

# Al·lèrgia a betalactàmics en pediatria

Mònica Piquer-Gibert<sup>1</sup>, Núria Cortés-Alvarez<sup>2</sup>, Catalina Gómez-Galan<sup>3</sup>, Manuel Gómez Duque<sup>4</sup>, Natàlia Garcia Baiges<sup>5</sup>, Òscar Asensio de la Cruz<sup>6</sup>, pel Grup de Treball d'Al·lèrgia de la Societat Catalana de Pediatria

<sup>1</sup> Servei d'Al·lèrgologia i Immunologia Clínica Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona). <sup>2</sup> Unitat d'Al·lèrgologia Pediàtrica. Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa (Barcelona). <sup>3</sup> Servei d'Al·lèrgologia. Consorci Sanitari Alt Penedès-Garraf. <sup>4</sup> Unitat d'Al·lèrgologia Pediàtrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>5</sup> Unitat de Pneumoal·lèrgia Pediàtrica. Servei de Pediatria. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona. <sup>6</sup> Unitat d'Al·lèrgia i Pneumologia Pediàtrica. Hospital de Sabadell. Sabadell (Barcelona)

## OBJECTIUS FORMATIUS

1. Descriure els diferents tipus de reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs, específicament a betalactàmics.
2. Conèixer l'estructura i la classificació dels betalactàmics.
3. Identificar les reaccions d'hipersensibilitat a betalactàmics.
4. Conèixer el registre de la informació necessària per avaluar la reacció d'hipersensibilitat. Saber quan i com derivar per a estudi.
5. Conèixer el tractament de les reaccions al·lèrgiques i les possibles alternatives terapèutiques.
6. Conèixer quines proves es fan per arribar al diagnòstic d'al·lèrgia a betalactàmics.

## Introducció

Les reaccions d'hipersensibilitat immunitària o reaccions al·lèrgiques a fàrmacs pertanyen al grup de reaccions de tipus B, són poc freqüents i no previsible. Es classifiquen en reaccions immediates (mediades per IgE) i no immediates (mediades per cèl·lules).

Les reaccions adverses a medicaments (RAM) són efectes perjudicials o indesitjables, amb dosis utilitzades per a la profilaxi, el diagnòstic o el tractament de les malalties. Es classifiquen en dos tipus de reaccions: de tipus A i de tipus B.

Les reaccions de tipus A són les més freqüents i es relacionen amb les propietats intrínseques del fàrmac.

Són dependents de la dosi i predictibles. Inclouen la majoria dels efectes secundaris i els efectes esperables davant una sobredosificació.

Les reaccions de tipus B són degudes a respostes anòmals d'una petita part de la població, no són previsible i no estan relacionades amb les accions farmacològiques del medicament. Poden estar provocades per una intolerància, una idiosincràsia (deficiències metabòliques o enzimàtiques) o una hipersensibilitat resultant d'una resposta immunitària (Fig. 1).

Les reaccions tipus B d'hipersensibilitat immunitària són les reaccions al·lèrgiques a medicaments. Per tant, aquest terme s'ha d'utilitzar únicament quan s'ha demostrat la implicació d'un mecanisme immunològic.

## Classificació de les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs

Les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs es classifiquen segons la cronologia de la reacció (immediates o no immediates) i segons el tipus de reacció (tipus I, II, III, IV).

Segons el període de latència en l'aparició dels símptomes, les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs es classifiquen en reaccions immediates i no immediates.

- *Reaccions immediates*: solen produir-se en la primera hora després de la presa del fàrmac, tot i que poden aparèixer fins a 6 hores després de l'administració. Generalment són mediades per IgE, i poden progressar ràpidament i ser potencialment mortals. Inclouen urticària, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncoespasme, símptomes gastrointestinals (nàusees, vòmits, dolor abdominal) i anafilaxi.

Correspondència: Mònica Piquer-Gibert  
 Servei d'Al·lèrgologia i Immunologia Clínica Pediàtrica  
 Pg. de Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)  
 monica.piquer@sjd.es  
 ORCID: 0000-0001-8987-668X

Treball rebut: 19.07.2022  
 Treball acceptat: 18.01.2023

Piquer-Gibert M, Cortés-Alvarez N, Gómez-Galan C, Gómez-Duque M, Garcia-Baiges N, Asensio-de-la-Cruz O, pel Grup de Treball d'Al·lèrgia de la Societat Catalana de Pediatria. *Al·lèrgia a betalactàmics en pediatria*. *Pediatr Catalana*. 2023;83(1):23-32.

