

Desensibilización de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G en nueve pacientes con hipersensibilidad previa

M. Pujal Herranz, M. Roca Massa, P. Domínguez Tordera, C. Codina Jané, J. Ribas Sala

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona

Resumen

Objetivo: Protocolizar la administración y la técnica de elaboración de las pautas de desensibilización de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G.

Método: Búsqueda bibliográfica en MEDLINE de los protocolos disponibles y estudio retrospectivo de las desensibilizaciones aplicadas en el centro desde 1998. Diseño gráfico de la elaboración de las tomas de cada antibiótico.

Resultados: Se ha realizado un total de 9 desensibilizaciones de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G siguiendo el protocolo de Glucksteins y cols., Holland y cols. y Wendal y cols., respectivamente, permitiendo la readministración del antibiótico en todos los casos. Los resultados tanto obtenidos en el centro como publicados en la literatura y la no existencia de nuevos protocolos que aporten una mayor evidencia confirman la idoneidad de los protocolos aplicados.

Conclusiones: La elaboración y administración al paciente de los protocolos seleccionados presentan una aplicación práctica que permite disminuir los posibles errores derivados de la complejidad del proceso.

Palabras clave: Cotrimoxazol. Rifampicina. Penicilina G. Hipersensibilidad. Desensibilización.

Summary

Objective: To present a protocol for the administration and development technique of the desensitization regimens for cotrimoxazole, rifampicin and penicillin G hypersensitivity.

Method: A review of the available desensitization protocols for these antibiotics and a retrospective study of desensitization processes undertaken in the center from 1998. A development technique of the antibiotic dosages was designed.

Results: Desensitization regimens for cotrimoxazole, rifampicin and penicillin G undertaken in the center in 9 patients came from a protocol by Glucksteins et al., Holland et al. and Wendal et al., respectively. After the literature review and the satisfactory results that allowed subsequent antibiotic administration in the 9 cases, these regimens were established as protocols of the center.

Conclusions: Dosage development and patient administration have a practical application and can help to decrease the potential mistakes related to the complexity of the process.

Key words: Cotrimoxazole. Rifampicin. Penicillin G. Hypersensitivity. Desensitization.

Pujal Herranz M, Roca Massa M, Domínguez Tordera P, Codina Jané C, Ribas Sala J. Desensibilización de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G en nueve pacientes con hipersensibilidad previa. Farm Hosp 2006; 30: 254-259.

Recibido: 02-09-2005
Aceptado: 24-05-2006

Correspondencia: Meritxell Pujal Herranz. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. C/ Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Fax: 932 275 457. e-mail: meritxell.pujal@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La desensibilización es un método basado en reacciones de carácter inmunológico que, en la mayoría de los casos, permite la readministración de un fármaco responsable de episodios previos de hipersensibilidad. La existencia de reacciones adversas de hipersensibilidad a determinados antibióticos hace necesaria la aplicación de pautas de desensibilización en el ámbito hospitalario. Consiste en administrar en un periodo corto de tiempo dosis progresivas y crecientes del antibiótico, hasta alcanzar la dosis terapéutica plena. Debido al riesgo de aparición de reacciones alérgicas agudas durante el proceso, es necesario el ingreso hospitalario del paciente¹.

Los pacientes susceptibles de desensibilización son aquellos en que la reacción de hipersensibilidad está mediada por IgE, estando contraindicada en casos de reacciones adversas severas previas o antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell y dermatitis severa exfoliativa^{2,3}.

Entre los antibióticos que a menudo presentan reacciones de hipersensibilidad y que, por su utilidad como terapia de primera línea, pueden requerir pautas de desensibilización, se encuentran el cotrimoxazol y la rifampicina. Un caso especial es el de la penicilina G, por ser el único recurso terapéutico en el tratamiento del *Treponema pallidum* en la neurosífilis, sífilis congénita y sífilis en mujeres gestantes⁴.

