

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Y SALUD INTERNACIONAL**

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER



Alergia a antibióticos en niños: valoración de las pruebas diagnósticas

Autor: Miguel García Boyano

Tutores académicos:

Carlos Lumbreras Bermejo

Teresa Boyano Martínez

Curso académico 2018/2019

Convocatoria de junio

RESUMEN

- **Introducción:** La sospecha de alergia a antibióticos en niños es un motivo de consulta frecuente. El rendimiento de las pruebas cutáneas y la duración de las pruebas de exposición controlada (PEC) son motivo de controversia.

- **Objetivo:** Valorar la eficacia de las pruebas diagnósticas empleadas en el estudio de la alergia a antibióticos y estimar la duración óptima de la PEC.

- **Población y métodos:** Se estudiaron 65 niños con sospecha de reacción alérgica a antibióticos. Se realizaron pruebas cutáneas en todos los pacientes y, en caso de negatividad, PEC durante un tiempo similar al transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la reacción.

- **Resultados:** La frecuencia de alergia a antibióticos en la población estudiada fue del 7,7% (5/65). Un solo paciente presentó pruebas cutáneas positivas para el antibiótico estudiado. El resto de pacientes alérgicos fueron diagnosticados mediante la PEC, siendo esta positiva en un solo caso después de las 6 primeras horas.

- **Conclusiones:** La realización de la PEC sin pruebas cutáneas previas parece una medida segura y eficiente en los casos de sospecha de alergia no inmediata no grave. Acortar la duración de la PEC debería ser contemplada como una alternativa para reducir las resistencias microbianas generadas.

- **Palabras clave:** Hipersensibilidad a las drogas, penicilinas, pruebas cutáneas, prueba de exposición controlada, reacciones no inmediatas, niños, farmacorresistencia microbiana.

ABSTRACT:

- **Background:** The suspicion of hypersensitivity to antibiotics in children is a common cause of medical consultation. Skin test performance and drug provocation test (DPT) duration are controversial issues.

- **Objective:** To evaluate the effectiveness of diagnostic tests for antibiotic allergy and to estimate the optimal length of DPT.

- **Patients and methods:** Sixty-five children with a clinical history of suspected allergic reactions to antibiotics were studied. Skin tests were performed on all patients and, if negative, subsequent DPT consisting of the same number of doses based on the initial reaction was carried out.

- **Results:** The rate of allergy to antibiotics in this study was 7.7% (5/65). Only one patient showed positive skin tests. The other allergic patients were diagnosed by DPT, which reproduced the reaction within the first 6 hours in all but one of them.

- **Conclusions:** Performing DPT without previous skin tests seems to be a safe and efficient strategy for the diagnosis of suspected non immediate and not severe allergic reactions to antibiotics. DPT length shortening should be considered as an opportunity to decrease antimicrobial resistance.

- **Key words:** Drug hypersensitivity, penicillins, skin test, drug provocation test, nonimmediate reactions, children, microbial drug resistance.



| ÍNDICE | Páginas |
|--|----------------|
| 1. Introducción | 5-6 |
| 2. Objetivos | 6 |
| 3. Población y métodos | |
| 3.1. Población de estudio | 6 |
| 3.2. Métodos | 7-9 |
| 3.2.1. Pruebas cutáneas | |
| 3.2.2. IgE sérica específica frente a betalactámicos | |
| 3.2.3. Prueba de exposición controlada con el fármaco sospechoso | |
| 4. Resultados | |
| 4.1. Datos demográficos | 10 |
| 4.1.1. Antecedentes personales y familiares | |
| 4.1.2. Procedencia de los pacientes | |
| 4.2. Datos relativos a las reacciones que motivaron la consulta | 10-13 |
| 4.2.1. Tolerancia previa | |
| 4.2.2. Número de reacciones | |
| 4.2.3. Vía de administración | |
| 4.2.4. Motivos de la administración del fármaco | |
| 4.2.5. Tipo de reacción | |
| 4.2.6. Cuadro clínico | |
| 4.2.7. Tratamiento y duración de las reacciones | |
| 4.3. Pruebas diagnósticas | 13-17 |
| 4.3.1. Pruebas cutáneas | |
| 4.3.2. Determinación de IgE sérica específica | |
| 4.3.3. Pruebas de exposición controlada | |
| 5. Discusión | 18-21 |
| 6. Conclusiones | 21 |
| 7. Bibliografía | 22-23 |

INTRODUCCIÓN

La hipersensibilidad a fármacos supuso en el año 2015 en torno a un 9,1% de las consultas nuevas de los servicios de alergología infantil en España, siendo responsable la alergia a antibióticos del 89% de las mismas¹. La amoxicilina, en combinación o no con el ácido clavulánico, representa entre el 80-92% de las reacciones sospechosas de alergia a antibióticos en niños¹⁻³.

Las reacciones alérgicas a fármacos se clasifican en inmediatas y no inmediatas. Las primeras, IgE mediadas, ocurren habitualmente en la primera hora desde la exposición y suelen manifestarse en forma de urticaria, angioedema u otros síntomas propios de la anafilaxia; las segundas, mediadas por linfocitos T, lo hacen más tarde y su espectro clínico varía desde reacciones cutáneas leves como el exantema maculopapular a otras graves como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica⁴. Las manifestaciones clínicas que más habitualmente justifican la derivación de pacientes pediátricos para estudio de alergia a betalactámicos son el exantema maculopapular (46-65%) y, en segundo lugar, la urticaria (29-53%)^{3,5-6}, síntomas que acompañan con frecuencia a muchas infecciones víricas^{3,7-8}. La realidad es que el diagnóstico de alergia a betalactámicos se confirma en un pequeño porcentaje de los pacientes referidos para estudio⁹.

