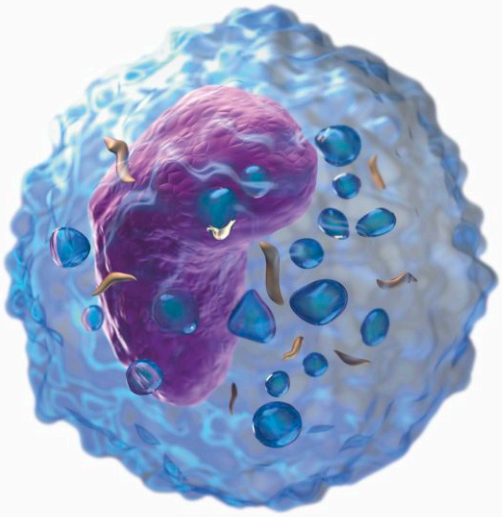
sepeap

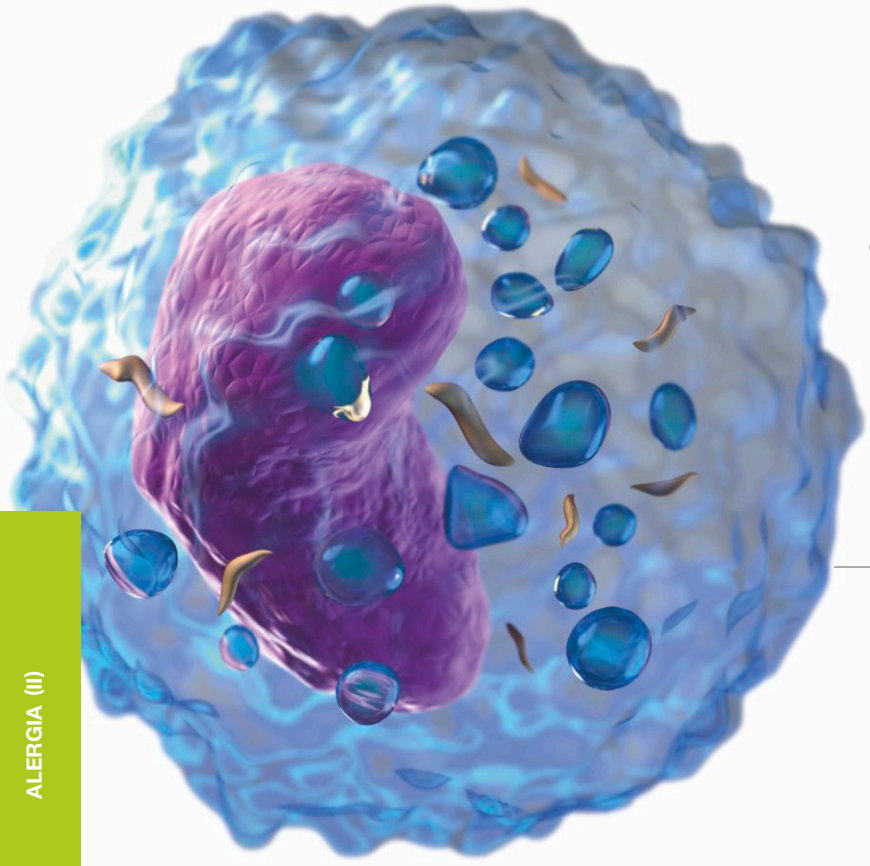
Pediatría Integral

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

VOLUMEN XXVII
NÚMERO 3
ABR-MAY 2023
CURSO VII

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria





Sumario

Editorial

37 Congreso Nacional de la SEPEAP - Gijón 2023
B. Aguirrezabalaga González 124

Temas de Formación Continuada (*)

Tratamiento farmacológico e inmunoterapia en patología alérgica infantil
I. Bartha de las Peñas, M.T. Belver González 125

Urticaria y angioedema
C. Ortega Casanueva, S. Arriba Méndez 141

Alergia a la picadura de insectos
L. Romero Sánchez, P. Méndez Brea 152

Alergia a medicamentos y drogas
R. Bazire Batiz, C. Morales Cabeza 162

Disponible *on-line* también en inglés

e El Rincón del Residente

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Rectorragias en un recién nacido prematuro
L. García Miralles, C. Menéndez Bango, R. Ibáñez Llorente, C. de Frutos Martínez

Miocardiopatía de inicio precoz
E. Gil Sarrión, A. de Tíscar Sánchez García, I. Izquierdo Fos 173

e Historia de la Medicina y la Pediatría

Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (17). La intoxicación por vitamina D
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta 174

e Representación del niño en la pintura española

Ángeles Santos, del retrato al surrealismo
J. Fleta Zaragozano 175

Noticias 176

(*) TEMAS DE FORMACIÓN ACREDITADOS 3,2 CRÉDITOS POR NÚMERO

Comisión de Formación Continuada
SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

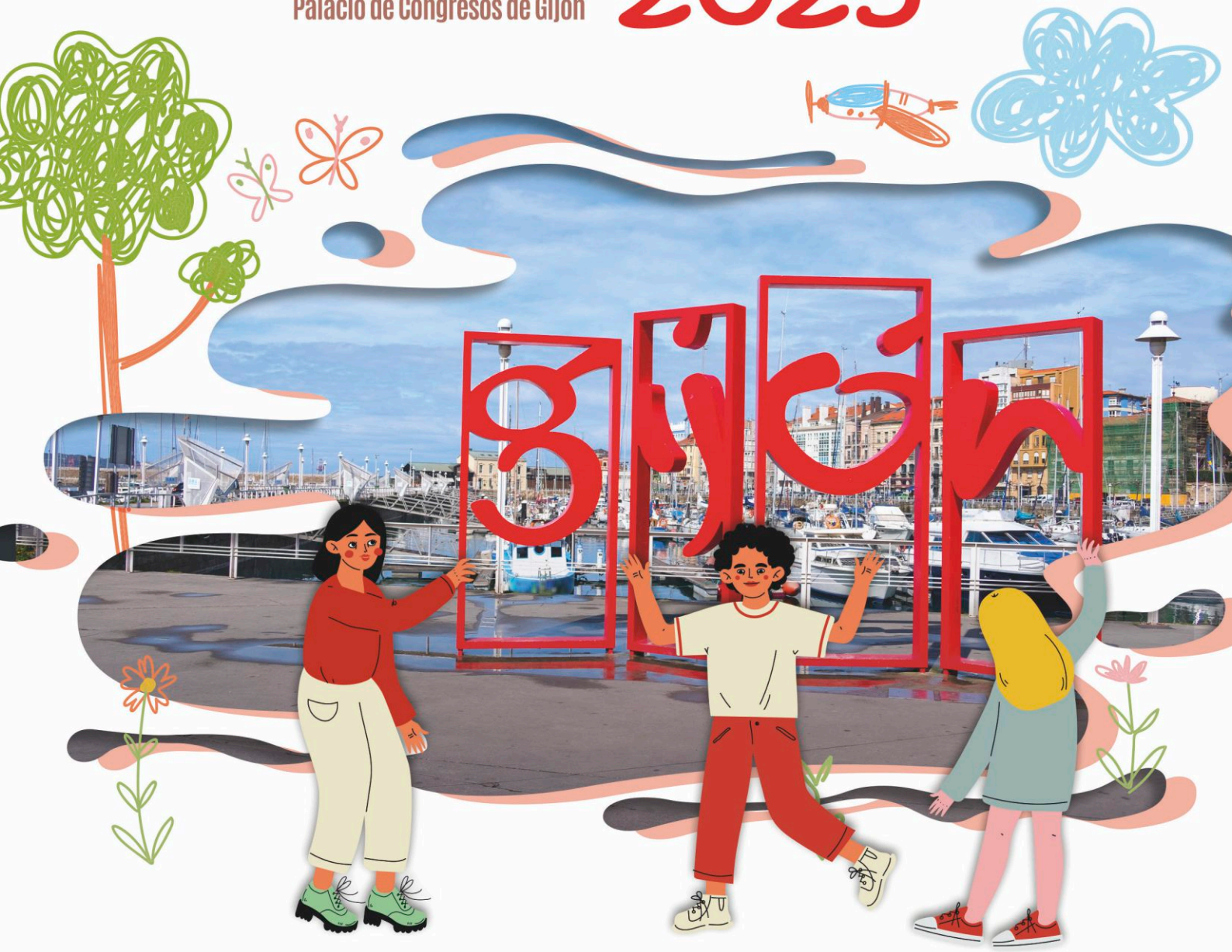
ALERGIA (II)

37 CONGRESO NACIONAL
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

sepeap 2023

19-21 OCTUBRE

Palacio de Congresos de Gijón



sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

GRUPOPACIFICO
The power of meeting

C/ Marià Cubí 4 · Pral. 08006 Barcelona
C/ Castelló 128, 7ª planta · 28006 Madrid
congresosepeap@pacifico-meetings.com
www.sepeap.org

Pediatría Integral

sepeap Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria

Directora Ejecutiva
Executive director

M.I. Hidalgo Vicario, MD, PhD
Madrid

Subdirectores Ejecutivos
Deputy Executive Directors

J. de la Flor i Brú, MD
Barcelona

T. de la Calle Cabrera, MD, PhD
Salamanca

Jefe de Redacción
Managing Editor

J. Pozo Román, MD, PhD
Madrid

Consejo Editorial *Editorial Board*

S. Ammerman, MD
San Francisco (EE. UU.)

J. Brea del Castillo, MD, PhD
República Dominicana

J. Campistol Plana, MD, PhD
Barcelona

A. Cartón Sánchez, MD, PhD
Madrid

A. Clement Corral, MD, PhD
París (Francia)

C. Coronel Rodríguez, MD, PhD
Sevilla

M. Esquerda Areste, MD, PhD
Lérida

V. Fumadó Pérez, MD, PhD
Barcelona

M. García Boyano, MD
Madrid

V. García Nieto, MD, PhD
Canarias

F. García-Sala Viguer, MD
Valencia

A. Girard, MD, PhD
Argentina

D. Gómez de Andrés, MD, PhD
Barcelona

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Madrid

J. López Ávila, MD, PhD
Salamanca

J.C. López Robledillo, MD, PhD
Madrid

F. López Sánchez, PhD
Salamanca

R. de Lucas Laguna, MD, PhD
Madrid

N. Manrique Martínez, MD, PhD
Valencia

V. Martínez Suárez, MD, PhD
Asturias

J.M. Marugán de Miguelsanz, MD, PhD
Valladolid

J.J. Menéndez Suso, MD, PhD
Madrid

P. Moleiro, MD
Portugal

F. Moraga Llop, MD, PhD
Barcelona

M.T. Muñoz Calvo, MD, PhD
Madrid

J. Naranjo, MD, PhD
Ecuador

I. Noriega Echevarría, MD, PhD
Madrid

J.A. Ortega García, MD, PhD
Murcia

J. Pellegrini Belinchón, MD, PhD
Salamanca

D. Rodríguez Álvarez, MD
Madrid

J. Rodríguez Contreras, MD, PhD
Madrid

P. Rodríguez Hernández, MD, PhD
Canarias

P. Sánchez Masqueraque, MD, PhD
Madrid

L. Sánchez Santos, MD, PhD
Santiago de Compostela

F. Santos Simarro, MD, PhD
Mallorca

T. Silber, MD, PhD
Washington (EE. UU.)

S. Walton Betancourth, MD
Londres (Inglaterra)

Traducciones al inglés
English translations

M. Güemes Hidalgo, MD, PhD
Madrid

Junta Directiva de la SEPEAP

Presidente de Honor
† F. Prandi Farras

Presidente de Honor
J. del Pozo Machuca

Presidente
C. Coronel Rodríguez

Vicepresidente
F.J. Pellegrini Belinchón

Secretaria General
B. Aguirrezabalaga González

Tesorero
A. Hernández Hernández

Presidente de la Fundación Prandi
F. García-Sala Viguer

Vocales
G. García Ron
M.Á. Learte Álvarez
R. Mazas Raba
B. Pelegrín López
M.C. Sánchez Jiménez

Director Fundador
J. del Pozo Machuca

Director de la WEB
J. López Ávila

Vocales Regionales

Andalucía occidental y Extremadura
L. Ortiz González

Andalucía oriental
J.M. González Pérez

Aragón, La Rioja y Soria
J. Sánchez Gimeno

Asturias-Cantabria-Castilla y León
M.M. Matilla Barba

Baleares
E. Verges Aguiló

Canarias. Las Palmas
G. Cabrera Roca

Canarias. Tenerife
G. Perera de León

Castilla-La Mancha
J.A. González Mateos

Cataluña
J. de la Flor i Bru

Comunidad Valenciana
R. Mínguez Verdejo

Galicia
M. Sampedro Campos

Madrid
M. Villa Arranz

Murcia
M.L. García Mancebo

Navarra
R. Pèlach Pániker

Grupos de Trabajo (Coordinadores)

Actualizaciones Bibliográficas
J. López Ávila

Asma y Alergia
F.J. Pellegrini Belinchón

Dermatología
B. Pelegrín López

Docencia y MIR
O. González Calderón

Dolor
I. Manrique Martínez

Educación para la Salud y Hábitos de Vida Saludables
R. Mazas Raba, E. Pérez Martínez

Gastroenterología y Nutrición
A. Hernández Hernández

Investigación y Calidad
V. Martínez Suárez

Neonatología y Lactancia Materna
F. García-Sala Viguer

Neurodesarrollo
A. García Ron

Pediatría Social
J. García Pérez

Simulación
L. Sánchez Santos

Sueño
R. Mínguez Verdejo, T. de la Calle Cabrera

Técnicas Diagnósticas en A.P.
J. de la Flor i Brú

Temas Profesionales
A. Hernández Hernández

Vacunas
B. Aguirrezabalaga González

En portada

En la figura se pueden observar los linfocitos del sistema inmunitario humano (células B y T) que forman anticuerpos para la inmunidad y células asesinas naturales que combaten patógenos (virus, bacterias, parásitos) y tumores.

Pediatría Integral on-line y normas de publicación:
www.pediatriaintegral.es

Periodicidad:
8 números / año

Suscripción:
Gratuita para los socios de SEPEAP (excepto gastos de envío). Los no socios deberán contactar con la Secretaría Técnica por correo electrónico.

Secretaría Técnica:
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad:
publicidad@pediatriaintegral.es

© SEPEAP Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
www.sepeap.org

ECPCP Miembro de la European Confederation of Primary Care Pediatrician

Pediatría Integral

Fundada en 1995

PEDIATRÍA INTEGRAL (Programa de Formación Continuada en Pediatría Extrahospitalaria) es el órgano de Expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica artículos en castellano que cubren revisiones clínicas y experimentales en el campo de la Pediatría, incluyendo aspectos bioquímicos, fisiológicos y preventivos. Desde el año 2020 se realiza la corrección por pares de todos los artículos de formación continuada. En 2021 se inicia la traducción de un artículo de cada número al inglés. Acepta contribuciones de todo el mundo bajo la condición de haber sido solicitadas por el Comité Ejecutivo de la revista y de no haber sido publicadas previamente ni enviadas a otra revista para consideración.

PEDIATRÍA INTEGRAL acepta artículos de revisión (bajo la forma de estado del arte o tópicos de importancia clínica que repasan la bibliografía internacional más relevante) y cartas al editor (como fórum para comentarios y discusiones acerca de la línea editorial de la publicación).

PEDIATRÍA INTEGRAL publica, desde 2016, ocho números al año y un número extraordinario con las actividades científicas del Congreso Anual de la SEPEAP.

PEDIATRÍA INTEGRAL se puede consultar y/o descargar gratuitamente en formato PDF desde www.pediatriaintegral.es.

© Reservados todos los derechos. Absolutamente todo el contenido de PEDIATRÍA INTEGRAL (incluyendo título, cabecera, mancha, maquetación, idea, creación) está protegido por las leyes vigentes referidas a los derechos de propiedad intelectual.

Todos los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL están protegidos por el Copyright, que cubre los derechos exclusivos de reproducción y distribución de los mismos. Los derechos de autor y copia (Copyright) pertenecen a PEDIATRÍA INTEGRAL conforme lo establecido en la Convención de Berna y la Convención Internacional del Copyright. Todos los derechos reservados.

Además de lo establecido específicamente por las leyes nacionales de derechos de autor y copia, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida de forma alguna sin el permiso escrito y previo de los editores titulares del Copyright. Este permiso no es requerido para copias de resúmenes o abstracts, siempre que se cite la referencia completa. El fotocopiado múltiple de los contenidos siempre es ilegal y es perseguido por ley.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 534 bis del Código Penal vigente en España, podrán ser castigados con penas de multa y privación de libertad quienes reprodujeren o plagiaren, en todo o en parte, una obra literaria, artística o científica fijada en cualquier tipo de soporte sin la preceptiva autorización.

La autorización para fotocopiar artículos para uso interno o personal será obtenida de la Dirección de PEDIATRÍA INTEGRAL. Para librerías y otros usuarios el permiso de fotocopiado será obtenido de Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service o sus Agentes (en España, CEDRO, número de asociado: E00464), mediante el pago por artículo. El consentimiento para fotocopiado será otorgado con la condición de quien copia pague directamente al centro la cantidad estimada por copia. Este consentimiento no será válido para otras formas de fotocopiado o reproducción como distribución general, reventa, propósitos promocionales y publicitarios o para creación de nuevos trabajos colectivos, en cuyos casos deberá ser gestionado el permiso directamente con los propietarios de PEDIATRÍA INTEGRAL (SEPEAP). ISI Tear Sheet Service está autorizada por la revista para facilitar copias de artículos sólo para uso privado.

Los contenidos de PEDIATRÍA INTEGRAL pueden ser obtenidos electrónicamente a través del Website de la SEPEAP (www.sepeap.org).

Los editores no podrán ser tenidos por responsables de los posibles errores aparecidos en la publicación ni tampoco de las consecuencias que pudieran aparecer por el uso de la información contenida en esta revista. Los autores y editores realizan un importante esfuerzo para asegurar que la selección de fármacos y sus dosis en los textos están en concordancia con la práctica y recomendaciones actuales en el tiempo de publicación.

No obstante, dadas ciertas circunstancias, como los continuos avances en la investigación, cambios en las leyes y regulaciones nacionales y el constante flujo de información relativa a la terapéutica farmacológica y reacciones de fármacos, los lectores deben comprobar por sí mismos, en la información contenida en cada fármaco, que no se hayan producido cambios en las indicaciones y dosis, o añadido precauciones y avisos importantes. Algo que es particularmente importante cuando el agente recomendado es un fármaco nuevo o de uso infrecuente.

La inclusión de anuncios en PEDIATRÍA INTEGRAL no supone de ninguna forma un respaldo o aprobación de los productos promocionales por parte de los editores de la revista o sociedades miembros, del cuerpo editorial y la demostración de la calidad o ventajas de los productos anunciados son de la exclusiva responsabilidad de los anunciantes.

El uso de nombres de descripción general, nombres comerciales, nombres registrados... en PEDIATRÍA INTEGRAL, incluso si no están específicamente identificados, no implica que esos nombres no estén protegidos por leyes o regulaciones. El uso de nombres comerciales en la revista tiene propósitos exclusivos de identificación y no implican ningún tipo de reconocimiento por parte de la publicación o sus editores.

Las recomendaciones, opiniones o conclusiones expresadas en los artículos de PEDIATRÍA INTEGRAL son realizadas exclusivamente por los autores, de forma que los editores declinan cualquier responsabilidad legal o profesional en esta materia.

Los autores de los artículos publicados en PEDIATRÍA INTEGRAL se comprometen, por escrito, al enviar los manuscritos, a que son originales y no han sido publicados con anterioridad. Por esta razón, los editores no se hacen responsables del incumplimiento de las leyes de propiedad intelectual por cualesquiera de los autores.

PEDIATRÍA INTEGRAL se imprime solo bajo demanda y el papel que utiliza en su impresión cumple con certificaciones de calidad y sostenibilidad como PEFC, Ecolabel, ISO 9001, ISO 9706, ISO 50001, ISO 14001, ECF, OSHAS 18001 y EMAS, entre otras.

Tema: Patología alérgica de gran interés para el pediatra de Atención Primaria así como su tratamiento. Expediente nº 07-AFOC-02607.0/2023. 3,2 créditos.

Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-Sistema Nacional de Salud.

Los créditos de formación continuada no son aplicables a los profesionales que estén formándose como especialistas en Ciencias de la Salud. Puede consultarse información sobre la acreditación de formación continuada sanitaria en: **www.madrid.org**

Visite la web oficial de la Sociedad: **www.sepeap.org**, allí encontrará:

- Información actualizada
- Boletín de inscripción a la SEPEAP (gratuito para los MIR de pediatría: los años de residencia)
- Normas de publicación
- Cuestionario on-line para la obtención de créditos
- Encuesta de satisfacción

También puede consultar la revista en su edición electrónica: **www.pediatriaintegral.es**

Edita
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

ISSN versión impresa: 1135-4542
ISSN versión en línea: 2695-6640
SVP: 188-R-CM
Depósito Legal M-13628-1995

Secretaría de redacción
secretaria@pediatriaintegral.es

Publicidad
publicidad@pediatriaintegral.es

sepeap

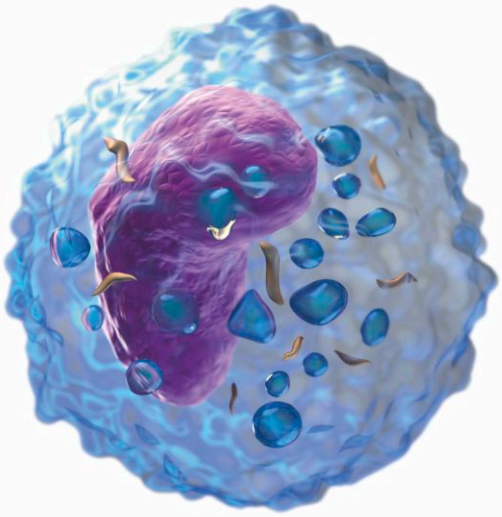
Pediatría Integral

Official publication of the Spanish Society of Community Pediatrics and Primary Care

VOLUMEN XXVII
NUMBER 3
APR-MAY 2023
COURSE VII

Continuing Education Program in Community Pediatrics

Summary



Editorial

37th SEPEAP National Congress - Gijón 2023
B. Aguirrezabalaga González 124

Topics on Continuous Training in Paediatrics (*)

Pharmacological treatment and immunotherapy in pediatric allergic pathology
I. Bartha de las Peñas, M.T. Belver González 125

Urticaria and angioedema
C. Ortega Casanueva, S. Arriba Méndez 141

Insect sting allergy
L. Romero Sánchez, P. Méndez Brea 152

Allergy to medicines and drugs
R. Bazire Batiz, C. Morales Cabeza 162

On-line version also available in English

ⓔ The Resident's Corner

Clinical Case-Residents. Make your diagnosis

Rectorrhagia in a preterm newborn
L. García Miralles, C. Menéndez Bango, R. Ibáñez Llorente, C. de Frutos Martínez

Early onset cardiomyopathy
E. Gil Sarrión, A. de Tíscar Sánchez García, I. Izquierdo Fos 173

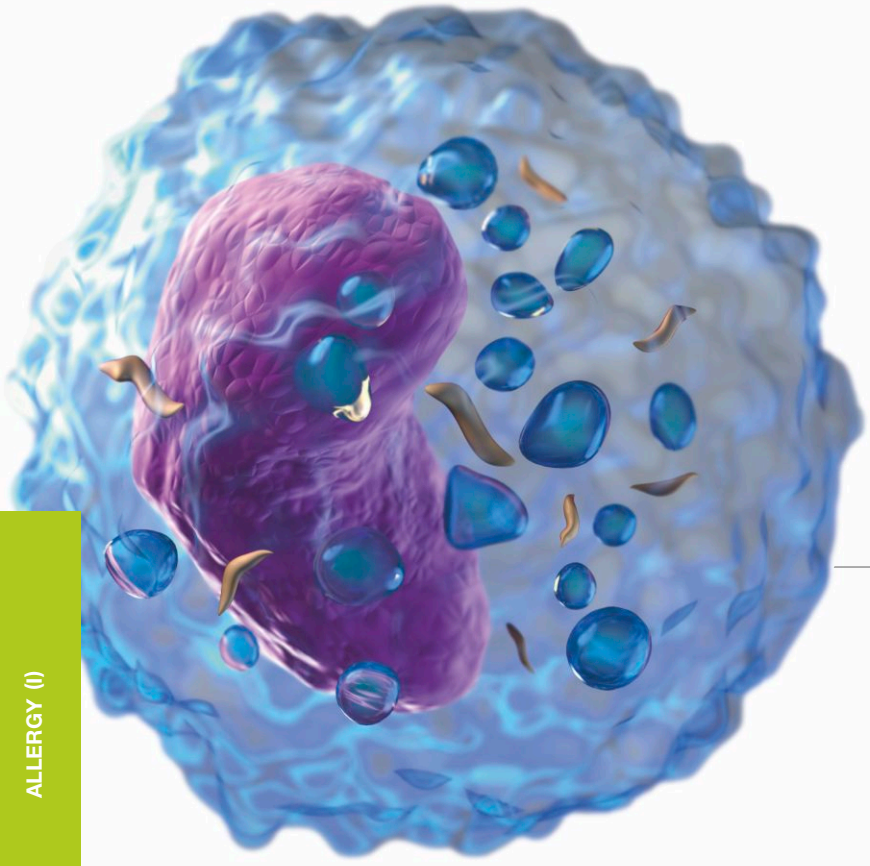
ⓔ History of Medicine and Pediatrics

Pediatric diseases that have gone down in history (17). Vitamin D intoxication
V.M. García Nieto, M. Zafra Anta 174

ⓔ Representation of children in Spanish painting

Ángeles Santos, from portrait to surrealism
J. Fleta Zaragozano 175

News 176



(*) ACCREDITED TRAINING TOPICS 3,2 CREDITS BY NUMBER

Comisión de Formación Continuada
SISTEMA NACIONAL DE SALUD
Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

ALLERGY (I)

> “El ambicioso programa científico que os hemos preparado pretende tratar los temas de mayor actualidad y relevancia para nuestro trabajo diario. También, ayudar a nuestros residentes en su formación, y por eso les dedicamos espacios específicos en este Congreso”

B. Aguirrezabalaga González

Presidenta del Comité Organizador del 37 Congreso de la SEPEAP en Gijón

Editorial

37 Congreso Nacional de la SEPEAP - Gijón 2023

Queridos compañeros y amigos: en nombre de los comités científico y organizador, os damos la bienvenida al 37 Congreso Nacional de nuestra Sociedad, que celebraremos en Gijón del 19 al 21 de octubre de este año.

Conscientes de la necesidad de mantener una formación continuada durante toda nuestra trayectoria profesional, el ambicioso programa científico que os hemos preparado, pretende tratar los temas de mayor actualidad y relevancia para nuestro trabajo diario. También queremos ayudar a nuestros residentes en su formación, y por eso les dedicamos espacios específicos en este Congreso.

Cursos precongreso, Talleres de diferentes temas, Seminarios, Encuentros con el experto, todo ello preparado con el mayor rigor científico y de la manera más amena posible para que aprovechéis al máximo este encuentro. Es de agradecer a todos nuestros ponentes y moderadores, el esfuerzo que supone esta tarea y que seguro valorareis como congresistas.

El entorno físico del Congreso con espacios abiertos y zonas comunes, favorece el reencuentro y la socialización entre compañeros, tan necesario y valorado por todos.

Con el ánimo de que esta reunión deje una huella en la ciudad, hemos preparado además una actividad dirigida a escolares, para fomentar la educación en hábitos saludables, que se celebrará durante la jornada del viernes. Esta actividad, fruto de la colaboración con la Oficina de Congresos de Gijón, va más allá de la fecha del Congreso, ya que será un legado para la ciudad con el que queremos hacer partícipe a la ciudadanía de la importancia de la educación sanitaria en la edad pediátrica.

Os animamos a participar y disfrutar también del ocio que os ofrece la ciudad de Gijón y sus alrededores, que estoy segura os va a cautivar y hacer que vuestra estancia sea un imborrable recuerdo.

Termino con el agradecimiento de toda la Junta Directiva y el mío propio a todas las personas implicadas en el desarrollo del Congreso, desde los docentes a la Secretaría Técnica y al Ayuntamiento de Gijón, sin cuya colaboración no sería posible desarrollar este Congreso.

¡Bienvenidos a Gijón!

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en “on line” a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

Tratamiento farmacológico e inmunoterapia en patología alérgica infantil

I. Bartha de las Peñas*, M.T. Belver González**

***Médico Adjunto Especialista en Alergología. *Clinical Research Fellow in Paediatric Allergy. Department of Women and Children's Health (Paediatric Allergy), School of Life Course Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London and Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust.* Londres. Reino Unido. ** Médico Adjunto Especialista en Alergología. Departamento de Alergología, Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España**

Resumen

El tratamiento de las enfermedades alérgicas debe basarse en una combinación de medidas de evitación y fármacos que controlen los síntomas ante exposiciones accidentales. Los fármacos más empleados son los antihistamínicos, los glucocorticoides por diferentes vías de administración y los fármacos simpaticomiméticos, entre los que cabe destacar el papel de la adrenalina para el manejo de la anafilaxia. Dentro de la amplia variedad de fármacos, debemos además conocer y adaptar la posología a la edad y al peso del paciente, así como el mecanismo de administración y sus principales efectos secundarios.
La educación del paciente pediátrico y sus familias presenta un papel clave en el adecuado control y manejo de las enfermedades alérgicas.

Abstract

The treatment of allergic diseases should be based on a combination of avoidance measures and medication that control the symptoms in case of accidental exposures. The most widely used drugs are antihistamines, glucocorticoids by different routes of administration, and sympathomimetic drugs, among which the role of adrenaline in the management of anaphylaxis should be highlighted. Within the wide variety of drugs, we must also consider and adapt the dosage according to the age and weight of the patient, as well as their forms of administration and their main side effects.
The education of paediatric patients and their families plays a key role in the adequate control and management of allergic diseases.

Palabras clave: Alergia pediátrica; Asma; Rinitis; Alergia a alimentos; Dermatitis atópica; Autoinyector de adrenalina; Inhaladores; Glucocorticoides.

Key words: *Pediatric Allergy; Asthma; Rhinitis; Food Allergy; Atopic dermatitis; Adrenaline autoinjector; Inhalers; Glucocorticosteroids.*

OBJETIVOS

- Repasar los diferentes fármacos empleados en Alergología, sus principales indicaciones, posología y efectos secundarios más importantes.
- Conocer los diferentes recursos *online* disponibles relacionados con la Alergología y cómo aprovecharlos, para optimizar nuestro tiempo en la consulta.
- Saber que, en la edad pediátrica, la inmunoterapia específica con alérgenos está indicada en el tratamiento de la rinitis alérgica, el asma de etiología alérgica, la alergia a ciertos alimentos y la alergia a himenópteros.
- Identificar las funciones del pediatra de Atención Primaria en el manejo de la alergia pediátrica.

Introducción

En Alergología, el manejo y el tratamiento de las enfermedades debe basarse en una combinación de medidas de evitación y fármacos que controlen los síntomas ante exposiciones accidentales.

El diagnóstico de las enfermedades alérgicas ha aumentado de forma exponencial en los últimos años, afectando de forma significativa a la población infantil. Es por ello imprescindible estar actualizados en el tratamiento de sus patologías más prevalentes.

Dentro del amplio espectro de patologías que podemos encontrar en alergia pediátrica, en este capítulo nos centraremos en los medicamentos comercializados en España para la población infantil, destacando sus mecanismos de acción, principales indicaciones y efectos secundarios más frecuentes y/o relevantes.

Fármacos

Antihistamínicos

Los antihistamínicos constituyen uno de los principales grupos farmacológicos en Alergología. Los más empleados son los de segunda generación.

Los antihistamínicos (AH) constituyen uno de los principales grupos farmacológicos que más frecuentemente

se emplean en Alergología, tanto en población general[1] como en población infantil[2].

Se han descrito cuatro tipos de receptores para la histamina (H1, H2, H3 y H4), todos ellos son receptores de membrana ligados a la proteína G. Los receptores H1 y H2 son los que presentan una mayor distribución por todo el organismo (principalmente en el tejido cerebral, bronquial, vascular, gastrointestinal y uterino, en las células hepáticas, en las células dendríticas, células B y T, en monocitos y en neutrófilos). Los receptores H3 se encuentran en neuronas histaminérgicas, y los H4 se expresan en las células hematopoyéticas y en la médula ósea[1,2].

Los AH son fármacos que actúan principalmente por dos mecanismos diferentes, como agonistas inversos (modificando la conformación de los receptores de histamina, lo cual produce su inactivación) y, en algunas ocasiones, como antagonistas neutros (actuando como ligando que interfieren en la unión de la histamina con su receptor). Los fármacos AH son muy selectivos para los receptores H1, y se ha observado escaso efecto a nivel de otros receptores de histamina, ya que su analogía estructural es baja[1].

