

Alergia a β -lactámicos en niños

M. Antonieta Guzmán M.⁽¹⁾ Rocío Tordecilla F.⁽¹⁾, M. de los Ángeles González G.⁽²⁾

⁽¹⁾Sección Inmunología, Alergias y VIH, Departamento de Medicina Interna, HCUCH

⁽²⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile

SUMMARY Allergy to Betalactams is a widely suspected pathology, which is not regularly studied in Chile, leading to a misusage of antibiotics of other families. In this article a case report in a pediatric patient will be described, and a discussion about the studies needed for this pathology, and treatment will be made in accordance to the experiences and tools available in Chile, and specifically in University of Chile Clinical Hospital. In our Hospital we study these cases following international guidelines for the diagnosis of allergy to Betalactams.

Fecha recepción: julio 2019 | Fecha aceptación: septiembre 2019

INTRODUCCIÓN

En el siguiente archivo se describe el caso de una alergia a betalactámicos pediátrica. Esta es una condición sobrediagnosticada en el mundo, debido a la baja implementación de pruebas diagnósticas. Con este documento se demostrará cómo la implementación de estas en el Hospital Clínico Universidad de Chile lleva al diagnóstico y con este se puede realizar una indicación adecuada a los resultados obtenidos. Además, se realizará una breve revisión bibliográfica respecto al tema.

CASO CLÍNICO

Paciente de 8 años consulta en marzo 2018 con la siguiente historia:

- A raíz de otitis febril, en enero de 2017 tomó amoxicilina e ibuprofeno indicados por 10 días. Al séptimo día de uso, presentó cuadro de prurito cutáneo y posterior erupción generalizada de inicio facial. El paciente había tomado previamente amoxicilina e ibuprofeno con buena tolerancia. Se indicó la suspensión de los fármacos y el uso de antihistamínicos orales, cediendo el cuadro en 24 horas. Paciente sin otros antecedentes.
- En agosto de 2017 presentó cuadro de amigdalitis aguda y volvió a recibir amoxicilina y con la tercera dosis presentó erupción facial pruriginosa que cedió con la suspensión del medicamento y con antihistamínicos orales. Entre ese episodio y la consulta había tomado ibuprofeno sin problemas.

Posteriormente, se efectuó protocolo betalactámicos en nuestro Centro de Alergias con los siguientes resultados:

- *Prick test* con determinantes mayor PPL, determinante menor bencilpeniloato, determinantes amoxiloil y clavulanato (Diater® España): negativos.
- *Prick test* con penicilina sódica, ampicilina, amoxicilina, cefotaxima y cefuroxima: negativos.
- *Intradermorreacciones* con determinante mayor PPL, determinantes amoxiloil y clavulanato y con presentaciones parenterales de los medicamentos (penicilina sódica, ampicilina, cefotaxima y cefuroxima): negativos.
- *Intradermorreacción* determinante menor bencilpeniloato: **positivo**.

Dado este resultado, se le prohíben los betalactámicos en el futuro.

DISCUSIÓN

Los antibióticos β -lactámicos son un grupo de fármacos compuestos por penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos y clavatanos. Están compuestos por un anillo β -lactámico unido a otra estructura que varía según subgrupo, ya sean otro anillo, cadenas laterales o ausencia de otra estructura. Las reacciones alérgicas pueden ser inmediatas, aceleradas (menos de 1 hora desde exposición y desde 1 hora a 72 horas, respectivamente) y retardadas que se presentan posterior a 72 horas del inicio de la exposición⁽¹⁾.

Las reacciones alérgicas se pueden dar por el propio antibiótico o su metabolito. Entre los metabolitos destacan el bencilpeniciloil o peniciloil o determinante mayor, y los determinantes menores entre los cuales están ácido peniciloico, penicilenato, penicilanil, penamaldato, penaldato, d-penicilamida y penicoil. Además, se dispone en la actualidad de los

determinantes antigénicos amoxiloil y clavulanato. Estos son usados para la realización de pruebas cutáneas⁽¹⁾. En cuanto a determinantes menores de las penicilinas, los actuales *kit* comerciales solo contienen bencilpeniloato (DIATER España).

