

Alergia a medicamentos en niños. Alergia a amoxicilina en niños

Medikamentuekiko alergia umeen artean. Amoxicilina alergia umeen artean

E. Arroabarren Aleman¹,
R. Escudero Apesteguía²

¹Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Navarra. ²Consultas de Alergología. Hospital Reina Sofía de Tudela

Declaración de financiación económica, resumen realizado con la colaboración de la Fundación "La Caixa/Caja Navarra" (ID 100010434).

ASPECTOS GENERALES

Definimos como reacción adversa medicamentosa (RAM) a cualquier efecto no deseado desencadenado por la exposición a un fármaco, por vía tópica o sistémica. Las RAM pueden ser de 2 tipos: A (*Augmented*) o B (*Bizarre*). El primer grupo incluye reacciones por toxicidad, interacciones farmacológicas, efectos colaterales y efectos secundarios. Todas estas reacciones se caracterizan por ser predecibles, dosis dependientes y no evitables. Suponen además el mayor número de reacciones, siendo responsables de hasta el 80-90% de los episodios. Las reacciones de tipo B (*Bizarre*) incluyen cuadros no predecibles, no dosis dependientes, en los que existe una susceptibilidad individual. Los mecanismos implicados varían incluyendo cuadros de intolerancia, caracterizados por una sensibilidad exagerada y/o una alteración en el metabolismo del fármaco; idiosincrasia, relacionadas con polimorfismos genéticos individuales, y las reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad son aquellas en las que subyace un mecanismo inmunológico (sospechado o demostrable) y son objeto de estudio alérgico.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

En el caso de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos diferenciamos 2 grandes grupos: reacciones inmediatas y no inmediatas. Las reacciones inmediatas ocurren durante la primera hora de la exposición al fármaco, están mediadas por IgE y se manifiestan como episodios de urticaria, angioedema o anafilaxia. Las reacciones no inmediatas cursan con intervalos de tiempo muy variables, que oscilan entre las pocas horas y un periodo máximo de hasta 8 semanas, como el caso del DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Los mecanismos inmunológicos implicados son múltiples y variados, incluyendo anticuerpos IgG, IgM, diferentes perfiles de linfocitos y mediadores linfocitarios. La sintomatología incluye múltiples cuadros de gravedad variable: desde cuadros

benignos como los exantemas maculopapulares, hasta dermatopatías graves con riesgo vital, englobadas bajo el término SCAR (*Severe cutaneous adverse reactions to medications*), que incluye, además del DRESS, a entidades como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

EVALUACIÓN ALERGOLÓGICA

El estudio alérgico de una reacción a medicamentos incluye distintas herramientas, con indicaciones que varían según el cuadro clínico y al fármaco implicado. La herramienta más frecuentemente utilizada suelen ser las pruebas cutáneas, pero no son la única. Así, la determinación de mediadores como la triptasa y la interleucina-6 durante los cuadros agudos pueden ayudar a diferenciar mecanismos específicos como los implicados en las reacciones a fármacos quimioterápicos. Los cuadros de SCAR se identifican no solo por las manifestaciones cutáneas sino por la presencia de datos de afectación sistémica, por lo que es de utilidad revisar los informes de ingresos y exploraciones generales.

Dentro de las pruebas *in vitro* se encuentran las determinaciones de niveles de IgE específica, disponibles para una lista muy corta de medicamentos, entre ellos la penicilina y amoxicilina. En el caso de reacciones inmediatas graves a fármacos es posible solicitar un test de activación de basófilos (TAB), que permite la medición de proteínas intracelulares de basófilos que se expresan tras la degranulación de los mismos al exponer una muestra de sangre del paciente al fármaco. Para el estudio de las reacciones tardías a fármacos y disponible solo en algunos centros de referencia se pueden realizar test de transformación linfoblástica, que miden la reactivación de linfocitos específicos con la reexposición al fármaco.

En el caso de los pacientes polimedcados es conveniente recurrir al uso de algoritmos de causalidad empleados en farmacovigilancia. Estos consisten en aplicar una serie de preguntas a cada uno de los fármacos potencialmente responsables del cuadro clínico, para atribuir

TABLA I. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE UTILIDAD EN LA EVALUACIÓN DE SOSPECHA DE ALERGIA A FÁRMACOS, E INDICACIÓN SEGÚN EL TIPO DE REACCIÓN ADVERSA.

Exploraciones complementarias disponibles	Reacciones de hipersensibilidad a fármacos inmediatas	Reacciones de hipersensibilidad a fármacos no inmediatas
	Anamnesis	Anamnesis
Pruebas cutáneas	Prick test e intradermorreacción con lectura inmediata	Intradermorreacción con lectura tardía Pruebas epicutáneas Fotoparches
<i>In vitro</i>	Determinaciones de IgE específica Test de activación de basófilos	Test de transformación linfoblástica
Mediadores	Triptasa IL-6	
Otras herramientas		Biopsia cutánea Hemograma, coagulación, función hepática y renal, reactantes de fase aguda, LDH, PCR Serologías virus VHB, VHC, virus herpes, parvovirus, Mycoplasma, Clamidia
		Algoritmos de causalidad
Pruebas de exposición	Pruebas de exposición	Pruebas de exposición

distintos rangos de probabilidad de que uno u otro sea el desencadenante del cuadro.