La prueba de exposición controlada (PEC) es el método de referencia para el diagnóstico de alergia a antibióticos. En el estudio de las reacciones alérgicas IgE mediadas la positividad de las pruebas intraepidérmicas (prick test) e intradérmicas de lectura inmediata o de la IgE sérica específica apoyan el diagnóstico; en las no IgE mediadas, en cambio, lo hacen las pruebas epicutáneas o las intradérmicas de lectura tardía⁴. El escaso rendimiento de las pruebas cutáneas ha llevado a algunos grupos de trabajo a obviar su realización en el estudio diagnóstico de reacciones no inmediatas de bajo riesgo¹⁰.

Existe gran variabilidad entre los protocolos de PEC en lo referente a su duración. Algunos grupos plantean la administración de una dosis única del fármaco sospechoso^{7,9-10}, mientras que otros indican una pauta de hasta 5-7 días^{2,11-14}. Una mayor duración de la PEC podría aumentar la sensibilidad diagnóstica para las reacciones alérgicas no inmediatas a antibióticos. Sin embargo, el empleo de pautas de mayor duración, además de un mayor consumo de recursos, puede ser un factor que contribuya a un aumento de las resistencias bacterianas⁴. Siguiendo la estela de los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA)¹⁵, parece claro que

disminuir la duración de la PEC al mínimo necesario constituye una medida más en la lucha contra el grave y creciente problema que representan las resistencias bacterianas. Establecer la duración óptima de la PEC a antibióticos es por tanto uno de los campos de estudio prioritarios de la alergia a medicamentos en niños¹⁶.

OBJETIVOS

El objetivo primario del presente estudio fue estimar la duración óptima de la PEC en pacientes pediátricos remitidos a una consulta especializada de alergología por sospecha de hipersensibilidad a antibióticos.

Los objetivos secundarios fueron los siguientes:

- 1) Conocer la incidencia real de alergia a antibióticos en dicha población de pacientes pediátricos.
- 2) Valorar la eficacia del panel de pruebas diagnósticas empleadas en el estudio de estos pacientes.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

1. Población de estudio

Se realizó un estudio descriptivo concurrente de pacientes menores de 16 años que acudieron a una consulta de alergología infantil por sospecha de alergia a antibióticos entre los meses de septiembre de 2018 a febrero de 2019.

A todos ellos se les aplicó un cuestionario estructurado administrado por un alergólogo que incluía datos acerca del fármaco implicado (tipo y posología), motivo de administración, tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la reacción, características clínicas de la misma, fecha en la que se produjo y tratamiento requerido para su resolución. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con sospecha fundada de reacciones alérgicas a antibióticos. En caso de haber presentado más de una reacción sospechosa de alérgica a antibióticos, si habían sido con el mismo fármaco, se incluyó la más intensa.

Las reacciones se clasificaron en inmediatas si se produjeron durante la primera hora tras la administración del fármaco y no inmediatas o retardadas si fue después de la primera hora.

No se incluyeron pacientes con reacciones cutáneas graves no inmediatas porque de su evaluación se encarga, durante el ingreso, un equipo multidisciplinar.

2. Métodos

Las pruebas diagnósticas incluyeron pruebas cutáneas, determinación de IgE sérica específica y, si no había contraindicación, PEC.

2.1. Pruebas cutáneas

Se utilizan dos tipos de test cutáneos, el prick o punción intraepidérmica y la intradermorreacción. Ambos se realizan en la cara anterior del antebrazo.

En el prick test se coloca una gota de una solución del fármaco sobre la piel de la superficie volar del antebrazo y con una lanceta se hace una punción sobre la misma que no sobrepase la epidermis. Se considera positiva si a los 15 min se produce una pápula cuyo diámetro medio sea igual o superior a 3 mm. Para su correcta interpretación es necesario aplicar un control negativo (suero fisiológico) y otro positivo (clorhidrato de histamina 0,1%) que informan del estado de reactividad cutánea. Estos controles permiten detectar falsos negativos y falsos positivos. Los primeros ocurren cuando el paciente está con algún tipo de tratamiento que inhibe las pruebas cutáneas, por ejemplo, los antihistamínicos. Los falsos positivos pueden verse en pacientes con dermatografismo.

Un prick test positivo se produce por la liberación de sustancias vasoactivas (histamina, leucotrienos, etc.) de los mastocitos cutáneos. La activación de estas células tiene lugar cuando una sustancia antigénica (un fármaco, por ejemplo) se une al fragmento Fab de dos o más moléculas de IgE específica unida a la superficie celular por su fragmento Fc. Esta técnica permite detectar hipersensibilidad inmediata o mediada por IgE a distintos alérgenos.

La prueba intradérmica consiste en la inyección de una cantidad entre 0,03 y 0,05 mL de una solución del medicamento en la dermis. La lectura puede hacerse de forma inmediata (a los 15 min) y/o retardada (a las 48 h). Se considera positiva cuando se produce un aumento de diámetro medio y eritema circundante de la pápula inicial de 3 mm o más.

El significado de una intradermorreacción positiva a los 15 min es el mismo que el del prick test, es decir, detecta sensibilización mediada por IgE. Tiene la ventaja de una mayor sensibilidad que el prick test pero es más dolorosa y entraña un riesgo mayor de reacciones sistémicas, especialmente en pacientes altamente sensibilizados.

La prueba intradérmica de lectura retardada sirve para detectar hipersensibilidad celular (también llamada tardía o retardada). Esta depende de leucocitos mononucleares,

en especial linfocitos T CD4+. La reacción inflamatoria aparece a las 48-72 horas tras la inyección del antígeno.

En los niños con sospecha de alergia a fármacos se realiza primero un prick test con el fármaco sospechoso. Cuando es negativo y dependiendo de la intensidad del cuadro clínico puede hacerse después la prueba intradérmica con lectura a los 15 min si la reacción ha sido inmediata o a las 48 h si ha sido retardada.