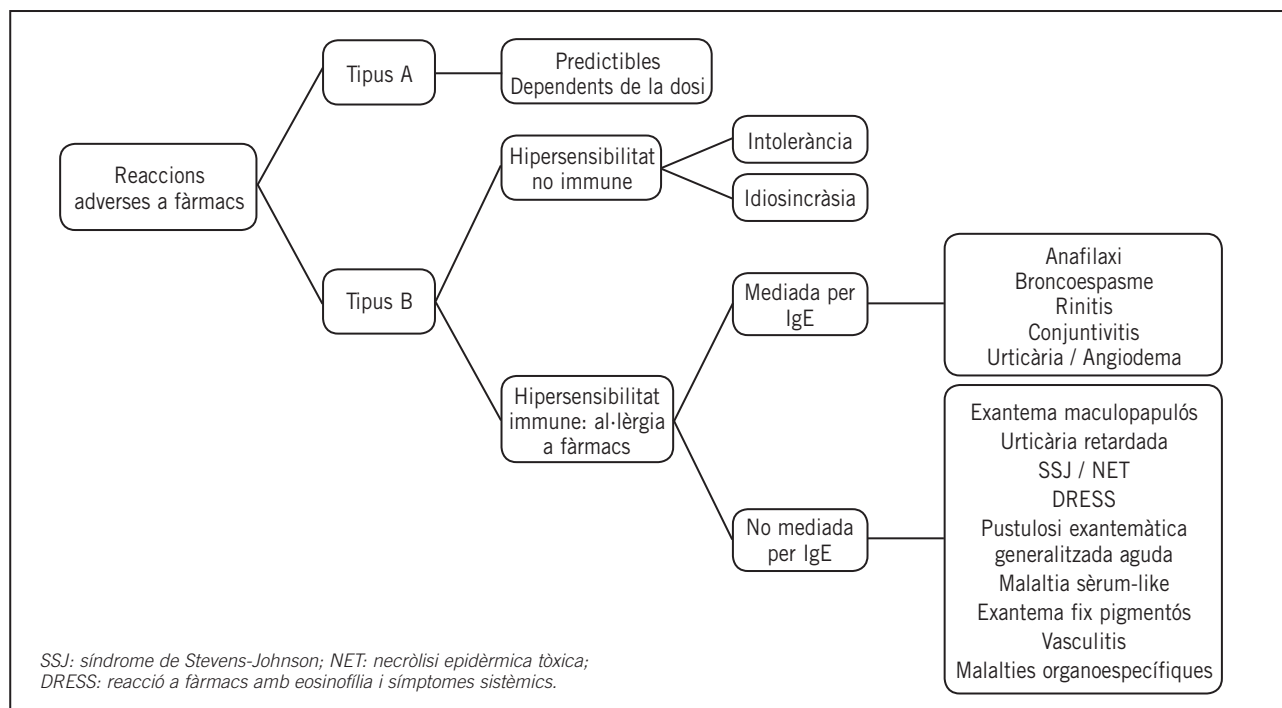


Fig. 1. Classificació de les reaccions adverses a medicaments.

• *Reaccions no immediates*: apareixen després d'un període variable de temps, des d'hores fins a dies. Es tracta de reaccions no mediades per IgE, habitualment mediades per cèl·lules T (reaccions d'hipersensibilitat de tipus IV). Els quadres clínics més freqüents són els exantemes maculopapulars i les urticàries retardades. També poden provocar altres quadres clínics més greus, com la síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necròlisi epidèrmica tòxica (NET) o la reacció a fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics (síndrome DRESS). Altres quadres

associats són la dermatitis exfoliativa, la pustulosi exantemàtica generalitzada aguda, la vasculitis o l'afectació organoespecífica.

Segons el tipus de reacció, es poden classificar en quatre grups en funció de les reaccions descrites per Gell i Coombs (I, II, III i IV). Les reaccions més freqüents són les de tipus I (IgE mediades) i les de tipus IV (mediades per cèl·lules T). Les reaccions de tipus IV se subdivideixen en quatre subtipus (IVa, IVb, IVc i IVd) segons les cèl·lules implicades (Taula I).

TAULA I

## Classificació de les reaccions d'hipersensibilitat

Tipus	Tipus de resposta immunitària	Mecanisme d'acció	Clínica	Temps d'aparició de la reacció
I	IgE	Degranulació de mastòcits i basòfils	Anafilaxi Broncoespasme Urticària/angioedema	1-6 hores
II	IgG i complement	IgG i citotoxicitat depenent del complement	Citopènia	5-15 dies
III	IgM o IgG i complement	Dipòsit immunocomplexos	Malaltia del sèrum Urticària Vasculitis	7-8 dies malaltia del sèrum 7-21 dies per vasculitis
IVa	Th1 (IFN $\gamma$ )	Inflamació monocítica	Èczema	1-21 dies
IVb	Th2 (IL4 i IL5)	Inflamació eosinofílica	Exantema maculopapular, DRESS	1 o més dies exantema MP 2-6 setmanes DRESS
IVc	Cèl·lules T citotòxiques	Destrucció queratinòcits mediada per CD4 o CD8	Exantema maculopapular, SJS/ TEN, exantema pustular	1-2 dies exantema MP 4-28 dies SJS/TEN
IVd	Cèl·lules T	Inflamació neutrofílica	Pustulosi exantemàtica generalitzada aguda	1-2 dies

MP: maculopapular; DRESS: síndrome de reacció a fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics; SJS/TEN: Stevens-Johnson / necròlisi epidèrmica tòxica. De: Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. *International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69(4):420-37.*

## Informació necessària en cas de sospita de reacció al·lèrgica

**És important recollir tota la informació respecte la reacció sospitosa (fàrmac implicat, cronologia, tipus de lesions, evolució, tractaments necessaris) per orientar correctament el diagnòstic i l'aproximació terapèutica.**

En el moment de la sospita de reacció al·lèrgica és molt important que el pediatre faci una bona anamnesi, que tindrà gran rellevància per poder orientar després el diagnòstic.

Com veurem a la Taula II, són importants una sèrie de preguntes que no es poden oblidar davant d'aquest cas.

Cal fer una descripció precisa de les lesions i els símptomes que presenti l'infant, així com de la cronologia dels fets. Ens pot ajudar molt que la família faci fotografies.

A més a més, en el moment agut cal decidir si se suspèn el fàrmac (en cas d'alta sospita de reacció al·lèrgica) i caldrà donar alternatives terapèutiques.

Des de l'àmbit de l'atenció primària no caldrà fer cap prova complementària en el moment agut, ja que no són d'utilitat.

**TAULA II**

### Informació necessària davant una reacció sospitosa

- Antecedents personals de reaccions prèvies a fàrmacs
- Motiu de la prescripció
- Fàrmac implicat (nom, presentació i dosi)
- Data de la reacció
- Interval de temps entre:
  - inici del tractament i els primers símptomes (dosis administrades).
  - darrera dosi del fàrmac i inici de la reacció
- Presència de cofactors i/o medicacions concomitants
- Descripció detallada de les lesions cutànies: morfologia, extensió, cronologia, duració
- Signes cutanis associats: prujja, faves (urticària), angioedema, maculopàpules, vesícules, altres
- Afectació d'altres òrgans o sistemes:
  - gastrointestinals
  - respiratoris
  - cardiovasculars
  - altres
- Temps en desaparèixer la simptomatologia després de suspendre el fàrmac
- Tractament utilitzat per tractar la reacció:
  - cap
  - antihistamínic
  - corticoides
  - adrenalina
  - altres
- Quadres clínics similars sense presa de fàrmacs
- Tolerància prèvia i posterior a l'antibiòtic implicat i altres betalactàmics

Per últim, el pediatre ha de saber identificar el tipus de reacció i si és tracta d'una reacció lleu o greu per poder instaurar el tractament correcte al més aviat possible.

## Epidemiologia de l'al·lèrgia a betalactàmics

**Els betalactàmics són els fàrmacs implicats més freqüentment en l'al·lèrgia a fàrmacs en la infància, però només una petita part de les sospites diagnòstiques es confirmen.**

Els betalactàmics (BL) són els fàrmacs implicats més sovint en l'al·lèrgia a medicaments en la infància, seguits dels antiinflamatoris no esteroïdals (AINE). En alguns estudis, els AINE són els fàrmacs responsables amb més freqüència, especialment en reaccions greus.

Actualment, dins de la família dels betalactàmics, les aminopenicil·lines (amoxicil·lina sola o associada a l'àcid clavulànic) ocupen el primer lloc.