Antihistamínicos H1 de primera y segunda generación (Tabla I)

Los principales antihistamínicos H1 (AH1) empleados actualmente pertenecen a la primera o segunda generación, también conocidos como

Tabla I. Principales antihistamínicos H1 de primera y segunda generación empleados en Pediatría

Grupo	*Grupo químico*	*Principio activo (nombre comercial)*	*Presentación farmacéutica*	*Posología*	*Excipientes*	*Efectos secundarios y observaciones*
AH1 de 1ª G	**Alquilaminas**	Dexclorfeniramina *(Polaramine®)*	Comprimidos: 2 mg Jarabe: 0,4 mg/ml Ampollas: 5 mg/ml	VO Comprimidos: >12 años: 2 mg/6-8 h (máx.: 12 mg/día) 6-12 años: 1-2 mg/8 h (máx.: 6 mg/día) Jarabe: >12 años: 2 mg (5 ml)/6-8 h 6-12 años: 1 mg (2,5 ml)/6-8 h 2-6 años: 0,5 mg (1,25 ml)/6-8 h Vía IM/IV Ampollas: Niños: 0,1-0,15 mg/kg/6-8 h IV o IM profunda 0,2 ml/10 kg/6-8 h (máx.: 20 mg/día)	Comprimidos: algunos contienen lactosa Jarabe: algunos contienen fructosa y etanol	Somnolencia o excitación paradójica en niños Recomendado a partir de: – Comprimidos: precaución 6-12 años – Jarabe: >2 años – Ampollas: >30 meses <30 meses *(off-label)*
	Etanolaminas	Difenhidramina *(Soñodor®, Benadryl®)*	Comprimidos: 50 mg Jarabe Ampollas Tópico	VO Comprimidos: 12-18 años: 25 mg/24 h Jarabe: 1,25 mg/kg/6 h >12 años: máx.: 300 mg/día 6-12 años: máx.: 150 mg/día Vía IM/IV Ampollas: 1,25 mg/kg/6 h (máx.: 50 mg/dosis) Vía tópica (crema): 3-4 aplicaciones/día	Comprimidos: algunos contienen lactosa	Sedación y somnolencia Efectos anticolinérgicos Vía tópica: fotosensibilidad Comprimidos: precaución 12-18 años (bajo recomendación médica) Jarabe y tópico: >6 años Existen preparados VO en asociación con descongestivos o antitusígenos
	Piperazinas	Hidroxicina *(Atarax®)*	Comprimidos: 25 mg Jarabe: 2 mg/ml	1-2 mg/kg/6-8 h (máx.: 100 mg/día [adultos] y 2 mg/kg/día en niños de hasta 40 kg de peso)	Comprimido: algunos contienen lactosa Jarabe: algunos contienen sacarosa y aroma de avellana	Sedación o estimulación paradójica Efectos anticolinérgicos Contraindicado en pacientes con porfiria y prolongación del intervalo QT Autorizado en >12 meses
	Piperadinas (derivados de azatadina)	Ciproheptadina *(Periactin®, Pranzo® o Desarrol solución oral®)*	Comprimidos: 4 mg Jarabe: en combinación (0,2-0,5 mg/ml)	7-14 años: 4 mg/8-12 h (máx.: 16 mg/día) 2-6 años: 2 mg/8-12 h (máx.: 12 mg/día)	Comprimidos: algunos contienen lactosa	Precaución en asma bronquial, elevación de la presión intraocular, hipertiroidismo y enfermedad cardiovascular En niños: sedación y aumento del apetito Recomendado en >2 años, en <2 años uso *off-label*
		Ketotifeno *(Zastén®, Zaditen®)*	Jarabe: 0,2 mg/ml Colirio: 0,25 mg/ml	VO: >3 años: 1 mg (5 ml)/12 h 6 meses-3 años: 0,05 mg (0,25 ml)/kg/12 h Uso oftálmico: Colirio: >3 años Una gota/12 h (cada ojo)	Solución oral: algunos contienen maltitol	Sedación o estimulación paradójica Recomendado en >6 meses

(Continúa)

Tabla I. Principales antihistamínicos H1 de primera y segunda generación empleados en Pediatría *(continuación)*

Grupo	*Grupo químico*	*Principio activo (nombre comercial)*	*Presentación farmacéutica*	*Posología*	*Excipientes*	*Efectos secundarios y observaciones*
AH1 de 2ªG	**Fenotiazinas**	Cetirizina *(Alercina®, Alerlisin®, Zyrtec®)*	Comprimidos: 10 mg Jarabe: 1 mg/ml Gotas: 10 mg/ml	>12 años: 10 mg/24 h 6-12 años: 5 mg/12 h 2-6 años: 2,5 mg/12 h	Comprimidos: algunos contienen lactosa	Somnolencia Contraindicado en enfermedad renal grave Recomendado en >2 años, y en <2 años uso *off-label*
		Levocetirizina *(Aralevo®, Xazal®, Muntel®)*	Comprimidos: 5 mg Jarabe: 0,5 mg/ml Gotas: 5 mg/ml	>12 años: 5 mg/24 h 6-12 años: 5 mg/24 h 2-6 años: 1,25 mg/12 h (2,5 mg/24 h)	Comprimidos: algunos contienen lactosa	Somnolencia Contraindicado en enfermedad renal grave Recomendado en >2 años, y en <2 años uso *off-label*
	Piperadinas					
	A. Derivados de azatadina	Loratadina *(Clarityne®, Civeran®, Loratadina®)*	Comprimidos: 10 mg Jarabe: 1 mg/ml	>12 años: Comprimidos: 10 mg/24 h Jarabe: 10 mg (10 ml)/24 h Niños de 2-12 años: ≤30 kg: jarabe: 5 mg (5 ml)/24 h >30 kg: jarabe o comprimido 10 mg/24 h	Comprimidos: algunos contienen lactosa Jarabe: algunos contienen sacarosa.	Precaución en insuficiencia hepática Recomendado en >2 años
		Desloratadina *(Aerius®, Desloratadina®)*	Comprimidos: 5 mg Jarabe: 0,5 mg/ml	>12 años: 5 mg/24 h o 10 ml/24 h 6-11 años: 2,5 mg/24 h o 5 ml/24 h 1-5 años: 1,25 mg (2,5 ml)/24 h Lactantes 6-11 meses: 1 mg (2 ml)/24 h	Comprimidos: algunos contienen lactosa Jarabe: algunos contienen sorbitol y/o fructosa	Precaución en insuficiencia hepática y renal Niños 6-23 meses: diarrea, fiebre e insomnio Recomendado en >1 años, y en <1 año uso *off-label*
		Rupatadina *(Alergoliber®, Rinialer®, Rupafin®)*	Comprimidos: 10 mg Jarabe: 1 mg/ml	>12 años: 10 mg/24 h 2-11 años: ≥25 kg: 5 mg (5 ml)/24 h ≥10 kg - <25 kg: 2,5 mg (2,5 ml)/24 h	Comprimidos: algunos contienen lactosa Jarabe: puede contener sacarosa	No administrar con zumo de pomelo, o si en tratamiento con ketoconazol o eritromicina Contraindicado en insuficiencia hepática y renal Recomendado en >2 años
		Olopatadina *(Olopatanol [colirio]®)*	Colirio: 1 mg/ml	Uso oftálmico: colirio >3 años: una gota/12 h (máx.: 4 meses)	Algunas presentaciones podrían contener cloruro de benzalconio	Puede ocasionar dolor ocular y visión borrosa transitoria Puede alterar el color de las lentes de contacto blandas Precaución si presentan ojo seco o trastornos de la córnea Recomendado en >3 años
	B. Butirofenonas	Ebastina *(Alastina®, Bactil®, Ebastel®)*	Comprimidos: 10-20 mg Liofilizados orales: 10-20 mg Jarabe: 1 mg/ml	>12 años: 10 mg (10 ml)/24 h (máx.: 20 mg/día) 6-11 años: 5 mg (5 ml)/24 h 2-5 años: 2,5 mg (2,5 ml)/24 h	Comprimidos: algunos contienen lactosa	Precaución en insuficiencia hepática, epilepsia, bradicardia, hipopotasemia y prolongación del intervalo QT Evitar si en tratamiento con antifúngicos azólicos, macrólidos, o rifampicina Se desaconseja en pacientes con porfiria Recomendado a partir de 2 años
		Fexofenadina *(Fexofenadina®, Telfast®)*	Comprimidos: 120-180 mg	>12 años: 120-180 mg/24 h España: *off-label* 6 meses- 2 años: 15 mg/12 h 2-11 años: 30 mg/12 h		Administrar antes de una comida (estómago vacío) Interferencia con algunos zumos de frutas y algunos antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio) Evitar si en tratamiento con antifúngicos azólicos y macrólidos Las reacciones adversas más frecuentes: dolor de cabeza, somnolencia, mareo y náuseas En España no se recomienda en menores de 12 años

(Continúa)

Tabla I. Principales antihistamínicos H1 de primera y segunda generación empleados en Pediatría *(continuación)*

Grupo	*Grupo químico*	*Principio activo (nombre comercial)*	*Presentación farmacéutica*	*Posología*	*Excipientes*	*Efectos secundarios y observaciones*
AH1 de 2ªG *(cont.)*	C. Benzimidazoles	Mizolastina *(Mizolen®)*	Comprimidos: 10 mg	>12 años: 10 mg/24 h	Comprimidos: algunos contienen lactosa	Contraindicado en insuficiencia hepática y antecedentes cardiacos Evitar si en tratamiento con antifúngicos azólicos y macrólidos, así como otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT Recomendado a partir de 12 años
		Bilastina *(Abisax®, Abrilia®, Bilaxten®, Ibis®)*	Comprimidos: 20 mg Comprimidos buco-dispersables: 10 mg Jarabe: 2,5 mg/ml	>12 años: 20 mg/24 h 6-11 años: ≥20 kg: 10 mg (4 ml)/24 h		Se aconseja administrarse 1 h antes o 2 h después de la ingesta de alimentos o zumos de frutas (especialmente el de pomelo) Precaución en insuficiencia renal Recomendado a partir de 6 años
	Ftalazinonas	Azelastina *(Afluón®, Tebarat®)*	Pulverización nasal: 1 mg/ml Oftálmico: 0,5 mg/ml	Pulverización nasal (>6 años): una aplicación en cada fosa nasal, dos veces al día Oftálmico (colirio; >4 años): una gota cada 12 h. Máxima frecuencia hasta 4 veces por día *Oftálmico: una vez abierto, no utilizar tras 4 sem.	Algunas presentaciones podrían contener cloruro de benzalconio	Pulverización nasal: la aplicación incorrecta puede ocasionar sabor amargo y náuseas. También puede ocasionar irritación mucosa nasal (poco frecuente). Existen preparados en combinación con corticoides nasales Oftálmico: puede ocasionar irritación y visión borrosa transitoria. Puede alterar el color de las lentes de contacto blandas. Precaución si presentan ojo seco o trastornos de la córnea Recomendado a partir de 6 años para uso nasal y a partir de los 4 años para uso oftálmico

AH: antihistamínico; AH1 de 1ªG: antihistamínico de primera generación. AH1 de 2ªG: antihistamínico de segunda generación; h: horas; sem.: semanas; IV: vía intravenosa; IM: vía intramuscular; kg: kilogramos; mg: miligramos; ml: mililitros; VO: vía oral.

**Fichas técnicas obtenidas de cada principio activo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Asociación Española de Pediatría (AEP) mediante su Pediamécum, respectivamente. Sin embargo, muchos de estos documentos han sido actualizados en 2015-2021 y, por tanto, han podido sufrir modificaciones en sus fichas técnicas que no hayan sido reflejados aún en las respectivas fuentes bibliográficas consultadas. No se han revisado todas las fichas técnicas de todos los nombres comerciales disponibles, por lo que se recomienda revisar la ficha técnica de forma individual antes de prescribir el fármaco elegido.*

clásicos o sedantes y los no sedantes, respectivamente. Existen preparaciones en comprimidos, en solución oral, en gotas y para uso tópico: cabe destacar la posibilidad de fotosensibilidad tras su aplicación tópica, por lo que se recomienda precaución en su uso. Se han desarrollado formulaciones para uso oftálmico en forma de colirios y para uso nasal en pulverizaciones, estos pueden encontrarse de forma individual o en asociación con otros medicamentos. La vía tópica nasal u ocular presenta una gran ventaja para el tratamiento local de la rinoconjuntivitis; aunque menor que por vía oral, cierta concentración es absorbida y pasa a circulación sistémica, por lo que no están exentos de efectos secundarios[1].

En la tabla I, se muestran los principales antihistamínicos tipo 1 empleados en Alergología pediátrica, en ella se describe: el grupo químico al que pertenecen, el principio activo, algunas presentaciones comerciales conocidas, la posología aconsejada, algunos excipientes que pueden contener, sus principales efectos secundarios y consideraciones, y por último algunas observaciones[3-5].

Los AH1 de primera generación se caracterizan por presentar ciertos efectos secundarios que limitan su uso y, debido a estos, progresivamente en la práctica clínica, se tiende a emplear más aquellos pertenecientes a la segunda generación.

Entre sus principales características y efectos destacan[1,2]:

- Su facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica, y por ello producir efectos secundarios en el sistema nervioso central, alterando las funciones cognitivas y produciendo somnolencia, mareo e incoordinación, entre otros. También se ha descrito una estimulación paradójica en algunos casos.
- Su escasa selectividad, pudiendo provocar efectos anticolinérgicos (antimuscarínicos), antiserotoninérgicos y anti- alfa-adrenérgicos, que pueden causar alteraciones visuales, sequedad en mucosas, aumento del apetito y del peso, entre otros.
- Su potencial riesgo de toxicidad por sobredosificación e interacción con otros fármacos.
- Sus posibles efectos cardiovasculares, incluyendo: bradicardia, taquicardia sinusal, alteraciones de la repolarización y disrritmias.

Los de la segunda generación se caracterizan por ser más selectivos, menos tóxicos y provocar, en general, menos efectos adversos[1,6]. Las guías y consensos internacionales abogan por estos últimos[6].

En una revisión sistemática recientemente publicada, se observó que los

AH1 más empleados son: cetirizina, levocetirizina y loratadina[2,6].

En Alergología pediátrica se usan en un amplio espectro de patologías, incluyendo[1,2]:

- **Rinoconjuntivitis alérgica:** se emplean como primera línea terapéutica y se recomienda el empleo de AH1 de segunda generación, tanto para el tratamiento de la rinitis persistente como en casos de rinitis intermitente.
- **Urticaria aguda y crónica:** se consideran primera opción terapéutica en esta entidad, tanto en urticaria espontánea como inducible. Se emplean para el tratamiento sintomático de las lesiones y control de la enfermedad.
- **Alergia a alimentos y anafilaxia:** en reacciones leves, los AH pueden ayudar a controlar la reacción. Aunque en situaciones de gravedad, como es la anafilaxia, la adrenalina es el tratamiento de primera línea, por lo que el uso de AH no debe retrasar nunca la administración de la adrenalina si esta estuviera indicada.
- **Otras indicaciones:** se pueden emplear también en dermatitis atópica (DA), mastocitosis, reacciones por picaduras de insectos y/o en asma, aunque su uso es controvertido.

Antihistamínicos H2

Los antihistamínicos H2 (AH2) se caracterizan por su buena efectividad y tolerancia, aunque se desaconsejan en pacientes polimedicados, debido a la alta tasa de interacciones que pueden ocasionar.

En la tabla II, se muestran los principales AH2 empleados en Pediatría. En Alergología pediátrica, se han recomendado como uno de los posibles tratamientos adicionales de la urticaria crónica, aunque su uso no es habitual y su evidencia científica es escasa[1,3-5,7].

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se pueden emplear por diferentes vías de administración, pudiendo asociar varias si fuera preciso.

Los glucocorticoides (GC) se caracterizan por producir un efecto antiinflamatorio por diferentes mecanismos, destacando la inhibición de los mediadores pro-inflamatorios y la apoptosis de células inflamatorias, entre otros[8]. Sus mecanismos de acción son complejos, y actúan a múltiples niveles, produciendo, además del efecto antiinflamatorio deseado, efectos inmunosupresores y efectos no deseados de su propia acción glucocorticoidea, o secundarios a la inhibición del eje hipotálamo-

Tabla II. Principales antihistamínicos H2 empleados en Pediatría

Principio activo (nombre comercial)	*Presentación farmacéutica*	*Posología*	*Efectos secundarios*	*Observaciones*
Cimetidina *(Tagamet® [EE.UU.])*	Comprimidos: 200-800 mg	>1 año: 20-40 mg/kg/día (en 4 dosis VO o IV) Lactantes <1 año: 10-20 mg/kg/día (en 2-4 dosis VO o IV) Neonatos: 5 mg/kg/día (repartidos en 2-3 dosis VO)	Múltiples interacciones farmacológicas Precaución en el uso concomitante de inhibidores de ácido gástrico Efectos descritos a nivel cardiovascular, sistema nervioso central, dermatológicos, endocrinos, hematológicos y hepáticos	No comercializado en España Ajuste de dosificación en insuficiencia renal y hepática
Ranitidina *(Leiracidt®, Ranitidinat®)*	Comprimidos: 75 mg Solución inyectable: 10 mg/ml	Comprimidos: 4-8 mg/kg/12 h (máx.: 150 mg/12 h) en el tratamiento agudo de la úlcera péptica, y 5-10 mg/kg/día administrada como 2 dosis distintas (máx.: 600 mg, generalmente en niños con mayor peso o adolescentes con síntomas graves) Solución inyectable (6 meses a 11 años): se puede administrar por vía intravenosa de forma lenta (durante más de dos minutos), hasta un máximo de 50 mg cada 6-8 h Ajustar posología según indicación clínica	Puede alterar la absorción de múltiples fármacos Oral: se recomienda administrar con alimentos Parental: administración lenta (una infusión rápida puede provocar bradicardia) Precaución en pacientes sometidos a hemodiálisis y en tratamiento con inhibidores de la secreción ácida Contraindicado en pacientes con porfiria aguda	Recomendación a partir de los 3 años (VO) y a partir de los 6 meses (IV)

IV: vía intravenosa; h: horas; kg: kilogramos; mg: miligramos; VO: vía oral.

Bibliografía empleada: fichas técnicas obtenidas de cada principio activo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Asociación Española de Pediatría (AEP) mediante su Pediamécum, respectivamente. Sin embargo, muchos de estos documentos han sido actualizados en 2015-2021 y, por tanto, han podido sufrir modificaciones en sus fichas técnicas que no hayan sido reflejados aún en las respectivas fuentes bibliográficas consultadas. No se han revisado todas las fichas técnicas de todos los nombres comerciales disponibles, por lo que se recomienda revisar la ficha técnica de forma individual antes de prescribir el fármaco elegido.

hipófisis-suprarrenal (HHS)[8]. Estos efectos secundarios son más frecuentes en niños, por lo que la indicación de tratamiento debe ajustarse a la mínima dosis eficaz durante el mínimo tiempo posible[7].

Entre sus principales efectos secundarios destacan: los efectos producidos sobre el metabolismo, el sistema osteoarticular, la respuesta inmunitaria, a nivel cutáneo y ocular, en el aparato digestivo, a nivel del eje HHS y trastornos psiquiátricos, entre otros[8]. En los niños se debe vigilar el crecimiento, ya que el uso prolongado puede disminuir la talla[4,8,9]; y a dosis altas de GC, las vacunas con virus vivos están contraindicadas en población infantil[8].

En Alergología, se emplean para controlar la inflamación subyacente en múltiples enfermedades, y se pueden emplear diferentes vías de administración, pudiendo asociar varias si fuera preciso.

Glucocorticoides sistémicos

El uso de GC sistémicos debe limitarse a periodos cortos de tiempo que controlen la reagudización de la enfermedad. Se debe balancear el riesgo-beneficio del empleo de estos fármacos frente a otros, para el tratamiento de mantenimiento[8].

Es por ello que, simplificando su uso, se puede dividir en tres pautas de dosificación en función de su duración[7]:

- Tanda corta de hasta 5 días de tratamiento, que se puede interrumpir bruscamente sin reducción, ya que rara vez suprimen el eje HHS. Se suele emplear 1-2 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros fármacos, administrados en 2-4 dosis al día por vía oral o intravenosa.
- Tanda intermedia de más de 5-7 días de tratamiento (generalmente semanas), que precisa reducción progresiva para evitar desencadenar una insuficiencia suprarrenal.
- Tratamientos a largo plazo, que se basan en administrar una dosis mínima eficaz para el control de los síntomas, preferiblemente por la mañana y a días alternos.

En general, en Alergología pediátrica se tiende a emplear pautas cortas[7]. Entre las principales indicaciones de GC sistémicos destaca:

- El tratamiento de las exacerbaciones asmáticas moderadas-graves y considerarse en crisis leves con escasa respuesta a broncodilatadores o si el paciente tiene antecedentes de crisis graves. En preescolares, su uso suele limitarse al tratamiento de las crisis más graves. La vía oral es de elección si el paciente tolera, empleándose en estos casos prednisolona a dosis de 1-2 mg/kg/día (con un máximo de 40 mg), generalmente durante 3-5 días[9]. Actualmente, también se considera como alternativa la administración en dosis única de dexametasona por vía oral (a 0,3-0,6 mg/kg), siendo esta última no inferior a la previa comentada[9].
- En dermatitis atópica, los tratamientos sistémicos cortos (hasta 7 días) se emplean cada vez menos, dada la amplia variedad de fármacos tópicos y otras alternativas terapéuticas sistémicas. Sin embargo, son una opción a considerar en algunas circunstancias[10].
- En anafilaxia, se usan para prevenir síntomas prolongados y reacciones bifásicas; sin embargo, la evidencia de su eficacia es escasa[11].
- En la esofagitis eosinofílica, suponen una de las opciones terapéuticas disponibles. Se emplean deglutidos por vía oral para que ejerzan su acción tópica en la mucosa del esófago[12].

Glucocorticoides inhalados

En Alergología pediátrica, los corticoides inhalados se emplean principalmente para el tratamiento de mantenimiento del asma. Su eficacia clínica se verá influenciada por múltiples factores, entre los que cabe destacar: el fármaco elegido, la dosificación, el tamaño de la partícula, el dispositivo empleado, la edad y la capacidad del paciente para realizar correctamente la técnica[8]. En Pediatría, los más empleados son la budesonida y la fluticasona[7]. En la tabla III se describen los principales empleados en España[3-5].

En general, los dispositivos de inhalación se dividen en tres grandes grupos: los inhaladores de polvo seco (DPI: *dry powder inhaler*), los inhaladores presurizados de dosis controlada (MDI: *metered-dose inhaler*) y los nebulizadores, estos últimos utilizados con frecuencia en Pediatría[8]. Los MDI pueden ser activados de forma manual o mediante la respiración, y asocian un propelente (frecuentemente hidrofluoroalcano) para mejorar su liberación y distribución por el árbol bronquial[8]. Aun así, con los dispositivos MDI, menos de la mitad del fármaco llega a nivel respiratorio periférico (10-20 %), la mayoría se deposita en la orofaringe. El empleo de dispositivos o cámaras espaciadores ajustados a la edad del paciente, ayudará a mejorar la administración[8,9]. Dato que contrasta con la administración mediante dispositivos de polvo seco, donde se estima que alrededor del 70 % se deposita en vías respiratorias centrales y vía digestiva[8]. Tras su uso, se recomienda enjuagar la boca para minimizar el riesgo de efectos secundarios, principalmente candidiasis oral y ronquera, y su absorción sistémica[4,7,8].

Glucocorticoides nasales

Son de elección en patología nasosinusal, por la capacidad de conseguir altas concentraciones en la zona administrada, minimizando los efectos sistémicos[8]. En la tabla IV se describen los principales empleados[3-5].

La dosis adecuada debe ajustarse a la sintomatología del paciente y, generalmente, conllevan pautas de varios días. Comienzan a ser efectivos desde varias horas después del inicio del tratamiento; sin embargo, su máximo efecto puede llegar hasta tres semanas después de haber iniciado este[3-5].

Los efectos secundarios locales más frecuentes son estornudos, picor y sequedad nasal tras su aplicación y, raramente, hemorragia nasal[3-5].

Glucocorticoides cutáneos

Los GC tópicos son el tratamiento de elección en la dermatitis atópica, reduciendo la inflamación y el prurito en ambas fases de la enfermedad (aguda y crónica)[8,13]. En la tabla V se describen los principales empleados[3-5].

La elección de la potencia del corticoide, la concentración del preparado y la formulación galénica elegida, dependerá de la gravedad, la edad y de la distribución de las lesiones[7,8]. Estos se encuentran disponibles en diferentes formulaciones. Además, la absorción se verá modificada por la elección del vehículo, siendo los ungüentos los que consigan mayor absorción, debido a la oclusión que estos pro-

Tabla III. Principales glucocorticoides inhalados empleados en Alergología

Principio activo (nombre comercial)	*Presentación farmacéutica*	*Dosis y pautas de administración*	*Excipientes (en algunas presentaciones)*	*Precauciones*
Budesonida *(Budesonida Pulmictan®, Pulmicort®)*	MDI: 50 y 200 mcg DPI: 100, 200 y 400 mcg Nebulización: concentraciones de 0,25 y 0,5 mg/ml	MDI: >7 años: 200-800 mcg/día en 2-4 dosis 2-7 años: 200-400 mcg/día en 2-4 dosis 0-2 años: 200-400 mcg/día en 2-4 dosis *(off-label)* DPI: >12 años: 200-1.600 mcg/día en 2-4 dosis 6-12 años: 200-800 mcg/día en 2-4 dosis Nebulización: >12 años: 0,5-2 mg/día cada 12 h 6 meses-12 años: 0,25-1 mg/día cada 12 h 0-6 meses: 0,25-1 mg/día cada 12 h *(off-label)*	Pueden contener: etanol o lactosa	MDI: es preferible emplear cámara espaciadora Precaución en disfunción hepática grave En deportistas: componente que puede dar resultado positivo de dopaje
Dipropionato de beclometasona *(Becotide®, Becloforte®)*	MDI: 50, 100, 200, y 250 mcg	>12 años: máx.: 800 mcg/día Leve: 100-200 mcg/día en 2 dosis Moderado: 200-400 mcg/día en 2 dosis Grave: 400-800 mcg/día en 2 dosis 6-11 años: bajo criterio médico (máx.: 400 mcg/día)	Pueden contener: lactosa, etanol y glicerol	Es preferible emplear cámara espaciadora En deportistas: componente que puede dar resultado positivo de dopaje
Ciclesonida *(Alvesco®)*	MDI: 160 mcg	>12 años: 80-160 mcg/12-24 h (máx.: 640 mcg/día) *80 mcg: no comercializado en España	Pueden contener: etanol	Administrar por la noche preferiblemente
Fluticasona propionato *(Flixotide®, Flusonal®)*	MDI: 50, 125 y 250 mcg DPI: 100 y 500 mcg	>16 años: Leve: 100-250 mcg/12 h Moderado: 250-500 mcg/12 h Grave: 500-1.000 mcg/12 h 4- 16 años: 50-100 mcg/12 h 1-4 años: 100 mcg/12 h (administrado con dispositivo espaciador)	Pueden contener: Lactosa y galactosa	Autorizada >1 año DPI: no emplear en <4 años Precaución en disfunción hepática grave En deportistas: componente que puede dar resultado positivo de dopaje
Furoato de Mometasona *(Asmanex®)*	DPI: 200 y 400 mcg	>12 años: 200-400 mcg/día (200 mcg/12 h) Aprobado por la FDA: España *off-label*: 4-11 años: 110 mcg/día	Pueden contener: lactosa	

DPI: *dry powder inhaler;* Inh: inhalación; Máx.: dosis máxima; mcg: microgramos; MDI: *metered-dose inhaler.*

**Fichas técnicas obtenidas de cada principio activo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Asociación Española de Pediatría (AEP) mediante su Pediamécum, respectivamente. Sin embargo, muchos de estos documentos han sido actualizados en 2015-2021 y, por tanto, han podido sufrir modificaciones en sus fichas técnicas que no hayan sido reflejados aún en las respectivas fuentes bibliográficas consultadas. No se han revisado todas las fichas técnicas de todos los nombres comerciales disponibles, por lo que se recomienda revisar la ficha técnica de forma individual antes de prescribir el fármaco elegido.*

ducen. Si empleamos otras cremas que ofrezcan una oclusión física, oclusión húmeda, apósitos, ropa o, en el caso de los lactantes, pañales, esto también aumentará su absorción[7,13].

Generalmente, se emplean en tandas cortas de una o dos aplicaciones diarias, esparciendo una fina capa y tomando como referencia el uso de una unidad digital. Si la patología precisa un tratamiento prolongado, se intenta reducir empleando pautas en días alternos, dos o tres veces a la semana, aplicaciones en fines de semana, combinaciones de GC de diferente potencia en días pautados o con interrupciones programadas[7,13].

Simpaticomiméticos

Dentro de los fármacos simpaticomiméticos, se encuentran la adrenalina y los fármacos β^2-agonistas. La adrenalina es el tratamiento de elección en la anafilaxia. Los fármacos β^2-agonistas constituyen uno de los pilares principales del tratamiento del asma.

Tabla IV. Principales glucocorticoides nasales empleados en Alergología

Principio activo (nombre comercial)	*Presentación farmacéutica*	*Dosis y pautas de administración (inhalación en cada fosa nasal (total/día)*	*Precauciones y efectos adversos*	*Observaciones*
Beclometasona *(Beclo Rino®)*	Pulverización nasal: 50 mcg	Adultos >18 años: 1-2 inh./12 h (máx.: 200 mcg/día)	En deportistas: componente que puede dar resultado positivo de dopaje	Autorizado >6 años según criterio médico No emplear más de 7 días consecutivos
Budesonida *(Budena®, Rhinocort®)*	Pulverización nasal: 50, 64 y 100 mcg	Rinitis: 50 mcg/dosis: 1-2 inh./12 h (200-400 mcg/día) 64 mcg/dosis: 1 inh./12 h o 2 inh./24 h (256 mcg/día) 100 mcg/dosis: 1-2 inh./24 h (200-400 mcg/día)	En pacientes con disfunción hepática En deportistas: componente que puede dar resultado positivo de dopaje	Autorizado >6 años Contraindicados en infecciones localizadas no tratadas de la mucosa nasal
Fluticasona propionato *(Flixonase®, Flonase®)*	Pulverización nasal: 50 mcg	>12 años: 2 inh./24 h o 2 inh./12 h (200-400 mcg/día) Máx.: 4 inh./día (400 mcg/día) 4-11 años: 1 inh./24 h o 1 inh./12 h (100-200 mcg/día) Máx.: 2 inh./día (200 mcg/día)	En deportistas: componente que puede dar resultado positivo de dopaje Frecuentes: epistaxis, sequedad nasal, irritación e inflamación nasal y orofaringe	Autorizado >4 años Preferiblemente emplear por las mañanas
Fluticasona furoato *(Avamys®)*	Pulverización nasal: 27,5 mcg	>12 años: 1-2 inh./24 h (55-110 mcg/día) 6-11 años: 1-2 inh./24 h (55-110 mcg/día)	Frecuentes: cefalea y epistaxis	Autorizado >4 años
Mometasona *(Nasonex®, Nasoaldo®)*	Pulverización nasal: 50 mcg	Rinitis >3 años (FDA ≥2 años) Pólipos nasales >18 años (<18 años: *off-label*) ≥12 años: 1-2 inh./24 h (100-200 mcg/día) 3- 11 años: 1 inh./24 h (100 mcg/día) Máx.: 4 inh./24 h (400 mcg/día)	En niños: epistaxis, cefalea, irritación nasal y estornudos	Autorizado >3 años
Triamcinolona	Pulverización nasal: 55 mcg	>12 años: 1-2 inh./24 h (110-220 mcg/día) 6- 12 años: 1-2 inh./24 h (110-220 mcg/día) 2-5 años: 1 inh./24 h (110 mcg/día)	Afectación de la mucosa nasal y orofaringe, y cefalea	Autorizado >2 años No se recomienda uso continuado >3 meses en niños <12 años

Inh.: inhalación; Máx.: dosis máxima; mcg: microgramos.

Bibliografía empleada: fichas técnicas obtenidas de cada principio activo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Asociación Española de Pediatría (AEP) mediante su Pediamécum, respectivamente. Sin embargo, muchos de estos documentos han sido actualizados en 2015-2021 y, por tanto, han podido sufrir modificaciones en sus fichas técnicas que no hayan sido reflejados aún en las respectivas fuentes bibliográficas consultadas. No se han revisado todas las fichas técnicas de todos los nombres comerciales disponibles, por lo que se recomienda revisar la ficha técnica de forma individual antes de prescribir el fármaco elegido.

Los fármacos simpaticomiméticos actúan en diferentes sistemas y son muy empleados en algunas patologías alérgicas.

Adrenalina

La adrenalina actúa a nivel de los receptores α y β, su mecanismo de acción se caracteriza por ser rápido y se puede emplear por vía intramuscular o subcutánea[7]. La adrenalina es el tratamiento de elección en la anafilaxia. Ante su diagnóstico, el uso precoz de la adrenalina intramuscular está indicado, y esta reduce el riesgo de reacciones bifásicas[11]. Ante la sospecha de edema de laringe o faríngeo, en el contexto de una anafilaxia, se recomienda emplear adrenalina nebulizada asociada a oxígeno, como terapia adyuvante de la adrenalina intramuscular[11].

El uso de adrenalina intramuscular se ha asociado con niveles más elevados de esta en sangre, en comparación con los observados cuando esta se aplica por vía subcutánea[11,14]. También se ha observado que se consiguen niveles más elevados cuando la inyección se realiza en la mitad del muslo, en comparación con el deltoides[11,14]. En algunas ocasiones, es necesaria una segunda dosis para el control de la reacción[11]. En situaciones graves, donde la adrenalina intramuscular no haya sido efectiva, se podría administrar por vía intravenosa. Esta indicación solo está reservada para profesionales sanitarios adecuadamente

Tabla V. Principales corticoides tópicos empleados en Alergología

Potencia	*Fármaco (nombre comercial)*	*Concentraciones disponibles (%)*	*Posología (aplicaciones/día)*	*Vehículos*	*Observaciones*
Baja	Fluocortina *(Vaspit®)*	0,75	2-3 apl./día en capa fina (duración: mínima posible)	Crema y pomada	Autorizado >4 meses
	Hidrocortisona *(Calmiox®)*	0,1-2,5	1 apl./día en capa fina (duración: mínima posible, 7 días)	Crema, loción, pomada y ungüento	Autorizado en neonatos
Intermedia	Clobetasona *(Emovate®)*	0,05	1-2 apl./día en capa fina (máx.: 4 veces/día) (duración: mínima posible)	Crema	
	Triamcinolona *(En combinación)*	0,04	1 apl./día en capa fina (duración: mínima posible, 7 días)	Crema	Autorizado >1 año
Alta	Beclometasona *(Menaderm®)*	0,025-0,1	1-2 apl./día en capa fina (máx.: 2 sem.)	Crema, emulsión y ungüento	Autorizado >5 años
	Betametasona *(En combinación)*	0,05-0,1	1 apl./12-24 h en capa fina (máx.: 2 sem.)	Crema, gel, solución y ungüento	Autorizado >12 años. Presentaciones con antibiótico asociado
	Budesonida *(En combinación)*	0,025	1 apl./8-12 h en capa fina (duración: mínima posible, 5 días)	Crema, pomada y ungüento	
	Fluticasona *(Fluticrem®)*	0,05	1 -2 apl./día en capa fina (duración: mínima posible) Máx.: 4 sem.	Crema	Autorizado >1 año
	Metilprednisolona *(Adventan, Lexxema®)*	0,1	1 apl./día en capa fina (duración: mínima posible) (máx.: 4 sem.)	Crema, pomada, ungüento y solución	Autorizado >4 meses
	Momentasona *(Elocom®)*	0,1	1 apl./día en capa fina (duración: mínima posible, 5 días)	Crema, pomada y solución	Autorizado >2 años
Muy alta	Clobetasol *(Clovate®)*	0,05	1 apl./día en capa fina (duración: mínima posible) (máx.: 4 sem.)	Crema, pomada y solución	Autorizado >1 año

Apl.: aplicación; Máx.: dosis máxima; sem.: semanas.