El cotrimoxazol se considera de primera elección en la profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*) en pacientes inmunodeprimidos infectados por el VIH o trasplantados. Comparado con las alternativas existentes, presenta una mayor eficacia y seguridad a un menor coste y aporta una profilaxis adicional frente *Toxoplasma gondii* y otras bacterias^{5,6}. Con el fin de evitar utilizar los fármacos de segunda línea, la desensibilización de cotrimoxazol está indicada sólo en casos de profilaxis a largo plazo. Varios mecanismos metabólicos e inmunológicos están implicados en las reacciones de hipersensibilidad a cotrimoxazol. Por este motivo, suelen desarrollarse con frecuencia en los pacientes infectados por VIH, especialmente en los que presentan fenotipo acetilador lento⁷.

La rifampicina se considera uno de los fármacos de primera línea en el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* o complejo *Mycobacterium avium*. El uso de fármacos distintos a la rifampicina e isoniazida conlleva el empleo de pautas más complejas de mayor duración, menor eficacia y baja tolerabilidad, con el consiguiente riesgo de abandono por parte del paciente⁸. La rifampicina a dosis habituales presenta en general una buena tolerabilidad en la población y menos del 4% de los pacientes experimentan reacciones adversas significativas, frecuente entre la población inmunodeprimida⁹. Las reacciones cutáneas tienen mayor incidencia en los pacientes infectados por VIH y aumentan en función del grado de deterioro inmunológico¹⁰. El incremento de la incidencia de tuberculosis y la aparición de resistencias a fármacos de primera línea han hecho necesaria la aplicación de pautas de desensibilización a rifampicina⁸. Esta técnica permite tratar con rifampicina a un elevado número de pacientes y reservar el resto de antituberculosos para los casos de resistencia¹¹.

La penicilina y sus derivados son la causa más frecuente de anafilaxia inducida por fármacos, siendo necesario detectar a los pacientes con alto riesgo de desencadenar este tipo de reacciones mediante la aplicación de pruebas cutáneas¹². La historia de alergia a penicilina y otros antibióticos beta-lactámicos puede observarse con una frecuencia aproximada de un 10% entre la población general. De todos modos, se conoce que el 90% de estos

pacientes no es realmente alérgico y podría recibirlos con total seguridad¹³. En el tratamiento de la neurosífilis, sífilis congénita y sífilis en mujeres embarazadas no se dispone de alternativas terapéuticas a la penicilina G, fármaco sin efectos teratogénicos y elevada tolerabilidad⁴.

El objetivo del trabajo es protocolizar la administración y la técnica de elaboración de las pautas de desensibilización de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G.

MÉTODO

Se identificaron los protocolos de desensibilización de estos tres antibióticos disponibles en la literatura y se analizaron los resultados clínicos derivados de su aplicación. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline sin límite temporal y con las siguientes palabras clave: *cotrimoxazole, trimethoprim-sulfamethoxazole, rifampicin, penicillin, beta-lactam antibiotics, intolerant, allergy, anaphylaxis, desensitization y hipersensibilidad*.

A través del libro recetario, se identificaron el total de pautas de desensibilización de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G elaboradas en el servicio de farmacia desde 1998. A continuación, se revisaron los protocolos de administración aplicados y las técnicas de elaboración de las diferentes tomas. La evolución clínica de los pacientes se obtuvo a través de la revisión de las historias clínicas, la entrevista con el médico y, en los casos más recientes, a través del seguimiento prospectivo del farmacéutico en la unidad.

La desensibilización se considera efectiva si se logra administrar y mantener la dosis terapéutica o profiláctica hasta finalizar el tratamiento, sin reaparición de reacciones de hipersensibilidad.

Con los datos obtenidos de la búsqueda bibliográfica y de la revisión de las desensibilizaciones realizadas en el hospital, se analizó la idoneidad de los protocolos aplicados hasta el momento en el centro.