Para la realización de las pruebas cutáneas se utiliza el fármaco diluido a concentraciones variables dependiendo del medicamento y de la técnica utilizada. Las diluciones se preparan a partir del preparado comercial disponible para uso parenteral. En el caso de medicamentos no disponibles para vía intramuscular o intravenosa se realiza únicamente prick test a la concentración recomendada para la administración oral si se trata de una solución o jarabe; si se trata de otras formas como cápsulas o comprimidos o bien se diluye el polvo, o bien se tritura el comprimido y se mezcla con suero fisiológico para formar una pasta que permita la realización del prick test. En estos casos no se realiza prueba intradérmica por la presencia de excipientes que pueden ser irritantes y producir falsos positivos.

Para el diagnóstico de alergia a antibióticos betalactámicos hay disponibles en el mercado dos metabolitos de penicilina, PPL[®] y MDM[®] (*Laboratorios Diater*, España), que pueden ser utilizados para pruebas cutáneas tanto en prick como intradérmicas. El primero es bencilpeniciloil polilisina, polímero compuesto de series de lisina unidas a bencilpeniciloil, que es considerado el determinante mayor de penicilina. MDM es bencilpeniloato sódico, otro metabolito que se comporta como determinante menor. Ambos productos han mostrado utilidad en el diagnóstico de alergia a betalactámicos.

2.2. IgE sérica específica frente a betalactámicos

La determinación de IgE específica en suero frente a sustancias alergénicas es de uso común en el diagnóstico de alergia a alimentos e inhalantes. Se realiza mediante técnica ELISA y utiliza anti-IgE humana marcada para la detección de la IgE. El método más empleado es el ImmunoCAP[®] comercializado por *ThermoFisher Scientific*. En la actualidad está disponible para un pequeño grupo de antibióticos o sus metabolitos: peniciloil G, peniciloil V, amoxicilina, ampicilina y cefaclor. Está indicada en pacientes con antecedentes de reacciones inmediatas a antibióticos betalactámicos.

2.3. Prueba de exposición controlada con el fármaco sospechoso

La PEC al fármaco o prueba de provocación es la prueba definitiva (*gold standard*) para el diagnóstico de alergia a medicamentos. Está indicada en reacciones cutáneas retardadas no graves y en las inmediatas en las que no se ha demostrado sensibilización IgE en pruebas cutáneas o en suero. Por el riesgo que entrañan, existe contraindicación absoluta en reacciones graves, inmediatas o retardadas, como la anafilaxia, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, etc.

La prueba consiste en la administración controlada del fármaco motivo de estudio. La primera dosis se administra fragmentada en el hospital de día del servicio de alergología infantil bajo supervisión médica. La pauta suele ser 1/4 y 3/4 de la dosis terapéutica separadas por 60 min. En casos de mayor sospecha se añade una dosis inicial extra de 1/8 de la dosis terapéutica separada 60 min de la siguiente. El paciente se mantiene en observación hasta 2 horas después de administrada la última dosis. Si aparecen síntomas sugestivos de reacción alérgica se suspende la prueba y, en caso necesario, se trata al paciente con la medicación necesaria.

Una vez comprobada la tolerancia de la primera dosis en el hospital de día se indica al paciente seguir tomando el medicamento en el domicilio a dosis terapéutica durante un tiempo similar al transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la reacción. En caso de ser bien tolerado se comunica el resultado por teléfono. Si, por el contrario, se produce una reacción alérgica se indica al paciente que acuda al hospital de día para su valoración y tratamiento. Cuando por urgencia, horario u otras razones esto no es posible se aconseja que sea asistido en su centro de atención primaria o en el servicio de urgencias hospitalario y que sea comunicado después al personal del hospital de día.

En caso de confirmar alergia a amoxicilina o ampicilina, dada la frecuencia de alergia exclusiva a aminopenicilinas, se invita al paciente a continuar el estudio para comprobar tolerancia a otros betalactámicos de uso frecuente (bencilpenicilinas o cefalosporinas). De esta forma se intentan evitar sobrediagnósticos que limiten el uso de antibióticos ampliamente utilizados por su perfil de eficacia y seguridad.

RESULTADOS

Durante el periodo de inclusión (de septiembre de 2018 a febrero de 2019), 84 niños consultaron por sospecha de reacción alérgica a antibióticos. Diecinueve de ellos no fueron incluidos por diversas razones: 2 rechazaron el estudio, 14 lo aceptaron pero

no acudieron a la cita de comienzo del mismo, 2 no lo completaron y 1 se pospuso por enfermedad cutánea concomitante (capilaritis). El grupo de estudio quedó constituido por 65 niños.

1. Datos demográficos

La mediana de edad en el momento de la consulta fue de 4 años (RIQ 2,3-8,5 años; rango 2 meses-14,4 años). La relación varón/mujer fue de 1,03 (33 varones/32 mujeres).

1.1. Antecedentes personales y familiares

Catorce niños (23%) tenían antecedentes personales de asma y/o enfermedades atópicas: asma, 11; alergia alimentaria, 4; polinosis, 3; dermatitis atópica, 10; e hipersensibilidad a inhalantes ambientales comunes, 3. Entre los antecedentes en familiares de primer grado destaca la presencia de polinosis en el 19% de las madres y en el 17% de los padres; la alergia a medicamentos fue poco frecuente, con un 7,7% (n=5) y un 1,5% (n=1), respectivamente.

1.2. Procedencia de los pacientes

Cincuenta y seis niños (86%) fueron derivados a la consulta de alergología infantil desde atención primaria; 4 (6%) procedían del servicio de urgencias del propio centro y 5 (8%), de otra especialidad. El tiempo transcurrido desde la reacción (la primera si hubo 2 o más) hasta la consulta fue de 2,5 meses (mediana; RIQ 1,8-13,9 meses).

