad inmediata luego de la administración de los antibióticos colistina, meropenem, aztreonam, piperacilina/tazobactam y ceftazidima. Sin embargo, en aquel episodio no se determinó el medicamento causante de la RAM.

Al examen físico, se observó signos vitales estables, saturación de oxígeno de 93%, y no presentaba disnea. En el aparato respiratorio se auscultaron roncales en ambos hemitórax; mientras que, en piel, presentaba dermatografía leve. En los exámenes auxiliares no se encontraron alteraciones y la prueba de Sars-CoV2 resultó negativa. El informe de la radiografía de tórax evidenció infiltrado alveolo-intersticial perihilar bilateral de aspecto congestivo y/o inflamatorio. Finalmente, el cultivo de secreción bronquial aisló *Pseudomonas aeruginosa* sensible a Piperacilina y tazobactam, ceftolozano/tazobactam y ceftazidime/avibactam; y resistente a carbapenems, quinolonas, aminoglicosidos, y cefalosporinas.

En la institución no se disponía de los antibióticos ceftazidima/avibactam o ceftalozano/tazobactam. Así como, tampoco de pruebas moleculares para determinar el mecanismo de resistencia. Sin embargo, dado el patrón de resistencia a carbapenémicos, se planteó la necesidad del uso de terapia combinada con medicamentos como la colistina y el aztreonam en primera línea, y piperacilina/tazobactam en segunda línea. Por ello, se realizó las pruebas cutáneas de hipersensibilidad, prick test e intradermoreacción, a colistina, aztreonam, y piperacilina/tazobactam.

El prick test fue negativo y las pruebas intradérmicas con piperacilina/tazobactam y colistina resultaron positivas (Tabla 1). En efecto, en esta última, el paciente cursó con ronchas, y edema de labios y orejas en el transcurso de 10 minutos luego de la administración de la solución de piperacilina/tazobactam de forma intradérmica. No hubo

manifestaciones de anafilaxia, por lo que no se requirió uso de adrenalina y se le administró clorfenamina 10 mg intramuscular. Los resultados de estas pruebas fueron evaluados en junta médica multidisciplinaria, donde se decidió la desensibilización para la colistina.

Tabla 1. Resultado de pruebas de intradermoreacción para antibióticos sospechosos.

Dosis no irritativas para pruebas intradérmicas	Pápula Inicial	Pápula Final ^a	Interpretación
Piperacilina/tazobactam 4,5 mg/ml	3 mm	10 mm	Positivo
Colistina 0,25mg/ml	3 mm	8 mm	Positivo
Aztreonam 2 mg/ml	3 mm	3 mm	Negativo
Suero salino (NaCl) 0,9%	3 mm	3 mm	Control negativo
Histamina (prick test)	5 mm	-	Control positivo

^aEl resultado positivo está determinado por una diferencia ≥ 3 mm de la pápula inicial

La desensibilización se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos utilizando el esquema modificado de Tosi et al (7) (Tabla 2). Se utilizaron cuatro soluciones con concentraciones *in crescendo*, las cuales se administraron en 21 pasos cada 15 minutos para llegar a la dosis final de 300 mg; todo el procedimiento tuvo una duración total de 5 horas y 30 minutos. No hubo signos de hipersensibilidad inmediata como manifestaciones en piel, mucosas ni alteraciones hemodinámicas ni gastrointestinales. Se finalizó el procedimiento con la indicación de administración de colistina 150 mg cada 12 horas y fue derivado a sala de hospitalización general donde recibió aztreonam sin reacciones adversas. Sin embargo, por falta de disponibilidad se reemplazó el aztreonam por rifampicina. El paciente recibió colistina por 20 días y rifampicina por 18 días siendo dado de alta con evolución clínica favorable.

Tabla 2. Esquema de desensibilización modificado de Tosi et al.