RESULTADOS

Revisión bibliográfica

Considerando los estudios realizados en los últimos 15 años con diferentes protocolos de desensibilización de cotrimoxazol, ha sido posible la readministración del antibiótico en aproximadamente dos tercios de los pacientes¹⁴⁻²⁶. Los diversos protocolos de cotrimoxazol identificados en la revisión bibliográfica difieren entre ellos tanto en la vía de administración (oral o intravenosa) como en la duración del procedimiento. Se dispone en la actualidad de protocolos de larga duración (8-60 horas) y de corta duración (5 horas), como en el caso del protocolo del año 1995 de Glucksteins y cols.¹⁴. Según estudios previos, este último ha resultado ser el protocolo

más rápido y cómodo de los utilizados en la práctica clínica, presentando igual eficacia y mayor factibilidad que los de régimen intravenoso o de larga duración¹⁵.

El protocolo de desensibilización de rifampicina aplicado en el año 1990 por Holland y cols. está basado en una adaptación de los protocolos de desensibilización de penicilina previamente publicados²⁷⁻²⁹. Más tarde, en el año 1998, este fue modificado por Arrizabalga y cols.⁸. El protocolo inicialmente aplicado por Holland y cols. ha dado resultados clínicos satisfactorios en posteriores estudios^{30,31}.

Los primeros protocolos de desensibilización de penicilina G por vía oral publicados en la literatura fueron los de Sullivan y cols. y Wendal y cols. en el año 1982 y 1985, respectivamente^{28,29}. Con la aplicación de estos procedimientos de 4 a 6 horas de duración, se obtuvieron resultados clínicos satisfactorios en aproximadamente dos tercios de los pacientes. La incidencia de reacciones alérgicas y anafilácticas resultó ser menor que en los estudios previos realizados utilizando la vía parenteral. El protocolo de Wendal y cols. fue modificado posteriormente, en 1998, por el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, presentando una duración de 3 horas y 15 minutos³².

Protocolos aplicados en el centro

El total de desensibilizaciones aplicadas en el centro durante el periodo de seguimiento retrospectivo de 8 años ha sido de 9 casos: cotrimoxazol, n = 5; rifampicina, n = 3 y penicilina G, n = 1.

Todos los procesos de desensibilización de cotrimoxazol realizados siguieron el protocolo de Glucksteins y cols. del año 1995 (Fig. 1)¹⁴. Se administró, por vía oral, un total de seis tomas de sulfametoxazol/trimetoprima a dosis crecientes en intervalos de tiempo de 1 hora. Las cinco primeras, en forma de solución en jeringas vía oral a las siguientes dosis: 0,02/0,004; 0,2/0,04; 2/0,4; 20/4 y 200/40 mg, seguidas del comprimido de dosis plena de 800/160 mg. La duración total del procedimiento es de 5 horas. En caso de obtener resultados satisfactorios con la desensibilización, el paciente puede continuar, al segundo día, con la pauta profiláctica o de tratamiento correspondiente según el caso.

Para la desensibilización de rifampicina, se siguió el protocolo de Holland y cols. modificado en 1998 por Arrizabalga y cols. (Fig. 2)^{8,27}. Se administró, por vía oral, un total de 14 tomas de dosis crecientes (0,1; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32; 50; 75; 100; 150; 300; 300 mg), según los horarios establecidos en el protocolo. El procedimiento finaliza, al tercer día, al alcanzar la dosis máxima equivalente al comprimido de 600 mg. Si la desensibilización se lleva a cabo con éxito, se procede a mantener la dosis terapéutica de rifampicina de 600 mg/24 h a partir del cuarto día.

En el caso de la penicilina G se aplicó el protocolo de Wendal y cols. modificado por el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (Fig. 3)^{29,32}. Se administró un total de 14 tomas de dosis crecientes de penicilina V por vía oral (100, 200, 400, 800, 1.600, 3.200, 6.400, 12.000, 24.000, 48.000, 80.000, 16.0000, 32.0000, 64.0000 UI), en intervalos de tiempo de 15 minutos. La duración del procedimiento es de sólo 3 horas y 15 minutos. A los 30 minutos de la última toma de penicilina V,