Hi ha un sobrediagnòstic de l'al·lèrgia a BL en la població pediàtrica i únicament una minoria d'infants seran diagnosticats com a realment al·lèrgics després de fer l'estudi al·lèrgològic complet. S'estima que fins al 10% dels pares refereixen que el seu fill presenta una possible al·lèrgia a un betalactàmic, però en més del 90% dels casos no es confirmarà el diagnòstic. La prevalença estimada d'al·lèrgia a betalactàmics oscil·la entre l'1 i el 10%.

La possibilitat d'una hipersensibilitat a BL és més alta en els infants amb reaccions immediates (mediades per la IgE) i més baixa en els que presenten reaccions retardades, com els exanemes maculopapulars.

És important fer un diagnòstic correcte de les reaccions al·lèrgiques a medicaments per poder instaurar les mesures terapèutiques adequades i evitar l'ús de medicaments menys efectius amb més risc de resistències bacterianes i un cost sanitari més alt.

## Estructura i classificació dels betalactàmics

**Tots els antibiòtics anomenats betalactàmics comparteixen un anell  $\beta$ -lactàmic, i es classifiquen en funció de les cadenes laterals i l'aparició en el temps.**

La família dels betalactàmics està formada per antibiòtics naturals i semisintètics que inhibeixen, fonamentalment, algun pas de la síntesi de la paret cel·lular bacteriana.

Els betalactàmics (Taula III), que inclouen penicil·lines, cefalosporines, carbapenèmics, monobactàmics i clavàmics, comparteixen un anell  $\beta$ -lactàmic. Les penicil·lines tenen una cadena lateral (R) que les diferencia.

TAULA III

## Classificació dels betalactàmics segons les característiques químiques

PENICIL·LINES	
GRUP	TIPUS DE PENICIL·LINA
Naturals	Penicil·lina G, penicil·lina V
Aminopenicil·lines	Amoxicil·lina, ampicil·lina, bacampicil·lina
Resistents a penicil·linasa (antiestafilocòcciques)	Meticil·lina, cloxacil·lina, dicloxacil·lina
Carboxipenicil·lines (antipseudomones)	Carbenicil·lina, ticarcil·lina
Ureidopenicil·lines	Azlocil·lina, mezlocil·lina, piperacil·lina
Altres	Amdinocil·lina, temocil·lina
CEFALOSPORINES	
GRUP	TIPUS DE CEFALOSPORINA
1a GENERACIÓ	Cefadroxil, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefazolina, cefradina
2a GENERACIÓ	Cefaclor, cefamandol, cefatrizina, cefmetazol, cefminox, cefonicid, ceforanida, cefotetan, cefotiam, cefoxitin, cefuroxima, cefprozil, loracarbacef
3a GENERACIÓ	Cefdinir, cefetamet, cefixima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftizoxima, cefpiramida, cefsulodina, ceftazidima, ceftibutèn, ceftriaxona
4a GENERACIÓ	Cefepima, cefpiroma
5a GENERACIÓ	Ceftobiprol, ceftarolina, ceftolozà
CARBAPENÈMICS	
Imipenem	
Meropenem	
Ertapenem	
MONOBACTÀMICS	
Aztreonam	
CLAVÀMICS	
Àcid clavulànic	

En el cas de les cefalosporines, són dues cadenes laterals (R1 i R2) les que distingeixen els diferents compostos (Fig. 2). Les cefalosporines es classifiquen en diverses generacions en funció de la seva aparició en el temps. La primera generació de cefalosporines es va centrar principalment en el grup químic R1, mentre que les generacions posteriors es van centrar en modificacions tant al grup R1 com a l'R2. Els carbapenèmics contenen un doble enllaç de carboni a l'anell de tiazolidina de cinc carbonis, a més d'una cadena lateral (R) que distingeix els diferents carbapenèmics. L'aztreonam és l'únic monobactàmic disponible comercialment i només conté l'anell betalactàmic. L'àcid clavulànic és un inhibidor de  $\beta$ -lactamases que es combina en preparacions antibiòtiques amb alguna penicil·lina per vèncer certs tipus de resistències a antibiòtics; té una activitat antimicrobiana intrínseca insignificant, malgrat que comparteix l'anell  $\beta$ -lactàmic característic dels antibiòtics betalactàmics.

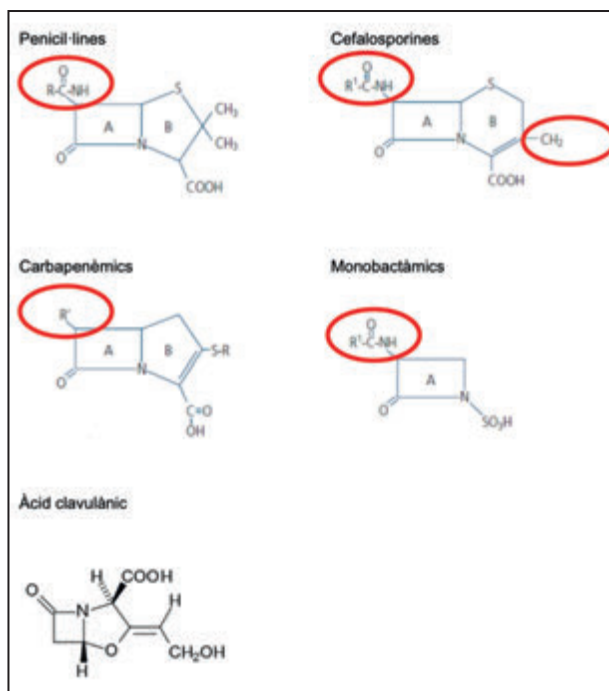


Fig. 2. Estructures químiques dels antibiòtics betalactàmics. L'anell  $\beta$ -lactàmic és present a totes les estructures. "R" representa les cadenes laterals que difereixen entre els antibiòtics.

## Reactivitat creuada dels betalactàmics

**Entendre la reactivitat creuada entre betalactàmics permet establir un diagnòstic correcte de l'al·lèrgia i orientar sobre alternatives terapèutiques.**

En el cas de les reaccions IgE mediades, els anticossos IgE davant penicil·lines poden ser específics de l'anell betalactàmic, o davant la cadena lateral dels betalactàmics. Hi ha estudis de reactivitat creuada, en què no s'ha pogut explicar aquesta reactivitat creuada ni per l'anell comú ni per cadenes laterals similars (possibilitat d'una coexistència de sensibilitats o d'una sensibilitat a un determinant antigènic de l'anell betalactàmic).