2. Datos relativos a las reacciones que motivaron la consulta

Los antibióticos sospechosos de haber causado las reacciones alérgicas fueron los siguientes:

| Antibiótico | N | % |
|------------------------------|----|------|
| Amoxicilina | 44 | 65,7 |
| Amoxicilina-clavulánico | 14 | 20,9 |
| Penicilina V | 3 | 4,5 |
| Penicilina (no especificada) | 2 | 3,0 |
| Ampicilina | 1 | 1,5 |
| Azitromicina | 2 | 3,0 |
| Trimetoprima /sulfametoxazol | 1 | 1,5 |

TABLA 1. Antibióticos que fueron motivo de estudio.

En resumen, hubo 67 antibióticos sospechosos de haber causado las reacciones en el grupo de 65 niños. Dos niños habían presentado reacciones con dos antibióticos diferentes: penicilina y ampicilina en un caso y amoxicilina y amoxicilina-clavulánico en el otro. Además, en 3 casos había un segundo fármaco sospechoso (metamizol, 2; e ibuprofeno, 1), pues este se había administrado de forma simultánea al antibiótico.

2.1. Tolerancia previa

En 34 casos (68%) el paciente había tolerado el antibiótico con anterioridad y en 16 (32%) era la primera vez que se administraba. En 16 reacciones se desconocía el dato.

2.2. Número de reacciones

Cincuenta y siete pacientes (87,7%) habían presentado una única reacción con el antibiótico. En 7 niños (10,8%) se registraron 2 reacciones: 5 de ellos con el mismo (amoxicilina, 4; amoxicilina-clavulánico, 1) y 2 con diferentes antibióticos (penicilina y ampicilina en un caso; amoxicilina y amoxicilina-clavulánico, el otro). Por último, 1 niño (1,5%) había manifestado 3 reacciones con amoxicilina.

2.3. Vía de administración

La vía oral fue empleada en 63 ocasiones (95,5%). En 2 casos (3%) se utilizó la vía intravenosa y en 1 (1,5%) la intracutánea (se referían pruebas positivas en el país de origen del paciente realizadas como paso previo a tomar la decisión de administrar un antibiótico nunca antes consumido).

2.4. Motivo de la administración del antibiótico

Los antibióticos se administraron para el tratamiento de las siguientes entidades infecciosas: otitis media aguda (n=22), faringoamigdalitis (n=19), neumonía (n=3), otras infecciones respiratorias (n=14), infecciones bucodentales (n=2), fiebre sin foco (n=2), profilaxis quirúrgica (n=2), sospecha de sepsis neonatal (n=1) e infección del tracto urinario (n=1). La fiebre estuvo presente en 57 de los 59 casos (96,6%) que conocían el dato.

2.5. Tipo de reacción

Veintidós pacientes presentaron la reacción sospechosa el primer día de tratamiento (tras 1 dosis, 14 reacciones; 2 dosis, 6; 3 dosis, 1; y 1 paciente no lo recordaba). El segundo día tuvieron lugar 10 reacciones; el tercer día, 12; y entre el

cuarto y el noveno, 18. Por último, 4 pacientes manifestaron los síntomas una vez finalizado el tratamiento (3 de ellos un día más tarde y el otro, dos). Atendiendo a la clasificación de las reacciones alérgicas según el tiempo transcurrido desde la administración del fármaco, 6 de las 14 (9% del total) que comenzaron tras la primera dosis lo hicieron en la primera hora y fueron clasificadas como inmediatas y el resto, como retardadas o no inmediatas (91%).

2.6. Cuadro clínico

Los síntomas referidos se resumen en la siguiente tabla:

| Tipo de síntomas | Aislados | | Asociados | | | |
|------------------------|----------|------|-----------|------|----|------|
| | N | % | N | % | | |
| Cutáneos | 64 | 97,0 | 51 | 79,7 | 13 | 20,3 |
| Exantema maculopapular | 29 | | 24 | | 5 | |
| Urticaria | 24 | | 16 | | 8 | |
| Angioedema | 14 | | 1 | | 13 | |
| Exantema morbiliforme | 8 | | 8 | | 0 | |
| Otros | 2 | | 2 | | 0 | |
| Respiratorios | 4 | 6% | 1 | 25,0 | 3 | 75,0 |
| Digestivos | 2 | 3% | 0 | 0 | 2 | 100 |
| Generales | 2 | 3% | 0 | 0 | 2 | 100 |

TABLA 2. Síntomas referidos en las reacciones sospechosas de alergia.

En conjunto, 52 reacciones cursaron con síntomas aislados y 14 con síntomas asociados. De las 14 últimas, 8 combinaban urticaria y angioedema (2 de ellas con síntomas respiratorios); 5, exantema maculopapular y angioedema (2 de ellas con síntomas digestivos); y 1, síntomas respiratorios y generales sin clínica cutánea.

Los exantemas cutáneos (maculopapular, morbiliforme y urticaria) fueron generalizados en 57 de las 61 reacciones (93%). El angioedema se localizó en cara en 13 de los 14 casos (93%) y afectó principalmente a párpados (n=9) y labios (n=5); en 5 reacciones se localizó en manos y/o pies. Los síntomas respiratorios fueron dificultad respiratoria (n=4) y afonía (n=1). Los síntomas generales consistieron en afectación del estado general y temblor y los digestivos, en dolor abdominal e hipersalivación.

La información del cuadro clínico se obtuvo en 23 de los 66 casos (34,8%) de informes médicos; en 5 de las restantes 43 reacciones los padres aportaron una fotografía que ayudó a definirlo.