Paso	Solución ^a	Velocidad (ml/hr)	Volumen infundido por paso (ml)	Dosis Administrada (mg)	Dosis Acumulada (mg)
1	1	10	2,5	0,00015	0,00015
2		20	5	0,0003	0,00045
3		40	10	0,0006	0,00105
4		80	20	0,0012	0,00225
5		160	40	0,0024	0,00465
6	2	10	2,5	0,005	0,00965
7		20	5	0,01	0,01965
8		40	10	0,02	0,03965
9		80	20	0,04	0,07965
10		160	40	0,08	0,15965
11	3	10	2,5	0,16	0,31965
12		20	5	0,32	0,63965
13		40	10	0,64	1,27965
14		80	20	1,28	2,55965
15		160	40	2,56	5,11965
16		10	2,5	5	10,11965

17		20	5	10	20,11965
18		40	10	20	40,11965
19	4	80	20	40	80,11965
20		160	40	80	160,11965
21		320	70	140	300,11965

^aLas concentraciones de las soluciones fueron las siguientes:

1 = 0,00006 mg/ml; 2 = 0,002 mg/ml; 3 = 0,064 mg/ml; 4 = 2mg/ml

Tres meses después, el paciente, quien al momento del reporte reside en Estados Unidos, presentó un nuevo episodio de exacerbación tributario de tratamiento con colistina endovenosa. Por lo que se le repitió el procedimiento de desensibilización bajo el mismo esquema, el cual cursó sin interurrencias. Actualmente, el paciente recibe Trikafta® (elexacaftor/ ivacaftor/ tezacaftor) con buena evolución clínica. No ha presentado nuevos episodios de exacerbación ni neumonías.

DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con FQ enfrenta la limitación del alto número de RAM a antibióticos de primera línea. De ellos, las RAM a los antibióticos beta-lactámicos son los más frecuentes, a los cuales son sensibles los patógenos más prevalentes en FQ como el *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* (2). Por otro lado, las RAM a antibióticos no beta-lactámicos representan alrededor del 5% al 12% (1), que incluye a la colistina, fluoroquinolonas, macrólidos y vancomicina, usados generalmente para el tratamiento de exacerbaciones, como fue el caso del paciente del presente reporte (6). Se atribuye este riesgo a las dosis altas de antibióticos, así como a su exposición larga y repetida (8). Nuestro paciente presentaba una hipersensibilidad múltiple a medicamentos, por presentar alergia tanto a beta-lactámicos (Piperacilina-Tazobactam), como a no-betalactámicos (colistina) (6). La decisión de desensibilización a colistina se basó en el reporte del antibiograma.

La desensibilización farmacológica induce un estado temporal de hiposensibilidad aunque refractaria al medicamento causante. En el caso de nuestro paciente, la colistina era esencial para el tratamiento de la exacerbación, tanto por la sensibilidad del microorganismo, como la falta de disponibilidad de otros medicamentos. Es probable que, de no haberle administrado el medicamento necesario, habría generado mayor morbilidad del paciente que a largo plazo contribuye a la mortalidad. La desensibilización farmacológica se apoya en el establecimiento de una memoria de corta plazo que es posible a determinadas dosis según el protocolo de administración del medicamento. La desensibilización se realiza a pacientes con reacciones mediadas por inmunoglobulina E, aunque también se han diseñado protocolos donde no se ha demostrado un mecanismo inmunológico de este tipo (9). El éxito del procedimiento está basado en el diagnóstico adecuado, el ajuste de la dosis y la velocidad de infusión de acuerdo al peso y edad (10).

El protocolo de desensibilización a colistina utilizado en la literatura es el planteado por Tosi et al, el cual fue administrado en pacientes con fibrosis quística (7,11). Se requirió de 21 pasos por la dosis planteada, aunque dependiendo del peso podría ser menos pasos. El procedimiento debe ser realizado cada vez que el paciente vaya a recibir el tratamiento ya que la desensibilización tiene un efecto transitorio de 24 a 48 horas(9), como fue el caso del paciente que recibió colistina en una segunda oportunidad previa

desensibilización, tres meses después del primer procedimiento. En la literatura se ha descrito el mantenimiento del estado de desensibilización a colistina nebulizada por 10 años mediante su administración continua (12).

La literatura no reporta estudios epidemiológicos en el Perú para Fibrosis quística. Sin embargo, según los datos estadísticos para América Latina, la incidencia varía de 1/8000 a 1/10 000 nacidos vivos (13). Actualmente, el registro de la Asociación de Padres y amigos de pacientes con “fibrosis quística”, Fiqui Perú (14) reporta 94 pacientes vivos, donde la mayoría son pediátricos. Aunque no existe un tratamiento curativo, los avances en el manejo prolongan la sobrevida, lo que aumenta el riesgo de desarrollar alergia a los múltiples medicamentos que los pacientes requieren (8). Es así que uno de los propósitos de este reporte es visibilizar la ventana de oportunidad que constituyen los procedimientos de pruebas cutáneas, provocación y desensibilización en el acceso a antibióticos de primera línea de estos pacientes que desarrollan alergia a medicamentos RAM.