La reactivitat creuada relacionada amb l'anell comú dels betalactàmics (proves cutànies positives), que implica respostes positives a tots els betalactàmics, és poc freqüent en les reaccions mediades per IgE i, excepcional en les reaccions mediades per cèl·lules T. En aquests casos hi ha reactivitat creuada entre cefalosporines, penicil·lines, carbapenèmics i aztreonam.

La reactivitat creuada a causa de les cadenes laterals (proves cutànies a determinants majors (PPL) i proves cutànies a determinants menors (MDM) negatives i farmacopositives) es deu principalment a la identitat o similitud dels grups R1 antigènics i, en una proporció més baixa, a la cadena lateral R2. Les aminopenicil·lines (amoxicil·lina, ampicil·lina, ciclacil·lina i bacampicil·lina) tenen una cadena lateral idèntica, i es freqüent que sigui selectiva a aquesta cadena i no a l'anell betalactàmic. S'ha suggerit que la reactivitat

creuada entre penicil·lines i cefalosporines de primera generació in vivo seria d'aproximadament el 10% si tenen una cadena lateral similar (excloent-ne la cefazolina), i augmenta fins a més del 30% en el cas que continguin cadenes laterals idèntiques. Això és degut, principalment, a la similitud de la cadena lateral R1 de les molècules, com passa amb l'amoxicil·lina, el cefadroxil i el cefaclor. La reactivitat creuada entre penicil·lines i cefalosporines d'altres generacions és molt menys freqüent o pràcticament nul·la. La reactivitat creuada entre diferents cefalosporines és poc freqüent (quan passa es deu a la similitud a la cadena lateral, i la reactivitat és < 40%). La reactivitat creuada amb carbapenèmics i/o monobactàmics i penicil·lines/cefalosporines és molt poc probable o pràcticament absent, a excepció de la ceftazidima, que comparteix cadena R1 amb l'aztreonam.

## Maneig de les reaccions al·lèrgiques a betalactàmics

**Quan se sospita una reacció d'hipersensibilitat a BL cal retirar el fàrmac sospitós, tractar la reacció i fer un estudi al·lèrgològic.**

En el maneig de les reaccions al·lèrgiques a betalactàmics s'han de considerar tres accions bàsiques: primer, retirar l'antigen sospitós de desencadenar la reacció, en aquest cas l'antibiòtic betalactàmic. Segon, establir el tractament simptomàtic segons les característiques clíniques i el tipus de reacció. Tercer, derivar a al·lèrgològic per a estudi.

Si la història clínica suggereix relació causal entre l'antibiòtic betalactàmic i la reacció, s'ha de suspendre l'antibiòtic possiblement implicat i, si es considera necessari continuar amb el tractament antibiòtic, buscar opcions terapèutiques amb fàrmacs no relacionats i que ofereixin una bona cobertura segons el tipus d'infecció. A més, és molt important instruir de forma clara i senzilla el pacient i la família sobre la possibilitat de reaccions posteriors si es torna a prendre l'antibiòtic en qüestió o algun de relacionat que pugui tenir reactivitat creuada, i cal deixar-ne constància a la història clínica.

Respecte al tractament simptomàtic de la reacció, dependrà del tipus i la gravetat d'aquesta reacció. Igual que amb la resta de les reaccions d'hipersensibilitat, els fàrmacs principals que cal considerar són els antihistamínics, els corticoides sistèmics, l'adrenalina i els broncodilatadors.

Els antihistamínics estan indicats en cas d'afectació cutània (urticària o una altra erupció pruriginosa), també seran útils per tractar símptomes com la rinoconjuntivitis; no obstant això, l'hem de considerar com un signe d'alarma, ja que la presència de símptomes de rinoconjuntivitis podria indicar afectació sistèmica i possible-

ment una anafilaxi. S'han de prioritzar els antihistamínics no sedants, ja que posseeixen la mateixa eficàcia amb un perfil de seguretat més favorable.

Els corticoides sistèmics s'utilitzen principalment quan la reacció cursa amb angioedema. Solen ser efectius i millorar en poc temps l'edema; en els casos més refractaris o amb angioedema molt marcat, l'estabilització o l'absència de progressió pot considerar-se una resposta favorable. També estan indicats en cas de broncoespasme, sense oblidar que hauran d'anar acompanyats de l'administració d'adrenalina i broncodilatadors en tractar-se d'una anafilaxi.

Sempre que els símptomes siguin compatibles amb una anafilaxi, el tractament d'elecció serà l'adrenalina intramuscular, no se n'ha de retardar l'administració i cal prioritzar-la sobre la resta de les actuacions. És important recordar que la via d'administració és la intramuscular, ja que ha demostrat ser segura i oferir una biodisponibilitat ràpida i estable. S'aplica a la cara lateral de la cuixa, al múscul vast extern. La dosi és de 0,01 mg/kg d'adrenalina 1:1000 (1 mg/ml, dosi màxima 0,5 mg). La situació s'ha de valorar cada 5 minuts i, si fos necessari, la dosi d'adrenalina es pot repetir en aquest lapse.

Posteriorment, es considera l'ús de la resta de fàrmacs habituals en el cas de reaccions greus: broncodilatadors i fins i tot sulfat de magnesi en cas de broncoespasme, i cristal·loides i vasopressors en cas de xoc distributiu. El glucagó pot ser útil en pacients que per la seva patologia de base rebin blocadors  $\beta$ . Després de la reacció anafilàctica és necessari un període d'observació d'almenys 4 a 6 hores, ja que hi ha la possibilitat de presentació bifàsica, és a dir, reproducció dels símptomes hores després de l'esdeveniment inicial en absència de nova exposició al desencadenant.

Pel que fa a les reaccions retardades, el tractament serà principalment amb antihistamínics per alleujar la pruija i, en els casos més greus, corticoides sistèmics. És important identificar els signes d'alarma que faran necessari derivar el pacient de forma urgent per a tractament hospitalari (afectació cutània extensa o de mucoses, aparició d'ampolles o pústules, febre, adenopaties, mal estat general o sospita d'afectació d'algun òrgan). El pacient amb una reacció cutània retardada greu pot requerir maneig en la unitat de cremats i fins i tot en la unitat de cures intensives.

De cara a l'alta, s'haurà de valorar tractament ambulatori amb antihistamínics i corticoides sistèmics si el cas ho requereix (afectació cutània extensa, angioedema, broncoespasme i reaccions retardades greus). Després de reaccions al·lèrgiques a medicaments, sempre que la sospita sobre l'origen medicamentós sigui clara, no cal prescriure adrenalina autoinjectable, i cal fer èmfasi en la correcta instrucció del pacient i els seus familiars sobre els fàrmacs que hauran d'evitar.