Bibliografía empleada:

- *Fichas técnicas obtenidas de cada principio activo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Asociación Española de Pediatría (AEP) mediante su Pediamécum, respectivamente. Sin embargo, muchos de estos documentos han sido actualizados en 2015-2021 y, por tanto, han podido sufrir modificaciones en sus fichas técnicas que no hayan sido reflejados aún en las respectivas fuentes bibliográficas consultadas. No se han revisado todas las fichas técnicas de todos los nombres comerciales disponibles, por lo que se recomienda revisar la ficha técnica de forma individual antes de prescribir el fármaco elegido.*
- *Lárzo Sastre M, Muñoz Bellido FJ. Corticoesteroides. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, ed. Tratado de Alergología. SEAIC. Madrid: Ergon. 2015; II: p. 449-68.*

entrenados en su manejo y en sitios donde esta puede emplearse y monitorizarse de forma segura[11].

La dosis recomendada es de 0,01 mg por kilogramo a nivel hospitalario. Para los autoinyectores de adrenalina, las dosis comercializadas son 150 microgramos, que se emplea en niños de 7,5 kg hasta 25-30 kg, y la dosis de 300 microgramos para niños con pesos superiores a 25-30 kg, adolescentes y adultos. También existen sistemas con una dosis superior, 500 microgramos, esta se puede considerar en algunos pacientes[11].

Se recomienda el empleo de autoinyectores de adrenalina, como primera línea, en el manejo comunitario[11,14], y estos en comparación con las agujas precargadas[11]. Actualmente, en España, existen cuatro sistemas de autoinyectores de adrenalina, en la tabla VI se recogen sus principales características[3-5]. Es imprescindible conocer los dispositivos disponibles y el mecanismo de administración antes de prescribirlos[11].

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomienda que las familias tengan acceso a dos autoinyectores de adrenalina que deben permanecer con el paciente en todo momento[11].

β_2-agonistas

Los fármacos β_2-agonistas se caracterizan por producir una broncodilatación de la musculatura bronquial, constituyendo uno de los pilares principales del tratamiento del asma. Se emplean principalmente por vía inhalada, aunque también se pueden emplear por vía sistémica[15]. Simplificando su clasificación y, según la duración de su efecto, podemos dividirlos en los tres grupos que se citan a continuación.

Tabla VI. Auto-inyectores de adrenalina comercializados en España

Nombres comerciales	*Posología*	*Dispositivos*	*Características*	*Instrucciones de uso*	*Observaciones*
Emerade®	500 mcg 300 mcg 150 mcg	Solución inyectable en pluma precargada	Vídeo explicativo disponible en la web Simulador disponible Instrucciones en el lateral del dispositivo Tríptico para pacientes	Quitar el protector de la aguja (blanco). Se aconseja presionar en la zona de inyección (parte externa del muslo), se oirá un "clic" y se debe mantener durante **5 segundos.** Retirada del dispositivo y, posteriormente, masajear la zona. La aguja está protegida antes, durante y después de la inyección	No se recomienda en menores de 15 kg, salvo situación que amenace la vida El tamaño de la aguja varía entre 16 mm (150 mcg) a 23 mm (300 y 500 mcg) Envases: 1 o 2 plumas precargadas
Altellus®	En Pediatría se emplea a dosis de 0,01 mg/kg 300 mcg 150 mcg	Solución inyectable en pluma precargada Instrucciones en amarillo (300 mcg) y en verde (150 mcg)	Vídeo explicativo disponible en la web Simulador disponible Instrucciones en el lateral del dispositivo, ventana de inspección y funda rígida de transporte Tríptico para pacientes	Quitar el tapón de seguridad (azul). Se aconseja presionar en la zona de inyección (parte externa del muslo), se oirá un "clic" y se debe mantener durante **10 segundos.** Retirada del dispositivo y, posteriormente, masajear la zona. La aguja está protegida antes y queda cubierta después de su uso por el capuchón naranja	No se recomienda en menores de 7,5 kg, salvo situación que amenace la vida El tamaño de la aguja varía entre 13 mm (150 mcg) a 15 mm (300 mcg) Envases: 1 o 2 plumas precargadas
Anapen®	0,50 mg/0,3 ml La dosis efectiva se encuentra en el rango de 0,0005-0,01 mg/kg 0,30 mg/0,3 ml 0,15 mg/0,3 ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Vídeo explicativo disponible en la web Simulador disponible Instrucciones en el lateral del dispositivo, ventana de inspección o de solución, e indicador de inyección Tríptico para pacientes	Retirar el protector de aguja (negro) y quitar el tapón de seguridad (gris). Se aconseja presionar en la zona de inyección (parte externa del muslo), se oirá un "clic" y se debe mantener durante **10 segundos**. Retirada del dispositivo y, posteriormente, masajear la zona. El indicador de inyección cambia de color (rojo) para indicar que el dispositivo ha sido utilizado. Después de su uso, la aguja queda al descubierto, debe cubrirse con el protector negro	No se recomienda en menores de 15 kg, salvo situación que amenace la vida El tamaño de la aguja varía entre 10 mm ± 1,5 mm para todas sus presentaciones Envases: 1 o 2 plumas precargadas con una bandeja de protección termo-formada
Jext®	La dosis efectiva se encuentra en el rango de 0,0005-0,01 mg/kg 300 mcg 150 mcg	Solución inyectable en pluma precargada Instrucciones en rojo (300 mcg) y en amarillo (150 mcg)	Vídeo explicativo disponible en la web Simulador disponible Instrucciones en el lateral del dispositivo, ventana de inspección y varilla de plástico coloreada visible después de usar (blanco en Jext 300 mcg; azul en Jext 150 mcg) Tríptico para pacientes	Quitar el tapón de seguridad (amarillo). Se aconseja presionar en la zona de inyección (parte externa del muslo), se oirá un "clic" y se debe mantener durante **10 segundos.** Retirada del dispositivo y, posteriormente, masajear la zona. La aguja está protegida antes y queda cubierta después de su uso por el capuchón negro	No se recomienda en menores de 15 kg, salvo situación que amenace la vida El tamaño de la aguja varía entre 13 mm (150 mcg) a 15 mm (300 mcg) Envases: 1 o 2 plumas precargadas

Bibliografía empleada: Ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para los diferentes autoinyectores de adrenalina expuestos, así como la información de la Agencia Española de Pediatría (AEP). - Emerade Autoinjector. Disponible en: https:// www.vademecum.es y www.emerade-bausch.es/. - Dispositivos Altellus. Disponible en: https://www.vademecum.es. - Dispositivos Anapen. Disponible en: https://www.vademecum.es. - Dispositivos Jext. Disponible en: https://www.vademecum.es.

Acción rápida o corta: salbutamol y terbutalina

Los broncodilatadores β_2 agonistas de acción corta, también conocidos con el acrónimo SABA, se caracterizan por constituir la primera línea de tratamiento en la exacerbación asmática, en la prevención del asma inducido por ejercicio físico y como tratamiento adyuvante en la anafilaxia cuando existe compromiso respiratorio[4,11].

El salbutamol es el fármaco más empleado. Se puede administrar nebulizado o preferiblemente empleando un inhalador presurizado con cámara espaciadora[4,9]. En la exacerbación asmática, las dosis y los tiempos de administración recomendados son variables en función de la gravedad y de la respuesta inicial a las primeras dosis[9]. Se administra en tandas de 2 a 10 inhalaciones de 100 mcg según la gravedad, cada 20 minutos durante las primeras horas (máximo tres dosis)[4,9]. En la prevención del broncoespasmo inducido por ejercicio físico, se emplean una o dos inhalaciones antes de la exposición y en función de la edad del paciente. Sus efectos secundarios más frecuentes son cefalea, temblor y taquicardia[4].

La terbutalina es otra de las opciones terapéuticas dentro de este grupo. Está comercializada en polvo seco con una dosificación de 500 mcg por inhalación. Se emplea en niños a partir de los tres años, y se recomienda una dosis máxima de 6.000 mcg al día en niños mayores de 12 años, y 4.000 mcg al día en niños de 3 a 12 años. Los efectos secundarios como: temblor, cefaleas, taquicardia, palpitaciones, náuseas y calambres musculares, suelen revertir de forma espontánea en la primera o segunda semana de tratamiento[4].

Acción prolongada: salmeterol y formoterol

Los broncodilatadores β_2 agonistas de acción larga, también conocidos con el acrónimo LABA, se emplean únicamente en combinación con GC inhalados a partir de los cuatro años[9,15].

Salmeterol actúa como un agonista parcial, con un inicio del efecto broncodilatador a los 10 minutos apropiadamente de su uso y está indicado a partir de los cuatro años para el tratamiento de mantenimiento en el asma persistente. Formoterol actúa como agonista total, con un inicio de acción a los 2 o 3 minutos, y está aprobado en ficha técnica para su uso partir de los seis años, tanto en el tratamiento de mantenimiento del asma persistente, como para la prevención del broncoespasmo inducido por ejercicio[4,15]. En general, su administración no debe ser superior a los 100 mcg para salmeterol o los 24 mcg para formoterol[15]. Sus efectos secundarios principales son: cefalea, temblor y palpitaciones, entre otros[4].

Existen diferentes combinaciones con GC inhalados, principalmente con budesonida y fluticasona, que mejoran la adherencia y el cumplimiento terapéutico en el tratamiento de mantenimiento del asma[15]. Se ha demostrado en el asma persistente no controlada con dosis bajas de GC inhalados en niños de 6 a 11 años, que asociar un LABA tiene un efecto similar que doblar la dosis de GC inhalados[9].

Además, actualmente, la terapia MART *(Maintenance And Relieve Therapy)* se puede emplear en mayores de 12 años, combinando un GC inhalado con formoterol, tanto para el tratamiento de mantenimiento como para el tratamiento de rescate[9]. En niños de 4-11 años, existe evidencia de que la combinación budesonida/formoterol fue eficaz para reducir exacerbaciones y la necesidad de tratamiento sistémico, pero aún se necesita más evidencia en este rango de edad[9].

Acción ultra-prolongada o ultra-larga: vilanterol

Estos nuevos fármacos mejoran el cumplimiento terapéutico al precisar solo una administración diaria[15]. Actualmente, el vilanterol se emplea en combinación con fluticasona en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con asma persistente no controlada a partir de los 12 años[4,7]. Existen dos combinaciones comercializadas en DPI que contienen 92/22 mcg y 184/22 mcg de fluticasona/vilanterol[4]. No están indicados en el tratamiento de las crisis de asma y sus principales efectos secundarios son la cefalea y la nasofaringitis, entre otros[4].

Biológicos

En las enfermedades alérgicas, el uso de anticuerpos monoclonales está aprobado actualmente para asma, urticaria crónica y dermatitis atópica, cuando los tratamientos habituales no han sido suficientes para el control de la enfermedad.

Los anticuerpos monoclonales constituyen uno de los principales grupos, dentro de los fármacos biológicos, empleados a día de hoy. En términos generales, su mecanismo de acción principal se basa en bloquear un receptor funcional o inhibir las interacciones de las interacciones de moléculas efectoras específicas[16]. Estos actúan sobre vías patogénicas concretas y por ello son terapias con un elevado coste[7].

En las enfermedades alérgicas, su uso está aprobado para asma, urticaria crónica y dermatitis atópica, cuando los tratamientos habituales no han sido suficientes para el control de la enfermedad. Actualmente, se están evaluando otros usos en múltiples ensayos clínicos para alergia alimentaria, esofagitis eosinofílica y rinitis alérgica, entre otros[7,16,17].

Las principales dianas terapéuticas que se han estudiado actualmente son: la inmunoglobulina E (IgE), la interleuquina 5 (IL5) y su receptor, y el receptor de la interleuquina 4 (IL4). Se están evaluando otras moléculas diana, pero en esta sección nos centraremos en los monoclonales aprobados en España para uso terapéutico en enfermedades alérgicas (Tabla VII)[3-5,16,17].

Monoclonales frente IgE: omalizumab

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, cuyo mecanismo de acción es múltiple, destacando por un lado, que se une a la fracción constante de la IgE libre para bloquear su unión posterior a los receptores de alta afinidad en mastocitos y basófilos; y, por otro lado, que regula, negativamente y de forma directa, la producción de IgE y, de forma indirecta, el receptor de alta afinidad de basófilos.

Monoclonales anti-IL5

Mepolizumab y reslizumab

Mepolizumab y reslizumab son dos anticuerpos monoclonales humanizados que inhiben la actividad de la IL5, bloqueando la unión a su receptor expresado en eosinófilos y basófilos.

Estos fármacos están indicados en enfermedades en las que exista eosinofilia, por ello el recuento de eosinófilos en sangre periférica debe ser superior o igual a 300 eosinófilos/µl en el último año para mepolizumab y superior o igual a 400 eosinófilos/µl para reslizumab, en ambos casos sin marcada elevación de la IgE.

Benralizumab

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra la cadena alfa del receptor de la IL5, que se encuentra en basófilos y eosinófilos. Además induce la apoptosis mediante un refuerzo de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Monoclonales anti-IL4: dupilumab

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad alfa del receptor de la IL4 e inhibe así la señalización de la IL4 e IL13.

En las infecciones por helmintos, los eosinófilos tienen un papel clave, por ello antes de comenzar el tratamiento con fármacos anti-IL5 e IL4, se debe evaluar y tratar a los pacientes que presenten infecciones preexistentes. En el supuesto caso de que la infección se adquiera durante el tratamiento con estos biológicos, se debe comenzar con el tratamiento antihelmíntico indicado y, si este no responde, se debe valorar interrumpir temporalmente el tratamiento biológico.

Otros

Lavados nasales

Los lavados nasales contribuyen a reducir el uso de medicación tópica y sistémica.

Los lavados nasales constituyen una opción terapéutica concomitante para el manejo de la rinitis alérgica. Este método se caracteriza por[18,19]: limpiar y despejar las fosas nasales, mejorar la eliminación del moco, humedecer e hidratar la mucosa y disminuir la inflamación local y el edema de la mucosa. Todo ello contribuye a reducir el uso de medicación tópica y sistémica, mejorando la respuesta clínica de forma llamativa, a partir de la tercera semana de uso, y la calidad de vida de los pacientes[18].

Existen múltiples "recetas" que se pueden emplear y también productos comercializados para uso directo.

Tabla VII. Principales biológicos empleados en Alergología

Fármaco, nombre comercial y mecanismo acción	*Vía de administración y dosis comercializadas*	*Posología*	*Indicaciones*	*Principales efectos secundarios*	*Observaciones*
Omalizumab *(Xolair®)* AC monoclonal humanizado anti-IgE	Solución inyectable en jeringa precargada Vía: subcutánea Dosis: 150 mg (jeringa morada) y 75 mg (jeringa azul)	Asma: dosis ajustadas en función del nivel de IgE total sérica y peso del paciente Máx.: 600 mg cada 2 sem. No se recomienda su uso en pacientes cuya IgE total sérica sea >1.500 UI/ml y/o cuyo peso corporal sea >150 kg UCE: 300 mg cada 4 sem.	Asma alérgica no controlada con dosis altas de esteroides inhalados y beta2 agonistas >6 años RSCcPM no controlado en tratamiento con corticoesteroides intranasales >18 años UCE no controlada pese a altas dosis de AH >12 años	Adultos y niños >12 años con AB: – Dolor/molestias oídos – Mareo – Artralgias Niños 6 a 12 años con AB: – Dolor de cabeza y dolor abdominal – Fiebre – Sangrado nasal – Infecciones Todos: – Frecuentes: reacciones locales – Riesgo potencial de anafilaxia	Posibilidad de uso domiciliario
Mepolizumab *(Nucala®)* AC monoclonal humanizado anti-IL5	Solución inyectable en pluma o jeringa precargada y polvo para solución inyectable Vía: subcutánea Dosis: 100 mg y 40 mg	Para asma: Adolescentes >12 años: 100 mg/SC cada 4 semanas. Niños 6-11 años: 40 mg/SC cada 4 semanas	Asma eosinofílica refractaria grave en adolescentes y niños >6 años RSCcPM no controlado en tratamiento con corticoesteroides intranasales y/o cirugía >18 años Niños >6 años con GEPA recurrente-remitente o refractaria	Los más destacados fueron: dolor de cabeza, reacción local en la zona de inyección y dolor de espalda	No están indicados en <6 años
Reslizumab *(Cinqaero®)* AC monoclonal humanizado anti-IL5	Concentrado para solución para perfusión Vía: intravenosa Dosis: vial 25 mg (2,5 ml) y vial 10 ml (100 mg)	Adultos: – Si peso <35 kg o más 199 kg: dosis recomendada: 3 mg/kg – Si peso entre 35-199 kg: pauta ajustada a peso Administración como perfusión intravenosa una vez cada 4 sem.	Adultos: asma eosinofílica grave, insuficientemente controlada con corticoides inhalados en dosis altas más otro tratamiento de mantenimiento	Frecuente: elevación de la creatina-fosfocinasa Poco frecuentes: mialgias y anafilaxia	No indicado en niños ni en menores de 18 años Se ha estudiado en adolescentes de 12 a 17 años, pero no existe recomendación posológica
Benralizumab *(Fasenra®)* AC monoclonal humanizado anti-IL5	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada Vía: subcutánea Dosis: 30 mg	Adultos: 30 mg/SC cada 4 sem. para las 3 primeras dosis y luego cada 8 sem.	Adultos: asma eosinofílica grave no controlada con corticoides inhalados en dosis altas y agonistas beta de acción prolongada	Frecuentes: faringitis, reacciones de hipersensibilidad (urticaria y/o exantema), fiebre, cefalea y reacción local Frecuencia no conocida: anafilaxia	No indicado en niños ni en menores de 18 años Se ha estudiado en adolescentes de 12 a 17 años, pero no existe recomendación posológica

(Continúa)

Tabla VII. Principales biológicos empleados en Alergología *(continuación)*

Fármaco, nombre comercial y mecanismo acción	*Vía de administración y dosis comercializadas*	*Posología*	*Indicaciones*	*Principales efectos secundarios*	*Observaciones*
Dupilumab *(Dupixent®)* AC monoclonal humanizado anti-IL4	Solución inyectable en jeringa o pluma precargada Vía: subcutánea Dosis: 300 mg y 200 mg	Dermatitis atópica: – Adultos: dosis inicial de 600 mg/SC seguido de 300 mg/SC cada 2 semanas – Adolescentes (12-17 años): Peso ≥60 kg: 600 mg/SC seguido de 300 mg/SC cada 2 semanas Peso <60 kg: 400 mg/SC seguido de 200 mg/SC cada 2 semanas – Niños (6-11 años): Peso ≥60 kg: 600 mg/SC seguido de 300 mg/SC cada 2 semanas Peso ≥15 - <60 kg: 300 mg/SC seguido de 300 mg/SC a las 2 semanas y posteriormente 300 mg/SC cada 4 semanas – Niños (6 meses - 5 años): Peso ≥15 kg - <30kg: 300 mg/SC seguido de 300 mg/SC cada 4 semanas. Peso 5kg - <15 kg: 200 mg/SC seguido de 200 mg/SC a las 4 semanas Asma: – >12 años: Si asociación DA y/o CO: dosis inicial de 600 mg/SC seguido de 300 mg/SC cada 2 semanas Resto: 400 mg/SC seguido de 200 mg/SC cada 2 semanas – Niños (6-11 años): ≥60 kg: 200 mg cada 2 semanas ≥30 kg - <60 kg: 200 mg cada 2 semanas o 300 mg cada 4 semanas ≥15 kg - <30 kg: 100 mg cada 2 semanas o 300 mg cada 4 semanas	Dermatitis atópica moderada a grave que precisan tratamiento sistémico (>6 años) Asma grave con inflamación de tipo 2, caracterizada por elevación de eosinófilos en sangre y/o FeNO elevado, que no se controla pese a tratamiento con corticoides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento de mantenimiento (>6 años) RSCcPM no controlado en el tratamiento con corticoesteroides intranasales y/o cirugía >18 años	Frecuentes: reacción local, conjuntivitis, artralgias, herpes oral y eosinofilia	En dermatitis atópica indicado a partir de 6 meses de edad. En asma indicado a partir de 6 años

ABG: asma bronquial grave; AC: anticuerpo; AH: antihistamínico; CO: corticoides orales; DA: dermatitis atópica; FENO: fracción de óxido nítrico exhalado; GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeítis; IgE: Inmunoglobulina E; Máx.: dosis máxima; mg: miligramos; UCE: urticaria crónica espontánea; RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales; SC: subcutáneo; sem.: semanas.

Bibliografía empleada: Ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para los diferentes fármacos biológicos expuestos, así como información de la Agencia Española de Pediatría (AEP) en su Pediamécum. - Omalizumab (Xolair®). Disponible en: https://www.vademecum.es y https://www.xolair.com/. - Mepolizumab (Nucala®). Disponible en: https://www.vademecum.es y https://www.nucala.com/. - Reslizumab (®). Disponible en: https://www.vademecum.es. - Benralizumab (N®). Disponible en: https://www.vademecum.es. - Dupilumab (N®). Disponible en: https://www.vademecum.es.

Se puede realizar con suero isotónico o ligeramente hipertónico, este último parece ser más eficaz; sin embargo, no deben superar el 3 %, ya que pueden ocasionar irritación severa de la mucosa y otros efectos secundarios[18,19]. Se aplican empleando: jeringas, botellas exprimibles, sistemas de baja presión de alto volumen, pulverizadores nasales o gotas. Algunos dispositivos no se recomiendan en menores de 4 años, por lo que se recomienda ajustar a la edad y preferencias del paciente y la familia[18,19].

Una reciente revisión sistemática concluyó que son aceptados y tolerados en la mayoría de la población pediátrica, y que la adherencia al tratamiento fue buena independientemente de la solución empleada[18]. En la mayoría de los pacientes, los efectos secundarios son escasos. Los más frecuentemente reportados fueron: sensación de quemazón e irritación nasal, rinorrea, regusto desagradable después de su uso, leve otalgia, cefalea o epistaxis, descritos como transitorios y leves al inicio del tratamiento[18,19].

Antileucotrienos: montelukast

Actualmente en el asma, el montelukast se incluye como una opción terapéutica en monoterapia o asociada a GC inhalados a dosis bajas, inicialmente.

Dentro de los fármacos antagonistas de los receptores de los leucotrienos, se encuentran el montelukast y el zafirlukast. El montelukast es el único actualmente comercializado en España. Está aprobado su uso para el tratamiento del asma, independientemente de su etiología,

así como en el asma inducido por ejercicio físico, y en la rinitis alérgica[4,7].

Actualmente en el asma, el montelukast se incluye como una opción terapéutica en monoterapia o asociada a GC inhalados a dosis bajas, inicialmente. Aunque cabe destacar que los GC inhalados siguen siendo la primera línea de tratamiento para el control del asma persistente en la infancia. Según el esquema de tratamiento escalonado del asma en la edad pediátrica, también se podrá incluir en otros escalones terapéuticos con dosis medias o altas de GC inhalados. Se desconoce si existe un fenotipo respondedor a montelukast, por lo que se propone realizar un ensayo terapéutico para valorar su utilidad[9].

Se recomienda una dosis diaria, generalmente por la noche, que se deberá ajustar en función de la edad, existiendo una presentación de 4 mg en granulado indicada para pacientes entre seis meses y dos años, y comprimidos de 4 mg y 5 mg masticables, y de 10 mg para niños de dos a cinco años, de seis a 14 años y mayores de 15 años, respectivamente[4,7].

Los efectos secundarios más frecuentes en niños son: dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea, cefalea, hiperquinesia y trastornos psiquiátricos, destacando alteraciones del sueño, irritabilidad y agresividad, entre otros[4,5,20]. En general, estos últimos suelen aparecer al inicio del tratamiento, son leves y se resuelven tras la suspensión de este[20].

Anticolinérgicos: bromuro de ipatropio y tiotropio

En el tratamiento del asma, el bromuro de ipatropio está indicado en las crisis moderadas o graves en asociación con β_2-agonistas, en pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento inicial. El bromuro de tiotropio se emplea como terapia adyuvante en el tratamiento de mantenimiento en el asma grave mal controlado con GC inhalados a dosis altas más un LABA en niños a partir de 6 años.

En este subgrupo, se encuentran el bromuro de ipatropio y el bromuro de tiotropio, ambos fármacos anticolinérgicos de acción corta y prolongada, respectivamente[7,9,21].

El ipatropio es un antagonista no selectivo de los receptores muscarínicos y se caracteriza por un comienzo de acción entre 15-30 minutos tras la inhalación, consiguiendo una broncodilatación máxima entre los 30 y 180 minutos posteriores, y su efecto dura entre 4 y 6 horas[21]. Está indicado en las crisis moderadas o graves, en asociación con β_2-agonistas en pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento inicial[7,9], cada 20 minutos durante las primeras dos horas (máximo tres dosis)[4,9]. Se puede administrar mediante nebulizador (250 mcg en menores de 30 kg y 500 mcg en mayores de 30 kg), o como MDI con cámara espaciadora (40 a 80 mcg; 2-4 pulsaciones)[4,9]. Este tratamiento se mantiene cada 4-6 horas durante las primeras 24-48 h[4,9]. En niños menores de 5 años, se aconseja una dosis nebulizada de 125-250 mcg (dosis máxima diaria de un miligramo en total) con una frecuencia no superior a 6 horas[5].

El tiotropio se caracteriza por ser un antagonista competitivo más selectivo, con una potencia 10 veces superior y con una duración de efecto cercana a las 24 horas[15]. Se emplea como terapia adyuvante en el tratamiento de mantenimiento en el asma grave mal controlada, con GC inhalados a dosis altas más LABA en niños a partir de 6 años[9]. Se administra en dosis de dos inhalaciones cada 24 h (2,5 mcg por inhalación)[7].

Ambos fármacos por vía inhalada presentan un mejor perfil de seguridad y efectos secundarios, entre los que destacan: cefalea, tos, sequedad de boca y trastornos gastrointestinales para el ipatropio, y sequedad de boca, faringitis y sinusitis para el tiotropio[3,4,15].

Inmunomodulares

Los inhibidores de la calcineurina se emplean en el manejo de la dermatitis atópica moderada y grave, que no responden a tratamiento tópico en mayores de dos años.

Inhibidores de la calcineurina tópicos: tacrolimus y pimecrolimus

Los inhibidores de la calcineurina se emplean en el manejo de la dermatitis atópica moderada y grave que no responden a tratamiento tópico en mayores de dos años[4,13]. El tacrolimus se emplea en pomada (0,03 % para mayores de dos años y 0,1 % para mayores de 16 años) y el pimecrolimus en crema (1 %)[7,13].

Según sus fichas técnicas, se recomienda su empleo durante las exacerbaciones, aplicando una fina capa dos veces al día durante un máximo de tres semanas en el caso del tacrolimus, y seis semanas del pimecrolimus[3-5]. Posteriormente, se recomienda reducir su aplicación a una vez al día hasta su resolución en el caso del tacrolimus[3-5]. Para el tratamiento de mantenimiento con tacrolimus, se recomienda una aplicación dos veces por semana separadas dos o tres días en las zonas más frecuentemente afectadas, para prevenir nuevos brotes[3-5], y dos veces al día con pimecrolimus[3,5].

Los efectos secundarios más frecuentes son la sensación de quemazón o calor, hormigueo o ardor en la zona de aplicación durante los primeros días, que suelen aparecer en los primeros cinco minutos tras su aplicación y pueden durar hasta una hora. Su intensidad y duración suele reducirse y desaparecer en los días subsiguientes a su empleo, aunque en algunos pacientes es motivo de discontinuación del tratamiento[13]. Se debe evitar el contacto con mucosa y su empleo bajo oclusión[3]. Estos fármacos no inducen atrofia cutánea, por lo que son de elección en zonas delicadas como: párpados, región perioral, zona genital, pliegues axilares o inguinales o para tratamientos a largo plazo[13]. Su aplicación tópica no ha demostrado aumentar el riesgo de tumores cutáneos, neoplasias malignas o fotocarcinogenicidad; pero aun así, se recomienda utilizar protectores y protección solar durante el empleo de estos fármacos[13].

Ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo y metotrexato

Estos tratamientos son empleados para el manejo de la dermatitis atópica moderada-severa que no responde a tratamiento tópico, corticodependiente o que los tratamientos previos estén contraindicados[10]. Ninguno de estos tratamientos está exento de efectos secundarios, por lo que se emplean bajo estrecho seguimiento y monitorización.

Inmunoterapia

En la edad pediátrica, la inmunoterapia específica con alérgenos está indicada en el tratamiento de la rinitis alérgica, el asma de etiología alérgica, la alergia a ciertos alimentos y la alergia a himenópteros.

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) se considera el único tratamiento específico y modificador de las enfermedades alérgicas IgE mediadas[23]. La guía GA²LEN 2022[23] define la ITA como: "*la administración*

repetida de alérgenos a intervalos regulares y aumentando la dosis para modular la respuesta inmune y aumentar el umbral en el que un individuo reacciona a un alérgeno". La ITA ha demostrado la capacidad de mejorar los síntomas, reducir el uso de medicación, inducir una tolerancia específica tras el fin del tratamiento y prevenir el desarrollo de nuevas enfermedades alérgicas[23].

En la edad pediátrica está indicada en el tratamiento de la rinitis alérgica, el asma de etiología alérgica, la alergia a ciertos alimentos y la alergia a himenópteros. Existen diferentes vías de administración, pero las más frecuentemente empleadas son la vía sublingual y la vía subcutánea[23].

La ITA se considera una opción terapéutica en el tratamiento de rinitis moderadas-severas de etiología alérgica, con o sin asma asociado, en niños a partir de los 5 años de edad. La duración de estos tratamientos es variable, pero se recomienda una duración de 3 a 5 años para conseguir una eficacia clínica significativa[23]. En el caso de que la indicación sea por alergia a himenópteros, la vía de elección es la subcutánea, la duración recomendada son 5 años y también se realiza, en general, a partir de los 5 años de edad[23].

En la alergia a alimentos, se emplean diferentes rutas de administración. Las más estudiadas son: la vía oral, la epicutánea, la sublingual y la subcutánea. Se suele indicar en niños mayores de 4 años de edad, y si se ha realizado con múltiples alimentos, entre ellos destacan la leche de vaca, el huevo y el cacahuete[23].

En general, estos tratamientos se consideran seguros y eficaces, pero no están exentos de posibles efectos secundarios (tanto locales como sistémicos), por lo que se recomienda informar a las familias y a los pacientes de estos, así como de los protocolos empleados y de la duración estimada del tratamiento[23].

Función del pediatra de Atención Primaria en el manejo de la alergia pediátrica

El equipo de Pediatría de Atención Primaria es el encargado de promover las medidas de evitación, promocionar la salud y educar a los niños y a sus cuidadores. Ellos serán los encargados de realizar ese seguimiento periódico que supone uno de los pilares en el tratamiento de la patología alérgica. Entre sus funciones destacarán:

- Nuevos diagnósticos, prescripción de tratamiento inicial, medidas de evitación, derivación a especializada si fuera preciso y seguimiento a largo plazo.
- Prescripción y renovación de la medicación habitual: es imprescindible familiarizarse con estos tratamientos y que las familias revisen de forma rutinaria la fecha de caducidad de la medicación. Antes de depositar los autoinyectores de adrenalina no usados, se aconseja practicar sobre una toalla doblada, por ejemplo, para poder tener así una experiencia más práctica de su uso. Esto debe realizarse con precaución y bajo supervisión del personal sanitario en un ambiente controlado.
- Diario de síntomas y calendario de medicación: estas dos herramientas son muy sencillas de realizar y aportan gran información a la hora de valorar la temporalidad y la duración de los síntomas y el tratamiento empleado.
- Seguimiento mediante la medición del pico flujo espiratorio máximo *(peak flow)*: este método de diagnóstico y seguimiento es sencillo y muy útil para la evaluación del asma. Permite valorar el resultado del paciente con respecto a su teórico o su mejor valor personal previo, si este se conoce, y así ofrecer una aproximación de la gravedad inicial de la exacerbación[9]. En la sección de recursos de interés podréis encontrar el protocolo creado por la Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) para su manejo y un vídeo tutorial de cómo emplearlo.
- Cuestionarios útiles en asma: Test de Control del Asma (ACT) y el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI): el ACT se emplea de forma rutinaria para la evaluación y el seguimiento del asma. Su adaptación a la población infantil ha conseguido mejorar el control del asma y el seguimiento de estos pacientes. Existen diferentes tipos de cuestionarios (CAN, ACT, o ACQ), ajustándolos a la población infantil según la edad. En población adulta se asocia con el TAI, que se encuentra validado para mayores de 18 años. Nos permite valorar la adhesión (buena, intermedia o mala), y nos ayudará a orientar el patrón de incumplimiento (errático, deliberado o involuntario)[9].