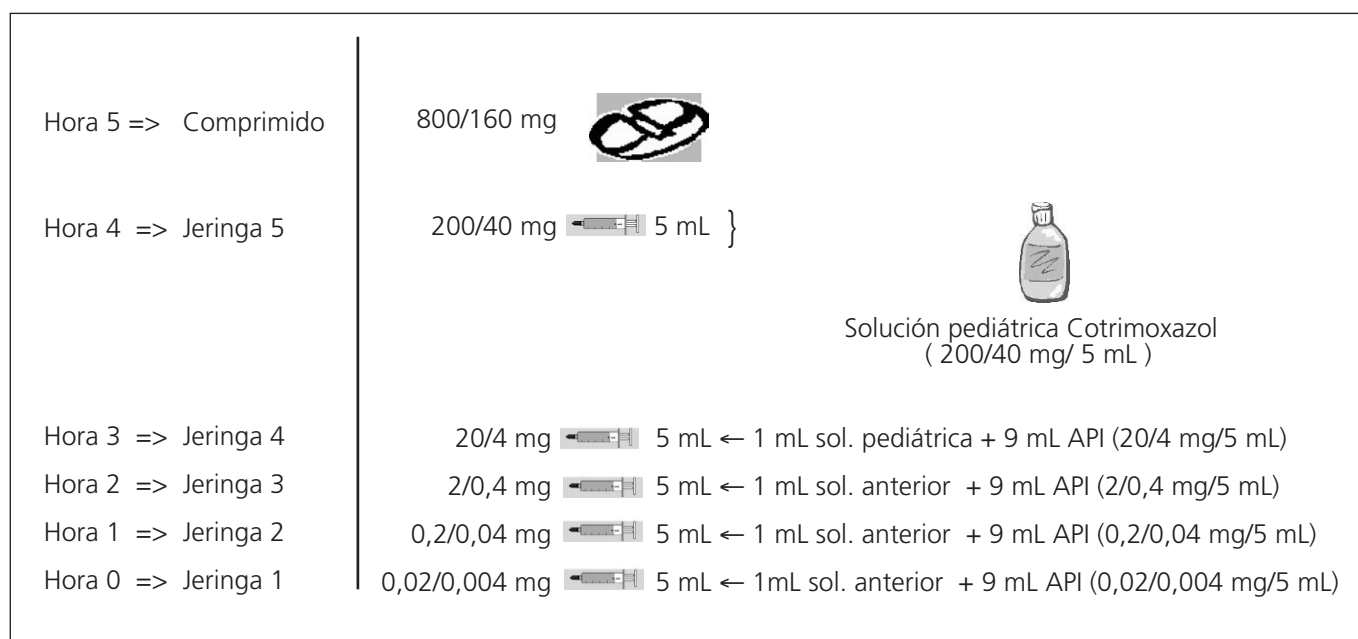


Fig. 1. Protocolo de Gluckstein y cols. de desensibilización a cotrimoxazol. Proceso de administración (izquierda). Técnica de elaboración de las tomas en orden inverso a la administración (derecha).