## Recomanacions sobre l'ús d'antibiòtics en el pacient amb al·lèrgia als betalactàmics

**Tot i que la reactivitat creuada per reconeixement de l'anell betalactàmic no és freqüent, la recomanació general serà evitar tots els antibiòtics betalactàmics, especialment en casos d'hipersensibilitat amb símptomes greus.**

Com s'ha esmentat anteriorment, la reactivitat creuada entre els diferents grups de betalactàmics depèn del patró de reconeixement antigènic, per exemple, un pacient amb la IgE contra l'anell betalactàmic podria tenir reaccions amb qualsevol betalactàmic, mentre que un altre amb la IgE dirigida contra la cadena lateral tindrà només reacció amb els betalactàmics que la comparteixin.

No obstant això, en la pràctica clínica habitual, i principalment en l'atenció primària, l'especialista difícilment podrà determinar amb certesa si es tracta d'un patró de reconeixement o un altre, sobretot quan s'avaluï una primera reacció i no s'hagi comprovat la tolerància posterior a altres betalactàmics. Per tant, encara que la reactivitat creuada per reconeixement de l'anell betalactàmic no és freqüent, cal assumir que hi ha aquest risc, i la recomanació general serà evitar tots els antibiòtics betalactàmics, especialment en casos d'hipersensibilitat amb símptomes greus, ja siguin immediats o retardats (anafilaxi, síndrome de Stevens-Johnson o necròlisi epidèrmica tòxica). Cal buscar opcions terapèutiques amb antibiòtics no betalactàmics adequades per al tipus d'infecció fins que es faci l'estudi al·lèrgològic.

En situacions excepcionals es pot valorar l'ús de betalactàmics abans de fer l'estudi al·lèrgològic, per exemple, quan es tracti de reaccions lleus i no suggestives d'hipersensibilitat. També es pot valorar quan s'hagi comprovat la bona tolerància a un altre betalactàmic després de la reacció inicial (cosa que descarta reconeixement de l'anell betalactàmic), tenint en compte les dades descrites a l'apartat de reactivitat creuada i fent una primera administració controlada. Quan hi hagi l'antecedent de reacció amb una penicil·lina i calgui prescriure alguna cefalosporina, o viceversa, cal evitar les que comparteixin cadena lateral (p. ex. l'amoxicil·lina comparteix cadena lateral amb el cefadroxil). El risc és molt més baix quan es tracta de carbapenèmics i monobactàmics, ja que la reactivitat creuada d'aquests amb les penicil·lines i les cefalosporines descrita és < 1% (excepte en el cas de la ceftazidima i l'aztreonam), sense oblidar que sempre hi ha la possibilitat de reconeixement de l'anell betalactàmic i amb el desavantatge que aquests fàrmacs són d'ús hospitalari.

## Com i quan cal derivar per a l'estudi al·lèrgològic

**Cal derivar sempre que hi hagi la sospita d'al·lèrgia a betalactàmics. És fonamental la informació clínica i no hi ha límit d'edat.**

Atès que els betalactàmics són el tipus d'antibiòtics utilitzats més freqüentment en tots els grups d'edat i ofereixen un bon perfil de seguretat i un espectre ampli, representen el grup més important per a la majoria de les infeccions lleus i moderades, i fins i tot greus. Per tant, sempre que hi hagi la sospita d'al·lèrgia s'haurà de fer una derivació a l'especialista en al·lèrgologia, amb la finalitat de comprovar-ne el diagnòstic i, en aquest cas, identificar quins betalactàmics poden ser alternatives segures una vegada descartada l'al·lèrgia a l'anell betalactàmic. La urgència de la derivació dependrà de la patologia de base del pacient, i serà prioritària en pacients amb patologia crònica de base amb probabilitats elevades de requerir tractament antibiòtic a curt o mitjà termini, o en els que una infecció pugui comportar una complicació greu. És important remarcar que l'estudi es pot fer a qualsevol edat.

Per fer una derivació adequada, és fonamental recollir a la història clínica, de forma clara i com més detallada millor, les dades descrites a la Taula II, fotografies (en cas de tenir-ne), així com informes mèdics d'atenció a urgències i/o a la consulta d'atenció primària.

Es podria desestimar la derivació en casos de reaccions lleus no suggestives d'hipersensibilitat, per exemple les que es consideren efectes adversos ja descrits relacionats amb el mecanisme d'acció, com ara diarrea per l'àcid clavulànic o candidiasi per alteració de la flora vaginal, o quan s'hagi tolerat el fàrmac després de la reacció.

## Diagnòstic de l'al·lèrgia a betalactàmics

**Cal classificar els pacients en funció del risc per establir quines proves diagnòstiques cal fer.**

Tal com s'ha descrit, les RAM són molt diverses, tant en la forma de presentació clínica com en els mecanismes fisiopatològics que les produeixen. Poden ser degudes o no a mecanismes immunològics i aquests poden tenir diferents mecanismes implicats.

Moltes reaccions són difícils de classificar i segueix havent-hi controvèrsia en la classificació (immediates, entre 1-6 hores segons autors, i de càlcul difícil quan porta diversos dies prenent medicació). Hi ha molt poques evidències en pediatria. A la pràctica, quan s'intenta una aproximació classificatòria sobre la base del temps d'inici dels símptomes després de l'administració del betalactàmic, la majoria de resultats de les proves diagnòstiques no concorden amb el mecanisme inicialment assignat.