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Jáuregui Presa I, Lluch Bernal M, Montoro Lacomba J, Antépara Ercoreca I. Antihistamínicos y descongestivos. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, ed. Tratado de Alergología. SEAIC. Madrid: Ergon. 2015; II: 387-408.
2.** Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G, Corsico A, Licari A, Miraglia del Giudice M, et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. Allergol Immunopathol (Madr). 2020; 48: 753-62.
3. Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas obtenidas de cada principio activo. Consultado en Febrero del 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es.
4. Asociación Española de Pediatría (AEP). Pediamécum. Consultado en Febrero del 2023. Disponible en: https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum.
5. Vademecum. Consultado en Febrero del 2023. Disponible en: https://www.vademecum.es.
6. Miligkos M, Dakoutrou M, Statha E, Theochari NA, Mavroeidi IA, Pankozidou I, et al. Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: A systematic review. Pediatr Allergy Immunol. 202; 32: 1533-58.
7. Toral Pérez MT, Moral Gil L, Bosque García M. Farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2: 35-49.
8. Lárzo Sastre M, Muñoz Bellido FJ. Corticoesteroides. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, ed. Tratado de Alergología. SEAIC. Madrid: Ergon. 2015; II: 449-68.
9.*** GEMA 5.2. Guía española para el Manejo del Asma. Consultado en Febrero del 2023. Disponible en: https://gemasma.com.
10.** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 850-78.
11.*** Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy. 2022; 77: 357-77.
12. Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric

patient: an evidence-based approach. Eur J Pediatr. 2018; 177: 649-63.

13.** Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 657-82.

14.** Turner PJ, Muraro A, Roberts G. Pharmacokinetics of adrenaline autoinjectors. Clin Exp Allergy. 2022; 52: 18-28.

15. Rodríguez Fernández F, Iglesias Souto FJ, Sánchez Morillas L, Martínez Molina S. Fármacos que actúan sobre el sistema adrenérgico. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, ed. Tratado de Alergología. SEAIC. Madrid: Ergon. 2015; II: 409-20.

16. Alsina Manrique de Lara L. Tratamientos biológicos para el control de las enfermedades alérgicas. En: Plaza Martín AM. ed. Tratado de Alergología Pediátrica. SEICAP. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2019. p. 285-94.

17.*** Morita H, Matsumoto K, Saito H. Biologics for allergic and immunologic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2022; 150: 766-77.

18. Gutiérrez-Cardona N, Sands P, Roberts G, Lucas JS, Walker W, Salib R, et al. The acceptability and tolerability of nasal douching in children with allergic rhinitis: A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017; 98: 126-35.

19. Wang Y, Jin L, Liu SX, Fan K, Qin ML, Yu SQ. Role of nasal saline irrigation in the treatment of allergic rhinitis in children and adults: A systematic analysis. Allergol Immunopathol (Madr). 2020; 48: 360-7.

20. Ernst P, Ernst G. Neuropsychiatric adverse effects of montelukast in children. Eur Respir J. 2017; 50: 1701020.

21. Gómez Torrijos E, Cárdenas Contreras R, Segura Sánchez C. Fármacos anticolinérgicos, antileucotrienos, cromonas y teofilinas. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, ed. Tratado de Alergología. SEAIC. Madrid: Ergon. 2015; II: 421-36.

22.*** Álvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020; 31: 1-101.

23.*** Muraro A, de Silva D, Halken S, Worm M, Khaleva E, Arasi S, et al. GA²LEN Food Allergy Guideline Group; GALEN Food Allergy Guideline Group. Managing food allergy: GA²LEN guideline 2022. World Allergy Organ J. 2022; 15: 1-25.

Bibliografía recomendada / Recursos de interés

– Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex (AEPNAA). Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela. Disponible en: https://www.aepnaa.org/recursos/aepnaa/pdf/protocolo.pdf.

– Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Protocolo de actuación ante el asma en los centros educativos. Disponible en: https://www.seaic.org/profesionales/blogs/alergia-infantil/protocolo-de-actuacion-ante-el-asma-en-los-centros-educativos.html.

Protocolo de actuación ante una reacción alérgica en la escuela y protocolo de actuación ante el asma en los centros educativos: ambos planes por escrito de cómo actuar en caso de otro episodio, ayudará a las familias y al personal escolar al manejo de las reacciones agudas. Se aconseja revisar el protocolo de forma conjunta, haciendo participe al paciente y a sus cuidadores. Se recomienda renovarlo de forma anual.

– Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Protocolos de enfermería: Protocolo de Peak Flow. Seguimiento mediante la medición del pico flujo espiratorio máximo (peak flow). Disponible en: https://www.seaic.org/profesionales/blogs/enfermeria-en-alergia/protocolos-de-enfermeria-peak-flow-y-espirometria-forzada.html.

– Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Vídeo explicativo: Utilización del medidor de flujo espiratorio (peak-flow). Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=XqhEBqpDo48.

Protocolos de enfermería: estos protocolos forman parte de una serie de guías de actuación, elaboradas por profesionales del Comité de Enfermería en Alergia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC), cuya finalidad es producir un conocimiento científico que pueda trasladarse al quehacer diario de todo el personal de enfermería en el ámbito de la alergia.

– Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). Folletos informativos de prevención. Hojas de recomendaciones. Documentos de información sobre diversos aspectos de la alergia infantil. Disponible en: https://seicap.es/documentos-general/hojas-de-recomendaciones/.

Folletos informativos de prevención: existen múltiples documentos informativos sobre la prevención y la evitación de cada alérgeno. Estas son especialmente relevantes en la población infantil.

– Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex (AEPNAA). Etiquetado de los productos y material escolar: Dossier Material Escolar 2022. Disponible en: https://www.aepnaa.org/recursos/publicaciones-archivos/a49cfc4d4213742fac6723fae0ad850a.pdf.

Etiquetado de los productos y material escolar: en el colegio, los pacientes pediátricos están expuestos a múltiples productos que pueden contener diferentes alérgenos en su composición. Es aconsejable conocer las normas generales del etiquetado de los productos y los alérgenos de declaración obligatoria. La Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex (AEPNAA), publicó un dossier con el material escolar de 2022-2023, en el que se detalla la composición de algunos de los materiales más empleados en las escuelas.

– Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Niveles ambientales de pólenes. Disponible en: https://www.polenes.com/es/home.

Niveles ambientales de pólenes: estos se pueden valorar viendo sus niveles por regiones en la página oficial de la SEAIC dedicada a esto. Este recurso es muy práctico para las familias y los profesionales sanitarios, tanto para reforzar las medidas de prevención como para adecuar y ajustar los tratamientos.

- Sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Campamentos de verano para niños con asma y alergia. Disponible en: https://www.seaic.org/.

Campamentos de verano para niños con asma y alergia: las diferentes sociedades regionales de Alergología en colaboración con la SEAIC, organizan unos campamentos de verano para niños con asma y alergia. Estas jornadas formativas en alergia, promueven y educan en el ámbito de la alergia infantil y favorecen los encuentros entre niños con la misma patología.

Caso clínico

Julia tiene 13 años y acude a la consulta con sus padres para valorar un primer episodio de anafilaxia que le sucedió hace unos días tras la ingesta de una chocolatina que contenía cacahuetes y otros frutos secos. La reacción comenzó a los 10 minutos de la ingesta, presentando inicialmente habones aislados en el abdomen y en los brazos. Posteriormente, Julia comenzó con picor naso-ocular, rinitis y tos seca con dificultad respiratoria. Al ver que no mejoraba, sus padres la llevaron al servicio de Urgencias del hospital más cercano, donde las sibilancias eran audibles sin fonendo. Se le administró tratamiento, adrenalina intramuscular, entre ellos, y Julia mejoró a los 10 minutos. Fue dada de alta tras varias horas de observación.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Tratamiento farmacológico e inmunoterapia en patología alérgica infantil

1. Señale cuál de las siguientes afirmaciones es INCORRECTA:

a. Los antihistamínicos son fármacos poco empleados en Alergología.
b. Se han descrito cuatro tipos de receptores para la histamina.
c. Los receptores H1 y H2 son los que presentan una mayor distribución por todo el organismo.
d. Los receptores H3 se encuentran en neuronas histaminérgicas.
e. Los receptores H4 se expresan en las células hematopoyéticas y en la médula ósea.

2. En relación a los fármacos antihistamínicos, indique la respuesta CORRECTA:

a. Son fármacos que actúan principalmente por cinco mecanismos diferentes.
b. Existen preparaciones en comprimidos y en solución oral, pero no en gotas ni para uso tópico.
c. La vía tópica nasal y ocular no presenta ninguna ventaja para el tratamiento local de la rinoconjuntivitis.
d. Se emplean en el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica, en la urticaria aguda y crónica, en la alergia a alimentos y también se pueden emplear en otras indicaciones.
e. Los antihistamínicos H2 presentan pocas interacciones medicamentosas.

3. En relación al uso de glucocorticoides, indique la respuesta INCORRECTA:

a. Se caracterizan por producir un efecto antiinflamatorio por diferentes mecanismos.
b. Producen efectos inmunosupresores y efectos no deseados de su propia acción glucocorticoidea o secundarios a la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS).
c. En los niños no se debe vigilar el crecimiento, ya que el uso prolongado no puede disminuir la talla.
d. A dosis altas de glucocorticoides, las vacunas con virus vivos están contraindicadas en población infantil.
e. En Alergología se emplean para controlar la inflamación subyacente en múltiples enfermedades, y se pueden emplear diferentes vías de administración, pudiendo asociar varias si fuera preciso.

4. Indique la respuesta INCORRECTA en relación a los fármacos biológicos:

a. Los anticuerpos monoclonales constituyen uno de los grupos principales dentro de los fármacos biológicos empleados a día de hoy en Alergología.
b. En las enfermedades alérgicas, su uso está aprobado para asma, urticaria crónica y dermatitis atópica, cuando los tratamientos habituales no han sido suficientes para el control de la enfermedad.
c. Las principales dianas terapéuticas que se han estudiado actualmente son: la inmunoglobulina E (IgE), la interleuquina 5 (IL5) y su receptor, y el receptor de la interleuquina 4 (IL4).
d. El mepolizumab y reslizumab son dos anticuerpos monoclonales humanizados que inhiben la actividad IgE.
e. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad alfa del receptor de la IL4 e inhibe así la señalización de la IL4 e IL13.

5. Indique la respuesta CORRECTA:

a. Los lavados nasales constituyen una opción terapéutica concomitante para el manejo de la rinitis alérgica.
b. Dentro de los fármacos antagonistas de los receptores de los leucotrienos, se encuentran el montelukast y el mepolizumab.
c. El bromuro de tiotropio y el bromuro de ipatropio son ambos fármacos anticolinérgicos de acción corta y prolongada, respectivamente.
d. El pimecrolimus se emplea en pomada (0,03 % para mayores de dos años y 0,1 % para mayores de 16 años) y el tacrolimus en crema (1 %).
e. Otros tratamientos empleados para el manejo de la dermatitis atópica moderada-severa que responde a tratamiento tópico incluyen: ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo y metotrexato.

Caso clínico

6. En relación al uso de adrenalina, es CIERTO que:

a. La adrenalina actúa a nivel de los receptores α y β, su mecanismo de acción se caracteriza por ser rápido, y se puede emplear por vía intramuscular o subcutánea.
b. Ante la sospecha de edema de laringe o faríngeo en el contexto de una anafilaxia, no se

recomienda emplear adrenalina nebulizada asociada a oxígeno como terapia adyuvante de la adrenalina intramuscular.

c. El uso de adrenalina subcutánea se ha asociado con niveles más elevados de esta en sangre, en comparación con los observados cuando esta se aplica por vía intramuscular.

d. La dosis recomendada es de 0,10 mg por kilogramo en ámbito hospitalario.

e. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomienda que las familias tengan acceso a tres autoinyectores de adrenalina, que deben permanecer con el paciente en todo momento.

7. **En la anamnesis en la consulta, Julia nos comenta que había comenzado con un cuadro catarral hace unos días, y que llevaba unas semanas tosiendo de forma intermitente por la noche y tras hacer deporte en el colegio. Hace años, le sucedía de forma periódica, por lo que estuvo en tratamiento con dos inhaladores, uno de mantenimiento y otro de rescate, aunque no recuerdan sus nombres. En relación al uso de fármacos β_2-agonistas, indique la respuesta CORRECTA:**

a. Los fármacos β_2-agonistas se caracterizan por producir una broncodilatación a nivel de la musculatura gastrointestinal, por lo que constituyen uno de los pilares principales del tratamiento de la esofagitis eosinofílica.

b. Se emplean principalmente por vía inhalada y jamás por vía sistémica.

c. El salbutamol y la terbutalina se consideran broncodilatadores de acción rápida o corta.

d. La terbutalina está comercializada en polvo seco con una dosificación de 5.000 mcg por inhalación.

e. El vilanterol está indicado en el tratamiento de las crisis de asma.

8. **Dentro de las funciones del pediatra de Atención Primaria en el manejo de la alergia pediátrica y en concreto en este caso clínico, indique la respuesta INCORRECTA:**

a. Los pediatras no se encargan del manejo de los nuevos diagnósticos, la prescripción del tratamiento inicial, las medidas de evitación, la derivación a especializada si fuera preciso y del seguimiento a largo plazo.

b. La medición del pico flujo espiratorio máximo *(peak flow)* es un método de diagnóstico y seguimiento sencillo y muy útil para la evaluación del asma.

c. En la población pediátrica se pueden emplear diferentes tipos de cuestionarios para valorar el control del asma (CAN, ACT o ACQ).

d. El diario de síntomas y el calendario de medicación son dos herramientas útiles en el seguimiento de estos pacientes.

e. En el dossier con el material escolar de 2022 se detalla la composición de algunos de los materiales más empleados en las escuelas.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Urticaria y angioedema

C. Ortega Casanueva*, S. Arriba Méndez**

*Pediatra y Alergóloga. Clínica Materno Infantil Senda. Madrid.
**Servicio de Alergia Infantil. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

Resumen

La urticaria es una afección cutánea muy común en los niños. Se caracteriza por la aparición súbita del habón (pápula central edematosa, muy pruriginosa, rodeada por eritema, que blanquea a la vitropresión y mide desde milímetros a varios centímetros), angioedema (afectación edematosa de las capas más profundas de la piel o mucosa) o ambos a la vez.
Muchas patologías de diferente etiopatogenia se expresan en forma de habón, pues todas comparten en última instancia la degranulación del mastocito cutáneo. Para realizar el diagnóstico, la historia clínica detallada y el examen físico serán suficientes.
Según la frecuencia con la que aparezcan los habones, la urticaria se clasificará en aguda o crónica.
Se considera urticaria aguda (con/sin angioedema) a los episodios con una duración menor a seis semanas. Si la duración es mayor, se considerará crónica. Cuando la urticaria es aguda pero repetitiva, debe considerarse entre las urticarias crónicas. Las causas más frecuentes de urticaria aguda en el niño son las infecciones y, en muchas ocasiones, no será necesario realizar estudios de laboratorio. Otras causas son: la alergia alimentaria, las reacciones a fármacos o las picaduras de insecto.
Las urticarias físicas y autoinmunes son crónicas. Los antihistamínicos de segunda generación son la primera línea de tratamiento. En el caso de urticarias graves o pacientes no respondedores, los corticoides son de segunda elección. Si asocia afectación sistémica, se administrará adrenalina vía intramuscular.

Abstract

Urticaria is a very common skin disorder in children. It is characterized by the sudden onset of hives (oedematous central papule, very itchy, surrounded by erythema, which whitens on vitro pressure and measures from millimetres to several centimetres), angioedema (oedematous involvement of the deeper layers of the skin or mucosa), or both at the same time.
Many pathologies of diverse etiopathogenesis are expressed in the form of hives, since all ultimately share the degranulation of the cutaneous mast cell. To make the diagnosis, a detailed medical history and physical exam shall be enough. Depending on how often hives appear, urticaria will be classified as acute or chronic.
We refer to acute urticaria (with/without angioedema) when episodes last less than six weeks. If it is longer, it will be considered chronic. When urticaria is acute but repetitive, it should be considered a chronic urticaria. The most common cause of acute urticaria in children is infection and laboratory tests will not be necessary most of the times. Other causes include food allergies, drug reactions, or insect bites.
Physical and autoimmune urticaria are chronic. Second-generation antihistamines are the first line therapy option. In the case of severe urticaria or non-responsive patients, corticosteroids are the second choice. If systemic involvement is associated, adrenaline should be administered intramuscularly.

Palabras clave: Urticaria; Angioedema; Habón; Pruriginoso; Antihistamínicos.

Key words: *Urticaria; Angioedema; Hives; Pruritus; Antihistamines.*

OBJETIVOS

- La urticaria es la expresión cutánea de un grupo heterogéneo de enfermedades. Es importante reconocer la lesión elemental de la urticaria: el habón.
- Uno de cada cinco niños presenta un episodio de urticaria en algún momento de su vida. Conocer las características de esta enfermedad, es primordial para el pediatra de Atención Primaria.
- Saber cómo clasificar la urticaria más allá de agudas o crónicas. En este artículo se sintetizan las diferentes subdivisiones, pues existen algunas diferencias entre autores.
- La urticaria supone un 2 % de las visitas a urgencias pediátricas. Conocer el tratamiento y los protocolos de actuación actuales es fundamental para su manejo.

Introducción

La urticaria es una enfermedad frecuente, benigna y motivo habitual de consulta al pediatra.

La urticaria es una de las enfermedades cutáneas con mayor prevalencia en nuestro medio. Hasta el 20 % de la población general ha sufrido, al menos, un episodio de urticaria en la vida. En la población infantil, hasta el 40 % de los niños con urticaria son menores de 6 años[1,2], lo cual, a pesar de ser una enfermedad benigna, crea gran preocupación entre los padres y, por tanto, es motivo frecuente de consulta.

Figura 1. Urticaria.

Definición de urticaria

La urticaria se manifiesta como habones, angioedema o ambos a la vez.

Según las últimas directrices internacionales de la Guía EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI (Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, Red Europea Global de Alergia y Asma, Foro Europeo de Dermatología y Asociación de Asia y el Pacífico de Alergia, Asma e Inmunología Clínica)[1], publicada en 2021, la urticaria se define como una afección que se caracteriza por el desarrollo de habones, angioedema o ambas.

El **habón** se presenta como una pápula central edematosa, muy pruriginosa, rodeada por eritema y que blanquea a la vitropresión. Su tamaño varía desde milímetros a varios centímetros, pudiendo confluir entre sí afectando a extensas áreas de piel.

Su localización puede ser muy variada y migratoria. Es evanescente y de duración variable, desde minutos a 24 horas (Fig. 1).

Figura 2. a. Angioedema palpebral bilateral. **b.** Angioedema palpebral y labial. Habones faciales.

Una vez que el habón desaparece, la piel permanece sana y sin secuelas.

El **angioedema** (AE) es una afectación edematosa de las capas más profundas de la piel o de la mucosa. Generalmente, es menos pruriginoso y causa más sensación de dolor. Su resolución es más lenta que la del habón (<48 horas) (Fig. 2).

Aspectos fisiopatológicos, patogenia e histología de la lesión

En la fisiopatología de la urticaria y del angioedema son clave los mastocitos, que liberan mediadores como la histamina, causante del prurito. En el habón, la afectación se limita a la dermis superior, mientras que en el angioedema afecta a dermis y tejido subcutáneo.

La urticaria es una enfermedad predominantemente dirigida por los mastocitos. La estimulación y degranulación de mastocitos y basófilos iniciará la respuesta inflamatoria. A través de diversos mecanismos, principalmente inmunológicos, se liberarán mediadores preformados, siendo el principal la histamina. Posteriormente, se liberarán mediadores de nueva formación, como son: la prostaglandina D2, los leucotrienos C y D o el factor activador de plaquetas (PAF). La liberación de estos mediadores incrementará la permeabilidad vascular y la estimulación del tejido neuronal, con la consecuente aparición del habón, el eritema que le rodea y la sensación de prurito acompañante. Las señales de activación de los mastocitos en la urticaria son diversas y heterogéneas e incluyen citocinas impulsadas por células T y autoanticuerpos[2] (Fig. 3).

Histológicamente, el habón se caracteriza por edema en dermis superior y

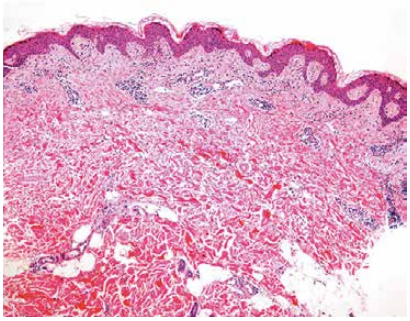


Figura 4. Urticaria crónica espontánea. Epidermis sin alteraciones y un infiltrado linfohistiocitario perivascular superficial junto a edema en la dermis papilar. *Tomada de: Actas Dermo-Sifiliográficas. 2021; 112: 406-13.*

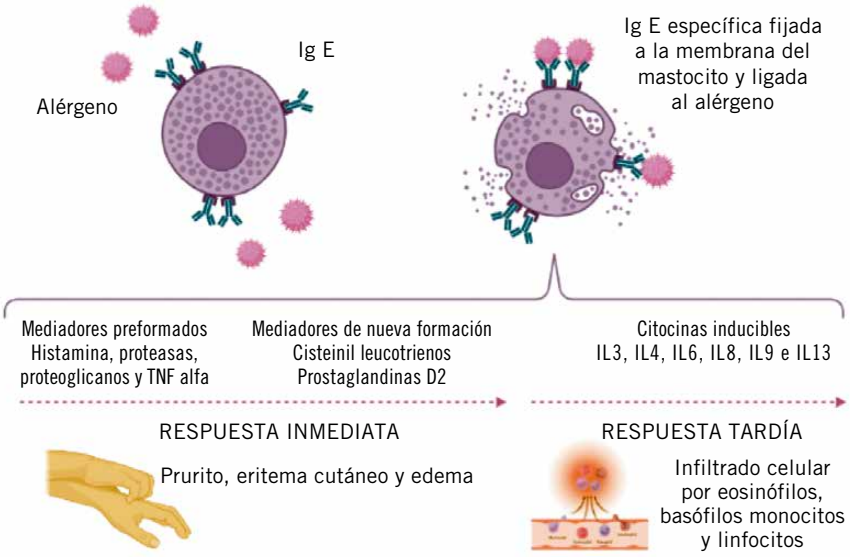


Figura 3. Mecanismo de la urticaria mediada por hipersensibilidad tipo I o inmediata.

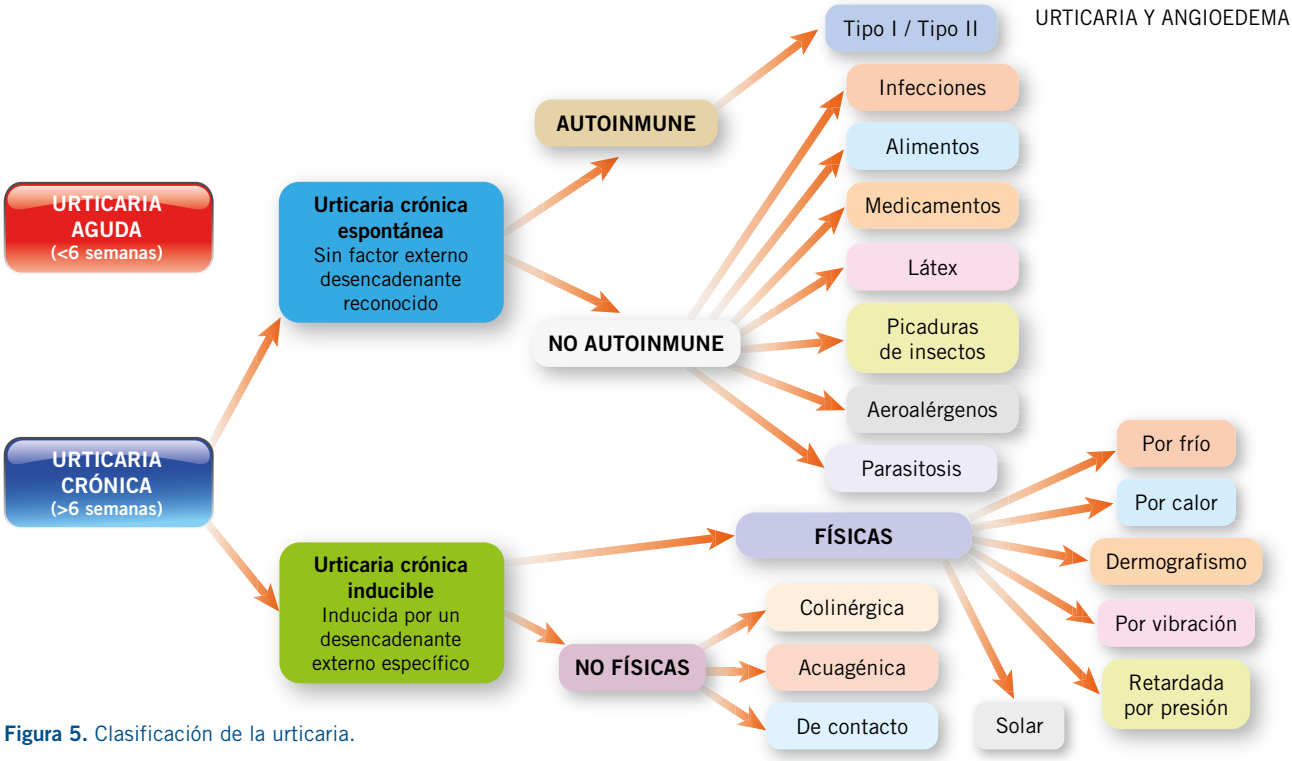


Figura 5. Clasificación de la urticaria.

media, con dilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas postcapilares, así como de los vasos linfáticos de la dermis superior[3] (Fig. 4); en el angioedema, cambios similares, principalmente en la dermis inferior y el tejido subcutáneo. La piel con habones presenta un infiltrado inflamatorio perivascular mixto de intensidad variable, compuesto por células T, eosinófilos, basófilos y otras células. No hay necrosis de la pared vascular.

Algunas de estas características también se observan en una amplia variedad de enfermedades inflamatorias[3] y, por lo tanto, no son específicas de la urticaria ni tienen valor diagnóstico. La búsqueda de biomarcadores histológicos más específicos permitirá diferenciar los subtipos de urticaria y distinguirla de otras afecciones.

Clasificación de la urticaria

La urticaria se clasifica: en función de su duración, aguda (UA) o crónica (UC); y en función del desencadenante, inducible o espontánea. Las lesiones son idénticas en los tres tipos.

- La **urticaria aguda** (UA) es la más frecuente en la población infantil[4]. Presenta un inicio brusco, con síntomas episódicos y una duración menor de 6 semanas. Los habones desaparecen en horas o días sin dejar secuelas. Generalmente, responde a un estímulo identificable (infecciones, alimentos, medicamentos, etc.). Cuando los habones aparecen sin un estímulo externo se denomina *urticaria aguda espontánea*. Cuando las lesiones, de duración también limitada, se repiten de forma intermitente, *urticaria aguda recidivante* (UAR).
- En la **urticaria crónica** (UC) los habones y/o angioedema permanecen durante 6 o más semanas consecutivas, siendo su persistencia impredecible. Este tipo de urticaria es más frecuente entre adultos que entre la población infantil.
  Se clasifica en *espontánea* (UCE) si no hay factor etiológico aparente y en *inducible (UCI)* cuando existe un factor físico causante asociado (Fig. 5).
  La prevalencia de UC en general, según últimos datos publicados, es del 1,38 % de la población pediátrica, el 60 % de ellos corresponden a UCE y el 40 % a UCI[5,6].

Factores desencadenantes de urticaria

Infecciones

Las *infecciones víricas* son la causa más frecuente de urticaria aguda en la población infantil (47 %).

Citomegalovirus, influenza, parainfluenza, así como los virus de la hepatitis A, B y C, se han descrito entre los responsables más frecuentes[6]. El mecanismo no está mediado por IgE y no es necesario realizar ningún estudio complementario. Las infecciones también pueden producir y/o exacerbar una urticaria crónica.

Alimentos

Cuando el pediatra de Atención Primaria detecte que la urticaria está desencadenada por alimentos y sospeche hipersensibilidad tipo I, debe remitir al paciente al pediatra alergólogo para realizar el estudio alergológico, pues este tipo de reacciones conlleva implicaciones terapéuticas y preventivas muy relevantes[6].

Los alimentos y aditivos, por el contrario, no suelen ser los responsables de la urticaria crónica. Determinados alimentos denominados *pseudoalérgenos* (conservantes, alimentos que contienen sustancias vasoactivas), podrían ser exacerbadores de la urticaria crónica sin estar implicado un mecanismo mediado por IgE. En el momento actual, se desaconseja instaurar dietas restrictivas de alimentos de manera empírica[7].

Medicamentos

Es frecuente que la urticaria/angioedema aparezca en el contexto de un proceso infeccioso. La administración

de medicación de forma concomitante hace que fármacos e infección converjan confundiendo el origen de la urticaria/angioedema.

Los antibióticos betalactámicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los que se asocian con más frecuencia a estos episodios. La administración de AINE puede producir desde un angioedema palpebral agudo (muy característico con ibuprofeno) hasta exacerbar episodios de urticaria crónica. Se recomienda retirarlos hasta realizar el estudio alergológico[8].

En la mayoría de los niños estudiados por sospecha de alergia a un fármaco, no se confirma dicha alergia al completar el estudio.

Otros desencadenantes, como contrastes radiológicos y fármacos perianestésicos, pueden inducir liberación de mediadores sin mecanismo inmunológico IgE mediado. Algunas vacunas o sus componentes se han relacionado también con la producción de urticaria aguda. La urticaria por hemoderivados se debe a la formación de inmunocomplejos con activación del complemento[5,8].

Látex

La alergia mediada por IgE al látex es poco frecuente en niños, predominando en aquellos que han tenido múltiples intervenciones quirúrgicas (espina bífida, malformaciones congénitas).

Picaduras de insectos

En el caso de los himenópteros (abejas y avispas), la urticaria y el angioedema pueden ser el primer síntoma de una reacción potencialmente grave, alertando sobre la posibilidad de presentar una anafilaxia en sucesivas picaduras. Mosquitos, tábanos, pulgas, orugas (procesionaria del pino) y arañas, también pueden producir urticaria aguda[5,10].

Parasitosis

Los parásitos pueden causar urticaria aguda y debe sospecharse su etiología cuando se asocia a eosinofilia y dolor abdominal. La rotura de un quiste de equinococo puede producir reacciones de urticaria y anafilaxia mediada por IgE. En las urticarias crónicas también se debe descartar la existencia de parásitos.

Figura 6. Urticaria facticia o dermografismo.

Aeroalérgenos

En pacientes sensibilizados, la exposición a alérgenos, como pólenes o epitelios de animales, puede desencadenar urticaria de contacto, urticaria generalizada o angioedema palpebral.

Estímulos físicos

Se denominan *urticarias físicas* a aquellas que se producen tras la aplicación de distintos estímulos físicos. Generalmente, la reacción se limita a la zona expuesta al estímulo y suelen desaparecer de forma espontánea en menos de 2 horas tras cesar el estímulo[6,11-13].

Pueden representar hasta el 30 % de las urticarias crónicas.

- **Dermografismo o urticaria facticia:** significa "escritura en la piel" (Fig. 6).
  Al presionar la piel (rascado, zonas de roce...) aparecerá una sensación pruriginosa y, a los cinco o diez minutos, habones. No se asocia a síntomas sistémicos. En la mastocitosis sistémica y la urticaria pigmentosa, puede ser muy intenso.
  El diagnóstico se realiza mediante la presión de la piel de la espalda con un objeto romo (como FricTest®), que inducirá la formación de habones. Es la causa más frecuente de urticaria crónica en niños y suele durar de 2 a 5 años[6,13].
- **Urticaria por presión:** infrecuente en la infancia, se desencadena por la aplicación de presión sobre cualquier zona del cuerpo. Puede aparecer hasta 6 horas después del estímulo, lo cual dificulta que el paciente lo asocie con la aparición de urticaria.
- **Urticaria por frío o *"a frigore"*:** se desencadena al contacto con frío: agua, alimentos (sólidos, líquidos), objetos fríos e incluso aire. A los 2-5 minutos tras el contacto con el frío, aparecen habones en las zonas expuestas (Fig. 7).
  Cuanto menor es el periodo de latencia entre la exposición y la aparición de síntomas, mayor será el riesgo de síntomas sistémicos graves (anafilaxia), que son más frecuentes cuando la exposición es generalizada (bañarse en piscinas o en el mar).
  El diagnóstico se realiza por el test del cubito de hielo, aunque su negatividad no lo descarta. En ocasiones, estas manifestaciones son secundarias a otras patologías como: enfermedad de Raynaud, púrpuras, vasculitis o enfermedades que cursan con crioglobulinemia, por lo que deberá realizarse diagnóstico diferencial.
- **Urticaria solar:** infrecuente en Pediatría. Aparece a los pocos minutos en aquellas zonas expuestas al sol. La exposición repetida induce tolerancia y se debe realizar siempre diagnóstico diferencial con otras fotodermatosis, como la erupción polimorfa solar.
- **Urticaria por vibración y por calor:** muy infrecuentes.

Estímulos no físicos

- **Urticaria colinérgica:** muy frecuente entre los adolescentes (predominio

Figura 7. Urticaria *a frigore*. Se objetiva la línea del punto de corte del agua fría en el brazo y dedos edematosos.