En el Centro de Alergias de la Sección Inmunología, Alergias y VIH de nuestro Hospital Clínico, disponemos de estos reactivos para diagnóstico molecular *in vivo*, que utilizamos en pruebas cutáneas

Los β -lactámicos son uno de los principales antibióticos usados en la práctica médica. Según reportes en EE.UU, por cada 1.000 pacientes ambulatorios a 248 de ellos se les prescribe penicilina o algún tipo de cefalosporina. Aproximadamente un 8% de la población de EE.UU tiene un diagnóstico no confirmado a través de pruebas diagnósticas de alergia a penicilina y un 1% para alergia a cefalosporinas. De estos, en sólo 2,8% se confirmó el diagnóstico de alergias a penicilinas mediadas por IgE⁽²⁾. En un estudio realizado en 11 países latinoamericanos sobre anafilaxia inducida por medicamentos, los β -lactámicos serían el segundo grupo farmacológico en producir anafilaxia por drogas, diagnosticados por pruebas clínicas o de laboratorio⁽³⁾.

En niños los antibióticos β -lactámicos son una de las principales causas de consulta por alergia relacionada a medicamentos, siendo responsables de un 81% de estas⁽⁴⁾. La prevalencia de alergia a β -lactámicos en niños no es clara y se describen rangos entre 2 al 10% aproximadamente⁽⁴⁻⁶⁾. Por otra parte, dentro de los pacientes estudiados, sólo en 7,92% de los casos se confirma la alergia. Las reacciones inmediatas y no inmediatas constituirían 14,52% y 85,48% de los casos, respectivamente⁽⁶⁾. Otros estudios muestran que las reacciones retardadas mediadas por linfocitos T tendrían una prevalencia aún más baja en niños, comparado con adultos⁽⁷⁾.

En un estudio canadiense retrospectivo de 306 pa-

cientes pediátricos, se describe una prevalencia de alergia tipo I a β -lactámicos de 0,7%, de los cuales 0,3% tuvo un test intradérmico positivo, un 0,3% reaccionó sólo a la prueba de provocación oral y 1,3% reaccionó a una prueba de reprovocación oral, la que fue realizada por lo menos 6 semanas después de la reacción. Además, 1,9% de los pacientes consultaron por una reacción severa tardía^(8,9). Las reacciones alérgicas de tipo retardadas más comunes son *rash* maculopapular entre 20 a 80% y urticaria/edema entre 20 a 30%⁽¹⁰⁾.

En otro estudio, con prueba de provocación oral a 96 pacientes, con test cutáneos negativos y con historia de reacción no inmediata, 95 de ellos toleraron cefaclor en formulación pediátrica y uno solo tuvo una reacción con ésta, que no logró ser replicada con cefaclor común. Familiares se negaron al estudio de la sustancia causal, por lo que no se logró identificar⁽¹¹⁾.

Respecto al riesgo de un niño a tener alergia a antibióticos, se describe como significativamente mayor, hasta 15 veces más, en hijos de padres alérgicos a este tipo de medicamentos⁽⁴⁾. Se considera que la historia de atopía, el sexo y la edad no son factores de riesgo⁽¹²⁾.

En cuanto al β -lactámico que causa mayor número de alergias, está la amoxicilina y su versión con ácido clavulánico, responsables de 95% de las alergias confirmadas. Además, están las cefalosporinas causantes de sólo 5% de las alergias a β -lactámicos⁽⁶⁾. En estudios de reacciones no inmediatas, se ha reportado un 19% de pacientes con alergias a múltiples β -lactámicos⁽¹⁰⁾.

En un estudio de 550 niños con sospecha a alergia a β -lactámicos, 11 de ellos resultaron ser alérgicos a ácido clavulánico, constituyendo 44% de los alérgicos a la combinación amoxicilina con ácido clavulánico⁽¹⁰⁾.

También se ha estudiado el efecto del antecedente de alergia a penicilinas en la hospitalización de niños, sin que se les haya realizado un diagnóstico confirmado por pruebas alergológicas. Se ha identificado que ellos presentan una hospitalización más larga y uso de antibióticos de mayor costo, por lo que sería importante realizar un estudio acabado de casos sospechosos de alergia a β -lactámicos⁽¹³⁾.