Las pruebas de exposición son el patrón oro del diagnóstico de alergia a medicamentos.

Las pruebas más frecuentemente empleadas en diagnóstico de la alergia a fármacos suelen ser las pruebas cutáneas. En el caso de los fármacos se realizan mediante pruebas intraepidérmicas o prick test y, cuando estas son negativas, mediante pruebas en intradermorreacción a concentraciones crecientes previamente establecidas y específicas de cada fármaco. Se realizan en la superficie volar de los antebrazos puncionando una gota del fármaco sobre la piel del paciente con una lanceta (intraepidérmica) o inyectando aproximadamente 0,02-0,05 ml en la dermis del paciente de las distintas diluciones, en el caso de las pruebas intradérmicas. Las pruebas cutáneas siempre se acompañan de un control positivo (histamina a 10 mg/ml) y un control negativo (suero fisiológico). Las lecturas se realizan habitualmente a los 15-20 minutos, aunque en reacciones "no inmediatas" se realizan lecturas tardías, 24 o 48 horas después. Las pruebas intraepidérmicas se consideran positivas cuando se produce una pápula mayor de 3 mm de diámetro acompañada de eritema. En el caso

de la intradermorreacción se considera positiva cuando aumenta el diámetro de la pápula aumenta en más de 3 mm.

Un estudio de alergia a fármacos supone la realización de varias pruebas intradérmicas, incluyendo varios haptenos y/o distintas diluciones, en función del fármaco implicado y de la gravedad de la reacción referida. Por ejemplo, los haptenos utilizados para el estudio de alergia a amoxicilina son los determinantes mayores de la penicilina (PPL), los determinantes menores de la penicilina (MDM), amoxicilina, bencilpenicilina, pudiéndose añadir ácido clavulánico en caso de estar implicada en la reacción la amoxicilina asociada a este.

En el caso de las reacciones tardías en adultos y/o en el caso de las reacciones a fármacos tras exposición por vía tópica, se realizan pruebas epicutáneas o "patch-test", que consisten en la aplicación por vía tópica sobre la piel sana del paciente, de cantidades controladas del fármaco sospechoso, con oclusión de la zona durante un periodo de tiempo de 48 horas. Posteriormente se retira la oclusión y se evalúa la aparición de signos inflamatorios 48 y 96 horas después de la aplicación del fármaco.

ALERGIA A AMOXICILINA EN NIÑOS

La prevalencia de alergia a betalactámicos autodeclarada en población infantil varía entre el 1,7-5,2%. Sin embargo, el diagnóstico de alergia se descarta en más del 90% de los niños remitidos por este motivo a consultas especializadas.

Las manifestaciones clínicas son variables. Los cuadros más frecuentes consisten en síntomas cutáneos de aparición tardía (exantemas maculares y/o cuadros de urticaria de aparición retardada, sin datos de afectación sistémica).

También son posibles otros cuadros clínicos, como la enfermedad del suero, con fiebre y afectación articular, reacciones inmediatas como urticaria-anafilaxia. Aunque la incidencia de SCAR en infancia es muy baja, los betalactámicos suponen el grupo farmacológico asociado con mayor frecuencia a este tipo de cuadros en edad infantil.

Las peculiaridades clínicas y del estudio alergológico en los niños son múltiples e incluyen entre otros, las múltiples variantes en los síntomas cutáneos y la interferencia con cuadros infecciosos acompañados de síntomas cutáneos en infancia. En el caso de la sospe-

cha de alergia a amoxicilina, las exploraciones complementarias disponibles incluyen la realización de pruebas cutáneas intradérmicas y determinaciones de IgE específica, con baja rentabilidad diagnóstica en reacciones no inmediatas. Además, su valor predictivo es mínimo al tratarse de un grupo de población con una prevalencia muy baja de alergia a amoxicilina.

Por todos estos motivos, cada vez es mayor el número de algoritmos de diagnóstico de alergia a betalactámicos en niños que proponen la no realización de pruebas cutáneas en caso de reacciones cutáneas de carácter benigno. La readministración controlada de amoxicilina es la prueba indicada para confirmar o descartar el diagnóstico. Cada vez es mayor el número de publicaciones con datos que refuerzan la fiabilidad y la seguridad de la administración de amoxicilina sin realizar pruebas cutáneas. Las reacciones son poco frecuentes, con cifras inferiores al 10%, y de carácter leve.

La estructura responsable de la alergia a amoxicilina en la mayor parte de los pacientes que sí son alérgicos suele ser la cadena lateral de la amoxicilina, y no el anillo betalactámico. Estos pacientes (tras una prueba de exposición con penicilina) precisan evitar únicamente aquellos betalactámicos que comparten la cadena lateral de la amoxicilina (amoxicilina, ampicilina, amoxicilina clavulánico, cefadroxilo, cefaclor, cefadrina, cefproxilo, cefaticrina, cefaloglicina y loracarbef).