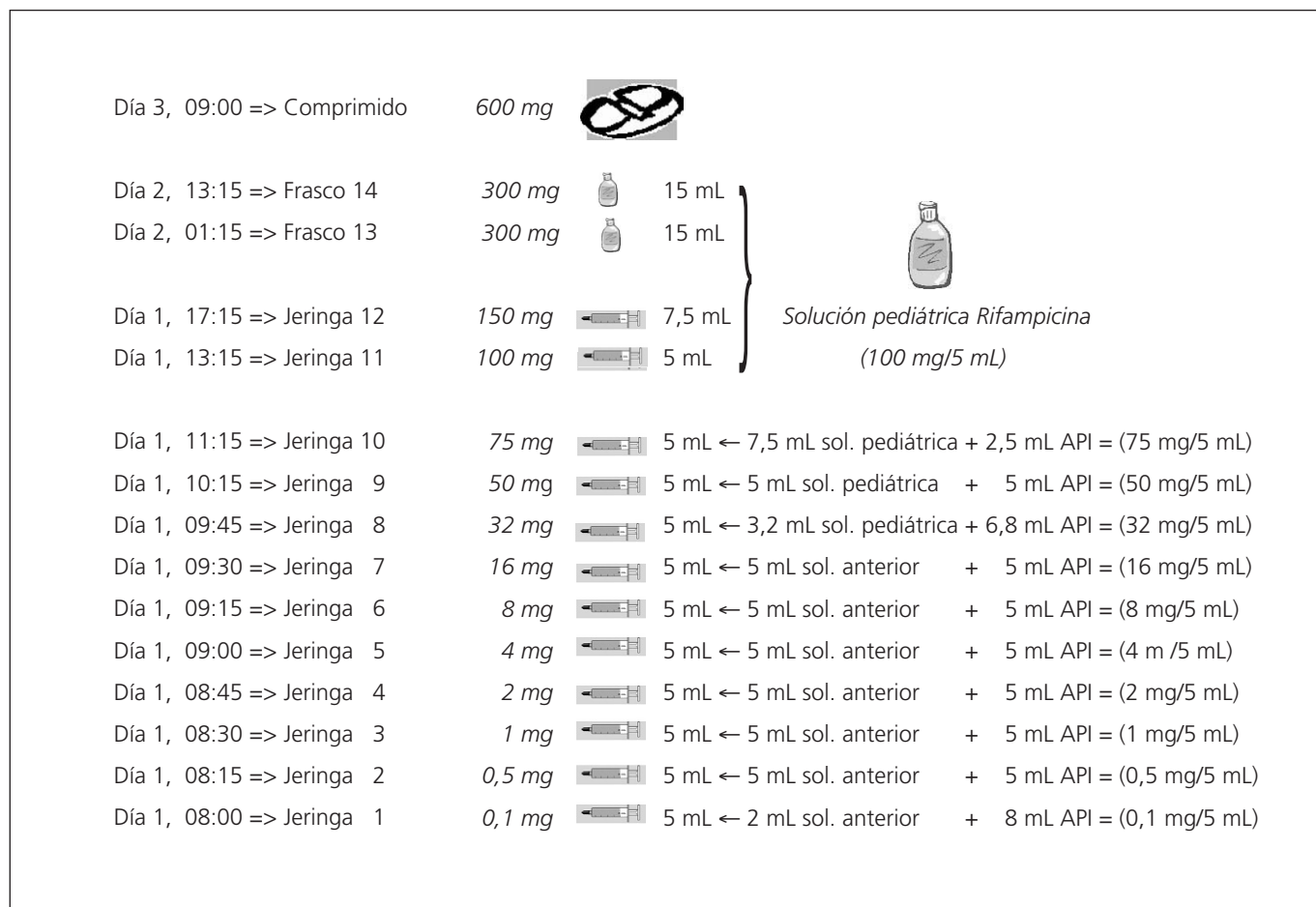


Fig. 2.- Protocolo de Holland y cols. de desensibilización a rifampicina modificado por Arrizabalga y cols. Proceso de administración (izquierda). Técnica de elaboración de las tomas en orden inverso a la administración (derecha).

en caso de haber finalizado con éxito la pauta de desensibilización, se administra la dosis terapéutica de penicilina G por vía parenteral.

Todos los procesos de desensibilización se llevaron a la práctica mediante el ingreso hospitalario del paciente. En ningún caso aparecieron efectos adversos graves, como compromiso respiratorio o *shock* anafiláctico, permitiendo la posterior administración del antibiótico de primera elección.

La idoneidad de los protocolos aplicados en el centro queda confirmada con los resultados obtenidos de la búsqueda bibliográfica y la no existencia de nuevos protocolos que aporten una mayor evidencia. Los resultados clínicos satisfactorios obtenidos en el centro, del mismo modo, favorecen la decisión de continuar con los procedimientos aplicados hasta el momento.

Técnica de elaboración de las tomas

Una vez confirmada la idoneidad de los protocolos del centro, se realizó un diseño gráfico de la técnica de elabo-

ración de las diferentes tomas de cada antibiótico. Para ello, se buscó el método más cómodo y efectivo para su elaboración galénica en la unidad de farmacotecnia, partiendo de las formas farmacéuticas comercializadas (Figs. 1-3).

El material necesario para la elaboración de las tomas difiere según el antibiótico:

—Cotrimoxazol: solución pediátrica (200/40 mg/5 mL), comprimido (800/160 mg), API (agua para inyección) y jeringas vía oral de 5 mL.