En niños una de las dermatosis más comunes es la urticaria, presentándose en 15-20% de ellos. Las causas más comunes son infecciosas, medicamentosas, por agentes físicos y picaduras de insectos. Los mastocitos pueden ser activados por IgE, como en el caso de hipersensibilidad tipo I. En el caso de infecciones, la activación del mastocito sería a través de complejos inmunes que activarían el complemento y posteriormente activando los mastocitos. Las causas infecciosas más comunes son virus Epstein-Barr, enterovirus, virus respiratorio sincicial, *Escherichia coli* y rotavirus. En pacientes menores de 6 meses las causas más comunes de urticaria serían alergias alimentarias e infecciones. Para determinar su origen, son útiles exámenes de laboratorio según sospecha diagnóstica y contexto del paciente. Otra lesión que se puede confundir con exantemas virales es la erupción por drogas morbiliformes o también llamada exantematosa. Aparecen dentro de dos semanas a la exposición del medicamento⁽¹⁴⁾.

Pruebas diagnósticas

En general, las pruebas diagnósticas, especialmente las cutáneas, pueden considerarse seguras y fiables si son realizadas en lugares apropiados y con métodos adecuados. En un estudio retrospectivo, sólo 2,6% de los pacientes pediátricos presentaron una reacción leve a moderada con las pruebas cutáneas⁽⁸⁾.

Los estudios *in vitro* buscan IgE específicas en sangre; se prefieren en etapas agudas de la reacción, se

deben realizar lo antes posible, ya que se negativizan con el tiempo, y se pueden realizar mientras el paciente esté recibiendo medicamentos antihistamínicos⁽¹⁾.

Los test cutáneos que se utilizan para diagnóstico de reacción inmediata son el *prick test* y la intradermorreacción. El *prick test* tendría una especificidad de 65-73% y sensibilidad de 95,2%. Estos indicadores se obtuvieron mediante el uso de peniciloil, penicileno y penaldato, penicilina sódica y amoxicilina⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

La intradermorreacción tendría una sensibilidad de 66,7% y especificidad de 91,7% al realizar con peniciloil, penicilina sódica, penicileno y amoxicilina, además de agregar cefalosporina si se sospecha reacción a ésta. Este test también se puede utilizar en caso de reacciones retardadas, haciendo lectura retardada de las intradermorreacciones; sin embargo, su sensibilidad y especificidad es menor en este tipo de reacciones maculopapulares⁽¹⁸⁾. Se reportó 0,8% de falsos positivos para test de intradermorreacción en niños con β -lactámicos de distintas generaciones, estando estos en máxima concentración⁽¹⁰⁾. Otra prueba para reacciones de tipo retardadas son los *patch test* que tendrían una sensibilidad menor que pruebas intradérmicas⁽⁶⁾. En otro estudio se obtuvieron 5,8% de falsos positivos, también con máximas concentraciones⁽¹⁰⁾.

En caso de pruebas cutáneas negativas, se realizan pruebas de provocación y de reprovocación oral. El promedio de tiempo de reacción es 3,8 días desde el inicio de la prueba. En un estudio en pacientes adultos se realizó seguimiento, donde 7% presentó una reacción de tipo no inmediata a la reexposición a β -lactámico. Por ello, se ha planteado la necesidad de realizar una prueba de reprovocación, que se realizaría al menos 15 días después de la primera. Éstas deben realizarse en lugares aptos e idealmente en niños sin clínica de anafilaxia o precedidos

de estudio *in vitro* negativo para una prueba segura^(1,19). Se han encontrado diferencias significativas en las manifestaciones clínicas durante la prueba de provocación, en comparación con la reportada en el primer episodio de alergia, ya que se ha visto más comúnmente exantema y menos urticaria⁽⁶⁾. La mayoría de los niños con reacciones no inmediatas o retardadas se diagnostican por pruebas de provocación oral, correspondiendo en un estudio al 96,2% de los casos⁽⁷⁾. Generalmente el tiempo de reacción es menor (39,5%) o igual (41,9%) al de la reacción índice y sólo 16,3% de las reacciones serían tardías. También se logró diagnóstico de 11,5% pacientes con reacciones no inmediatas a través de la lectura hipertardía en pruebas cutáneas: clásicamente se realizan lecturas a las 48-72 horas, por lo que se agregaron lecturas hasta 14 días después y realización de protocolos prolongados de prueba de provocación oral, llegando a 11 días⁽¹⁰⁾. En otro estudio con 53 pacientes que presentaron reacción en la prueba de provocación oral, 11 de ellos desarrollaron anafilaxia⁽¹⁶⁾. La prueba de provocación oral representa el *gold standard* para el diagnóstico de alergia con sensibilidad de 93%⁽¹⁹⁾.