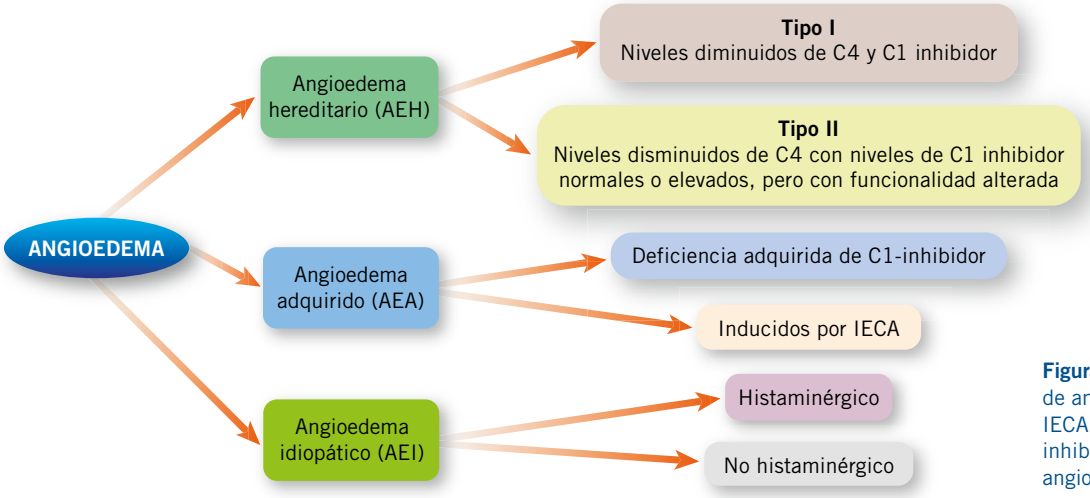


Figura 8. Clasificación de angioedema. IECA: fármacos inhibidores de la enzima angiotensina convertasa.

masculino) y con una fuerte asociación a la atopia e hiperreactividad bronquial[14,15]. Tras un aumento de la temperatura corporal, inducida de manera activa (ejercicio) o pasiva (fiebre, baño caliente, estrés emocional, ingesta de alimentos o bebidas calientes o picantes), aparecen pequeños habones muy pruriginosos que desaparecen de forma espontánea entre 15 minutos y una hora.

- **Urticaria acuagénica:** infrecuente en Pediatría. Tras el contacto de la piel con agua a cualquier temperatura (incluso sudor o lágrimas) y un tiempo de latencia de 20 minutos, aparecen pequeños habones. Alto impacto en la calidad de vida.
- **Urticaria de contacto:** alimentos, plantas, látex, cosméticos, productos químicos o saliva de animales que entran en contacto con la piel, apareciendo de forma inmediata habones que desaparecen en pocas horas.

Ausencia de factor externo desencadenante reconocido

Cuando **no existe un factor externo desencadenante reconocido**, en función de la duración en el tiempo de las lesiones, hablaremos de ***urticaria aguda espontánea*** o ***urticaria crónica espontánea***[14-16].

Urticaria crónica espontánea (UCE)

Aparecen habones de forma espontánea y sin un desencadenante específico durante *más de 6 semanas*. Tras realizar la anamnesis y pruebas complementarias, se clasificará como **autoinmune o no autoinmune**. La UCE autoinmune puede ser manifestación de otra enfermedad: sistémica, hepática o tiroidea.

Angioedema

El AE no asociado a urticaria se divide en hereditario y adquirido (Fig. 8).

Angioedema hereditario (AEH)

Su prevalencia oscila entre uno cada 10.000 y uno cada 50.000 habitantes, y se hereda por transmisión autosómica dominante. La mitad de los pacientes debutan en los diez primeros años de vida. Los factores desencadenantes más habituales son: traumatismos, infecciones y estrés. Habitualmente, está infradiagnosticado e infratratado.

Existen dos tipos:

- AEH tipo I: niveles disminuidos de C4 y C1 inhibidor.
- AEH tipo II: niveles disminuidos de C4 con niveles de C1 inhibidor normales o elevados, pero con funcionalidad alterada.

Los episodios de AE no suelen asociarse a urticaria, pero pueden ir precedidos del **eritema marginado** (*rash* cutáneo en el área donde se va a desencadenar).

El AE puede afectar a cualquier zona del cuerpo, aunque con mayor frecuencia afecta a: cara, labios, lengua, laringe, extremidades y tracto digestivo. Cuando afecta al abdomen, puede simular un cuadro de abdomen agudo que, en ocasiones, deriva en intervenciones quirúrgicas innecesarias.

La importancia de esta enfermedad radica en su potencial gravedad, por la posibilidad de edema laríngeo. Puede presentarse de forma espontánea o desencadenado por procedimientos diagnósticos o terapéuticos que supongan un traumatismo de la vía aérea superior (manipulaciones odontológicas, intubación, endoscopia)[5,6,11].

Angioedema adquirido (AEA)

Entidad muy infrecuente que suele iniciarse a partir de la cuarta década de la vida.

El angioedema adquirido, no asociado a urticaria, tiene otras dos variantes mediadas por bradiquinina:

1. Deficiencia adquirida de C1-INH, que frecuentemente se asocia a tumores hematológicos.
2. Inducido por inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECA). Infrecuente en población pediátrica.

Angioedema idiopático (AEI)

Es la causa más frecuente de angioedema. Si durante 6 meses se presentan 3 o más episodios de AE sin haberse podido detectar causa aparente, se denomina angioedema idiopático (AEI). Puede ser histaminérgico o no histaminérgico, dependiendo de si los antihistamínicos lo previenen o no.

Urticaria vasculitis (UV)

La urticaria vasculitis (UV) es un subtipo de vasculitis caracterizada, clínicamente, por lesiones de tipo urticarial e, histológicamente, por vasculitis necrotizante.

Las lesiones persisten durante más de 24 horas, dejando al desaparecer una lesión residual pigmentada. Nunca presenta prurito, lo que nos ayudará en el diagnóstico diferencial de la urticaria. Se puede asociar a: fiebre, artralgias, síntomas pulmonares, gastrointestina-

Tabla I. Preguntas orientativas en la anamnesis de urticaria

Preguntas	*Objetivo*
– Forma, tamaño y color del habón – ¿Deja lesión residual al remitir? – Distribución – Frecuencia – Duración – Asociación a prurito, dolor y hormigueo	Diferenciar la urticaria de otras lesiones cutáneas
– Duración de las lesiones – ¿Asociado a angioedema? – Antecedentes personales médicos – Viajes al extranjero – ¿Qué lo desencadena? • Agentes físicos • Alimentos • Medicamentos • Aeroalérgenos • Sustancias de contacto – ¿Acompañado de fiebre o infecciones? – Uso de medicamentos previos al episodio (antibióticos, antiinflamatorios y vacunas)	Orientación etiopatogenia
– Fármacos – Cirugía – Intervenciones odontológicas – Estrés emocional	Conocer exacerbadores del cuadro clínico
– Calidad de vida – Impacto emocional	Valorar la intensidad del cuadro clínico
– Tratamientos previos – Respuesta a los mismos	Enfoque terapéutico

les, renales, oculares y neurológicos. Ante la sospecha de UV se debe realizar una biopsia, donde se objetivará afectación inflamatoria de los vasos sanguíneos de la piel (vasculitis leucocitoclástica).

Diagnóstico

La historia clínica detallada y el examen físico del paciente son suficientes para hacer el diagnóstico de urticaria con o sin angioedema.

El pediatra de Atención Primaria debe saber reconocer la morfología de la urticaria y del angioedema, pues la anamnesis detallada y la exploración física minuciosa son el pilar fundamental del diagnóstico[13,14,16] (Algoritmo 1).

- **Historia clínica.** Se debe interrogar sobre el momento de inicio, duración, frecuencia, variación, forma, tamaño y distribución de las lesiones, así como si existe asociación con angioedema, prurito y síntomas sistémicos. Se deben investigar los antecedentes familiares, así como posibles factores desencadenantes. También se deben evaluar los tratamientos previos y la respuesta a estos (Tabla I).
- **Examen físico.** Se deben objetivar lesiones habonosas, pruriginosas, migratorias, que desaparecen a la vitropresión y duran menos de 24 horas. La visualización de las lesiones en fotografías también es de gran ayuda.
- **Pruebas diagnósticas.** La urticaria aguda no requiere pruebas complementarias, salvo que exista sospecha fundada de alergia. En las urticarias crónicas, se solicitará hemograma completo, proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación (VSG), y se ampliarán los estudios de forma personalizada en caso de sospechar enfermedades subyacentes (infecciones, autoinmunidad o enfermedades inflamatorias). La biopsia cutánea está recomendada ante la sospecha de urticaria vasculitis.

El diagnóstico de urticaria física se confirma mediante pruebas positivas de provocación o test específicos para urticarias inducibles.

Es importante determinar la intensidad de los síntomas de la urticaria para realizar una aproximación terapéutica más acertada. El cuestionario internacional *Urticaria Activity Score* (UAS) mide la actividad diaria de la urticaria (número de habones e intensidad del prurito) durante siete días consecutivos. La puntuación varía de 0 a 6, correspondiendo la máxima puntuación a los pacientes más afectados[1,2].

Diagnóstico diferencial

Si bien, las lesiones de urticaria y el angioedema tienen características muy definidas, algunas patologías pueden resultar similares y generar confusión[13,14] (Tabla II).

Tabla II. Diagnóstico diferencial de urticaria crónica y angioedema

Urticaria crónica	*Angioedema*
Urticaria vasculítica	Angioedema mediado por bradiquinina
Prúrigo	
Mastocitosis	
Eritema polimorfo	Síndrome de Wells
Dermatitis herpetiforme	
Síndromes periódicos asociados a criopirina	
Penfigoide ampollar	Síndrome de Gleich
Síndrome de Schnitzler	
Patologías neoplásicas	

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es evitar el agente desencadenante en caso de conocerlo. Si no es posible, se controlarán los síntomas empleando, como fármaco de elección, un antihistamínico de segunda generación.

Agente etiológico conocido

En aquellas urticarias agudas en las que se haya detectado un mecanismo de hipersensibilidad tipo I (mediado por IgE) frente a cualquier alérgeno, este se deberá evitar para prevenir futuros episodios.

Sin factor externo desencadenante reconocido

Actualmente, la posibilidad de instaurar dietas libres de pseudoalérgenos en las UCE no tiene suficiente evidencia científica.

Tratamiento sintomático farmacológico

Diferenciaremos el enfoque del tratamiento de un episodio agudo al de uno crónico (Tabla III).

Tabla III. Tratamiento médico en función del episodio agudo/crónico

Urticaria aguda	*Urticaria crónica*
Antihistamínicos: según gravedad administrar vía oral (VO), intramuscular (IM) o intravenosa (IV)	Antihistamínicos de 2ª generación: – Dosis habituales. Mantener 2 semanas. Ver evolución – Dosis hasta 4 veces las habituales. Subir escalonadamente. Mantener 3 semanas. Ver evolución – Si mala respuesta: cambiar molécula de antihistamínico
Corticoides: si angioedema o cuadro severo asociado +/- angioedema	Corticoides: según brote: vía oral en pauta corta de 3 a 5 días/dosis bajas mantenidas
Adrenalina: en caso de anafilaxia (afectación de 2 o más órganos). Administrar de forma precoz	Tratamientos coadyuvantes: – Ciclosporina – Doxepina – AntiH2 – Omalizumab – Sulfasalazina – Metotrexato – Plasmaféresis
Broncodilatadores: en caso de crisis de broncoespasmo o síntomas bronquiales	
Expansores de plasma, soporte vital: en caso de shock	

Urticaria aguda

En el tratamiento de la UA se recomiendan los antihistamínicos tipo 1 vía oral de segunda generación (no sedantes). En ausencia de mejora o síntomas moderados, duplicar la dosis.

El tratamiento de la urticaria aguda dependerá de la velocidad de instauración, la extensión y el número de órganos afectados. Se recomiendan los antihistamínicos tipo 1 de segunda generación[5,6,11], no sedantes, en vez de los de primera generación, sedantes (Tabla IV).

Si el paciente presenta:

- *UA de varias horas de instauración y afectación de pequeñas regiones de la piel:* administrar antihistamínico de segunda generación por vía oral.
- *UA con afectación cutánea generalizada y compromiso de otros órganos:* valorar medicación parenteral, administrando antihistamínicos y corticoides (0,5-1 mg/kg de metilprednisolona o equivalente en dosis única).
- *Anafilaxia (afectación de 2 o más órganos con compromiso respiratorio e/o hipotensión):* administración precoz de adrenalina intramuscular. La dosis en niños es de 0,01 mg por kilogramo de peso (no superar los 0,5 mg por dosis). Se puede repetir esta dosis cada 5-15 minutos si fuese necesario. Tras el tratamiento inmediato, el paciente deberá realizar un ciclo corto de antihistamínicos en el domicilio durante 3 días (prevención de reagudización tardía).
- *Antecedente de episodios severos de urticaria y/o angioedema con afectación de otros órganos y/o compromiso respiratorio*, debe portar consigo: la pluma precargada de adrenalina autoinyectable (150 o 300 µg), corticoides y antihistamínicos orales.
- *Ausencia de mejoría con las dosis pautadas o síntomas moderados-graves:* se aconseja duplicar la dosis.

Urticaria crónica

La base de la terapia es la tranquilidad, la educación del paciente, la evitación de factores desencadenantes conocidos y la farmacoterapia. Los antihistamínicos H1 de segunda generación son los fármacos de elección.

Los antihistamínicos H1 de segunda generación (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, rupatadina, fexofenadina, ebastina y bilastina) son los fármacos de elección para la terapia inicial, debido a su perfil de seguridad y eficacia, pero su toma debe ser continuada (Tabla IV). Si la respuesta a la dosis habitual de antihistamínico no es suficiente, se recomienda aumentarla gradualmente hasta alcanzar 4 veces la dosis recomendada **(segunda línea de tratamiento)**. Sin embargo, en niños no hay estudios de seguridad a dosis tan altas de antihistamínicos.

No se recomienda la administración de diferentes antihistamínicos a la vez. En caso de no ser eficaz el que actualmente se esté administrando, se suspenderá y se cambiará por otro[1].

Si no hay mejoría después de dos/cuatro semanas, y si los síntomas se toleran mal a pesar del aumento en la dosis de antihistamínicos H1 de segunda generación, como **tercera línea de tratamiento** puede añadirse omalizumab (OMZ), anticuerpo monoclonal anti-IgE[17].

OMZ dispone de estudios que demuestran seguridad y eficacia, tanto para UCE como UCI. La dosis es independientemente de los niveles de IgE (300 mg cada 4 semanas).

También puede usarse ciclosporina A, con efecto directo moderado sobre la liberación de mediadores, pero con efectos secundarios mayores que los de OMZ, por lo que solo se recomienda en pacientes con UC grave refractaria. Como medicación de rescate puntual, está aceptado el uso de un ciclo corto (máximo 10 días) de corticosteroides sistémicos[5,11,17].

Tabla IV. Antihistamínicos

Principio activo	*Dosis*	*Presentación*	*Comentarios*
Antihistamínico tipo 1 de primera generación (sedantes)			
Dexclor-feniramina (maleato)	*Vía oral:* Niños 2-6 años: 0,5 mg (1,25 ml) cada 6-8 h; Niños de 6-12 años: 1 mg (2,5 ml) cada 6-8 h; Niños ≥ 12 años: 2 mg (5 ml) cada 6-8 h (no sobrepasar los 12 mg/día) *Vía parenteral:* 0,1-0,15 mg/kg/6-8 h IV o IM profunda (0,2 ml/10 kg/6-8 h). Máximo 20 mg/día	Jarabe (suspensión 2 mg/5 ml) Comprimidos 2 mg Ampollas (5 mg/1 ml)	No establecida la seguridad y eficacia en niños menores de 2 años
Hidroxicina	*Vía oral:* 1-2 mg/kg/día cada 8-12 h	Jarabe (solución 2 mg/ml) Comprimidos 25 mg	Niños a partir de 12 meses. contraindicado en prolongación del intervalo QTC congénito/adquirido o factores riesgo para el mismo
Difenhidramina (hidrocloruro)	*Vía oral:* 5 mg/kg/día; máximo 150 mg/día	Jarabe (solución 5 mg/5 ml)	Niños a partir de 12 meses
Ketotifeno (hidrógeno fumarato)	*Vía oral:* 6 meses-3 años: 0,05 mg/kg/12 h; > 3 años: 1 mg/12 h	Suspensión 1 mg/5 ml Comprimidos 1 mg Gotas 1 mg/ml = 20 gotas	Niños a partir de 6 meses
Antihistamínicos tipo 1 de segunda generación (no sedantes)			Sin sedación. De elección en tratamientos prolongados
Loratadina	– Niños peso ≤ 30 kg: 5 ml (5 mg) cada 24 h VO – Niños peso > 30 kg: • Comprimidos: 10 mg cada 24 h VO • Jarabe: 10 ml (10 mg) cada 24 h VO	Jarabe (suspensión 5 mg/5 ml) Comprimido 10 mg	Acción rápida. A partir de los 2 años
Desloratadina	– Niños de 6-11 meses: 2 ml/24 h VO – Niños de 1 a 5 años de edad: 2,5 ml/24 h VO – Niños de 6 a 11 años de edad: 5 ml/24 h o 2,5 mg/24 h (comprimidos bucodispersables) – Niños >12 años: 10 ml/24 h o 5 mg/24 h (comprimidos recubiertos y comprimidos bucodispersables)	Jarabe (suspensión 0,5 mg/ml) Comprimidos 5 mg	Mayor potencia que loratadina (10 mg loratadina = 5 mg desloratadina)
Cetirizina	– Niños de 2 a 6 años: 2,5 ml/12 h VO – Niños de 6 a 12 años: 5 ml/12 h VO – Niños >12 años: 10 ml o 1 comprimido/24 h VO	Jarabe (suspensión 1 mg/ml) Comprimido 10 mg	Más adecuado en tratamiento pautado que a demanda
Levocetirizina	– Niños de 2 a 6 años: 0,5 ml VO – Niños de 6 a 12 años: 1 ml/24 h VO – Niños > 12 años: 1 ml o 1 comprimido/24 h VO	Jarabe (suspensión 5 mg/ml) Comprimidos 5 mg	Más adecuado en tratamiento pautado que a demanda
Ebastina	– Niños de 2 a 5 años de edad: 2,5 ml/24 h VO – Niños de 6 a 11 años de edad: 5 ml/24 h VO – Niños >12 años: 10 ml/24 h o 10 mg/24 h VO	Jarabe (suspensión 5 mg/5 ml) Comprimido 10 mg Comprimido 20 mg	De elección en tratamientos prolongados
Rupatadina	– Niños de 6 a 11 años (peso ≥ 25 kg): jarabe 5 ml (5 mg de rupatadina) cada 24 h VO – Niños > 12 años: 10 mg cada 24 h VO	Comprimido 10 mg Suspensión 1 mg/1 ml	Evitar zumo de pomelo (puede aumentar el nivel de rupatadina en el organismo)
Mizolastina	– Niños > 12 años: 10 mg cada 24 h VO	Comprimido 10 mg Suspensión 1 mg/1 ml	En niños a partir de 12 años de edad. No puede ser administrado por sonda nasogástrica, gastrostomía percutánea (PEG) o gastrostomía. Puede prolongar el intervalo QT (grado de prolongación moderado y no asociado con ninguna arritmia cardiaca). Contiene lactosa
Bilastina	– Niños ≥ 12 años: 20 mg (un comprimido) cada 24 h – Niños de 6-11 años y con peso mínimo de 20 kg: 10 mg (un comprimido bucodispensable) cada 24 h – Niños de 6-11 años y peso corporal mínimo de 20 kg: 10 mg de bilastina (4 ml de solución oral) cada 24 h	Comprimido 10 mg Comprimido 20 mg Suspensión 2,5 mg/ml	Acción prolongada. Administrar por vía oral 1 h antes o 2 h después de la ingesta de alimentos o zumos de frutas (pomelo)
Fexofenadina	– Niños ≥12 años: 180 mg cada 24 h vía oral	Comprimido 180 mg	En niños a partir de 12 años. No se recomienda en niños menores de 12 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, si bien en EE.UU. está aprobado su uso (niños 6 meses-2 años: 15 mg cada 12 h y en niños de 2-11 años: 30 mg cada 12 h)

Angioedema

Para el tratamiento del angioedema agudo que no responde a antihistamínicos se aconseja prescribir corticoesteroides orales en ciclos cortos.

En el AEH con déficit del C1-INH se debe realizar evitación de los factores desencadenantes y, en caso de crisis aguda, se utilizará terapia de reemplazo con el concentrado de C1 inhibidor, aunque también, en caso de no disponer de él, se puede recurrir al plasma fresco congelado, que aportará la proteína deficitaria.

Como profilaxis de la crisis, la administración de C1-INH está indicado antes de procedimientos quirúrgicos o diagnósticos que impliquen manipulación de orofaríngе[5,11,18]. Al no ser el objetivo de esta revisión, no detallamos más el tratamiento de esta patología.

Es importante que el pediatra de Atención Primaria remita al pediatra alergólogo los pacientes con urticarias recurrentes o que hayan presentado un episodio de angioedema, para no demorar su diagnóstico, tratamiento y profilaxis, y de esta manera ofrecerles una vida libre de síntomas y con la mejor calidad posible (Algoritmo 2).

Función del pediatra de Atención Primaria

Las principales funciones del pediatra de Atención Primaria son:

- Reconocer el habón, lesión elemental de la urticaria.
- Clasificar la urticaria como aguda o crónica.
- Sospechar una reacción alérgica (mecanismo IgE mediado) cuando la urticaria/angioedema aparezca de forma inmediata (tiempo de latencia menor de 2 horas) y tras la ingesta de un alimento, fármaco o picadura de himenóptero.
- Descartar que la urticaria forme parte de una anafilaxia.
- Considerar el angioedema hereditario (por déficit de C1 inhibidor) ante episodios de angioedema aislados (sin urticaria), recidivantes, asimétricos, asociados a dolor abdominal, afectación laríngea o cuando existen familiares afectos.
- Conocer el tratamiento y los protocolos de actuación actuales.
- Explicar a los pacientes y a sus familiares que el episodio agudo puede llegar a tener brotes durante 6 semanas y que el objetivo del tratamiento es el control del prurito, no de los habones.
- Evitar restricciones alimentarias, salvo relación causa-efecto evidente.
- Remitir al pediatra alergólogo aquellos pacientes con urticaria recurrente o episodios de angioedema, para no demorar su diagnóstico, tratamiento y profilaxis.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Agradecimientos: las autoras agradecen a la Dra. Elena Alonso Lebrero las imágenes cedidas para la elaboración de este artículo.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de las autoras.

1.*** Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The international EAACI/GAÇLEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022; 77: 734-66. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.15090.

2. Kudryavtseva A, Neskorodova K, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. Pediatr Allergy Immunol. 2019; 30: 17-24.

3. López Mateos A, Sánchez Pujol MJ, Silvestre Salvador JF. La biopsia cutánea en la urticaria crónica: cuándo realizarla, qué buscar y dónde hacerlo. Actas Dermosifiliogr. 2021; 112: 406-13.

4. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2018; 79: 599-614.

5.*** Álvaro Lozano M. Urticaria y angioedema. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2: 149-60.

6.*** Méndez Brea P, Rodríguez del Río P, Ibáñez Sandín MD. Urticaria y angioedema. Pediatr Integral. 2018; XXII: 125-37. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-05/urticaria-y-angioedema-2018/.

7. Valdesoiro Navarrete L, Vila Sexto L. Alergia a alimentos mediada por IgE. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2: 185-94.

8. Muñoz Román C, Vilá Indurain B. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2: 297-314.

9. Mazón Ramos A, Fernández Cortés S. Alergia a látex y Anisakis. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2: 381-96.

10. Ortega Casanueva C. Alergia a la picadura de insectos. Pediatr Integral. 2018; XXII: 138-46. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-05/alergia-a-la-picadura-de-insectos/.

11. Álvaro M, Escarrer M. Urticaria y angioedema. En: García JJ, Cruz O, Moreno JM, Mintegui S (eds.). Manual de Pediatría. M. Cruz. 4ª edición. Madrid. Ergon; 2019. p. 313-16.

12. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA). Update 2020. Int Arch Allergy Immunol. 2020; 181: 321-33.

13.*** Sarraquigne MP, López K, Mariño AI, Colella M, Maldonado D Agüero C, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la urticaria en Pediatría. Arch Argent Pediatr. 2021; 119: S54-S66/S54.

14.*** López Valentín E, Pedroza Meléndez A, Huerta López JG. Urticaria crónica en niños. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas. 2020; 29: 16-30.

15. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. Allergy. 2020; 75: 423-32.

16. Wang EA, Chan SK. Chronic Urticaria in Children: an Update on Diagnosis and Treatment. Curr Allergy Asthma Rep. 2020; 20: 31.

17. Maurer M, Metz M, Brehler R Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141: 638-49.

18. Caballero T, Cabañas R. Angioedema. Peculiaridades en el manejo del angioedema. Cyesan; 2016. p. 195-202.

Bibliografía recomendada

– Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The international EAACI/GAÇLEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022; 77: 734-66. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.15090.

Imprescindible. Revisión y actualización de la guía internacional para la urticaria. Esta versión actualizada aborda la definición y clasificación de la urticaria, describe enfoques diagnósticos y terapéuticos basados en la evidencia científica.

– Álvaro Lozano M. Urticaria y angioedema. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 2: 149-60.

Protocolo diagnóstico y terapéutico sobre la urticaria y angioedema en Pediatría, avalado por la Asociación Española de Pediatría (AEP).

– Méndez Brea P, Rodríguez del Río P, Ibáñez Sandín MD. Urticaria y angio-

edema. Pediatr Integral. 2018; XXII: 125-37. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-05/urticaria-y-angioedema-2018/.

Revisión completa de la urticaria y el angioedema. Muy práctico para pediatras de Atención Primaria.

– Sarraquigne MP, López K, Mariño AI, Colella M, Maldonado D Agüero C, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la urticaria en Pediatría. Arch Argent Pediatr 2021; 119: S54-S66/S54.

Actualización de las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la urticaria en Pediatría. Artículo muy bien estructurado, muy claro y de fácil lectura. Sintetiza las diferencias en la clasificación de la urticaria. Aborda de forma minuciosa la urticaria crónica, dada la dificultad en su diagnóstico, el actual aumento de su prevalencia y la gran afectación que produce en la calidad de vida de los niños.

– López Valentín E, Pedroza Meléndez A, Huerta López JG. Urticaria crónica en niños. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas. 2020; 29: 16-30.

Revisión sistemática de la urticaria crónica en niños. Expone las diferencias entre las guías EAACI/WAO y AAAAI/ACAAI. Muy completa y de fácil lectura.

Caso clínico

Motivo de consulta

Niña de 10 años que acude al pediatra de Atención Primaria por presentar, desde hace 3 meses, episodios de prurito cutáneo generalizado con habones. En el momento de la consulta, presenta uno de esos episodios.

Antecedentes personales

Inmunización según calendario. Sin intervenciones quirúrgicas. Dermatitis atópica.

Anamnesis

Desde hace 3 meses presenta, prácticamente a diario, lesiones habonosas acompañadas de prurito generalizado. La madre describe las lesiones como "ronchas rojas con el centro blanco, redondas, que van y vienen, duran unas horas, pican mucho y cuando desaparecen, no dejan marca".

Refiere que las lesiones afectan a: cara, tronco, extremidades superiores e inferiores. En alguna ocasión, ha presentado también inflamación de los párpados y los labios.

Los episodios no se acompañan de tos, dificultad respiratoria, fiebre, vómitos o diarrea. No relacionan la aparición de estas lesiones con nada en concreto (ni alimentos, fármacos ni proceso infeccioso), aunque sí notan que empeora cuando la niña está nerviosa y tiene exámenes. Están preocupados, porque el picor no la deja descansar por la noche y "se queda dormida en clase".

Tolera todos los alimentos. Toma el pescado congelado. No tienen animales en el domicilio. Tiene dermatitis atópica que controla con cremas emolientes y, en ocasiones, con un corticoide tópico.

Consultaron hace un mes y medio en urgencias pediátricas, donde la pautaron un antihistamínico (dexclorfeniramina) vía oral con el que mejora, pero "en cuanto se lo retiran, vuelven a aparecer las lesiones".

Exploración física

Xerodermia cutánea generalizada. Lesiones de rascado en flexuras de brazos y piernas. Presenta, en tronco, extremidades superiores e inferiores, múltiples lesiones habonosas, de pequeño diámetro, que confluyen entre sí y desaparecen a la digitopresión. Alguna lesión aislada en cara (zona malar) y leve angioedema palpebral bilateral. Sin afectación palmoplantar.

Resto de exploración física sin alteraciones significativas.

Pruebas complementarias

- Dermografismo: negativo.
- Analítica:
  - Hemograma, bioquímica (con perfil hepático), PCR y VSG.
  - Hormonas tiroideas (TSH y T4 libre).
  - Complemento (C3, C4, C1 inhibidor).
  - Serología virus hepatitis B y C.
- Radiografía de tórax.
- Sistemático de orina.
- Parásitos en heces (x3 y recogido a días alternos).

Todos los resultados con parámetros en rango de la normalidad y parásitos negativos.

Diagnóstico

Urticaria crónica espontánea.

Tratamiento

Desloratadina 5 mg 1 comprimido cada 24 horas, todos los días durante 2 semanas y valoración por su pediatra.

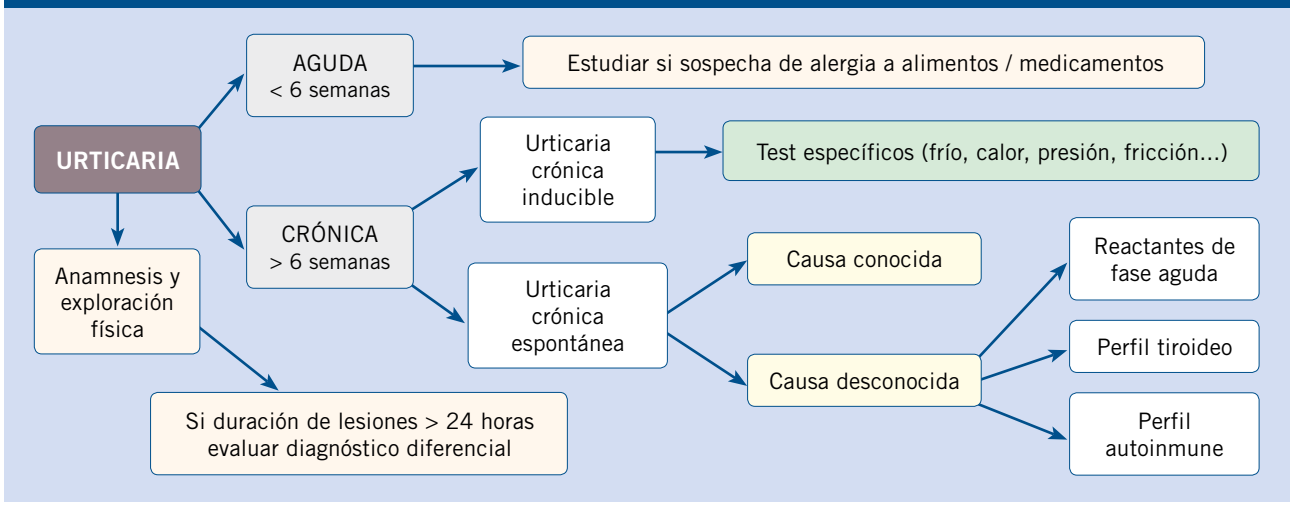
Evolución

A los quince días acude a revisión, refiriendo parcial mejoría, por lo que se mantiene mismo tratamiento, pero a doble dosis (desloratadina 5 mg 1 comprimido cada 12 horas). Nueva revisión a las 2 semanas (un mes desde el inicio del tratamiento): desaparición completa de las lesiones y control del prurito. Notan mejoría en la calidad del sueño y también de la dermatitis atópica.

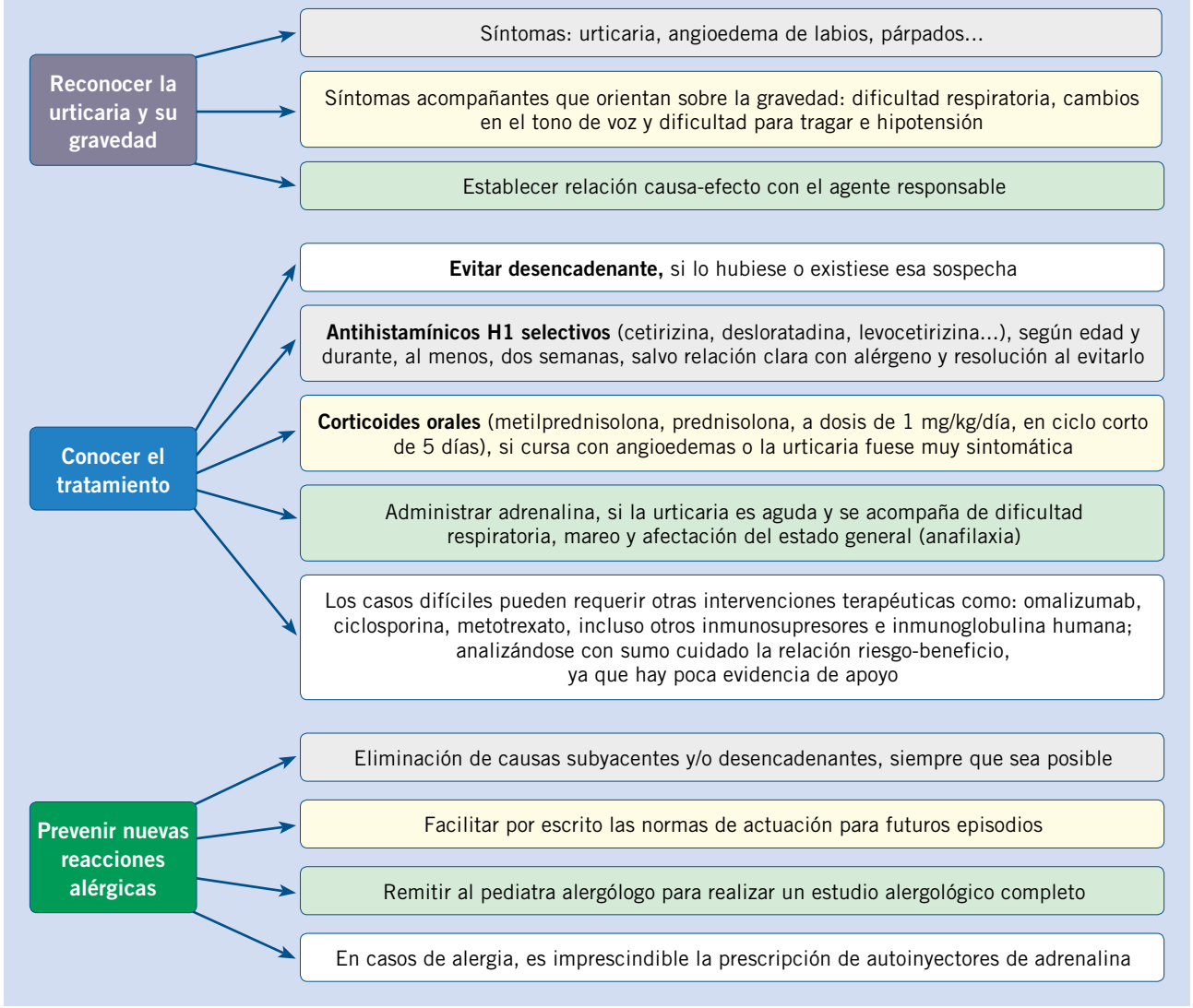
Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Algoritmo 1. Diagnóstico de urticaria



Algoritmo 2. ¿Cómo debe actuar el Pediatra de Atención Primaria ante una urticaria?