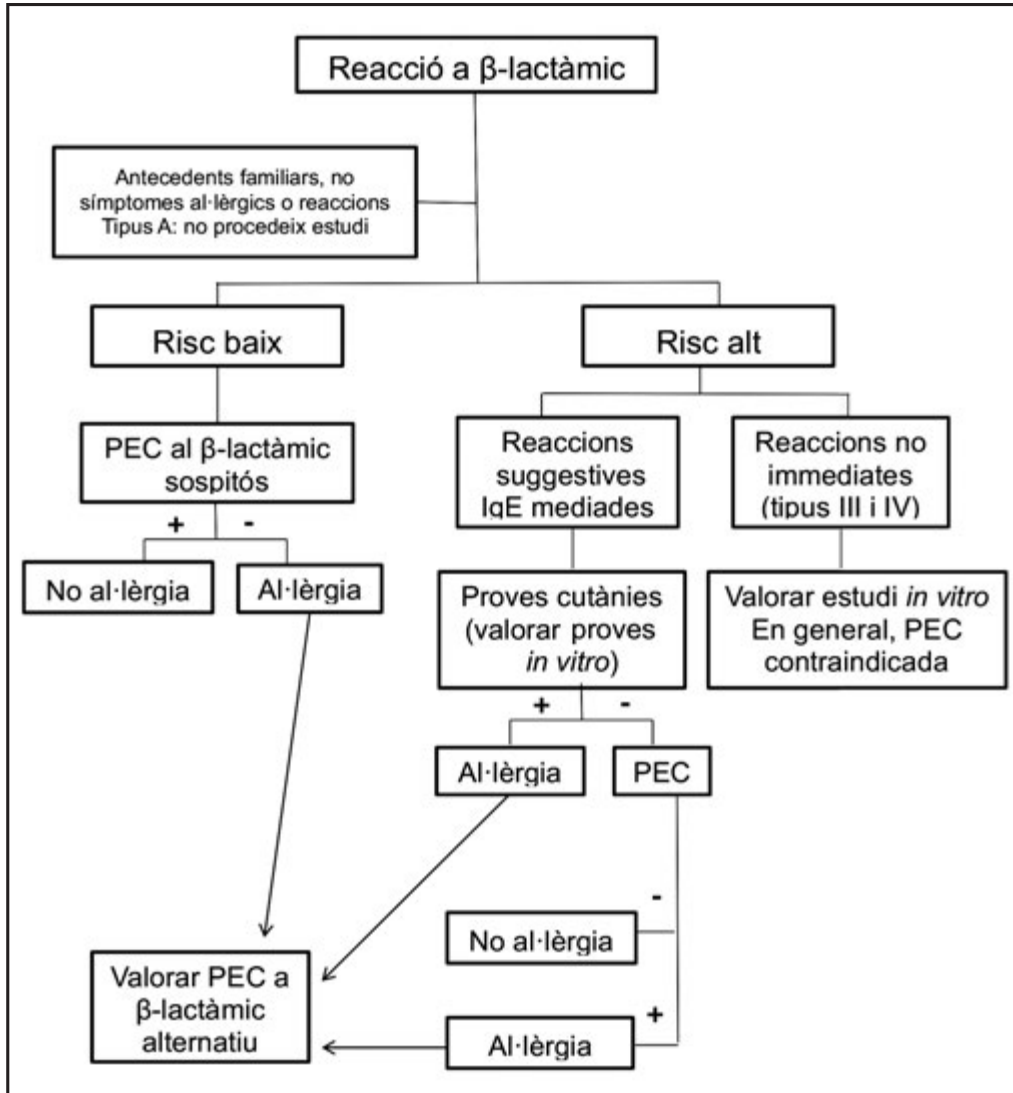


Fig. 3. Algorisme d'actuació davant de la sospita d'al·lèrgia a betalactàmics.

TAULA IV

**Classificació del risc i el maneig de la reacció adversa**

	RISC BAIX	RISC ALT
<b>Clínica</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pruija sense borradura.</li> <li>2. Erupcions maculopapulars i micropapulars.</li> <li>3. Urticària tardana.</li> <li>4. Reaccions locals exagerades en el punt de punció (IM) o locals en infusió (IV).</li> <li>5. Dermatitis de contacte.</li> <li>6. Sospita d'eritema fix medicamentós.</li> <li>7. Exantema flexural intertriginós simètric per fàrmac.</li> <li>8. Exantema exfoliatu palmar.</li> <li>9. Reaccions ja remotes en el temps (&gt; 5 anys) no anafilàctiques ni afectació sistèmica.</li> <li>10. Reaccions lleus sense contacte previ amb el fàrmac.</li> </ol> <p><i>Pacients amb símptomes no al·lèrgics: gastrointestinals, síncope, arrítmies i pacients amb història d'al·lèrgia medicamentosa familiar (no personal): NO cal estudiar.</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacients amb proves <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> positives.</li> <li>2. Reaccions repetides amb el mateix fàrmac.</li> <li>3. Reaccions a altres betalactàmics.</li> <li>4. Reaccions suggestives d'IgE mediades (immediates).</li> <li>5. Afectació organoespecífica: citopenies, nefritis, hepatitis, pneumonitis.</li> <li>6. Malalties autoimmunitàries: artritis, lupus, altres.</li> <li>7. Reacció adversa greu cutània (SCAR): síndrome de Stevens-Johnson, necròlisi epidèrmica tòxica, síndrome de DRESS.</li> <li>8. Malaltia del sèrum i vasculitis sistèmica.</li> <li>9. Exantema maculopapular greu no immediat (generalitzat, confluent/eritrodèrmia, més d'una setmana d'evolució i amb afectació sistèmica).</li> </ol>
<b>Proves diagnòstiques</b>	PEC-clúster (1-2 dosis, segons el centre).	Estudi seqüencial i, si és negatiu, PEC. Alguns diagnòstics contraindiquen la PEC.

IM: intramuscular; IV: intravenós; DRESS: síndrome de reacció a fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics; PEC: prova d'exposició controlada.

D'altra banda, una vegada fet l'estudi, la gran majoria de sospites d'al·lèrgia a betalactàmics no es confirmen, especialment en pediatria. Els resultats de les proves són negatius en la majoria d'ocasions, i es confirma la baixa prevalença d'al·lèrgia a betalactàmics en la nostra població pediàtrica.

Per tot això, proposem una classificació basada en l'estimació de risc en la pràctica de la prova d'exposició controlada (PEC). Classificarem els pacients en dos grups en funció del risc de reacció a la PEC: risc baix i risc alt. A partir d'aquí es poden planificar les diferents estratègies diagnòstiques (Taula IV).

En pacients pediàtrics amb reacció a betalactàmics es pot establir un algorisme d'actuació (Fig. 3). En els pacients amb risc baix se'ls faria directament una prova d'exposició controlada (PEC) amb una dosi completa del fàrmac (adaptable segons la pràctica del centre) sense proves *in vitro* ni *in vivo* prèvies.

En les reaccions de risc alt, si es tracta de reaccions immediates lleus o benignes (p. ex. urticària), actualment no hi ha consens per deixar de fer les proves cutànies, tot i que hi ha publicacions en aquest sentit amb un bon perfil de seguretat. En els pacients amb risc alt amb clínica immediata es farien proves *in vitro* o *in vivo* seqüencials (que s'escalarien en cas de ser negatives). En les reaccions de risc alt no immediates (excepte l'exantema maculopapular no greu, que correspon a risc baix) hi ha contraindicació de PEC. Excepcionalment, quan hi ha múltiples fàrmacs implicats i alguns no són substituïbles, es valoraran proves cutànies (proves del pegat) i/o proves *in vitro* en funció del procés que l'ha condicionat, i segons els resultats es pot valorar la possibilitat de PEC.