—Rifampicina: solución pediátrica (100 mg/5 mL), comprimido (600 mg), API, jeringas vía oral de 5 y 10 mL y frasco de plástico color topacio de 30 mL.

—Penicilina G: penicilina V (250 mg/sobre), agua destilada estéril y frasco de plástico color topacio de 30 mL.

DISCUSIÓN

Las desensibilizaciones realizadas durante el periodo de seguimiento retrospectivo estaban indicadas en los 9

Se elaboran 3 soluciones madre a partir del sobre de 250 mg de penicilina V:

- Sol. A: 1.000 UI/mL (0,7 mg/mL) => 1 sobre + agua destilada estéril c.s.p. 35,7 mL
- Sol. B: 10.000 UI/mL (7 mg/mL) => 1 sobre + agua destilada estéril c.s.p. 35,7 mL
- Sol. C: 80.000 UI/mL (56 mg/mL) => 4 sobres + agua destilada estéril c.s.p. 18 mL

=> 14 volúmenes diferentes obtenidos de las 3 soluciones madre corresponden a las 14 tomas del protocolo y se enrasan a 30 mL con agua destilada estéril en frascos.

Hora	Nº frasco	DOSIS (UI)	Suspensión penicilina V (UI/mL)	Volumen (mL)	
09:00	1	100	Sol. A	1.000	0,1
09:15	2	200		1.000	0,2
09:30	3	400		1.000	0,4
09:45	4	800		1.000	0,8
10:00	5	1.600		1.000	1,6
10:15	6	3.200		1.000	3,2
10:30	7	6.400		1.000	6,4
10:45	8	12.000	Sol.B	10.000	1,2
11:00	9	24.000		10.000	2,4
11:15	10	48.000		10.000	4,8
11:30	11	80.000	Sol.C	80.000	1
11:45	12	160.000		80.000	2
12:00	13	320.000		80.000	4
12:15	14	640.000		80.000	8
12:45	Penicilina G vía parenteral → Dosis terapéutica				

Fig. 3.- Protocolo de Wendal y cols. de desensibilización a penicilina G modificado por el American College of Obstetricians and Gynecologists. Proceso de administración y técnica de elaboración.

casos: a) n = 5, pacientes infectados con el VIH y estado grave de inmunodepresión que requerían durante un largo período de tiempo profilaxis para *Pneumocystis jaroveci*

con cotrimoxazol; b) n = 3, pacientes infectados con el VIH que requerían tratamiento con rifampicina para *Mycobacterium tuberculosis* y c) n = 1, mujer gestante infectada por *Treponema pallidum* y alergia confirmada a penicilina.

Los casos más recientes han sido seguidos por parte del farmacéutico, conjuntamente con el médico, verificando la no necesidad de antihistamínicos o corticoides durante la pauta de desensibilización.

El proceso de administración de las tomas es práctico, debido tanto a la corta duración del proceso como a las formas farmacéuticas empleadas: comprimidos y/o soluciones dosificadas en frascos o jeringas de administración oral.

El diseño gráfico de la técnica de elaboración de las tomas a través de diluciones sucesivas de la forma farmacéutica líquida comercializada permite disminuir los posibles errores derivados de la complejidad del proceso. La correcta identificación de la dosis de cada toma y del orden de administración es imprescindible para evitar posibles errores que podrían desencadenar una reacción de hipersensibilidad en el paciente.

Dado que no se dispone de estudios de estabilidad, la elaboración de las diferentes formas farmacéuticas líquidas debe realizarse el día previo a la administración y conservarse en nevera.

El número de pacientes candidatos a desensibilización, durante el periodo de estudio (8 años), ha sido relativamente bajo (n = 9), al reservarse para situaciones clínicas en las que las alternativas no son adecuadas o eficaces. Un mayor número de pacientes sería necesario para obtener una mayor evidencia de la efectividad de las tres pautas de desensibilización citadas. Por este motivo, es aconsejable continuar con el seguimiento de la aplicación de los procedimientos descritos.