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Urticaria y angioedema

9. ¿Cuál es MEDIADOR principalmente implicado en la generación de la urticaria?

a. Leucotrienos.
b. Histamina.
c. Ácido araquidónico.
d. Factor activador de plaquetas (PAF).
e. Prostaglandina D2.

10. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?

a. La urticaria se clasifica en función de su duración (aguda/crónica) y en función del desencadenante (inducible o espontánea).
b. Las lesiones son idénticas, tanto en la urticaria aguda como en la crónica.
c. La urticaria crónica es la más frecuente en la población infantil.
d. Las infecciones víricas son la causa más frecuente de urticaria aguda en niños.
e. La urticaria aguda generalmente responde a un estímulo identificable (infecciones, alimentos, medicamentos, etc.).

11. ¿Cuál de las siguientes NO es una urticaria física?

a. Facticia.
b. Por presión.
c. Por frío o *"a frigore"*.
d. Colinérgica.
e. Solar.

12. Indique qué afirmación es VERDADERA sobre el angioedema:

a. El angioedema es una afectación edematosa de las capas más profundas de la piel o de la mucosa.
b. El angioedema no asociado a urticaria se divide en hereditario y adquirido.
c. En el angioedema hereditario (AEH) la mitad de los pacientes debutan en los diez primeros años de vida.
d. El angioedema idiopático (AEI) es la causa más frecuente de angioedema.
e. Todas las respuestas anteriores.

13. Indique qué afirmación es FALSA sobre el tratamiento de la urticaria y el angioedema:

a. La historia clínica detallada y el examen físico del paciente es suficiente para hacer el diagnóstico de urticaria con o sin angioedema.
b. Tanto la urticaria aguda como la crónica requieren pruebas complementarias.
c. En el tratamiento de la urticaria aguda se recomiendan los antihistamínicos tipo 1 vía oral de primera generación (sedantes).
d. En la urticaria crónica los antihistamínicos H1 de segunda generación son los fármacos de elección.
e. Las respuestas b y c.

Caso clínico

14. Teniendo en cuenta la información que nos da la madre durante la anamnesis y antes de realizar ninguna prueba complementaria, ¿cuál sería el DIAGNÓSTICO más probable?

a. Urticaria aguda.
b. Urticaria crónica espontánea.
c. Urticaria crónica inducible.
d. Alergia a alimentos.
e. Angioedema.

15. ¿Cuál es el dato clave que diferencia una urticaria aguda de una crónica?

a. Habones evanescentes.
b. Prurito generalizado.
c. Afectación de párpados y labios.
d. Duración de las lesiones, al menos, 6 semanas consecutivas.
e. Tiene factor desencadenante específico.

16. Si esta niña estuviese en época de exámenes y precisase un tratamiento antihistamínico de mantenimiento, de los siguientes fármacos, ¿cuál DESCARTARÍA primero?

a. Dexclorfeniramina.
b. Loratadina.
c. Cetirizina.
d. Hidroxicina.
e. Las respuestas a y d.

Alergia a la picadura de insectos

L. Romero Sánchez*, P. Méndez Brea**

***Médico especialista en Alergología. Hospital Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pontevedra.**
****Médico especialista en Alergología. Hospital Provincial de Conxo. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña**

Resumen

La picadura de insectos en la población pediátrica es una causa frecuente de búsqueda de asistencia médica. Las picaduras de himenópteros, principalmente de abejas y avispas, son los principales responsables de las anafilaxias tras picadura de insectos en nuestro medio, con una prevalencia en niños de entre 0,4-0,8 %.
Tras la picadura de un himenóptero se puede presentar una reacción local, local extensa o sistémica. En este último caso, el tratamiento a administrar es la adrenalina intramuscular y debe ser valorado por un alergólogo.
El diagnóstico de alergia a himenópteros se realiza mediante el estudio alergológico de aquellos pacientes con reacciones sistémicas, en los que las pruebas cutáneas y/o determinación de IgE específica muestren sensibilización mediada por IgE. En estos pacientes alérgicos se indica tratamiento con inmunoterapia específica.

Abstract

Insect stings in the paediatric population are a frequent cause of seeking medical care. Hymenoptera stings, mainly bees and wasps, are the main cause of anaphylaxis following insect stings in our environment, with a prevalence in children of 0.4-0.8 %. After a hymenopteran sting, a local, extensive local or systemic reaction may occur. In the latter case, the treatment to be administered is intramuscular adrenaline and should be assessed by an allergist. The diagnosis of hymenoptera allergy is made by allergological study of those patients with systemic reactions, in which skin tests and/or determination of specific IgE shows IgE-mediated sensitisation. In these allergic patients, treatment with specific immunotherapy is indicated.

Palabras clave: Himenóptero; Picadura; Alergia; Hipersensibilidad; Anafilaxia; Inmunoterapia.

Key words: *Hymenoptera; Sting; Allergy; Hypersensitivity; Anaphylaxis; Immunotherapy.*

OBJETIVOS

- Conocer las manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de las reacciones alérgicas mediadas por IgE tras la picadura de un himenóptero.
- Entender la importancia de la prevención de picaduras. Los pacientes con alergia a himenópteros deben evitar la exposición a nuevas picaduras hasta que estén protegidos.
- Dar a conocer la clasificación y características de los principales himenópteros.
- Saber que, cuando un paciente tiene una reacción sistémica tras la picadura de un insecto, debe ser valorado por un alergólogo.

Introducción

La picadura de insectos en la población pediátrica es una causa frecuente de búsqueda de asistencia médica, principalmente en época estival. Los himenópteros constituyen un orden de insectos en los que se incluyen las avispas (superfamilia *Vespoideae*), las abejas (superfamilia *Apoideae*) y las hormigas (superfamilia *Formicideae*) [1]. Los himenópteros responsables de la gran mayoría de picaduras son: la abeja de la miel *(Apis mellifera)*, *Polistes* o avispa papelera *(Polistes dominula)* y la avispa *(Vespula)*, pero en los últimos años la *Vespa velutina* se ha convertido en la primera causa de picadura en algunas regiones del norte de España. Los síntomas que se pueden producir tras una picadura de un himenóptero pueden variar, desde una reacción local, en donde hay afectación limitada a la zona de la picadura, hasta una anafilaxia, en donde se producen síntomas sistémicos que pueden poner en riesgo la vida del paciente. La prevalencia en Europa de una reacción sistémica tras la picadura de himenópteros en niños es del 0,4-0,8 %[2]. Las picaduras de hormigas adquieren mayor relevancia en otros países, como en el sur de EE.UU., Australia, Filipinas o China. En concreto, la hormiga roja de fuego, *Solenopsis invicta*, en Sudamérica, es la que produce mayor número de reacciones alérgicas. Respecto a las picaduras producidas por dípteros (mosquitos, moscas y tábanos), producen reacciones más leves y no suelen implicar mecanismos alérgicos mediados por inmunoglobulina E (IgE) específica.

Epidemiología

La prevalencia en Europa de una reacción sistémica tras la picadura de himenópteros en niños es del 0,4-0,8 %.

Se estima que, entre un 3,5 y un 22 % de la población general, pueden sufrir una reacción alérgica tras una picadura de un himenóptero[2]. A pesar de que en edad pediátrica es menos frecuente, las abejas y avispas son los principales responsables de las anafilaxias tras picadura de insectos en nuestro medio. La prevalencia en Europa de una reacción sistémica tras la picadura de himenópteros en niños es del 0,4-0,8 % y del 0,3-8,9 % en adultos. Además, se estima entre el 2,3 y 2,8 % de la población rural[2].

Clasificación y características de los principales himenópteros

Los principales himenópteros responsables de la mayoría de las picaduras son las abejas *(Apis mellifera)* y los véspidos *(Polistes, Vespula y Vespa velutina)*.

Una vez que se produce una picadura, es importante identificar el himenóptero implicado. En la figura 1 se expone la clasificación taxonómica de las especies de himenópteros[3].

Los principales responsables de la mayoría de las picaduras son la abeja de la miel *(Apis mellifera)* (Fig. 2A) y véspidos (*Polistes*, *Vespula* y *Vespa velutina*). Dentro de los véspidos podemos encontrar: las conocidas como avispas papeleras, la especie más frecuente es *Polistes dominula* (Fig. 2B), que suelen anidar en pequeños nidos en sitios elevados; *Vespula* (Fig. 2C), también conocida como avispa terriza, pues suelen anidar en el suelo; y género *Vespa*, dentro de las que diferenciamos la *Vespa crabro* (avispón europeo) (Fig. 3) y *Vespa velutina* o avispa asiática (Fig. 2D), que ha adquirido especial importancia

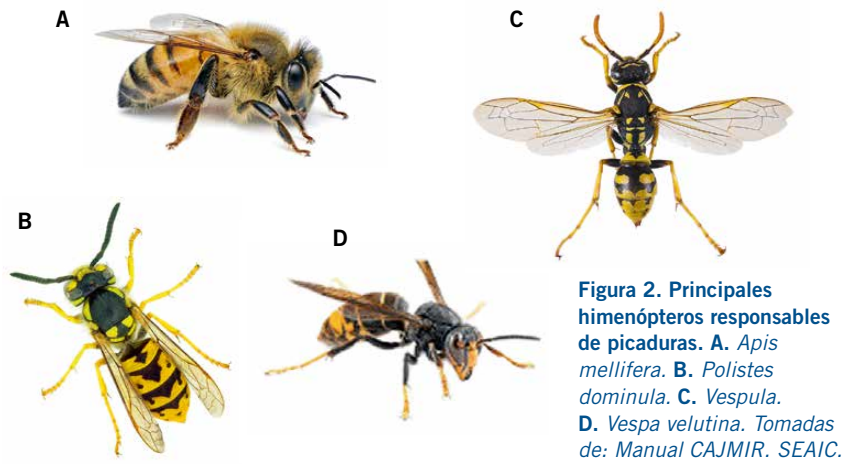


Figura 2. Principales himenópteros responsables de picaduras. A. *Apis mellifera.* **B.** *Polistes dominula.* **C.** *Vespula.* **D.** *Vespa velutina. Tomadas de: Manual CAJMIR. SEAIC.*

Figura 3. *Vespa crabro.*

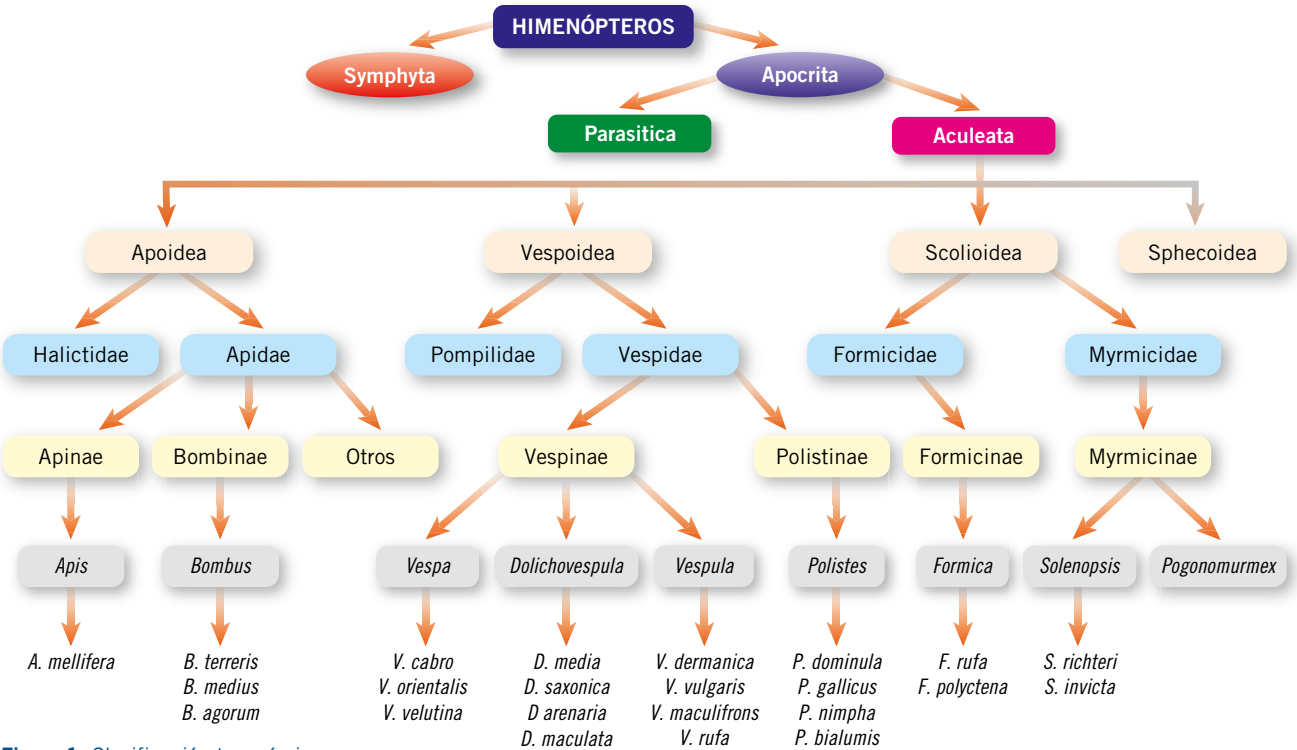


Figura 1. Clasificación taxonómica de las especies de himenópteros: orden, suborden, infraorden, superfamilia, familia, subfamilia, género y especie. *Tomado de: Tratado de Alergología 2º ed.*

en los últimos años, pues se ha convertido en una de las principales causas de picaduras en algunas zonas del norte de España[4].

- *Apis mellifera* (Fig. 2A): se caracteriza por presentar un cuerpo peludo, con color pardo y bandas horizontales más claras. Tienen un aguijón que queda clavado tras la picadura. Viven en colmenas. Las picaduras suelen producirse en primavera e inicio de verano.
- *Polistes dominula* (Fig. 2B): se caracteriza por tener un abdomen con bandas negras y amarillas, que se engruesa progresivamente después de una marcada cintura. Tiene antenas con extremos amarillos. Suele anidar en techos, alas de tejados o ramas de árboles, en un nido característico hexagonal. Las picaduras se suelen producir desde primavera hasta agosto, y el aguijón no queda clavado, pudiendo realizar más de una picadura.
- *Vespula* (Fig. 2C): al igual que la *Polistes,* su abdomen presenta bandas negras y amarillas, pero este se ensancha rápidamente justo tras la cintura. Sus antenas son de color negro. Tienen sus nidos bajo tierra o bajo los tejados. Se alimentan de carnes, frutas o dulces, por lo que suelen estar cerca de los mismos. Tampoco deja clavado su aguijón, por lo que puede realizar varias picaduras, que se suelen producir en los meses de verano y principios de otoño.
- *Vespa velutina* (Fig. 2D): a diferencia de los otros véspidos, tiene un tamaño mucho mayor, oscilando entre los 3-3,5 cm. El tórax y abdomen son negros, con finas bandas amarillas horizontales en el abdomen. Sus antenas son negras y de forma característica el extremo distal de sus patas de color amarillo. No dejan clavado el aguijón y pueden realizar varias picaduras. Sus nidos se encuentran elevados respecto al suelo, son grandes y pueden albergar hasta 2.000 ejemplares. También se han objetivado grandes nidos al alcance de los humanos que realizan tareas de desbroce. Son grandes depredadoras de otros insectos, como las abejas, por lo que también se encuentran con frecuencia cerca de colmenas. Se alimentan también de fruta, siendo frecuente observarlas próximas a árboles frutales o vides. Las picaduras se producen desde primavera hasta otoño, momento en el que se distribuyen las reinas fundadoras a formar nuevos nidos, invernando en meses de invierno.
- *Vespa crabro* o avispón europeo (Fig. 3): aunque de tamaño similar a la *Vespa velutina,* su característica diferencial es el color del abdomen, principalmente amarillo: tiene patas de color marrón y tonos rojizos. Son menos agresivas que las *Vespas velutinas.*
- Abejorro o *Bombus* (Fig. 4): de forma característica tiene el cuerpo negro con bandas pilosas amarillas, diferenciándose de otras especies por el color blanquecino de la pilosidad del extremo del abdomen. Es una abeja grande, cuyas reinas miden 2-2,7 cm de longitud y las obreras 1-1,5 cm. Solo las hembras tienen aguijón. Suelen tener nidos asentados en agujeros naturales en el suelo. La mayor parte de las picaduras se producen en primavera o verano.

Figura 4. Abejorro o *Bombus.*

Fisiopatología y clínica tras la picadura de himenópteros

Los síntomas que se pueden presentar tras una picadura oscilan entre una reacción local, local-extensa o una anafilaxia, reacción alérgica grave mediada por IgE que puede poner en peligro la vida del paciente.

Tras la picadura de un himenóptero se pueden presentar síntomas que oscilan entre: reacción local, local-extensa o síntomas sistémicos con diferentes grados de gravedad (Tabla I).

- Reacción local: de forma habitual, tras la picadura de un insecto se produce una inflamación transitoria con: eritema, prurito, edema y dolor limitado a la zona de la picadura, de menos de 10 cm de extensión. Se trata de un mecanismo tóxico en respuesta al veneno inyectado. Es una reacción local, limitada a la zona de la picadura, y suele remitir espontáneamente en 24-48 h.
- Reacción local-extensa: se trata de una reacción que alcanza su máximo entre las 12-24 h tras la picadura, consistente en: dolor, prurito eritema y edema de más de 10 cm en la zona de la picadura e incluso abarcando articulaciones contiguas. Es un

Tabla I. Tipos de reacciones tras la picadura de himenópteros[1,3]

	Reacción local	*Reacción local extensa*	*Reacción sistémica*
Mecanismo	Tóxico	Mediado por IgE	Mediado por IgE
Síntomas	Prurito, dolor, eritema y edema local, en la zona de la picadura, de <10 cm	Prurito, dolor, eritema y edema en la zona de la picadura, de >10 cm o con afectación de articulación contigua	Síntomas alejados de la zona de la picadura, con afectación de 1 o más sistemas: urticaria generalizada, disnea, vómitos, mareo, síncope, etc.
Inicio de los síntomas	Inmediato a la picadura e incremento progresivo en horas posteriores a la picadura	Inmediato a la picadura, incremento progresivo en las 12-24 h posteriores a la picadura	Inmediato, < 1 h tras la picadura. Excepcional más tardío
Fin de los síntomas	24-48 h	5-10 días	Debe recibir tratamiento inmediato

Tabla II. Clasificación de grados de anafilaxia de Müller[6]

Grado I	Urticaria generalizada, prurito, malestar, inquietud...
Grado II	Angioedema o reacciones anteriores de más de dos de las siguientes: constricción pulmonar, náuseas, diarrea, vértigo y dolor abdominal
Grado III	Disnea, broncoespasmo, estridor o reacciones anteriores de más de dos de las siguientes: disfagia, disartria, ronquera, debilidad, confusión y miedo
Grado IV	Reacciones anteriores de más de dos de las siguientes: hipotensión, colapso, inconsciencia, incontinencia de esfínteres y cianosis

mecanismo mediado por IgE y su resolución oscila entre los 5-10 días.

- Reacción sistémica: se trata de una reacción grave, mediada por IgE, que se pueden clasificar según su gravedad, de grado I a IV, teniendo en cuenta la clasificación de Müller[6] (Tabla II); o de grado 1 a 3, teniendo en cuenta la clasificación de gravedad de las reacciones de la EAACI[7] (Tabla III), en función del número de sistemas afectados fuera de la zona de la picadura. Su inicio suele producirse de forma inmediata, en menos de 1 hora tras la picadura, pero excepcionalmente puede ser más tardío. Los síntomas sistémicos que se pueden presentar oscilan entre lesiones cutáneas (urticaria, angioedema) con o sin afectación de otros sistemas como: respiratorio (tos, dificultad respiratoria, opresión torácica), digestivo (vómitos, diarrea, dolor abdominal) o cardíaco (arritmias, shock cardiogénico). Esta reacción puede ser potencialmente mortal. Existen diversos factores de riesgo que se asocian a mayor gravedad de la reacción y mayor riesgo de muerte tras una picadura[2,5], que pueden estar en relación con: la picadura (inicio rápido de síntomas o ausencia de síntomas cutáneos); el paciente (sexo masculino, >40 años, picadura de avispa, mastocitosis sistémica o síndrome de activación mastocitaria clonal, triptasa sérica elevada o déficit de acetilhidrosilasa del factor activador de las plaquetas); o relacionados con el tratamiento (retraso en la administración de adrenalina o mantener al paciente en bipedestación).

Diagnóstico de alergia a himenópteros

El diagnóstico de alergia a himenópteros se realiza mediante una historia clínica y un estudio alergológico consistente en: pruebas cutáneas, determinación en suero de IgE específica y diagnóstico molecular. Además, se dispone de otras técnicas, como el test de activación de basófilos o el CAP-inhibición, que pueden aclarar qué veneno es el responsable de los síntomas alérgicos.

El diagnóstico se realiza mediante una historia clínica sugerente de reacción alérgica tras una picadura de un himenóptero y un estudio alergológico que demuestre la presencia de IgE específica frente al veneno del himenóptero responsable de la misma.

Se indica en aquellos pacientes que han presentado una reacción sistémica y aquellos pacientes que tengan reacciones locales extensas con una elevada exposición o una alteración de su calidad de vida. El estudio alergológico no tiene carácter predictivo, por lo que no está indicado en pacientes que no hayan presentado estas reacciones (local-extensa o sistémica), debido a que la positividad de las pruebas cutáneas y/o la IgE específica en sangre es posible también en personas no alérgicas.

Historia clínica

La historia clínica es fundamental en la alergia a himenópteros, pues los síntomas que ha presentado el paciente permiten conocer el riesgo de reacciones con futuras picaduras, además de decidir si es candidato a inmunoterapia. Es importante recoger: síntomas, número de picaduras, latencia de tiempo entre picadura y aparición de síntomas, clínica presentada y tratamiento administrado. Teniendo en cuenta la clasificación previa y características de los diferentes himenópteros, es importante si se puede, la identificación del himenóptero implicado en la reacción (Figs. 2-4). Dado que, en muchas ocasiones, no es posible su identificación, recoger el entorno en el que se produce la picadura, la época del año en la que se ha producido o lo que estaba haciendo el paciente mientras esta ha ocurrido, pueden ayudar, junto con otros datos, a su posible identificación.

En pacientes con alergia a veneno de himenópteros, la prevalencia de mastocitosis sistémica es de hasta el 7,9 %[8]. Para identificar a estos pacientes con alta probabilidad de presentar un síndrome de activación mastocitaria clonal (SAMc), se debe aplicar el algoritmo publicado por la Red Española de Mastocitosis (REMA)[9]. En este algoritmo (Tabla IV), se puntúan la presencia o ausencia de síntomas característicos de esta patología como son principalmente los cardiovasculares, como síncope/presíncope y ausencia de urticaria. Una puntuación mayor a 2 indica alta

Tabla III. Clasificación de la gravedad de las reacciones alérgicas agudas de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EEACI)[7]

Reacciones locales	*Reacciones sistémicas*	
Grado 1	**Grado 2**	**Grado 3**
Reacción alérgica local restringida a la piel o a la mucosa que contacta con el alérgeno	Reacción alérgica con afectación de piel en zona alejada del lugar de contacto con el alérgeno, de vía respiratoria superior y/o de tracto digestivo	Reacción alérgica grave, con potencial compromiso vital, con síntomas o signos de afectación cardiovascular, neurológica, bronquial y/o laríngea

Tabla IV. Algoritmo de la Red Española de Mastocitosis (REMA) de predicción de clonalidad[9)]

	Variable	*Puntuación*
Sexo	Hombre	+1
	Mujer	-1
Síntomas	Ausencia de urticaria o angioedema	+1
	Urticaria y/o angioedema	-2
	Presíncope y/o síncope	+3
Triptasa sérica basal	< 15 ng/ml	-1
	≥ 25 ng/ml	+2

Puntuación < 2: baja probabilidad de síndrome de activación mastocitaria clonal (SAMc)
Puntuación > 2: alta probabilidad de SAMc
Sensibilidad: 0,92; especificidad: 0,81; valor predictivo positivo: 0,89; valor predictivo negativo: 0,87

probabilidad de SAMc, por lo que debe realizarse una biopsia de médula ósea o detección de mutación en sangre.

Estudio alergológico

Abarca la realización de pruebas cutáneas y pruebas *in vitro*, incluyendo: determinación de IgE específica y diagnóstico molecular, CAP inhibición o test de activación de basófilos (TAB). Está indicado en reacción generalizada con la picadura de un himenóptero y reacciones locales extensas: alta exposición y/o mala calidad de vida. No indicado en pacientes con miedo a reacciones y pacientes con familiares alérgicos.

El objetivo del estudio alergológico es demostrar que existe una sensibilización mediada por IgE en un paciente que ha presentado una picadura con síntomas locales/extensos muy expuesto o síntomas sistémicos. Ni las pruebas cutáneas ni la determinación de IgE específica se correlacionan con la gravedad de la picadura.

La prueba cutánea es el test diagnóstico de mayor sensibilidad[(2)]. Se pueden realizar a partir de las 4 semanas tras la picadura del himenóptero, mediante *prick* a 100 µg/ml y en intradermorreacción con 0,02 ml a concentraciones de 0,001, 0,01, 0,1 y 1 µg/ml. Es importante destacar que, en hasta un 30 % de los pacientes con una reacción sistémica, estas pruebas pueden dar negativas.

La determinación en suero de IgE específica se dispone frente a venenos completos de: abeja, *Vespula* spp, *Polistes* spp, *Polistes dominula,* abejorro, *Vespa crarbo*, *Vespa velutina, Dolichovespula maculata* y *Arenaria*. Se consideran positivos valores a partir de 0,1 kUA/L en pacientes con IgE total baja[(2)]. Debe realizarse pasado, al menos, 1 mes de la picadura. Es una técnica menos sensible. En un 15 % de los pacientes con historia de reacción tras picadura, no se detecta IgE específica frente a venenos[(2)].

El diagnóstico molecular nos permite la detección de IgE específica frente a alérgenos aislados. Existen las siguientes determinaciones para los alérgenos de los himenópteros descritos:

- ***Para Apis:***
  - **Api m 1:** Phospholipase A2. Alérgeno principal. Exclusivo de *Apidae,* indica sensibilización primaria. Sin reactividad cruzada con véspidos, 10 % proteínas del veneno glicosiladas (positivo por *carbohydrate determinants*, CCD).
  - **Api m 2:** Hyaluronidasa. Marcador de reactividad cruzada: homólogos: Ves v 2 y Pol d 2. Glicosiladas (positividad por CDD).
  - **Api m 3:** Phosphatasa ácida. Exclusivo *Apidae*. Marcador de sensibilización primaria.
  - **Api m 4:** Melitina. Exclusivo *Apidae*. Marcador de sensibilización primaria. >50 % peso seco de veneno. Responsable de dolor de la picadura. Marcador de mala tolerancia al inicio de inmunoterapia.
  - **Api m 5:** Dipeptidilpeptidase. Marcador de reactividad cruzada: homólogos: Ves v 3 y Pol d 3. Glicosiladas (positividad por CDD).
  - **Api m 10:** Icarapina. Exclusivo *Apidae*. Sensibilización primaria. Bajo contenido en veneno. Riesgo de fracaso de inmunoterapia específica (ITE) si IgE > 60 %.
  - **Api m 12:** Vitelogenina. Marcador de reactividad cruzada con Ves v 6.
- ***Para Vespula:***
  - **Ves v 1:** Phospholipase A1, exclusivo de véspidos y homólogo Pol d 1.
  - **Ves v 2:** Hyaluronidasa, es un alérgeno minoritario. Marcador de reactividad cruzada: homólogos: Pol d 2 y Api m 2. Muy glicosiladas (positividad por CDD).
  - **Ves v 3:** Dipeptidilpeptidasa. Homólogos: Pol d 3 y Api m 5. Glicosiladas (positividad por CDD).
  - **Ves v 5:** Antígeno 5. Exclusiva de véspidos, homólogo Pol d 5 (variable).
  - **Ves v 6:** Vitogelina. Marcador de reactividad cruzada con Api m 12.
- ***Para Polistes:***
  - **Pol d 1:** Phospholipase A1, exclusivo de véspidos y homólogo Ves v1.
  - **Pol d 2:** Hyaluronidasa, es un alérgeno minoritario y marcador de reactividad cruzada: homólogos: Ves v 2 y Api m 2. Muy glicosiladas (positividad por CDD).
  - **Pol d 3:** Dipeptidilpeptidasa y sus homólogos: Ves v3 y Api m 5. Glicosiladas (positividad por CDD).
  - **Pol d 5:** Antígeno 5 y exclusiva de véspidos con homólogo Ves v 5 (variable).
- ***Para Vespa:***
  - **Vesp c 1:** Phosphilipase A1.
  - **Vesp c 5:** Antígeno 5.
  - **Vesp v 1:** Phosphilipase A1.
  - **Vesp v 5:** Antígeno 5.

Además, es útil para diferenciar entre la sensibilización primaria a un veneno, casos de cosensibilización a varios venenos de himenópteros, o para diferenciar la presencia de reactividad cruzada en caso de varias positividades (Fig. 5).

Se disponen de otras pruebas de estudio *in vitro*, CAP inhibición o test de activación de basófilos, con el fin de

poder ampliar el estudio y diferenciar una sensibilización primaria o reactividad cruzada. El uso de CAP inhibición permite, en algunos casos, identificar el veneno sensibilizante. Es relevante una inhibición igual o mayor del 70 %.

El TAB (test de activación de basófilos) frente a venenos, puede ser útil en aproximadamente 2/3 de pacientes con historia clínica compatible con reacción sistémica tras la picadura de un himenóptero, que presentan pruebas cutáneas e IgE específica negativas.

Además, en aquellos pacientes que han tenido una reacción sistémica, ha de realizarse una determinación de la triptasa basal.

Dentro del diagnóstico diferencial de las reacciones locales o extensas, se debe tener en cuenta otras entidades como: erisipela (consistente en una lesión localizada, eritematosa, indurada, dolorosa); celulitis (eritema con incremento de temperatura corporal y sin lesión central; puede haber compromiso del estado general); dermatitis de contacto (lesión eritemato-eccematosa, muy pruriginosa y contacto previo con un agente sensibilizante); escabiosis (pápula eritematosa pruriginosa, persistente durante meses); mastocitoma (lesión única anaranjada, presente al nacer o poco después, que con la frotación se edematiza y puede desencadenar episodios de enrojecimiento); y síndrome de Wells o celulitis eosinofílica (semeja una celulitis con ronchas, vesículas, ampollas recurrentes y prurito, que no responde a tratamientos habituales).

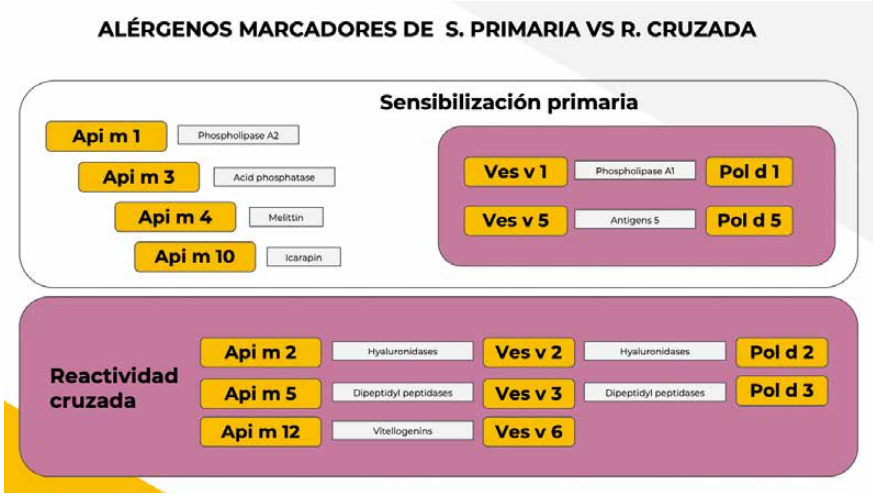


Figura 5. Alérgenos marcadores de sensibilización primaria y reactividad cruzada. *Elaboración propia.*

Tratamiento tras la picadura de un himenóptero

El tratamiento tras la picadura de un himenóptero depende de la intensidad de los síntomas. En una reacción local o local extensa, el uso de antihistamínico o corticoide tópico a dosis bajas puede ser suficiente. En una anafilaxia se indica de forma prioritaria el tratamiento con adrenalina intramuscular.