A falta d'evidències potser és el moment d'avançar simplificant el diagnòstic i el maneig de les RAM a betalactàmics sobre la base de consensos d'experts, per posteriorment fer proves que ens permetin trobar les respostes/evidències que ens falten en aquest camp.

## Proves diagnòstiques

**Disposem de proves *in vivo* i *in vitro* per fer en funció del tipus de reacció presentada. Cal tenir en compte el temps adequat per fer cada prova.**

### Proves *in vitro*

Podem disposar de diverses proves (IgE, test d'activació de basòfils, test de transformació limfocitària, assaig d'Elispot...), algunes amb baixa sensibilitat o no disponibles en la pràctica diària. Alguns autors les recomanen abans de les proves *in vivo* en cas de risc greu per evitar la PEC, excepte que no hi hagi cap alternativa de tractament.

1. IgE específiques. Per determinar les IgE específiques s'usen anticossos sèrics específics (Im-

munoCAP, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) per a penicil·lina G/V, amoxicil·lina i ampicil·lina. Per considerar la prova com a positiva el nivell de tall serà  $\geq 0,35$  kU/L.

Les IgE específiques validades són: amoxicil·lina, àcid clavulànic, ampicil·lina, penicil·lina G i penicil·lina V (també cefaclor, a valorar segons la necessitat d'estudi). Cefotaxima i cefuroxima es fan només a nivell d'investigació.

La sensibilitat (S) de les IgE específiques per a benzilpenicil·lina, ampicil·lina i amoxicil·lina no excedeix el 50%, amb una especificitat (E) al voltant del 90%.

2. Test de transformació limfocitària (TTL). Es mesura la proliferació de les cèl·lules T en presència del fàrmac, i només s'utilitza en reaccions tardanes de risc alt o greus. Aquest test permet mesurar diversos fàrmacs alhora, es disposa d'experiència i està ben estandarditzat. En reaccions greus com el DRESS s'obtenen sensibilitats elevades (>90%). La rendibilitat més alta s'obté fent el test entre la 4a i la 8a setmana després de l'inici de la reacció.
3. Test d'activació de basòfils (TAB). Identifica i mesura l'activació dels basòfils després de l'estimulació amb el fàrmac sospitós o els seus metabòlits mitjançant citometria de flux. Utilitzat en reaccions immediates.
4. Mesurament de secreció de citocines. Interferó gamma, IL5, IL10, IL13, després d'incubar les cèl·lules amb fàrmacs i mesurament de les citocines per ELISA o citometria de flux. Es poden utilitzar en l'avaluació de les reaccions tipus IV.
5. Determinació de mesuradors de toxicitat. Perforina, granzima B, granulisima, CD 107a: per ELISA, assaig d'Elispot i citometria de flux. S'usen per avaluar reaccions cutànies greus (SJS/NET).

### Proves *in vivo*

1. Proves de la punxada i intradermoreacció (IDR):

La prova de la punxada és el primer pas en l'estudi *in vivo*. Si la prova intraepidèrmica o prova de la punxada és negativa, es pot efectuar la IDR a la regió de la cara volar de l'avantbraç no utilitzada prèviament per la prova de la punxada. Es realitza injectant de 0,02 a 0,05 ml d'al·lèrgen intradèrmicament a 45°. La quantitat de volum injectat és important, ja que aquest és directament proporcional a la mida de la pàpula obtinguda. Té una sensibilitat del 70% en reaccions immediates i entre el 10 i el 30% en reaccions tardanes. En els casos de risc alt es faran començant amb solucions inicials diluïdes deu vegades fins a la reacció positiva o en haver assolit la dosi diana (Taula V). Es fan les proves cutànies a: PPL, MDM, amoxicil·lina i el fàrmac implicat.



TAULA V

## Proves de la punxada i intradermoreacció

<p><b>Preparats per a les proves cutànies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preparats comercials específics: DAP Penicillin® Test Kit:             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Determinant major: bencilpenicil·loil-octo-L-lisina (PPL) 0,04 mg/ml.</li> <li>· Determinant menor: bencilpeniloat sòdic (MD) 0,5 mg/ml.</li> </ul> </li> <li>- La resta de fàrmacs amb medicació comercialitzada per a ús via parenteral: penicil·lina G (25.000 IU/mL), amoxicil·lina (25 mg/mL), àcid clavulànic (2,5 mg/mL) i cefuroxima (2,5 mg/mL).</li> </ul>
<p><b>Normes d'ús</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les dilucions s'han de fer en sèrum fisiològic i no utilitzar altres vehicles que puguin ser irritatius.</li> <li>- S'han d'utilitzar preparacions fetes el mateix dia i en ambient estèril. En determinades ocasions es pot utilitzar material congelat, que només es podrà descongelar una vegada.</li> </ul>
<p><b>Controls</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Control positiu: histamina (10 mg/ml).</li> <li>- Control negatiu: solució salina al 0,9%.</li> </ul>
<p><b>Valoració</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prova de la punxada:             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Al cap de 15-20 minuts.</li> <li>· Diàmetre més gran de la pàpula: <math>\leq 3</math> mm negativa i <math>&gt;3</math> mm positiva.</li> </ul> </li> <li>- Intradermoreacció:             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Al cap de 15-20 minuts, diferència entre el diàmetre inicial i final: <math>\leq 3</math> mm negativa i <math>&gt; 3</math> mm positiva.</li> <li>· Lectura tardana al cap de 48-72 hores (s'han de registrar els mm de la induració i de l'halo): positiva quan es produeix una induració de 5 o més mm amb un halo d'eritema al voltant.</li> </ul> </li> </ul>

2. Proves epicutànies o proves del pegat (*patch test*):

Aquestes proves, al costat de la lectura tardana de les intradermoreaccions, es reserven per a l'estudi de les reaccions adverses no immediates. Les proves intradèrmiques de lectura tardana semblen ser més sensibles que la prova del pegat, però posseeixen menys especificitat. El fàrmac a estudiar s'aplica sobre la pell mitjançant les càmeres de Fi o dispositius equivalents. En aquests dispositius s'aplica la solució del fàrmac a idèntiques concentracions que per a les proves intradèrmiques o barrejant el medicament en pols amb un vehicle, que pot ser vaselina al 5%. El dispositiu es deixa 48 hores aplicat a la pell i després es destapa. Es fa una lectura en aquest moment i una de posterior. En el cas de l'estudi d'al·lèrgia a antibiòtics betalactàmics, es poden fer amb benzilpenicil·lina, ampicil·lina, amoxicil·lina i qualsevol altre betalactàmic implicat. Es poden fer en les reaccions retardades de risc alt (SCAR), però tenen una sensibilitat baixa per a les penicil·lines d'entre el 7 i el 10% i del 37% per a amoxicil·lina més àcid clavulànic.