2.7. Tratamiento y duración de las reacciones

Treinta y cinco reacciones (53,8%) requirieron tratamiento farmacológico y 30 (46,2%) remitieron espontáneamente. En un caso se desconocía este dato. El tratamiento administrado se expresa en la siguiente tabla:

| | Sí | | No | |
|-----------------------------|----|------|----|------|
| | N | % | N | % |
| Antihistamínico | 34 | 97,1 | 1 | 2,9 |
| Difenhidramina | 31 | | | |
| Hidroxicina | 2 | | | |
| Desloratadina | 1 | | | |
| Corticoide oral/parenteral* | 20 | 57,1 | 15 | 42,9 |
| Esteaglato de prednisolona | 12 | | | |
| 6-Metilprednisolona | 6 | | | |
| Deflazacort | 3 | | | |
| Prednisona | 1 | | | |
| No sabe | 1 | | | |
| Adrenalina intramuscular | 1 | 2,9 | 34 | 97,1 |
| Salbutamol nebulizado | 1 | 2,9 | 34 | 97,1 |

*3 pacientes recibieron 2 tipos de corticoide.

TABLA 3. Tratamiento empleado en las reacciones sospechosas de alergia.

En resumen, 16 reacciones fueron tratadas con un único fármaco (antihistamínico 15, corticoide 1); 18 con dos (antihistamínico y corticoide); y 1 con cuatro (adrenalina intramuscular, salbutamol nebulizado, antihistamínico y corticoide). De los 35 niños que recibieron tratamiento farmacológico, 20 (62,5%) habían acudido a servicios de urgencias hospitalarios (uno de ellos precisó ingreso durante 3 días) y 11 (34,4%) al centro de atención primaria. Uno (3,1%) fue tratado por iniciativa materna y en 3 casos los padres no lo recordaban.

La duración de la reacción fue inferior a 24 horas en 18 casos (28,6%); entre 24 y 48 horas en 23 (36,5%); entre 2 y 7 días en 16 (25,4%); y mayor a una semana en 6 (9,5%). En 3 casos se desconocía el dato.

3. Pruebas diagnósticas

3.1. Pruebas cutáneas

El resultado de las pruebas cutáneas con antibióticos betalactámicos en el grupo estudiado se resume en la tabla siguiente:

| | AMX | AMX-CLV | PPL | MDM | PCN G | PCN V | AMP |
|--------------|-----|---------|-----|-----|-------|-------|-----|
| Prick test | N | N | N | N | N | N | N |
| Negativo | 57 | 14 | 22 | 22 | 22 | 1 | 1 |
| Positivo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ID inmediata | | | | | | | |
| Negativo | 33 | 9 | 21 | 21 | 22 | | 1 |
| Positivo | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| ID tardía | | | | | | | |
| Negativo | 12 | 4 | 12 | 12 | 12 | | 1 |
| Positivo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |

AMX: amoxicilina. CLAV: ácido clavulánico. PCN: penicilina. AMP: ampicilina.

ID: intradermorreacción.

TABLA 4. Pruebas cutáneas realizadas en el grupo de estudio.

Las pruebas cutáneas en prick con azitromicina (2 casos) y trimetoprima/sulfametoxazol (1 caso) fueron negativas.

3.2. Determinación de IgE sérica específica

Se realizó IgE específica frente a peniciloil G, peniciloil V y amoxicilina en 4 casos. Un paciente presentó anticuerpos positivos frente a amoxicilina a título bajo (0,80 kU/L, normal <0,35) con negatividad a los determinantes mayores de penicilina G y V. Este caso fue el único de la serie con pruebas cutáneas positivas (intradermorreacción en lectura inmediata con amoxicilina y amoxicilina-clavulánico) y fue diagnosticado de alergia IgE mediada a betalactámicos sin PEC. En los otros 3 niños el resultado fue negativo.

3.3. Pruebas de exposición controlada

Se realizaron PEC en 64 niños con 65 antibióticos. Las PEC de los niños que habían presentado reacciones con una dosis única del antibiótico (14 casos) no continuaron con la administración del fármaco en domicilio. En 51 PEC el paciente continuó tomando el medicamento durante el mismo periodo de tiempo que había transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta los primeros síntomas de la reacción. La duración del tratamiento en domicilio fue de 3 días (mediana; RIQ 2-6 días; mínimo 1 dosis, máximo 8 días). La distribución del número de pacientes y dosis/días de tratamiento en domicilio de la PEC fue la siguiente:

Nº pacientes

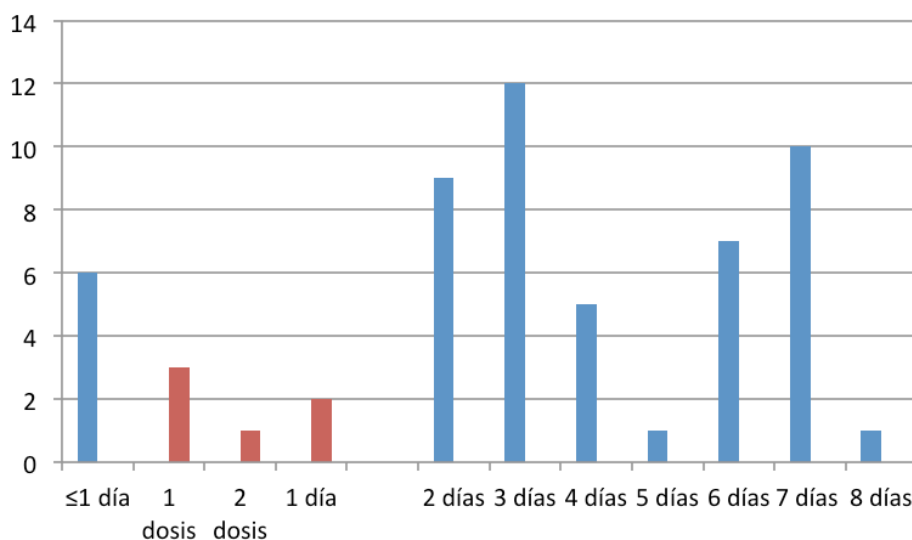


FIGURA 1. Días de duración de la PEC en el grupo de estudio.