Bibliografía

- Gruchalla RS. Acute drug desensitization. Clin Exp Allergy 1998; 28 (Supl. 4): S63-4.
- Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Dioun AF. Antibiotic desensitization for the allergic patient: 5 years of experience and practice. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 426-32.
- Adkinson NF Jr. Drug allergy. In: Busse WW, editor. Allergy: Principles and Practice. St. Louis: MM Mosby-Year Book Inc; 1998. p. 1212-24.
- Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. Am Fam Physician 2003; 68: 283-90.
- Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33: 1397-405.
- Ruskin J, LaRiviere M. Low-dose cotrimoxazole for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus disease. Lancet 1991; 337: 468-71.
- Choquet-Kastylevsky G, Vial T, Descotes J. Allergic adverse reactions to sulfonamides. Curr Allergy Asthma Rep 2002; 2: 16-25.
- Arrizabalaga J, Casas A, Camino X. Utilidad de la desensibilización a rifampicina en el tratamiento de enfermedades producidas por micobacterias en pacientes con sida. Med Clin 1998; 111: 103-4.
- Harland RW, Lindblom SS, Mannell MO. Anaphylaxis from rifampicin. Am J Med 1992; 92: 581-2.
- Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med 1993; 328: 1670-4.
- Portu J, Aldamiz-Etxebarria M, Fernández M. Desensibilización a rifampicina. Med Clin 1997; 108: 135.

12. Miles AM, Brain B. Penicillin anaphylaxis: a review of sensitisation, treatment and prevention. *J Assoc Acad Minor Phys* 1992; 3: 50-6.
13. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 201-20.
14. Gluckstein D, Ruskin J. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS who were previously intolerant to TMP-SMZ. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 849-53.
15. Moreno J, Poblete R, Maggio C. Rapid oral desensitization for sulfonamides in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 1995; 74: 140-6.
16. Caumes E. Value of desensitization for reintroducing trimethoprim-sulfamethoxazole in hypersensitive patients with HIV infection. *Ann Med Interne* 1997; 148: 172-6.
17. Palusci VJ, Kaul A, Lawrence RM, Haines KA, Kwittken PL. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 456-60.
18. Absar N, Daneshvar H, Beall G. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1001-5.
19. White MV, Haddad ZH, Brunner E, Sainz C. Desensitization to trimethoprim sulfamethoxazole in patients with acquired immune deficiency syndrome and Pneumocystis carinii pneumonia. *Ann Allergy* 1989; 62: 177-9.
20. Kalanadhabhatta V, Muppidi D, Sahni H, Robles A, Kramer M. Successful oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in acquired immune deficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 394-400.
21. Palusci VJ, Kaul A, Lawrence RM, Haines KA, Kwittken PL. Rapid oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 456-60.
22. Belchi-Hernández J, Espinosa-Parra FJ. Management of adverse reactions to prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 355-8.
23. Rich JD, Sullivan T, Greineder D, Kazanjian PH. Trimethoprim/sulfamethoxazole incremental dose regimen in human immunodeficiency virus-infected persons. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 409-14.
24. Nguyen MT, Weiss PJ, Wallace MR. Two-day oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *AIDS* 1995; 9: 573-5.
25. Piketty C, Gilquoin J, Kazatchkine M. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with HIV infection. *Ann Med Interne* 1996; 147: 327-30.
26. Yoshizawa S, Yasuoka A, Kikuchi Y, Honda M, Gatanaga H, Tachikawa N, et al. A 5-day course of oral desensitization to trimethoprim/sulfamethoxazole (T/S) in patients with human immunodeficiency virus type-1 infection who were previously intolerant to T/S. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 241-4.
27. Holland CI, Malasky C, Ogunkoya A, Bielovy L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampicin. *Chest* 1990; 98: 1518-9.
28. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 275-82.
29. Wendal D, Stark J, Sullivan J. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1229-32.
30. Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LS. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 815-7.
31. Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampicin and ethambutol. *Allergy* 2003; 58: 540-1.
32. ACOG educational bulletin. Antimicrobial therapy for obstetric patients. Number 245, March 1998. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61: 299-308.