## Temps per fer les proves

Indicació del temps adequat per fer les proves en l'estudi d'hipersensibilitat a betalactàmics:

- Les proves cutànies, IgE específica i TAB perden sensibilitat amb el pas del temps, en cas de ser ne-

TAULA VI

## Punts de consens en la prova d'exposició controlada a betalactàmics

- És l'estàndard de referència per al diagnòstic de les reaccions d'hipersensibilitat immediates i no immediates.
- S'ha de fer en un medi adequat, amb personal entrenat per identificar i tractar els símptomes d'al·lèrgia.
- Prèviament a la prova s'ha de suspendre l'administració d'aquests fàrmacs: antihistamítics, corticoides sistèmics i fàrmacs que poden interferir amb els símptomes de la prova (p. ex. blocadors  $\beta$ , inhibidors-ACE, immunosupressors). En cas de fàrmacs necessaris per controlar la patologia del pacient, cal valorar si es poden diferir les proves o assumir la possibilitat de falsos negatius mentre duri el tractament o si calen alternatives per controlar les reaccions.
- En funció del pacient es pot fer prova oberta, de simple cec o de doble cec.
- Observació 1-2 hores després de la darrera dosi.
- PEC al fàrmac sospitós en pacients de risc baix amb reaccions no immediates o en reaccions immediates amb proves cutànies i/o proves *in vitro* negatives.
- Contraindicació relativa en pacients amb asma no controlada, urticària activa o malaltia de base que contraindiqui l'ús d'adrenalina.
- La PEC està contraindicada en pacients de risc alt amb reacció greu no immediata o anafilaxi quasi fatal, i es recomana precaució en pacients amb mastocitosi sistèmica.

PEC: prova d'exposició controlada.

cessàries, s'aconsella fer-les en els 6 mesos posteriors a la reacció.

- Les proves *in vitro* (IgE específica i TAB) s'aconsella fer-les al més aviat possible després de la reacció.
- Les proves cutànies es faran a partir de la 4a setmana després de la reacció al·lèrgica medicamentosa, ja que un estudi més precoç pot tenir resultats falsament negatius a causa de la depleció de mediadors pròpia de la reacció inicial. Un estudi tardà (més de dos anys de la reacció) implica la possibilitat de negativitat dels tests cutanis.

## Prova d'exposició controlada

**Les proves d'exposició controlada són l'estàndard de referència per al diagnòstic de les reaccions d'hipersensibilitat immediates i no immediates.**

La prova d'exposició controlada al fàrmac és l'estàndard de referència (*gold standard*) per confirmar o descartar una reacció d'hipersensibilitat. Respecte de la PEC en betalactàmics, hi ha consens en una sèrie de punts (Taula VI). Però no hi ha consens en el nombre de dosis que cal administrar, la dosi màxima, els intervals entre dosis o el nombre de dies d'administració, i això comporta una gran heterogeneïtat en la pràctica clínica.

Algunes consideracions sobre la PEC:

- Via d'administració: depèn del fàrmac, en principi s'hauria d'administrar de la mateixa manera que

quan va succeir la reacció inicial. De tota manera, les guies estan d'acord que la via oral és la d'elecció quan sigui possible.

- Dosis: s'aconsellen menys de 4-5 dosis (per evitar un possible efecte de dessensibilització), per assolir la dosi terapèutica (DT). Iniciar per 1/100 o 1/10 de la DT; en casos d'anafilaxi es pot iniciar per 1/10.000 o 1/1.000 de la DT. En reaccions lleus no immediates algun protocol administra directament la DT.
- Intervals entre dosis: habitualment 30-60 minuts.
- Observació: s'aconsella mantenir el pacient en observació dues hores després de la darrera dosi hospitalària. Es farà un control posterior (al cap de 3-10 dies) per descartar l'aparició de reaccions no immediates.
- Duració: en les reaccions immediates seria suficient pautes d'un dia. En les reaccions no immediates no hi ha consens, les pautes prolongades (continuar amb dosis domiciliàries durant 2-7 dies) tenen més sensibilitat, però no hi ha diferències quant al valor predictiu negatiu de les pautes d'un dia enfront a pautes prolongades (89,1-94,9% vs 92,5-96,7%). Semblen preferibles les pautes d'un dia per evitar resistències microbianes i ressensibilitzacions.

Els pacients pediàtrics amb PEC positiva amb clínica lleu d'exantema o urticària immediata o no immediata es poden beneficiar d'una segona avaluació al cap de tres anys (s'han descrit fins al 89% de negativitzacions).

#### Agraïments

El Grup de Treball d'Al·lèrgia de la Societat Catalana de Pediatria vol agrair la col·laboració a l'hora de consensuar aquest document dels pediatres al·lèrgics i al·lèrgics dels centres següents: Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; Hospital de la

Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Hospital Parc Taulí, Sabadell; Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; Hospital Universitari Mútua Terrassa; Hospital Universitari Quirón Dexeus, Barcelona; Hospital Residència Sant Camil, Sant Pere de Ribes; Hospital de Mataró; Hospital de Vic; Hospital Joan XXIII, Tarragona.

#### Bibliografia

1. Berroa F, Callero A, Fuentes-Aparicio V, Infante S, Alonso-Lebrero E, Zapatero L. Rechallenge in Pediatric Patients Diagnosed With Delayed Hypersensitivity to Penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(5):359-70.
2. 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.
3. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019;74(1):14-27.
4. 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.
5. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Cernadas JR, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71:1103-34.
6. Muñoz Román C, Vilá Induran B. Reacciones adversas medicamentos: alergia a antibióticos, AINES, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:297-314.
7. Porto Arceo JA. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:285-95.
8. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams – an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75(6):1300-15.
9. Tonson la Tour A, Michelet M, Eigenmann PA, Caubet JC. Natural history of benign nonimmediate allergy to beta-lactams in children: a prospective study in retreated patients after a positive and a negative provocation Test. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1321-6.
10. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):72-81.