La distribución de los antibióticos utilizados y los resultados es la siguiente:

| | Total | Negativa | | Positiva | |
|------------------------------|-------|----------|------|----------|------|
| | N | N | % | N | % |
| Amoxicilina | 43 | 41 | 95,3 | 2 | 4,7 |
| Amoxicilina-clavulánico | 13 | 11 | 84,6 | 2 | 15,3 |
| Penicilina V | 5 | 5 | 100 | 0 | 0 |
| Ampicilina | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |
| Azitromicina | 2 | 2 | 100 | 0 | 0 |
| Trimetoprima /sulfametoxazol | 1 | 1 | 100 | 0 | 0 |

TABLA 5. Resultados de la PEC en el grupo de estudio.

Sesenta niños toleraron el antibiótico en la PEC, descartándose alergia al mismo. Cuatro presentaron reacción alérgica tras administración del fármaco (2 con amoxicilina, 2 con amoxicilina-clavulánico) y fueron etiquetados de alérgicos. En 3 de ellos la reacción se produjo horas después de la dosis administrada en el hospital de día; en el cuarto paciente la reacción tuvo lugar el séptimo día de tratamiento en domicilio. Dos de los niños en los que había un segundo fármaco posible causante de la reacción (1 metalgial, 1 ibuprofeno) toleraron la administración del mismo en PEC, mientras que en el tercero no se realizó por negativa de los padres. En resumen, 5 pacientes de los 65 incluidos en el estudio (7,7%) fueron etiquetados de alérgicos a antibióticos betalactámicos. Los 4 niños diagnosticados mediante PEC con el antibiótico presentaron reacciones no inmediatas o retardadas. El quinto paciente fue diagnosticado de alergia mediada por IgE en base a la positividad de las pruebas cutáneas y de la IgE sérica

específica y al antecedente de haber sufrido una reacción inmediata tras la administración del antibiótico (urticaria generalizada, angioedema de lengua y afonía).

En la tabla 6 se presentan las características clínicas y el resultado de las pruebas cutáneas y de las PEC de dichos pacientes. Es reseñable el predominio del género femenino y la presentación de angioedema acompañando a la erupción cutánea.

Por último, en 3 de los pacientes que presentaron reacción alérgica con amoxicilina o amoxicilina-clavulánico en la PEC se comprobó tolerancia a penicilina V y/o cefuroxima. Los alérgicos a amoxicilina que toleraron penicilina V se consideraron alérgicos exclusivamente a aminopenicilinas y solo se les prohibió este grupo de antibióticos pudiendo emplear otras bencilpenicilinas además de otros betalactámicos. En los casos de tolerancia comprobada a cefalosporinas se contraindicó únicamente el grupo de bencilpenicilinas.



| | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 | Caso 5 |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------------|--|------------------------------|---------------------------|
| Sexo | Mujer | Mujer | Mujer | Mujer | Varón |
| Edad | 4 años | 2 años y 6 meses | 9 años | 11 años | 5 años |
| Antibiótico | AMX | AMX-CLAV | AMX | AMX y AMX-CLAV | AMX-CLAV |
| Nº reacciones | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 |
| Cuadro clínico | EMP y AE | Urticaria y AE | Urticaria y AE | EMP | Urticaria, AE y afonía |
| Localización | Generalizado | Generalizada | Generalizada | Generalizado | Generalizada |
| | AE cara y miembros | AE bpalpebral | AE cara y P. auriculares | | AE lengua |
| Tipo reacción | No inmediata (2º día) | *No inmediata (10º día) | No inmediata (2 horas) | No inmediata (7º día/2º día) | Inmediata (10 minutos) |
| Tratamiento | AntiH1 | Prednisona y anti-H1 | 6M-prednisolona y anti-H1 | No/antiH1 | 6M-prednisolona y anti-H1 |
| Motivo | Faringoamigdalitis | Otitis media aguda | Faringoamigdalitis | Otitis media aguda | Faringoamigdalitis |
| Prick test | | | | | |
| PPL, MDM, PCN G | Negativo | | Negativo | Negativo | Negativo |
| AMX | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo | Negativo |
| AMX-CLAV | | | | Negativo | Negativo |
| ID inmediata | | | | | |
| PPL, MDM, PCN G | Negativo | | Negativo | Negativo | Negativo |
| AMX | Negativo | | Negativo | Negativo | Positivo |
| AMX-CLAV | | | | | Positivo |
| ID tardía | | | | | |
| PPL, MDM, PCN G, AMX | Negativo | | Negativo | Negativo | |
| Prueba exposición controlada | | | | | |
| Antibiótico | AMX | AMX-CLAV | AMX | AMX-CLAV | No realizada |
| Resultado | Positiva | Positiva | Positiva | Positiva | |
| Periodo latencia | 4 horas | 7 días | 2 horas y 30 minutos | 6 horas | |
| Cuadro clínico | EMP y AE palmo-plantar | Urticaria generalizada | Urticaria tronco y AE P. auriculares | EMP tronco | |
| Tratamiento | Prednisona y anti-H1 | Prednisona y anti-H1 | Adrenalina IM, 6M-prednisolona y anti-H1 | Anti-H1 | |
| Duración cuadro clínico | 2 días | 6 días | 2 horas | 7 horas | |
| Otros betalactámicos | | | | | |
| PEC Penicilina V | Tolerada | | | Tolerada | |
| PEC Cefuroxima | | | Tolerada | Tolerada | |

AMX: amoxicilina. AMX-CLAV: amoxicilina-clavulánico. EMP: exantema maculopapular. AE: angioedema. P. auriculares: pabellones auriculares. * Dos días después de finalizado el tratamiento.

TABLA 6. Características clínicas y resultado de las pruebas cutáneas y de las PEC de los pacientes alérgicos.