En la práctica diaria nos podremos encontrar niños con sospecha de alergia a amoxicilina/penicilina, con o sin estudio alérgico, que precisan antibioterapia por una infección aguda. En 2017 se publicó en *Anales de Pediatría* un documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Alergia e Inmunología Pediátrica, Asociación Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria con recomendaciones de tratamiento antibiótico para las infecciones más frecuentes. En resumen, podemos diferenciar dos tipos de antecedentes:

- Reacciones graves bien inmediatas o tardías: el artículo propone la evitación completa de betalactámicos.

Las reacciones cutáneas inmediatas graves pueden precisar de evitación completa en caso de que no se haya realizado estudio alérgico, o que este no haya sido finalizado. Sin embargo, en casos de alergia inmediata a betalactámicos con estudio completado, pueden estar acompañadas de restricciones parciales en función de los resultados del estudio alérgico. Además, las reacciones inmediatas a medicamentos son susceptibles de procedimientos de desensibilización, es decir, de la administración progresiva y controlada bajo supervisión alérgica del betalactámico, si este es insustituible, para el tratamiento puntual de una infección que no tenga otra alternativa.

Las reacciones cutáneas tardías graves se acompañan de recomendaciones de evitación completa de betalactámicos incluso después de valoración alérgica dado que este tipo de cuadros suponen una contraindicación absoluta para la realización de pruebas de exposición diagnóstica y/o de desensibilización con objetivo terapéutica.

- Reacciones cutáneas no inmediatas sin datos de gravedad: el artículo propone el uso de las cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, dado que son una alternativa segura para el tratamiento de la mayor parte de los cuadros.

Para aplicar las alternativas propuestas, los datos más relevantes a obtener en una anamnesis respecto a una reacción adversa atribuida a amoxicilina son los siguientes: edad en el momento de la reacción, indicación del fármaco, nombre de fármaco, intervalo temporal desde el inicio de la toma hasta el comienzo de síntomas (intervalo menor de 1 hora y primera dosis *vs* cualquier otro), datos de gravedad del cuadro clínico (afectación de mucosas, ampollas, articulaciones, necesidad de corticoides, descamación...), y fármacos tolerados tras la reacción.

Con los datos obtenidos se puede diferenciar una reacción grave (inmediata/tardía) de una reacción tardía sin datos de gravedad y proponer, con cierta frecuencia, una cefalosporina de 2ª-3ª generación para el tratamiento

de una infección aguda. El estudio alérgico *a posteriori*, con la readministración de la propia amoxicilina, permitirá la certeza diagnóstica.

Para finalizar: los falsos diagnósticos de alergia a medicamentos tienen implicaciones clínicas y económicas. En los niños el diagnóstico de alergia se descarta en la mayor parte de los casos. Los procedimientos de exposición controlada, a veces en ausencia de pruebas cutáneas, son seguros y eficaces para evaluar exantemas leves de aparición tardía inducidos por penicilinas/aminopenicilinas en muchos pacientes.

Lamentablemente, no existen aún algoritmos unificados para el diagnóstico de alergia a fármacos en niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies D, ed. Textbook of adverse drug reactions. 4ª ed. Oxford (England): Oxford University Press; 1991. p. 18-45.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 832-6.
3. García-Avilés C, Gómez-Torrijos E, Lobera Labairu T, Torres Jaen MJ. Diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por fármacos. En: Dávila González JJ, Olaguibel Rivera JM, Zubelida Ortuño JM. Tratado de Alergología. Tomo IV. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2015.
4. Blanca-Lopez N, Atanaskovic-Markovic M, Gomes ER, Kidon M, Kuyucu S, Mori F, et al. An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32(7): 1426-36. doi: 10.1111/pai.13529.
5. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016; 71(2): 149-61. doi: 10.1111/all.12774.
6. Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, Lasa EM, Joral A, Ruiz-Hornillos J, Muñoz C, et al. Penicillin Allergy in Children (APENIN) Task Force. Pediatric Allergy Committee, Spanish Society of Allergy

- and Clinical Immunology (SEIAC). Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: From clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121(2): 235-244.e3. doi: 10.1016/j.anai.2018.05.013.
7. Prosty C, Copaescu AM, Gabrielli S, Mule P, Ben-Shoshan M. Pediatric Drug Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022; 42(2): 433-52. doi: 10.1016/j.iac.2022.01.001.
8. Baquero-Artigao F, Michavila A, Suárez-Rodríguez Á, Hernández A, Martínez-Campos L, Calvo C; Grupo Colaborador de Infecciones de Manejo Ambulatorio. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátricas, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria sobre antibioterapia en alergia a penicilina o amoxicilina. *An Pediatr (Barc).* 2017; 86(2): 99.e1-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2016.06.003.