El manejo terapéutico innovador de las RAM mediadas por inmunoglobulina E con desensibilización constituye un enfoque personalizado del tratamiento de los pacientes para optimizar sus opciones de medicación. La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad no se pueden predecir *in vitro*, por lo que las pruebas cutáneas y de provocación continúan siendo necesarios de la evaluación alergológica(15), lo que a su vez requiere profesionales que interpreten adecuadamente las pruebas y manejen las posibles reacciones adversas en un trabajo multidisciplinario con la especialidad tratante y los profesionales de las unidades de cuidados intensivos. Asimismo, el rescate de medicamentos de primera línea tiene importancia en la economía de la salud, tanto para los pacientes con FQ, como en las distintas patologías.

Se contó con el consentimiento informado del representante legal del paciente, así como con el asentimiento del paciente. Asimismo, se cuenta con el permiso del comité de ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Anstey KM, Lee M, Dawson D, Jue V, Budzik JM, Yu M, et al. Antibiotic adverse reactions in adult cystic fibrosis patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3631-33.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.060
2. Eyns H, Piérard D, De Wachter E, Eeckhout L, Vaes P, Malfroot A. Respiratory Bacterial Culture Sampling in Expectorating and Non-expectorating Patients With Cystic Fibrosis. *Front Pediatr*. 2018;6:403. doi: 10.3389/fped.2018.00403
3. Petroni DH, Aitken ML, Ham E, Chung S, Menalia L, Altman MC, et al. Approach to the evaluation of adverse antibiotic reactions in patients with cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(4):378–81. doi: 10.1016/j.anai.2016.07.039
4. Tugcu GD, Emiralioglu N, Yalcin E, Sahiner UM, Dogru D, Sekerel BE, et al. The controversy of drug hypersensitivity in patients with cystic fibrosis and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(2):e13719. doi: 10.1111/pai.13719.
5. Braun C, Reix P, Durieu I, Nove-Josserand R, Durupt S, Ohlmann C, et al. The diagnosis of hypersensitivity to antibiotics is rarely confirmed by allergy work-up in cystic fibrosis patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(4):396–404. doi: 10.1111/pai.13206.

6. Anstey KM, Choi L, Dawson D, Kleinhenz ME, Otani IM. Enabling antibiotic allergy evaluations and reintroduction of first-line antibiotics for patients with cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(4):456–61. doi: 10.1016/j.anai.2021.05.022.
7. Tosi MF, Konstan MW, Paschall VL. Rapid intravenous desensitization to colistin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(5):361–2. doi: 10.1016/j.anai.2012.08.006.
8. Süleyman A, Tamay Z, Güler N. Antibiotic allergy in children with cystic fibrosis: A retrospective case-control study. *Pediatr Pulmonol.* 2022; doi: 10.1002/ppul.26073.
9. Stan RC. Temporal Modulation of Drug Desensitization Procedures. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(2):833–44. doi: 10.3390/cimb44020057.
10. Rukasin CRF, Norton AE, Broyles AD. Pediatric Drug Hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(2):11. doi: 10.1007/s11882-019-0841-y.
11. Rigg L, Wu SS, Hull D, Hostoffer RW. A revision of rapid colistin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(6):607–8. doi: 10.1016/j.anai.2019.09.012.
12. Sieber J, Renner S, Lakatos-Krepcik A, Szépfalusi Z. Case Report: Maintenance of Desensitization to Nebulized Colomycin Over 10 Years. *Front Pediatr.* 2021;9:663228. doi: 10.3389/fped.2021.663228.
13. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel).* 2020;11(6):589. doi: 10.3390/genes11060589.
14. Fiqui Perú. Información general [Internet]. 2020 [citado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.fiqui.org.pe/>
15. Castells MC. Drug Hypersensitivity and Desensitizations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(4):17–8. doi: 10.1016/j.iac.2017.08.002.