DISCUSIÓN

La frecuencia de alergia a antibióticos en la población estudiada fue del 7,7% (5/65). Se diagnosticaron cuatro casos de alergia no inmediata por PEC y uno de alergia inmediata mediante pruebas cutáneas e IgE específica. En consonancia con la literatura, la mayoría de los pacientes de nuestra serie (86,2%) habían sido remitidos desde atención primaria^{3,7} por sospecha de alergia a betalactámicos (95,4%), con un claro predominio de la amoxicilina, combinada o no con ácido clavulánico (87,6%)¹⁻³. El empleo de estos antibióticos es muy frecuente en el tratamiento de procesos infecciosos comunes en la infancia como la otitis media aguda o la faringoamigdalitis aguda^{5,7}, que justificaron su uso en el 33,3% y 28,8% de casos de nuestra población, respectivamente.

En el grupo de niños estudiado, las pruebas cutáneas resultaron negativas en todos los pacientes excepto en uno. Este último niño presentaba pruebas cutáneas intradérmicas de lectura inmediata para amoxicilina y amoxicilina-clavulánico e IgE específica para amoxicilina positivas y un antecedente de reacción inmediata con la toma de amoxicilina-clavulánico, por lo que se decidió no llevar a cabo la PEC y asumir el diagnóstico de alergia. El resto de los pacientes presentaron resultados negativos para las pruebas cutáneas, incluidos los 4 casos diagnosticados de alergia no inmediata a betalactámicos por PEC, si bien no se practicaron en uno de ellos pruebas intradérmicas de lectura tardía. Ibáñez et al⁵ demostraron una alta tasa de falsos positivos y negativos de las pruebas cutáneas para el diagnóstico de reacciones alérgicas sospechosas de bajo riesgo (no anafilácticas ni cutáneas graves), como habían evidenciado ya estudios previos^{2,7,13}, y de la IgE específica.

El escaso rendimiento de las pruebas cutáneas en el diagnóstico de la alergia a antibióticos ha llevado a numerosos expertos a sugerir tanto la necesidad de realizar la PEC en todos los pacientes con reacciones no inmediatas de bajo riesgo –cuya definición es aún motivo de discusión– para un diagnóstico certero, como la posibilidad de obviar en ellos la realización de estas pruebas diagnósticas^{10,14,16}. Nuestros resultados apoyan esta propuesta, de cuya puesta en marcha se espera tanto un importante ahorro económico por no realizarlas^{5,9} como una disminución de las pérdidas en el seguimiento¹⁷, una constante en los abordajes diagnósticos que implican más de una visita médica y que en nuestra serie fue del 19% (16/84). Además, la clasificación incorrecta del paciente como alérgico conlleva mayor riesgo de emplear pautas alternativas ineficaces y un incremento en el tiempo de hospitalización y en los costes

sanitarios^{16,18-19}, que se verían así mismo paliados evitando los casos de falsos positivos arrojados por estas pruebas.

Los PROA tienen entre sus objetivos genéricos disminuir las resistencias relacionadas con el sobreuso de antibióticos¹⁵. La presión antibiótica sobre la flora microbiana que coloniza al ser humano es un agente muy importante en la selección de las colonias resistentes²⁰. Este hecho, junto al alarmante incremento mundial de las resistencias antimicrobianas, es el motivo por el cual, en los últimos años, se está haciendo tanto hincapié en la reducción de la duración de las pautas antibióticas clásicas al mínimo realmente necesario²¹. Disminuir la duración de las PEC es, por lo tanto, una medida coherente con los PROA.

La duración de la PEC en los estudios más relevantes de alergia a antibióticos en niños es muy variable. A diferencia de las publicaciones que se refieren a continuación, nuestro estudio plantea la máxima duración razonable a priori para la PEC, dado que pretende repetir las mismas condiciones de administración bajo las cuales se produjo la reacción sospechosa de alergia. Los resultados arrojados por nuestro estudio y la evidencia científica previa disponible nos llevan a pensar que esta duración no es la óptima.

Una pauta tan prolongada de administración puede estar justificada si su aplicación se corresponde con un rendimiento diagnóstico significativamente mayor al de pautas más cortas. No obstante, la frecuencia de alergia a antibióticos detectada por PEC en nuestro estudio fue de un 6,3% (4/64), es decir, similar a la encontrada por otros con PEC de menor duración. En la cohorte de Mill et al⁹, compuesta por 818 niños con una mediana de edad de 1,7 años con reacciones sospechosas de alergia a amoxicilina, la frecuencia de sensibilización (inmediata y retardada) confirmada por PEC de dosis única fue del 5,9% (48/818). Otros estudios que investigaron por PEC este mismo parámetro para la alergia a penicilinas fueron el Caubet et al⁶, quienes objetivaron un valor del 6,8% (6/88) también mediante dosis única y para una mediana de edad de 3,5 años; e Ibáñez et al⁵, del 4,8% (35/732) para una media de edad de 5,5 años, aunque con una duración de la PEC no especificada.

Acortar la duración de la PEC es probable que tenga como consecuencia una menor sensibilidad. Sin embargo, dado que el porcentaje de pacientes diagnosticados de alergia es mucho mayor en las primeras 24-48 horas de administración del fármaco sospechoso, no es esperable una gran pérdida de sensibilidad de la PEC en caso de no prolongar su duración. En nuestro estudio, tan solo uno de los 4 casos (25%)

diagnosticados de alergia no inmediata a betalactámicos presentó una reacción positiva en la PEC pasadas las 6 horas (al 7º día). De los 141 niños con sospecha de alergia no inmediata a amoxicilina sometidos por Mori et al¹³ a PEC de 5 días, 10 presentaron una PEC positiva en las primeras 48 horas y 4 (29%) lo hicieron más tarde. En estudios en los que la PEC fue más breve, como el referido de Mill et al⁹, el 29% (9/31) de las reacciones no inmediatas a amoxicilina objetivadas mediante PEC de dosis única se produjeron más allá de las 24 horas de la exposición, una cifra equiparable a la de nuestro trabajo.