Tras recibir la picadura de un himenóptero (Algoritmo 1), el tratamiento se realizará en función de la gravedad de los síntomas presentados por el paciente, pudiendo variar desde una reacción local hasta una anafilaxia (Tabla I). Tras recibir una picadura de un insecto y si se presenta una reacción local, la primera medida a realizar es lavar la herida con agua y jabón, además de, si es posible, aplicar compresas frías o hielo local. Si ha dejado aguijón, este ha de retirarse lo antes posible, pero sin presionar el saco que contiene veneno. Además, en caso de presentar prurito local, puede utilizarse antihistamínico oral.

En caso de presentar una reacción local-extensa, además de las medidas anteriores, se puede requerir tratamiento con antihistamínico durante varios días, así como asociarse la aplicación de un corticoide tópico a dosis bajas, a nivel local durante 5-7 días. En caso de que exista mucha inflamación asociada, puede ser necesario añadir un corticoide oral a dosis bajas de 1 a 3 días, asociado a antihistamínico oral. Debe vigilarse la evolución de la picadura, pues la misma es una puerta de entrada que favorece el desarrollo de posibles infecciones cutáneas, requiriendo en este caso, la administración de antibioterapia. Cuando el paciente presenta una anafilaxia, tan pronto como se perciben síntomas sistémicos, siendo el prurito palmo-plantar un pródromo de la misma, el tratamiento de elección es la adrenalina 1:1.000 (1 mg/ml), que se ha de administrar vía intramuscular en la cara externa del muslo, a dosis de 0,01 ml/kg de peso, hasta un máximo de 0,5 ml. En caso de peso desconocido en: niños de 1-5 años: 0,15 mg = 0,15 ml; niños de 6-12 años: 0,3 mg = 0,3 ml; y adolescentes y adultos: 0,5 mg = 0,5 ml. La rapidez con la que se administra este tratamiento determinará la eficacia del mismo. Además, como tratamiento de segunda línea, han de administrarse antihistamínicos y corticoides sistémicos. El manejo de la anafilaxia se recoge en la última actualización de la Guía Galaxia 2022[10] (Algoritmo 2).

En el caso de que el paciente ya haya presentado previamente una reacción sistémica, se indica que porte consigo el autoinyector de adrenalina mediante jeringa precargada intramuscular (0,15, 0,30 o 0,5 ml) en función del peso.

Tratamiento con inmunoterapia específica con veneno de himenópteros

En aquellos pacientes que hayan presentado una reacción sistémica tras la picadura de un himenóptero y tengan sensibilización mediada por IgE, se indica tratamiento con inmunoterapia durante 5 años.

Se indica en aquellos pacientes mayores de 5 años, que hayan presentado una reacción sistémica con afectación de varios órganos tras la picadura de un himenóptero. Además, puede considerarse también en niños con síntomas exclusivamente cutáneos que tengan mala calidad de vida, alta exposición, así como difícil acceso a atención sanitaria urgente[2]. No está indicada en pacientes que no hayan presentado picadura o que la reacción sea inusual o tóxica[2], además de estar contraindicadas en neoplasia maligna o enfermedad autoinmune activa. Es el único tratamiento modificador de la enfermedad, teniendo como objetivo proporcionar a los pacientes protección en caso de presentar nueva picadura.

Actualmente, existen extractos para el tratamiento con veneno de: *Apis, Vespula, Polistes, Bombus* y *Vespa velutina*. El tratamiento con inmunoterapia se realiza durante un periodo entre 3 a 5 años completos, obteniéndose una mejor protección a largo plazo con 5 años de tratamiento[11], además de mejora en la calidad de vida de padres y niños[12].

Su administración, debido a la posibilidad de presentar efectos adversos graves, ha de realizarse en Unidades de Inmunoterapia y mediante personal especializado. La pauta de administración consta de dos fases:

1. Fase de inicio: para el inicio de la inmunoterapia pueden emplearse diferentes pautas: rápida (*rush* de 4 días o *cluster* de 4 semanas); ultrarrápida (3 horas); o convencional (3 meses).
2. Fase de mantenimiento: en esta fase se realiza la administración de 100 µg del veneno: cada 4 semanas en el primer año, cada 6 semanas en el segundo año y cada 8 semanas entre el 3º y 5º año[2]. Con estas dosis, se llega a una protección del 98 % para véspidos, y del 75-85 % para abeja[2]. En caso de presentar síntomas sistémicos con una repicadura, el mantenimiento puede requerirse a dosis de 200 µg.

Una vez alcanzados los 5 años de tratamiento, el paciente finaliza el tratamiento con inmunoterapia. La repicadura controlada con insecto vivo (bien espontánea o provocada) es la mejor prueba para evaluar la eficacia de la inmunoterapia[2]. El riesgo de reacción sistémica tras una repicadura negativa oscila entre un 10 y un 20 %.

Repicadura: la ausencia de una herramienta que demuestre el grado de protección alcanzado tras el tratamiento con inmunoterapia, por no disponerse de biomarcadores útiles, pone a la prueba de provocación con repicadura, como la mejor prueba para evaluar la eficacia de la inmunoterapia[13,14]. Sin embargo, por ser una técnica no estandarizada, con una logística complicada con uso de insecto vivo, su uso no está generalizado y se encuentra limitado solo a algunos hospitales en los que sí que se realiza como práctica clínica habitual[14]. No se disponen de datos sobre su uso en niños.

Prevención de picaduras

Los pacientes con alergia a himenópteros deben evitar la exposición a nuevas picadura hasta que estén protegidos. La mayoría de las picaduras se producen en los meses de primavera y verano. De forma general, tanto la abeja como la avispa, suelen picar si se sienten en peligro o por la defensa de sus nidos. La avispa puede producir varias picaduras, debido a que mantiene el aguijón, y la cantidad de veneno que puede administrar es, por tanto, variable. Su picadura, además, puede producir liberación de feromonas que atraiga a otros miembros de la colonia. Las abejas sí pierden el aguijón, por lo que producen solo una picadura. Tanto los niños y sus padres deben ser instruidos en el uso del autoinyector de adrenalina, además de conocer los signos tempranos de anafilaxia. Deben tenerse en cuenta una serie de recomendaciones generales (Tabla V).

El uso de repelentes químicos se utiliza principalmente contra mosquitos y garrapatas. Están compuestos habitualmente por N,N-Dietil-meta-toluamida (DEET) y su uso no se recomienda en niños menores de 2 años por posibles efectos neurotóxicos, ni a concentraciones superiores al 10 %[15]. Existen otros repelentes como el ácido 1-piperidincarboxílico o el 2-(2-hidroxietil)-1-metilpropiléster, también llamado Bayrepel, con menores efectos tóxicos, pero se mantiene la recomendación de no usarlos en menores de 2 años[15].

Criterios de derivación al alergólogo

Cuando un paciente tiene una reacción sistémica tras la picadura de un insecto, debe ser valorado por un alergólogo.

Se indica realizar un estudio alergológico en todos los niños que hayan sufrido una reacción grave o sistémica tras la picadura de un insecto. Si en estos pacientes se confirma un mecanismo mediado por IgE, asociado con unos síntomas graves, se indicará tratamiento con inmunoterapia específica, para lograr la protección del paciente frente a una posible nueva picadura.

Otros insectos

Además, otros invertebrados pueden también producir picaduras, realizando en este acto inyección de diferentes sustancias que provocan una lesión local inmediata, provocando dolor (arañas, escorpiones o himenópteros) o prurito (mosquitos, tábanos, pulgas).

Los que más frecuentemente pueden producir síntomas son los dípteros

Tabla V. Recomendaciones generales para evitar picaduras de himenópteros

Lo que debe hacer	*Lo que no debe hacer*
Lleve siempre a mano la medicación indicada en consulta	No hará uso de preparados perfumados, tónicos, lociones, lacas, desodorantes con olores intensos al ir al campo
Permanezca apartado de lugares con abundantes flores, árboles frutales o animales	No hurgar en avisperos, troncos caídos, establos o basureros
Comprobar que no hay ningún insecto al entrar en coches o casas de campo y mantener las ventanillas cerradas durante el trayecto	Evitar caminar descalzo en las piscinas o campos con flores
Evitar zonas donde existan restos de comidas	Sacudir la ropa que se haya dejado en el suelo antes de ponérsela
Si es atacado o está en proximidad de avispas o abejas, cubrirse la cabeza con ropa o con sus manos. Alejarse lentamente, sin realizar movimientos bruscos, hasta un lugar seguro	Evite correr, montar a caballo, en bicicleta, o en moto en áreas en que haya abundancia de flores
Si se toma alguna bebida azucarada, se debe asegurar que no haya ningún insecto en el borde del vaso	En las excursiones, los niños deben llevar pantalones y manga larga

o mosquitos. Suelen producir reacciones locales y leves, con aparición de una pápula eritematosa redondeada. En algunas ocasiones puede ir acompañado de vesículas o celulitis. Con mucha frecuencia, son picaduras múltiples. El tratamiento principal son los antihistamínicos de segunda generación. En muy rara ocasión puede producirse una reacción sistémica, más frecuentemente urticaria generalizada. En caso de que el paciente presente una anafilaxia, debería descartarse la presencia de una mastocitosis sistémica subyacente. Otras reacciones descritas pueden ser: enfermedad del suero, fiebre o necrosis cutánea.

Con respecto a los lepidópteros (orugas), los principales síntomas suelen ser por contacto directo o dispersión en el aire de fragmentos de este insecto (procesionaria del pino). Se produce una degranulación inespecífica de basófilos a raíz del contacto con los pelos urticantes de la oruga; menos frecuente es la reacción mediada por IgE a través del alérgeno descrito Tha p 2[2]. La principal reacción presentada son máculas/pápulas generalizadas muy pruriginosas, con posteriores lesiones de rascado.

Referente a las arañas, la mayoría de las picaduras en España solo suelen producir dolor o molestias locales. En concreto, la viuda negra o *Latrodectus tredecinguttatus* puede provocar reacción de toxicidad sistémica neurotóxica y espasmódica en niños[2].

En el algoritmo 1 se resume la actuación ante la picadura de un himenóptero.

Función del pediatra en Atención Primaria

Tras recibir una picadura de un himenóptero, un paciente puede presentar una reacción local, una reacción local-extensa o una anafilaxia. Es en este último caso, cuando es de crucial importancia la identificación de sus síntomas a la hora de realizar un correcto tratamiento inicial. El uso de adrenalina intramuscular es el primer tratamiento a realizar en caso de tener una anafilaxia, asociado a corticoide y antihistamínico sistémico. Además, es importante la remisión de estos pacientes para estudio alergológico, de cara a plantear tratamiento con inmunoterapia específica frente a veneno de himenópteros y pautar, mientras tanto, tratamiento a utilizar en caso de tener una nueva picadura con síntomas sistémicos, con autoinyector de adrenalina adecuado al peso del paciente.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de las autoras.

1.** Soriano Gomis V. Introducción y epidemiología de la alergia al veneno de los himenópteros. En: Dávila I, Jáuregui I, ed. Tratado de Alergología. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 1231-8.

2.** Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergia a himenópteros. Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 2021. Madrid: Ergon. Disponible en: https://www.seaic.org/wp-content/uploads/2021/05/Alergia_Himenopteros_SEAIC_20_04.pdf.

3. Navarro T, Antolín D. Alergia a veneno de himenópteros. En: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Manual CAJMIR. Disponible en: https://manualcajmir.com/article?id=60d1aa9a-de80-4270-8c39-45970aca0133.

4. Vidal C, Armisén M, Monsalve R, González-Vidal T, Lojo S, López-Freire S, et al. Anaphylaxis to Vespa velutina nigrithorax: Pattern of Sensitization for an Emerging Problem in Western Countries. J Investig Allergol Clin Immuno. 2021; 31: 228-35. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043465/.

5. Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, Oude Elberink JNG, Trautmann A. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. Allergy. 2020; 75: 535-45. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194889/.

6. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res. 1966; 3: 331-3. c: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4380730/.

7. Muraro A, Fernández-Rivas M, Beyer K, Cardona V, Clark A, Eller E, et al. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. Allergy. 2018; 73: 1792-800.

8. González de Olano D, Álvarez Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. Immunotherapy. 2011; 3: 637-51. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554093/.

9. Álvarez Twose I, González de Olano D, Sánchez Muñoz L, Matito A, Jara Acevedo M, Teodosio C, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. Int Arch Allergy Immunol. 2012; 157: 275-80. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22042301/.

10. Fundación SEAIC. Guía de actuación en Anafilaxia. Galaxia 2022. Disponible en: https://www.guiagalaxia.com/.

11.** Sturm GJ, Varga E, Ree GBPR Van, Spranger DRO. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy. 2018; 73: 744-64.

12. Brzyski P, Cichocka Jarosz E, Tarczoń I, Jedynak Wąsowicz U, Tomasik T, Lis G. Health-related quality of life in children and adolescents after systemic sting reaction. Ann Agric Environ Med. 2019; 26: 103-8.

13. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European academy of allergology and clinical immunology interest group on insect venom hypersensitivity. PLoS One. 2013; 8: e63233.

14. Ruiz-León B, Martínez San Ireneo M, de la Roca F, Arenas L, Alfaya Arias T, Cordobés C, et al. The Lights and the Shadows of Controlled Sting Challenge with Hymenoptera. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022; 32: 357-66.

15. Ortega Casanueva C. Alergia a la picadura de insectos. Pediatr Integral. 2018; XXII: 138-46.

Bibliografía recomendada

– Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergia a himenópteros. Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 2021. Madrid: Ergon. Disponible en: https://www.seaic.org/wp-content/uploads/2021/05/Alergia_Himenopteros_SEAIC_20_04.pdf.

Guía actualizada sobre las recomendaciones y algoritmos de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la alergia a himenópteros.

– Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy. 2018; 73: 744-64. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/all.13262.

Guía sobre el manejo con inmunoterapia en pacientes con alergia a himenóptero de la Sociedad Europea de Alergología.

– Dávila I, Jáuregui I, ed. Tratado de Alergología. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2016. p. 1231-8.

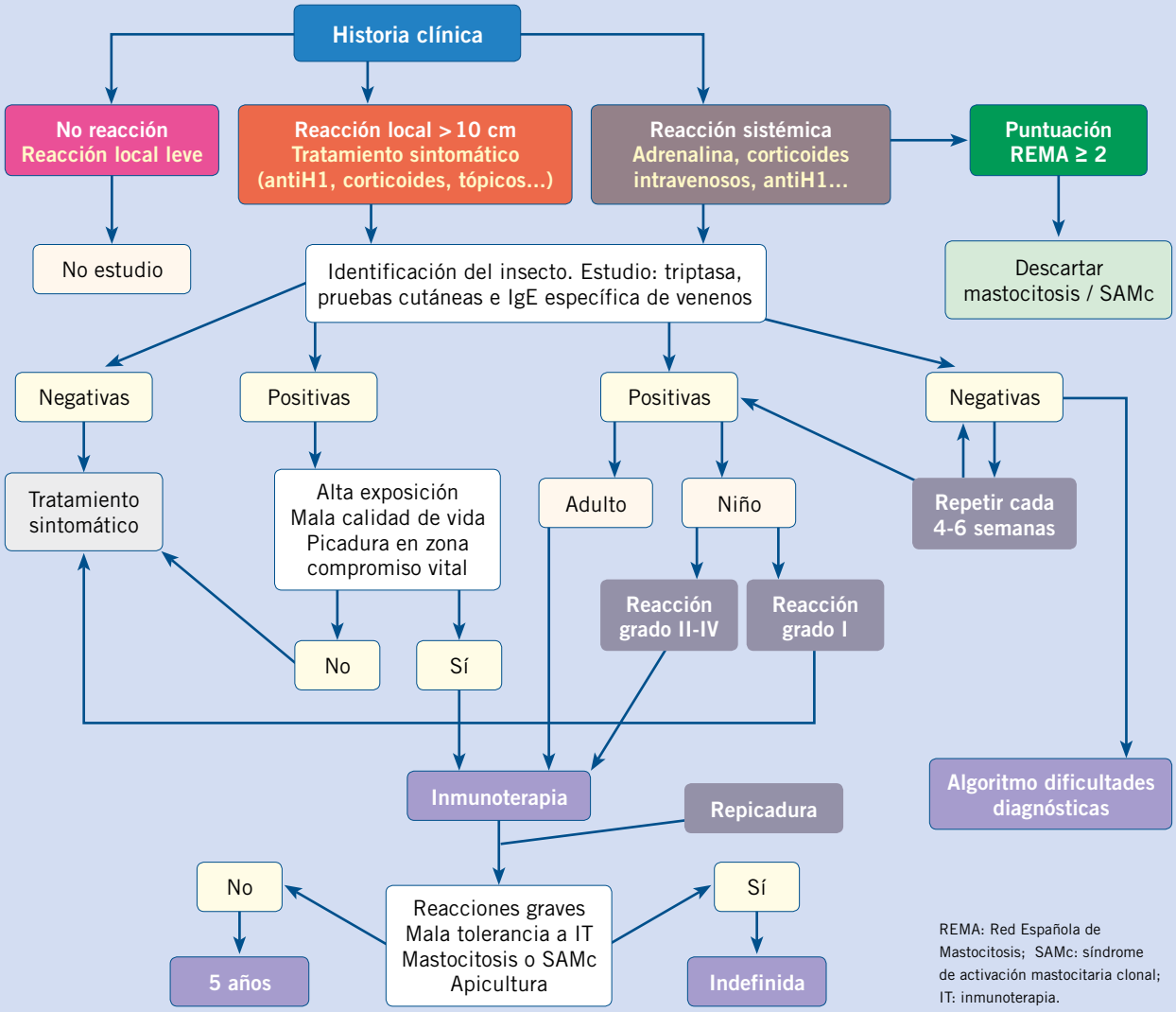
Libro de referencia de Alergología para el diagnóstico, manejo y tratamiento de la alergia a himenópteros, desarrollado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

Caso clínico

Niña de 12 años que acude al Punto de Atención Continuada (PAC) tras presentar una picadura de un himenóptero, que identifican sus padres como avispa. La paciente presenta, con latencia de 5 minutos: prurito palmo-plantar, sensación de ocupación faríngea y lesiones habonosas generalizadas. Sus padres, por la proximidad al PAC, la trasladan al mismo por sus propios medios, objetivando en su hija incremento de ruidos respiratorios en los 5 minutos que supone el trayecto en coche. Su madre le dice nada más llegar, que hacía un año ya le había picado otra avispa en el brazo y había tenido un edema del miembro superior, de más de 10 cm de longitud. En la exploración física: tensión arterial: 90/45 mmHg; frecuencia cardíaca: 120 lpm; Tª: 36ºC. Auscultación pulmonar con sibilancias bilaterales, se objetivan habones generalizados (Fig. 6).

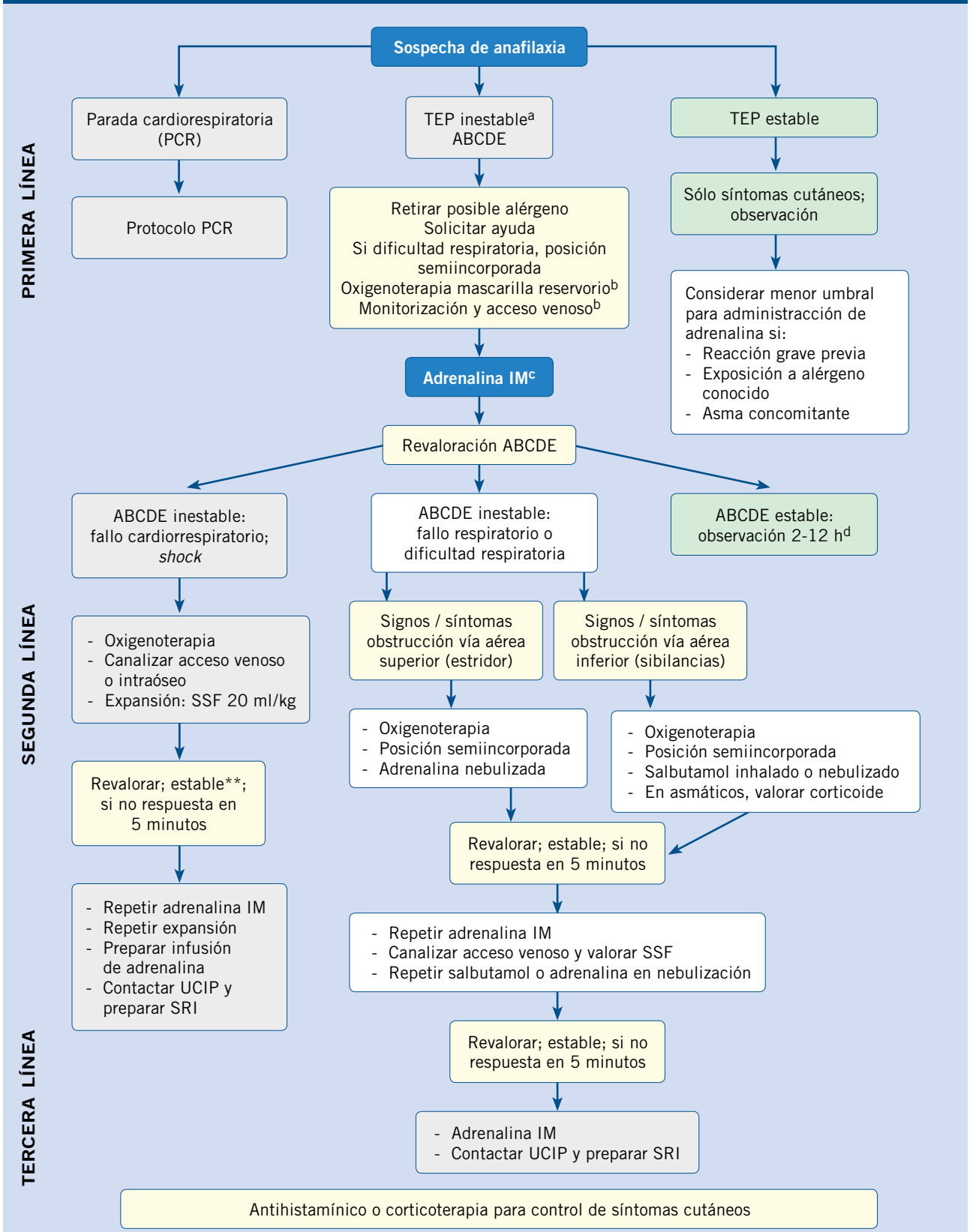
Figura 6. Habones en miembro superior izquierdo.

Algoritmo 1. Algoritmo de actuación ante la picadura de un himenóptero



REMA: Red Española de Mastocitosis; SAMc: síndrome de activación mastocitaria clonal; IT: inmunoterapia.

Algoritmo 2. Algoritmo de actuación de anafilaxia en niños de la Guía Galaxia 2022



[a]TEP, triángulo de evaluación pediátrica: apariencia, respiración, circulación. [b]Si atiende personal sanitario. [c]Usar autoinyector en un contexto extrasanitario. En medio hospitalario, **0,01 mg/kg** (equivale a 0,01 ml/kg) **hasta una dosis máxima de 0,5 mg**. En caso de peso desconocido, niños 1-5 años: 0,15 mg = 0,15 ml, niños de 6-12 años: 0,3 mg = 0,3 ml, adolescentes y adultos: 0,5 mg = 0,5 ml. [d]Tiempos de observación recomendados: a) **2 horas** tras el control de síntomas si: buena respuesta a única dosis de adrenalina y completa resolución de síntomas y autoinyector domiciliario disponible y adecuada vigilancia al alta. b) **6 horas** si: necesidad de dos dosis de adrenalina o reacciones bifásicas previas. c) **Mínimo 12 horas** si: necesidad > 2 dosis de adrenalina o paciente con asma grave o con insuficiencia respiratoria grave o probabilidad de absorción continuada a alérgeno (p. ej.: medicamento de liberación prolongada) o paciente consulta de noche o puede no responder en caso de deterioro o dificultad para acceder a Servicio de Urgencias. SRI: secuencia rápida de intubación. UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátrica.

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Alergia a la picadura de insectos

17. La alergia al veneno de las picaduras de himenópteros en niños, señale la respuesta CORRECTA:

a. Suele aparecer a partir de una segunda picadura.
b. Siempre sucede en la primera picadura que recibe el menor en su vida.
c. Al menos, debe haber sido picado previamente unas 10 veces antes para poder tener una reacción alérgica.
d. Si sus padres no son alérgicos a veneno de himenópteros en niños, nunca va a desarrollar alergia a himenóptero tampoco.
e. Los niños no sufren alergia a este veneno.

18. El estudio alergológico por sospecha de alergia a picaduras de venenos está indicado en los siguientes casos EXCEPTO en:

a. Está indicado en una reacción generalizada con la picadura de un himenóptero.
b. Está indicado en reacciones locales extensas en niños con alta exposición.
c. Está indicado en reacciones locales extensas con mala calidad de vida.
d. Está indicado en pacientes con familiares alérgicos.
e. Ninguna respuesta es correcta.

19. ¿Cuáles son los alérgenos que indican SENSIBILIZACIÓN genuina en una alergia a *Vespula*?

a. Ves v 1 y Ves v 5.
b. Api m 4 y Api m 10.
c. Pol d 1 y Pol d 5.
d. Ves v 1 y Api m 10.
e. Ninguno de los anteriores.

20. Respecto al tratamiento con inmunoterapia específica con veneno de himenópteros, señale la respuesta INCORRECTA:

a. Se indica en aquellos pacientes mayores de 5 años que hayan presentado una reacción sistémica con afectación de varios órganos tras la picadura de un himenóptero.
b. Puede considerarse también en niños con síntomas exclusivamente cutáneos tras la picadura, que tengan mala calidad de vida, alta exposición, así como difícil acceso a atención sanitaria urgente.
c. No está indicada en pacientes que no hayan presentado picaduras.
d. Está indicada en niños a partir del 1er año de vida que hayan presentado una reacción sistémica con afectación de varios órganos tras la picadura de un himenóptero.
e. No está indicada en pacientes que tengan familiares alérgicos a veneno de himenópteros y que tengan solo síntomas locales tras la picadura de un himenóptero.

21. Respecto a las picaduras de mosquitos, señale la respuesta CORRECTA:

a. Suelen producir reacciones locales y leves, con aparición de una pápula eritematosa redondeada. En algunas ocasiones puede ir acompañado de vesículas o celulitis.
b. Con mucha frecuencia, son picaduras múltiples.
c. En muy rara ocasión, puede producirse una reacción sistémica, de producirse, la más frecuente es la urticaria generalizada.
d. El tratamiento principal de las picaduras es con antihistamínico de segunda generación, en caso de prurito.
e. Todas las respuestas son correctas.

Caso clínico:

22. ¿Cuál es el tratamiento de elección INICIAL en la paciente del caso clínico?

a. Antihistamínico en jarabe.
b. Corticoide intramuscular.
c. Adrenalina intramuscular.
d. Inmunoterapia específica.
e. Ninguno de los anteriores.

23. ¿Qué PRUEBA analítica puede solicitarse en el Servicio de Urgencias que apoye el diagnóstico de anafilaxia?

a. Hemograma con eosinófilos.
b. Triptasa a las 2 h de la reacción.
c. Determinación de IgE específica a *Vespula*.
d. Determinación de una bioquímica con transaminasas.
e. Pruebas cutáneas con veneno de himenópteros.

24. ¿Qué MEDICACIÓN le prescribiría a esta paciente al irse de alta?

a. Corticoides tópicos para aplicar en los habones.
b. Antihistamínico oral y corticoide oral de 1 a 3 días, si persistiera urticaria y/o angioedema.
c. Un autoinyector de adrenalina para su uso intramuscular en caso de presentar una nueva picadura.
d. Respuesta b y c correctas.
e. Ninguna de las anteriores.

Artículo disponible en inglés

Alergia a medicamentos y drogas

R. Bazire Batiz*, C. Morales Cabeza**

*Servicio de Alergia. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid
**Servicio de Alergia. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Resumen

El exceso de diagnóstico no confirmado de hipersensibilidad a fármacos constituye un problema relevante en la práctica clínica, por la limitación terapéutica que implica para los pacientes. Los médicos de Atención Primaria son, a menudo, el primer punto de contacto para los niños que sufren reacciones, por lo que es importante saber evaluarlas, tratarlas, y derivar a los pacientes que requieran un estudio alergológico.
En los niños, la mayoría de las reacciones se atribuyen a los betalactámicos, seguidos por los antinflamatorios no esteroideos.
Se describen los tipos de reacciones de hipersensibilidad, su clínica, los métodos diagnósticos disponibles y su tratamiento. Se hace hincapié en los elementos esenciales de la historia clínica que permitirán catalogar el tipo de reacción, así como los criterios de gravedad que determinarán el manejo de cada paciente.
Las pruebas diagnósticas, tanto cutáneas como *in vitro*, actualmente disponibles para el estudio de alergia a medicamentos, son más fiables en reacciones inmediatas que no inmediatas, sin embargo, dada su escasa validación en edad pediátrica, tienen un uso limitado. A menudo, es necesario recurrir a la prueba de exposición controlada (PEC), a pesar de sus riesgos, para confirmar el diagnóstico de alergia o la tolerancia de fármacos alternativos.

Abstract

The excess of unconfirmed drug hypersensitivity diagnoses is a significant clinical problem because of patient therapeutic compromise. Primary care physicians are often the first point of contact for children with drug adverse reactions, so it is important that they are able to assess and manage these patients and refer those who require an allergy study.
In children, most reactions are due to beta-lactams, followed by non-steroidal anti-inflammatory drugs.
We describe the different types of hypersensitivity reactions, their clinical features, available diagnostic tools and their management. Emphasis is placed on the essential elements of the clinical history, which can be used to identify the type of reaction, as well as the severity criteria that will guide the management of each patient.
Both, skin tests and in vitro tests currently available for the study of drug allergy are more reliable for immediate than non-immediate reactions, but their use is limited because of their poor validity in children. In most cases, it is necessary to perform a drug provocation test, despite its risks, to confirm the diagnosis of allergy or the tolerance of alternative drugs.

Palabras clave: Reacciones adversas a fármaco; Hipersensibilidad a fármaco; Niño.

Key words: *Adverse drug reactions; Drug allergy; Children.*

OBJETIVOS

- Saber distinguir una reacción de hipersensibilidad del resto de reacciones adversas a medicamentos.
- Conocer los puntos claves de la historia clínica de una reacción de hipersensibilidad a medicamentos.
- Conocer los signos y síntomas de gravedad de una reacción de hipersensibilidad a medicamentos.
- Conocer las recomendaciones a dar a un paciente con sospecha de reacción de hipersensibilidad.
- Determinar cuándo derivar un paciente a atención especializada para realizar un estudio alergológico.

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) tipo A son aquellas reacciones previsibles y relacionadas con los efectos farmacológicos conocidos del propio fármaco. Las RAM tipo B son menos frecuentes y se deben a una respuesta anómala en individuos predispuestos. Las reacciones de hipersensibilidad se incluyen dentro de las reacciones tipo B.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa a medicamento (RAM) como: una respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se produce tras la ingesta de un fármaco a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad; así como las respuestas derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medi-

camentos[1]. Las RAM son un problema grave, con una incidencia en aumento a medida que se comercializan más medicamentos y se exponen más personas a ellos (Tabla I).

Las RAM tipo A (más frecuentes) no son mediadas por mecanismos inmunológicos, sino que son previsibles y relacionadas con los efectos farmacológicos ya conocidos del propio fármaco[1,2]. Estas reacciones pueden aparecer en cualquier persona tratada y, por lo general, son leves.

Las RAM tipo B son menos frecuentes, no son previsibles y tampoco se relacionan con la dosis o efecto farmacológico, ya que se deben a respuestas anómalas que ocurren generalmente en una pequeña parte de la población susceptible de presentarlas[1,3]. Dentro de este grupo de reacciones se encuentran las reacciones por idiosincrasia, de intolerancia y de hipersensibilidad a fármacos. Se reserva el término de reacción alérgica a aquellas reacciones de hipersensibilidad mediadas inmunológicamente[4].

Tabla I. Tipos de reacciones adversas a medicamentos

Tipo de reacción	*Ejemplos*
Reacciones tipo A: – Las más frecuentes – Predecibles – Relacionadas con efectos farmacológicos – Cualquier persona puede sufrirla	– Sobredosis: insuficiencia hepática por paracetamol – Efectos colaterales: náuseas y cefalea por metilxantinas – Efectos secundarios/indirectos: diarrea por ácido clavulánico – Interacciones: elevación en suero de niveles de digoxina con eritromicina
Reacciones tipo B: – Menos frecuentes – No previsibles – No dependientes de dosis – Pacientes susceptibles de presentarlas	– Intolerancia (efectos adversos a dosis subterapéuticas): acúfenos con un comprimido de ácido acetil salicílico (AAS) – Idiosincrasia (farmacogenética; efecto no atribuible a propiedades farmacológicas ni a respuesta inmune): anemia en pacientes con déficit de G6PD tras el uso de fármacos antioxidantes – Reacciones inmunológicas (alérgicas; mediadas por mecanismos inmunes): anafilaxia por amoxicilina

Clasificación de las reacciones alérgicas a fármacos

Las RAM se pueden clasificar según el momento de aparición de los síntomas, en inmediatas o tardías. Según el mecanismo fisiopatológico se diferencian en reacciones de hipersensibilidad: tipo I (inmediatas, mediadas o no por IgE), tipo II (retardadas, mediante lisis celular o citotóxicas); tipo III (retardadas, mediante depósito de inmunocomplejos o activación de complemento); o tipo IV (retardadas, mediadas por linfocitos T activados o celular) (Tabla II).