MANEJO

El manejo en alergias en general corresponde a la evitación del agente identificado. Hay estudios que recomiendan la desensibilización solo en pacientes en los que no hay otros fármacos disponibles y está contraindicada en pacientes que hayan presentado reacciones severas tipo IV, como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson o reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos⁽⁹⁾. Si en pruebas diagnósticas el paciente resulta ser reactivo al determinante mayor, entonces debería evitar la exposición a toda la familia de β -lactámicos, aunque se describe la posibilidad de estudio de alergia a monobactámicos que podrían ser utilizados con seguridad. En el caso de sensibilización a determinantes menores, se deberá

relacionar con el fármaco previamente utilizado para prohibir su uso. Si se muestra sensibilización a todo un grupo, como cefalosporinas, todo el grupo deberá ser evitado. También se puede obtener el resultado de monosensibilización a un fármaco, por lo que se debería evitar a todos los que compartan sus cadenas laterales o realizar un estudio para evaluar la seguridad de utilizar los otros⁽¹⁾.

COMENTARIO FINAL

En muchas oportunidades se presentan exantemas durante el tratamiento de una infección viral en la cual se indican antibióticos que no están indicados y queda la duda razonable de si el exantema fue secundario a fármacos o a la enfermedad de base y si los pacientes quedan erróneamente catalogados como alérgicos a medicamentos.

Para resolver esta duda, debe practicarse un estudio alergológico posterior, como fue el caso de nuestro paciente.

Los resultados de este estudio ponen a este paciente al otro lado del espectro, vale decir, un paciente verdaderamente alérgico a β -lactámicos, como lo demostró su sensibilización al determinante menor de las penicilinas, además de su historia clínica compatible. Es importante recordar que la alergia causada por determinantes menores de las penicilinas suele asociarse a reacciones anafilácticas y que actualmente contamos con las herramientas para efectuar este diagnóstico que, en el fondo, refleja la posibilidad de efectuar un diagnóstico molecular en pruebas cutáneas.

El mensaje más importante que queremos enviar al publicar este caso clínico es que no debemos arriesgar a los pacientes insistiendo en tratamientos con los que un paciente ha tenido reacciones sin un estudio alergológico apropiado en un recinto hospitalario con personal bien entrenado y con un nivel de seguridad elevado.

REFERENCIAS

1. Guzmán MA, Salinas LJ, Toche P, Afani SA. Alergia a beta-lactámicos. *Rev Chil Infectol* 2004;21:285-98.
2. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: Epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:476.
3. Jares EJ, Zancacchi VA. Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:780-8.
4. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish allergology services: *alergológica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl 2:45-50.
5. Ferré-Ybarza L, Salinas Argente R, Gómez Galán C, Duocastella Selvas P, Nevot Falcó S. Analysis of profitability in the diagnosis of allergy to beta-lactam antibiotics. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43:369-75.
6. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C *et al*. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:80-7.
7. Blanca M1, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, Demoly P *et al*. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64:183-93.
8. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:59.
9. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
10. Lezmi G, Alrowaishdi F, Bados-Albiero A, Scheinmann P, de Blic J, Ponvert C. Non-immediate-reading skin tests and prolonged challenges in non-immediate hypersensitivity to beta-lactams in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:84-9.
11. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Cephalosporins in Children. *Pediatrics* 2008;122:521-7.
12. Fazlollahi MR, Bidad K, Shokouhi R, Dashti R, Nabavi M, Movahedi M *et al*. Frequency and risk factors of penicillin and amoxicillin allergy in suspected patients with drug allergy. *Arch Iran Med* 2017;20:34-7.
13. Sousa-Pinto B, Araújo L, Freitas A, Delgado L. Hospitalizations in children with a penicillin allergy label: an assessment of healthcare impact. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:234-8.
14. Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatologic Therapy* 2005;18:160-75.
15. Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test-result negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1111-5.

16. Rosário N, Sevciovic Grumach A. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatría* 2006;82:181-8.
17. Macy E, Richter PK, Falkoff R, Zeiger R. Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:586-91.
18. Caubet JC, Kaiser L, Lemar[^]tre B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: A prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
19. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S *et al.* Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clinical & Experimental Allergy* 2015;45:300–27.



CORRESPONDENCIA

María de los Ángeles González Guerra
Estudiante de Medicina Universidad de Chile
Fono: 569 9345 5778
E-mail: maría.gonzalez.g@ug.uchile.cl