En este sentido, algunos grupos han seguido la evolución a largo plazo de niños inicialmente referidos para estudio por sospecha de alergia a betalactámicos en los que se había descartado la misma por PEC buscando los posibles casos de falsos negativos de esta prueba. Hershkovich et al²² siguieron a 71 de estos casos estudiados por PEC de dosis única; 59 de ellos recibieron más adelante betalactámicos y solo uno de ellos presentó una reacción cutánea leve al quinto día de administración de amoxicilina. Mill et al⁹ volvieron a interrogar un año más tarde a las familias de 250 niños remitidos previamente por reacciones leves sospechosas de alergia a amoxicilina con PEC de dosis única negativa; de ellos, 55 recibieron amoxicilina durante ese año y 6 desarrollaron reacciones cutáneas no inmediatas similares a las iniciales. No es posible determinar cuántos de esos pacientes que habían vuelto a presentar reacciones sospechosas eran realmente casos de alergia y, por tanto, falsos negativos de la PEC, dado que no se estudiaron de nuevo mediante PEC. Los resultados del estudio de Ponvert et al¹² llevan a pensar que probablemente sean los menos. En el seguimiento de 141 niños en los que se había descartado la sospecha inicial de alergia a betalactámicos por PEC de 5-7 días de duración, 93 pacientes habían sido expuestos de nuevo a betalactámicos, habiendo presentado reacciones sospechosas 7. De estos 7 pacientes, a diferencia de los estudios previos, se estudiaron de nuevo 6, siendo la PEC positiva de forma no inmediata en tan solo uno.

No es posible concluir a través de estos estudios si la menor duración de la PEC se acompaña de una tasa significativamente mayor de falsos negativos. En cualquier caso, todas las reacciones a las que dieron lugar estos posibles falsos negativos, así como todos los casos de PEC positiva de los estudios previamente referidos y del nuestro fueron catalogadas como leves. Es decir, que, aun cuando acortar la duración de la PEC pueda traer consigo una mayor tasa de falsos negativos, puede ser una opción segura y conveniente en el estudio de reacciones alérgicas no inmediatas en aras de

generar menos resistencias antibióticas y reducir el consumo de recursos sin generar problemas significativos a los pacientes.

El bajo número de pacientes incluidos y la falta de seguimiento a largo plazo disminuyen la solidez de las conclusiones obtenidas en nuestro estudio sobre la realización de una PEC con duración ajustada al caso.

CONCLUSIONES

1. Acortar la duración de la PEC podría disminuir la sensibilidad de la prueba en el diagnóstico de la alergia no mediada por IgE, sin embargo, debería ser contemplada como una alternativa para reducir las resistencias microbianas generadas.

2. La prevalencia de alergia a antibióticos en una población de niños derivados para estudio de forma ambulatoria fue de un 7,7%.

3. El algoritmo diagnóstico en paso único, es decir, la realización de la PEC de forma directa omitiendo la realización de pruebas cutáneas en los casos de sospecha de alergia no inmediata no grave parece una medida segura y eficiente.



BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ibáñez Sandín MD, Olaguibel Rivera JM. Alergia infantil. En: SEAIC, editor. *Alergológica* 2015. Madrid: Draft grupo de comunicación healthcare; 2017. p. 276-333.
- 2) Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Hershko A, et al. Oral challenge without skin testing safely excludes clinically significant delayed-onset penicillin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):669-75.
- 3) Vyles D, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Adams J, Brousseau DC. Parent-reported penicillin allergy symptoms in the pediatric emergency department. *Acad Pediatr*. 2017;17(3):251-5.
- 4) Dávila IJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM, editores. *Tratado de alergología*. Vol 4. 2a ed. Majadahonda (Madrid): Ergon, 2016.
- 5) Ibáñez MD, Rodríguez P, Lasa EM, Joral A, Ruiz-Hornillos J, Muñoz C, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: From clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):235-44.
- 6) Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix 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(1):218-22.
- 7) Vyles D, Adams J, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics*. 2017;142(2):377-81.
- 8) Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic T, Tmusic V, et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children - our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):533-8.
- 9) Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(6):e160033.
- 10) Moral L, Garde J, Toral T, Fuentes MJ, Marco N. Short protocol for the study of paediatric patients with suspected betalactam antibiotic hypersensitivity and low risk criteria. *Allergol Immunopathol*. 2011;39(6):337-41.
- 11) Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martínez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy*. 2009;64(2):229-33.

- 12) Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J, Walecki P, Bourgeois ML, de Blic J, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. *Allergy* 2007;62(1):42-6.
- 13) Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin allergy in children: five-day drug provocation test in the diagnosis of nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):375–80.e1.
- 14) Chambel M, Martins P, Silva I, Palma-Carlos S, Romeira AM, Leiria Pinto P. Drug provocation tests to betalactam antibiotics: experience in a paediatric setting. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38(6):300–6.
- 15) Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22.e1-22.e23.
- 16) Torres MJ, Adkinson NF Jr, Caubet JC, Khan DA, Kidon MI, Mendelson L, et al. Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):40-5.
- 17) Ferré-Ybarz L, Salinas R, Gómez C, Duocastella P, Nevot S. Analysis of profitability in the diagnosis of allergy to beta-lactam antibiotics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(4):369–75.
- 18) Abrams EM, Atkinson AR, Wong T, Ben-Shoshan M. The importance of delabeling β -lactam allergy in children. *J Pediatr*. 2019;204:291-7.
- 19) Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I. β -lactam allergy: clinical implications and costs. *Clin Mol Allergy*. 2013;11(1):2.
- 20) Spellberg B. The new antibiotic mantra - “Shorter is better”. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1254-5.
- 21) McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):e139-52.
- 22) Hershkovich J, Broides A, Kirjner L, Smith H, Gorodischer R. Beta lactam allergy and resensitization in children with suspected beta lactam allergy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(5):726-30.