La clasificación de las RAM es compleja, porque hay múltiples fármacos implicados y muchas presentaciones clínicas diferentes. Además, los mecanismos inmunológicos de algunas reacciones no están totalmente definidos y las clasificaciones tradicionales, basadas en la cronología entre la administración del fármaco y el inicio del desarrollo de síntomas, presentan dificultades.

Según el momento de aparición de los síntomas, se consideran reacciones de inicio temprano, mediadas por IgE, a aquellas que ocurren entre 1 y 6 horas después de la administración del fármaco, y reacciones de inicio tardío a aquellas que ocurren a partir de las 6 horas de la toma del fármaco[5].

Las reacciones de hipersensibilidad se dividen en cuatro tipos según la clasificación de Gell y Coombs, que se basa en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de cada reacción. Esto resulta fundamental para determinar los procedimientos diagnósticos relevantes, las opciones terapéuticas adecuadas así como para evaluar la reactividad cruzada entre medicamentos similares[2] (Tabla II).

- Tipo I: reacciones inmediatas (mediadas por IgE o no mediadas por IgE). En los últimos años se incluyen en este tipo, reacciones por liberación o activación no específica de mastocitos, aunque las cuales resultan clínicamente indistinguibles de una reacción mediada por IgE.
- Tipo II: reacciones retardadas, mediante lisis celular o citotóxicas, mediadas por anticuerpos (generalmente IgG y menos frecuentes IgM).
- Tipo III: reacciones retardadas por depósito de inmunocomplejos y activación de complemento.
- Tipo IV: reacciones retardadas, mediadas por linfocitos T activados, aunque también pueden incluir a otros tipos de células como: macrófagos, eosinófilos o neutrófilos. Las células T son capaces de generar diferentes tipos de respuesta inflamatoria, según las citocinas producidas y las otras células implicadas en la reacción; por lo que, a su vez, las reacciones de tipo IV se subdividen en 4 subtipos (IVa, IVb, IVc y IVd).

Epidemiología

La alergia a fármacos en la infancia es un problema sociosanitario cada vez mayor. Aunque es probable una sobreestimación de la epidemiología de RH a fármacos, pocas veces se confirma el diagnóstico tras el estudio alergológico.

La presencia de una alergia a fármacos en los niños supone un importante problema sociosanitario, debido a la angustia que esto puede producir en los niños, en los padres y en los propios médicos que los atienden. La ausencia de un diagnóstico correcto conlleva que algunos pacientes sean indebidamente clasificados como alérgicos a fármacos durante un tiempo indeterminado, repercutiendo en el uso de alternativas terapéuticas de segundo o tercera elección, con mayor coste sanitario asociado, así como el riesgo de desarrollar resistencias antibióticas[1,5]. Muchos padres además intentan evitar la toma de algunos fármacos por antecedentes familiares de alergia a fármacos[6]. La epidemiología de las RH a fármacos es globalmente poco conocida, especialmente en niños, pero puede estar sobreestimada, ya que aproximadamente el 10 % de los padres refieren, al menos, una RH a fármacos en sus hijos[7]. Sin embargo, tras la realización de un estudio alergológico completo, el diagnóstico

Tabla II. Fisiopatología y manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas a fármacos

	Tipo de reacción	*Fisiopatología*	*Características*	*Entidad clínica*	*Estudio alergológico*
INMEDIATAS	**Tipo I**	– Mediadas o no por IgE – Desgranulación de mastocitos y/o basófilos	– Las más frecuentes – Fase asintomática: la IgE específica se une a superficie de mastocitos y basófilos. En posteriores exposiciones, el fármaco se une a las proteínas transportadoras y el complejo hapteno-portador puentea dos moléculas de IgE específica, que está unida a la superficie celular de los mastocitos	– Urticaria/ angioedema – Broncoespasmo – Rinitis – Anafilaxia	– Pruebas cutáneas en *prick* e intradermorreacción – Triptasa sérica – Determinación de IgE total y específica – Test de activación de basófilos – Prueba de exposición controlada
TARDÍAS	**Tipo II**	– Lisis celular inducida por anticuerpos (IgG o IgM)	– Poco frecuentes – El fármaco se une a proteínas de la superficie celular y actúa como antígeno, dando lugar a la formación de anticuerpos que quedarán unidos a la membrana celular. Posteriormente, los macrófagos causan la lisis celular – A veces, existe consumo de complemento	– Anemia hemolítica – Trombopenia – Neutropenia	– Test de Coombs – Anticuerpos frente a plaquetas y/o neutrófilos
	Tipo III	– Mediada por inmuno-complejos IgG y/o activación de complemento	– Poco frecuentes – El fármaco se une a anticuerpos específicos tipo IgG, formando inmunocomplejos que precipitan en diferentes tejidos – Futuras exposiciones al fármaco provocan la misma respuesta de forma más rápida y de mayor gravedad	– Enfermedad del suero – Vasculitis – Glomerulonefritis – Fiebre medicamentosa	– Analítica con función hepática y renal – Determinación de C3 y C4 – Determinación de ANA y ANCA – Biopsia cutánea
	Tipo IVa	– Linfocitos Th1	– Síntesis de IFN-γ, TNF-α e IL-18 y activación de macrófagos	– Dermatitis de contacto	– Test de transformación linfocitaria – Pruebas epicutáneas o pruebas del parche
	Tipo IVb	– Linfocitos Th2	– Secreción de IL-4, IL-5, IL-13 y eosinofilia	– Exantema máculopapuloso – Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DRESS)	– Test de transformación linfocitaria – Pruebas epicutáneas o pruebas del parche – Valorar pruebas cutáneas en intradermorreacción con lectura tardía
	Tipo IVc	– Células T citotóxicos	– Apoptosis de células tisulares	– Síndrome de Stevens-Johnson – Necrólisis epidérmica tóxica – Nefritis intersticial – Neumonitis – Hepatitis	– Test de transformación linfocitaria – Valorar pruebas epicutáneas o pruebas del parche
	Tipo IVd	– Células T	– Inflamación neutrofílica	– Pustulosis exantemática aguda generalizada	– Pruebas epicutáneas o pruebas del parche – Valorar pruebas cutáneas en intradermorreacción con lectura tardía

de RH por fármacos se confirma solo en pocas ocasiones[8].

La frecuencia de las RH varía en función de la población estudiada, su edad, patrones de consumo, criterios diagnósticos y el tiempo transcurrido hasta la realización del estudio. A pesar de que cualquier fármaco puede inducir una RH, en la población pediátrica, los antibióticos, especialmente los del grupo de betalactámicos (BL), los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las vacunas son los fármacos más frecuentemente implicados[2,8].

Afortunadamente, las reacciones adversas cutáneas graves son muy poco frecuentes en niños, habiendo pocas series publicadas en la literatura. Por lo general, en estas reacciones, los fármacos más frecuentes son los antibióticos BL, AINE y fármacos antiepilépticos.

Factores de riesgo

El riesgo de presentar una RH por fármacos aumenta con el uso de fármacos y la automedicación[8]. En general, se considera que las RH son más frecuentes en niños diagnosticados de fibrosis quística, lo que podría explicarse por los mayores niveles de exposición a fármacos, el uso frecuente de tratamientos intravenosos y las respuestas inmunitarias específicas relacionadas con la propia enfermedad[9].

A pesar de que el género femenino se considera un factor de riesgo de presentar RH, este dato no ha podido ser documentado en la población pediátrica[8].

Las infecciones son muy frecuentes en los niños, sobre todo, las infecciones virales, y constituyen un factor de riesgo, así como un diagnóstico diferencial de las RH por fármacos. También pueden actuar como cofactores en algunos individuos susceptibles. Las aminopenicilinas pueden inducir un exantema, especialmente en niños con infección por el virus de Epstein-Barr (VEB)[8]. Otros virus que constituyen factores de riesgo son el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el citomegalovirus (CMV).

La presencia de asma alérgica y la urticaria crónica son factores de riesgo significativos para las reacciones a AINE en niños.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas más frecuentes en las reacciones adversas a fármacos en población infantil son el exantema maculopapular (EMP) no inmediato y la urticaria no inmediata. El diagnóstico diferencial fundamentalmente hay que hacerlo con el exantema infeccioso.

Reacciones inmediatas

Pueden variar según su gravedad, desde reacciones leves a reacciones graves o muy graves, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico.

La piel es el órgano que se afecta con más frecuencia en forma de urticaria o EMP, con o sin angioedema asociado.

La afectación respiratoria (esencialmente broncoespasmo) como única manifestación clínica es poco frecuente, limitándose casi exclusivamente a reacciones causadas por AINE (sobre todo en niños con diagnóstico previo de asma) o, más frecuentemente, como un síntoma asociado de una reacción anafiláctica[2,8,10].

Cualquier reacción mediada por IgE puede poner en riesgo la vida del paciente, ya que se puede desencadenar con pequeñas dosis del fármaco. La frecuencia de anafilaxia, aunque se considera baja, parece haberse incrementado en los últimos años, situándose entre el 5-25 % según las diferentes series publicadas en la literatura[11].

Reacciones no inmediatas

Pueden ocurrir incluso días después de haber finalizado el tratamiento con el fármaco implicado. Al igual que en las reacciones inmediatas, la piel es el órgano afectado con más frecuencia, siendo el EMP y la urticaria no inmediata las manifestaciones clínicas más frecuentes[12,13].

La afectación respiratoria, como la neumonitis inducida por fármacos, es excepcional en niños, observándose, sobre todo en relación con el uso de quimioterápicos.

Las reacciones adversas cutáneas graves (*Severe Cutaneous Adverse Reactions* o SCAR) son poco frecuentes en niños. Entre ellas se han descrito casos de: pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG: inicio agudo con aparición de pústulas <5 mm estériles y no foliculares sobre una base eritematosa); reacción de hipersensibilidad sistémica por fármacos (*Drug Reaction with Systemic Symptoms* o DRESS: exantema con síntomas sistémicos como: fiebre, adenopatías, eosinofilia y afectación orgánica, fundamentalmente hepática); síndrome de Stevens-Johnson (SJS: lesiones dianiformes con vesículas y ampollas asociadas a afectación de mucosas, alteración del estado general y fiebre); y necrólisis epidérmica tóxica (NET: similar al SJS con mayor afectación y despegamiento cutáneo). Los fármacos más implicados en estas reacciones son los antibióticos (BL, sulfamidas fundamentalmente), AINE y anticonvulsivantes[2].

La enfermedad del suero cursa habitualmente con síntomas cutáneos como el EMP o urticaria, con afectación sistémica como fiebre, artritis o artralgias, que habitualmente aparecen de 1-3 semanas después de la exposición al fármaco. Su fisiopatología es desconocida. Es poco frecuente, suele afectar a niños menores de 5 años y los betalactámicos (BL), especialmente el cefaclor, penicilina V y amoxicilina, son los fármacos más frecuentemente involucrados[10].

En los últimos años, se han descrito en la literatura pocos casos en pacientes pediátricos que presentan exclusivamente síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos y/o diarrea, asociados a decaimiento, aproximadamente 2-4 horas tras la toma del fármaco causal y que simulan los síntomas producidos por enterocolitis inducida por alimentos (FPIES)[14]. En los casos más graves puede existir hipotensión, letargia o hipotermia, que pueden llegar a producir un shock hipovolémico. Los fármacos implicados en niños se limitan hasta la fecha a amoxicilina y amoxicilina-ácido clavulánico[14].

Principales medicamentos causales de reacciones alérgicas en niños: antibióticos betalactámicos y AINE

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), junto con los antibióticos betalactámicos son las dos primeras causas de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en niños.

Antibióticos betalactámicos

La sospecha de reacción por antibióticos betalactámicos constituye aproximadamente el 80 % de las consultas por alergia a medicamentos y, junto con los AINE, son la causa más frecuente de reacciones alérgicas a fármacos en niños.

De ellos, las aminopenicilinas y, en concreto, la amoxicilina, ocupan el primer lugar, favorecido por la amplia y extensa prescripción de este antibiótico en la actualidad.

Los betalactámicos contienen un anillo tiazolidínico común y una cadena lateral que es la responsable de las diferencias entre cada grupo. Los anticuerpos IgE frente a las penicilinas pueden ser específicos frente al propio anillo betalactámico (común en todos los BL) o bien específico de cadena lateral, produciéndose en este caso reacciones

Tabla III. Clasificación de los AINE según su grupo químico[29]

Grupo químico	*Principios activos*
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico
Derivados del ácido acético	Diclofenaco, indometacina, tolmetin, ketorolaco y aceclofenaco
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno y flurbiprofeno
Derivados del ácido enólico (oxicames)	Piroxicam, meloxicam y tenoxicam
Derivados de pirazolonas	Metamizol (dipirona), propifenazona y fenilbutazona
Derivados de para-aminofenol	Paracetamol (acetaminofén)
Coxib	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib y valdecoxib

selectivas. Sin embargo, hay que tener en consideración que BL de diferentes grupos pueden tener cadenas laterales idénticas (reactividad cruzada). Actualmente, lo más frecuente es la alergia selectiva a la cadena lateral sin presentar reacción con penicilina[15]. Sin embargo, si la alergia está producida por el determinante mayor de la penicilina, el diagnóstico será probablemente de alergia a todas las penicilinas.

Existen pocos estudios que analicen la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas en niños, pero se ha estimado en un 0,3-23,9 %, siendo mayor para cefalosporinas con la misma cadena lateral[16].

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE componen un grupo de fármacos heterogéneo, empleados por su acción antiinflamatoria, antipirética, analgésica y antiagregante. Actúan mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima que cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas. Se pueden clasificar según su composición química o según su capacidad para inhibir la COX (Tabla III).

Se distinguen dos grandes grupos de RH: los selectivos (mediados inmunológicamente, que suelen involucrar a un solo grupo de AINE) y los no selectivos o por intolerancia cruzada (más frecuente y que suele involucrar a varios grupos de AINE por la relación con la inhibición de COX-1).

Los niños menores de 10 años presentan en su mayoría reacciones por reactividad cruzada, con la presencia de cofactores, como pueden ser las infecciones víricas o el ejercicio[17].

Diagnóstico

El diagnóstico de alergia a medicamentos se basa en una minuciosa historia clínica y el estudio alergológico mediante: pruebas cutáneas, *in vitro* (IgE específica, test de activación de basófilos y test de transformación linfocítica) y prueba de exposición controlada (PEC) que constituye la prueba de referencia. No está indicado el estudio alergológico como *screening* sin reacción previa. Idealmente, se realizará el estudio alergológico 1-6 meses tras la recuperación total de la reacción inicial, ya que más adelante, el estudio pierde sensibilidad (Algoritmo 1).

Historia clínica

La historia clínica, referida por los padres en los casos de niños más pequeños y por los propios pacientes, es el primer y más importante paso a la hora de intentar diferenciar una RH de una RAM o una infección.

La sospecha de RH a medicamentos se confirma en pocos casos tras realizar un estudio alergológico, y cuando lo hace, es frecuente que la reacción presentada durante la prueba de exposición controlada no se corresponda con la reportada inicialmente en la historia clínica[8]. Esto se puede deber a la imprecisión de los datos recogidos, la dificultad de comunicarse de los niños afectados en edades tempranas que no pueden expresarse y el tiempo hasta la valoración en consulta que, en ocasiones, ocurre años después. En las tablas IV y V se exponen respectivamente los datos más importantes en la historia clínica, así como los criterios de gravedad que conviene conocer, ya que de ello dependerá el correcto enfoque diagnóstico.

Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas incluyen: pruebas intraepidérmicas o *prick*, pruebas intradérmicas (ID) y pruebas epicutáneas (parches). Estas pruebas resultan útiles para identificar los fármacos responsables de RH y determinar posibles alternativas terapéuticas que sean seguras. Sin embargo, la rentabilidad de las pruebas cutáneas varía según el tipo de reacción, el fármaco y el tiempo hasta la realización del estudio. Por otro lado, en muchas ocasiones, su negatividad no descarta la posibilidad de reacción y, en la mayoría de las ocasiones, es necesario

Tabla IV. Puntos clave de la historia clínica ante una reacción a medicamentos

- Fecha de la reacción
- Motivo de la administración del fármaco
- Fármacos administrados, incluyendo fármacos sin receta: nombre, dosis, vía de administración, fecha de inicio del tratamiento y número de dosis administradas hasta el inicio de la clínica
- Cronología: intervalo de tiempo entre la última dosis administrada y la aparición de los síntomas
- Exploración física: morfología de las lesiones cutáneas, extensión, afectación de otros órganos. Obtener fotografías de las lesiones
- Antecedentes de atopia: asma, rinosinusitis, urticaria crónica y dermatitis atópica
- Antecedentes familiares alergológicos
- Cofactores: infección vírica, fiebre, estrés y consumo de alcohol
- Tratamiento empleado
- Evolución: tiempo de resolución y lesiones residuales
- Fármacos tolerados antes y después de la reacción

Tabla V. Signos y síntomas indicadores de gravedad de una reacción de hipersensibilidad a fármacos. ***Modificado de***[4,28]

Tipo de reacción	*Signos y síntomas indicadores de una reacción grave*
Reacción inmediata (anafilaxia)	– Inicio súbito de síntomas multisistémicos – Aparición súbita de prurito extenso (especialmente palmoplantar y de cuero cabelludo) – Eritema facial y cervical acompañado de conjuntivitis y rinitis – Angioedema de mucosa orofaríngea o laríngea: dificultad inspiratoria, disfonía y sialorrea – Urticaria generalizada – Disnea y broncoespasmo (especialmente en asmáticos) – Hipotensión
Reacción no inmediata	Signos cutáneos: – Edema centrofacial (hinchazón difusa eritematosa) – Afectación extensa de la superficie corporal o eritrodermia > o = 50 % – Dolor cutáneo – Lesiones en diana atípicas – Erosión de mucosas (> o = 2 mucosas) – Ampollas y bullas cutáneas – Signo de Nikolsky positivo* – Estomatitis erosiva – Lesiones hemorrágicas necrotizantes – Púrpura Signos indicadores de afectación orgánica: – Fiebre espontánea (>38,5ºC) sin otra causa que lo explique – Linfadenopatía diseminada – Artralgias y artritis

**Signo de Nikolsky positivo: aparición de un área húmeda y eritematosa al frotar levemente la piel, debido al despegamiento epidérmico.*

realizar una PEC para conseguir el diagnóstico definitivo.

Las pruebas en *prick* se utilizan cuando existe una sospecha de reacción inmediata, y presentan la ventaja de ser seguras y poderse realizar con fármacos de los que no se disponga forma inyectable estéril.

Las pruebas ID se pueden utilizar, tanto en reacciones inmediatas (lectura a los 15 minutos) como en reacciones no inmediatas (lectura a las 24 y/o 48 horas). Se suelen realizar si las pruebas en *prick* han resultado negativas. Sin embargo, son pruebas invasivas que conllevan mayor riesgo de reacción sistémica, por lo que su uso en niños es más limitado que en adultos. Se consideran contraindicadas en las SCAR, sin embargo, algunos autores contemplan su uso de forma controlada[18].

Las pruebas epicutáneas o en parche son pruebas que se consideran seguras, aunque su rentabilidad es limitada, por lo que solo se utilizan en determinadas reacciones no inmediatas o en las SCAR como primera línea en el abordaje diagnóstico[18,19].

Antibióticos betalactámicos

Las pruebas cutáneas con antibióticos BL son las más estudiadas y con más evidencia en población infantil. Sin embargo, tienen baja sensibilidad y valor predictivo positivo, especialmente en reacciones no inmediatas y cutáneas leves[20].

Con los BL, las pruebas ID, más sensibles que las pruebas en *prick*, se emplean fundamentalmente para RH inmediatas. En el caso de las reacciones leves no inmediatas con BL, la sensibilidad de las pruebas ID con lectura tardía a las 48 horas es baja, aunque se ha demostrado un alto valor predictivo en caso de que resulten positivas[10]. Dada su baja rentabilidad en este tipo de reacciones, se limita su uso a determinadas ocasiones[8,21].

Antiinflamatorios

En el caso de los AINE, el uso de pruebas cutáneas se limita al metamizol y, en ciertos casos, a paracetamol, en reacciones de HS selectiva, mientras que no existe evidencia suficiente que avale las pruebas de laboratorio en el caso de HS a AINE[17].

Histología

La realización de biopsias cutáneas puede ser útil en entidades graves como la PEAG y DRESS.

Pruebas *in vitro*

- Triptasa sérica durante el episodio agudo y basal: se emplea para el diagnóstico de la anafilaxia. Alcanza su máximo entre 60-90 minutos después del inicio de los síntomas y permanece elevado hasta 5 horas. Siempre es necesaria la determinación de triptasa basal.
- Determinación de IgE total y específica; está disponible para: amoxicilina, ampicilina, penicilina G y V, cefaclor, algunos bloqueantes neuromusculares y clorhexidina[8,21]. Aunque su sensibilidad es inferior al 50 %, resulta útil en reacciones inmediatas mediadas por IgE de mayor gravedad[8].
- Otras pruebas *in vitro* como: el test de activación de basófilos (TAB) en reacciones inmediatas, el test de transformación linfocitaria (TTL) en reacciones no inmediatas y el estudio de cuantificación de citoquinas o productos de células T-/B (ELISPOT), requieren personal experimentado y no se realizan en la práctica clínica diaria salvo excepciones[13].

Prueba de exposición controlada

Es la prueba de referencia para confirmar o descartar el diagnostico de RH y comprobar tolerancia a alternativas terapéuticas. Consiste en la administración gradual del fármaco sospechoso hasta alcanzar la dosis terapéutica ajustada al peso. Las pautas de administración varían en función del fármaco empleado, el tipo de reacción y de la gravedad de la reacción que motiva el estudio. Se realizan cuando las pruebas realizadas previamente (pruebas cutáneas y/o *in vitro*) han resultado negativas, siempre y cuando el beneficio para el paciente supere el riesgo del procedimiento.

Las PEC deben realizarse solo en centros especializados, en los que

se seleccionan cuidadosamente a los pacientes y se dispone de equipos, suministros y personal entrenado para gestionar la posibilidad de una reacción grave durante su realización[19].

Las PEC están contraindicadas en reacciones adversas graves como: anafilaxia, SCAR o reacciones sistémicas graves, aunque en determinados casos, cuando otros procedimientos diagnósticos, como las pruebas cutáneas o *in vitro*, no son concluyentes, se puede valorar la realización de una PEC con un fármaco alternativo, cuando su utilización resulta imprescindible para el paciente[11].

En niños con una reacción cutánea leve como el exantema (especialmente en reacciones tardías), se puede valorar la realización de una PEC sin necesidad de pruebas cutáneas previas, siempre que se haya descartado la presencia de algún signo o síntoma de gravedad[8,21].

En el caso de los AINE, la PEC resulta fundamental para determinar el tipo de HS y, en los casos necesarios, ofrecer alternativas terapéuticas.

En el caso de reacciones selectivas, se prohibirá el uso de todos los AINE del grupo responsable (p. ej., se prohibirá exclusivamente el uso de ácidos propiónicos, en el caso de confirmarse HS a ibuprofeno). Sin embargo, para los casos de HS por intolerancia cruzada, se debe confirmar mediante PEC cada uno de los fármacos autorizados. En general, el paracetamol a dosis terapéuticas (15 mg/kg/dosis) suele ser tolerado. Aunque, actualmente, no se ha aprobado el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes menores de 12 años, varios estudios avalan la seguridad del uso de: etoricoxib, celecoxib y meloxicam como inhibidor débil de COX-1, en pacientes pediátricos como alternativa[22]. Otras alternativas propuestas al uso de AINE son los corticoides, potentes antiinflamatorios, junto con medidas físicas de reducción de temperatura, y los opiáceos como analgésicos.

El manejo diagnóstico de RS por BL se resume en el Algoritmo 2.

Diagnóstico diferencial

En la mayoría de los casos, resulta imposible distinguir entre un exantema inducido por un proceso infeccioso y el que es secundario a fármacos. La mayoría de las reacciones cutáneas que se producen, mientras se realiza un tratamiento con un BL, se deben a la propia infección y se ha confirmado una RH en menos del 10 % de los casos[8]. De hecho, la incidencia de exantema en los niños se estima en 153,8/10.000 niños y puede ser causado: por la propia infección, por la interacción del fármaco con la infección o porque verdaderamente se trate de una reacción alérgica al fármaco[23]. Las infecciones que causan este tipo de afectación con más frecuencia son: VEB, CMV, parvovirus o *Mycoplasma*[8,24]. Una historia clínica detallada, junto con pruebas serológicas o de detección de virus mediante PCR en la fase aguda, permitirán en determinados casos, diferenciar un exantema infeccioso de una RH. El diagnóstico debe realizarse durante un mínimo de 4-6 semanas tras la resolución completa de todos los síntomas clínicos, para evitar tanto falsos positivos como falsos negativos[4].

En el diagnóstico diferencial de DRESS, se deben tener en cuenta enfermedades que cursan con: fiebre, erupción cutánea, linfadenopatías y afectación de otros órganos, como pueden ser las infecciones víricas por: VEB, parvovirus B19, sarampión, dengue o infecciones por virus Coksackie[25].

Es importante diferenciar reacciones anafilácticas de otras manifestaciones clínicas que pueden ocurrir durante la administración de medicamentos, como síndromes vasovagales o el conocido síndrome oculorespiratorio, descrito tras la administración de virus de la gripe y que se caracteriza por: conjuntivitis bilateral, edema facial y síntomas respiratorios de vías superiores[11].

Reevaluación

Se desconoce en gran medida la historia natural de la hipersensibilidad a fármacos con la mayoría de las clases de fármacos en niños. También existe información anecdótica de que algunos niños con enfermedad cutánea exacerbada por AINE pueden resolver su HS a los AINE cuando los episodios de urticaria desaparecen. Por este motivo, conviene reevaluar periódicamente a estos pacientes y valorar la posibilidad de realizar una PEC siempre en medio hospitalario y con personal entrenado[15].

Tratamiento

En caso de reacción adversa a medicamentos, es fundamental retirar el fármaco sospechoso y evitar todo fármaco que pertenezca al mismo grupo, así como reconocer aquellas reacciones graves que requieren una actuación urgente (Tabla V).

Reacciones inmediatas

En el caso de reacciones inmediatas leves, como cuadros de urticaria o angioedema, se administrarán, como primera opción, antihistamínicos, preferiblemente de segunda generación. Una reacción inmediata grave o anafilaxia se considera potencialmente mortal, por lo que requiere, como primera línea de tratamiento, la administración de adrenalina intramuscular (0,01 mg/kg hasta 0,5 mg dosis máxima), dosis que puede repetirse a los 5-15 minutos, si la clínica persiste. En caso de parada cardiorrespiratoria, se iniciarán maniobras de reanimación y se añadirán otras medidas de soporte. Cabe destacar que la administración de antihistamínicos y corticoides sistémicos no deben usarse como tratamiento de primera línea en estos casos ni en monoterapia, ya que no revierten el edema laríngeo, el broncoespasmo ni la hipotensión[26].

Reacciones no inmediatas

En reacciones no inmediatas leves, se podrán emplear antihistamínicos, sin embargo, en EMP no complicados no se recomienda el uso de corticoides.

Las SCAR requieren un tratamiento multidisciplinar y, en ocasiones, el ingreso en unidades de cuidados intensivos. Aunque no existe un consenso claro, en cuadros de DRESS, los corticosteroides sistémicos (prednisolona 1 mg/kg/día) son el tratamiento de referencia en la fase aguda en pacientes con afectación orgánica grave. Otros fármacos empleados son ciclosporina o anti-TNF[19].

Desensibilización

En los casos confirmados de alergia a algún fármaco en los que su administración es imprescindible para el paciente, se puede valorar la realización de una desensibilización. Sin embargo, la experiencia en niños es escasa y suelen utilizarse protocolos adaptados de adultos[27].

Para los niños con pruebas alérgicas positivas tras sospecha de anafilaxia a

Tabla VI. Indicaciones para remitir un paciente con sospecha de RH a fármacos desde Atención Primaria a Alergología. *Modificado de*[28]

¿Cuándo?	– A partir de 4-6 semanas después de la resolución completa del cuadro clínico – No retrasarlo más de 6-12 meses (sobre todo en las reacciones mediadas por IgE)
Indicación de estudio alergológico	– Historia de anafilaxia, reacción cutánea o sistémica adversa grave – Reacción a anestésico local o general – Reacción con antibióticos BL – Reacción con antibióticos no-BL – Reacción a AINE – Reacción a otro fármaco necesario
No indicación de estudio alergológico	– Síntomas no compatibles con hipersensibilidad – Cronología no compatible – Reacción sin toma previa de medicamento – Como *screening* sin antecedente de reacción previa

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; BL: betalactámicos; IgE: inmunoglobulina E; RH: reacción de hipersensibilidad.

vacunas antiinfecciosas, esta se puede administrar en dosis graduadas según el protocolo propuesto por la Academia Americana de Pediatría[11].

Función del pediatra de Atención Primaria

El médico de Atención Primaria juega un papel determinante ante un paciente con sospecha de RH a un fármaco (Tabla VI), tanto para el correcto diagnóstico de una RH, como para evitar un sobrediagnóstico perjudicial para el paciente. Lo primero será descartar que se trate de una RAM y, en caso de sospecha de RH, derivar al paciente al Servicio de Alergología con una historia clínica detallada.

Su papel radica en:

- Identificar una posible reacción de hipersensibilidad.
- Diferenciarla de una reacción de tipo A.
- Recoger minuciosamente todos los elementos necesarios para una adecuada filiación de la reacción (Tabla IV).
- Conocer los criterios de gravedad (Tabla V).
- Manejar una reacción en fase aguda, ya sea aplicando el tratamiento farmacológico adecuado o derivando al servicio de Urgencias (tratamiento de una anafilaxia).
- Suspender el fármaco sospechoso y mantener las prohibiciones con respecto al uso de los fármacos de la misma familia o grupo, hasta la valoración correspondiente en el Servicio de Alergología.
- Informar adecuadamente al paciente sobre los fármacos a evitar y las alternativas que puede emplear hasta la realización del estudio alergológico.
- Informar a los pacientes que no está indicado realizar estudio alergológico como *screening*[28].

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio de las autoras.

1. Rukasin CRF, Norton AE, Broyles AD. Pediatric Drug Hypersensitivity. Curr Allergy Asthma Rep. 2019; 19: 11. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11882-019-0841-y.
2. Park JS, Suh DI. Drug Allergy in Children: What Should We Know? Clin Exp Pediatr. 2020; 63: 203-10. Disponible en: https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00675.
3. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, et al. The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5: 1532-42. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.017.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014; 69: 420-37. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.12350.
5. Castells M. Drug allergy: Veni, vidi, vicicome, understand, and delabel, avoid, or desensitize. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 123: 1-2. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.010.
6. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. Allergy. 2020; 75: 273-88. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.13848.
7. Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, Özcan C, Çakır B, Akan A, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. Pediatr Allergy Immunol. 2013; 24: 160-7. Disponible en: https://doi.org/10.1111/pai.12047.
8.*** Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-López N, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016; 71: 149-61. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.12774.
9. Whitaker P, Naisbitt D, Peckham D. Nonimmediate β-lactam reactions in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012; 12: 369-75. Disponible en: https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328355b849.
10. Blanca-López 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. Pediatric Allergy and Immunology. 2021; 32: 1426-36. Disponible en: https://doi.org/10.1111/pai.13529.
11. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. Pediatr Allergy Immunol. 2019; 30: 269-76. Disponible en: https://doi.org/10.1111/pai.13034.
12. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019; 74: 14-27. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.13562.
13. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. Allergy. 2020; 75: 1300-15. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.14122.
14. Mori F, Liccioli G, Fuchs O, Barni S, Giovannini M, Sarti L, et al. Drug-induced enterocolitis syndrome: Similarities and differences compared with food protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatr Allergy Immunol. 2021; 32: 1165-72. Disponible en: https://doi.org/10.1111/pai.13491.

15. López NB, Cornejo-García, JA, Pérez-Alzate D, Pérez-Sánchez N, Plaza-Serón MC, Doña I, et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Selective Reactions. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015; 25: 385-95.
16. Pfaar O, Bastl K, Berger U, Buters J, Calderon MA, Clot B, et al. Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis-an EAACI position paper. Allergy. 2017; 72: 713-22. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.13092.
17. Kidon M, Blanca-López N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol. 2018; 29: 469-80. Disponible en: https://doi.org/10.1111/pai.12915.
18. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. Contact Dermatitis. 2022; 86: 344-56. Disponible en: https://doi.org/10.1111/cod.14063.
19. de Groot AC. Patch testing in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A literature review. Contact Dermatitis. 2022; 86: 443-79. Disponible en: https://doi.org/10.1111/cod.14090.
20. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. Pediatr Allergy Immunol. 2011; 22: 411-8. Disponible en: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01169.x.
21. Ibáñez MD, Rodríguez del Río P, Lasa EM, Joral A, Ruiz-Hornillos J, Muñoz C, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 121: 235-44.e3. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.013.
22. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Br J Dermatol. 2014; 170: 725-9. Disponible en: https://doi.org/10.1111/bjd.12674.
23.*** Tsabouri S, Atanaskovic-Markovic M. Skin eruptions in children: Drug hypersensitivity vs viral exanthema. Pediatr Allergy Immunol. 2021; 32: 824-34. Disponible en: https://doi.org/10.1111/pai.13485.
24. Bernaola M, Morales-Cabeza C, Ibáñez-Sandín MD. De-labeling Penicillin Allergy in Pediatric Population. Curr Treat Options Allergy. 2022; 9: 234-49. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40521-022-00315-4.
25. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of dress syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020; 30: 229-53. Disponible en: https://doi.org/10.18176/jiaci.0480.
26. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FER, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 112: 126-31. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.11.010.
27. Rodríguez del Río P, Andión M, Ruano D, Escudero C, Méndez Brea P, Sánchez-García S, et al. Initial experience with carboplatin desensitization: A case series in a paediatric hospital. Pediatric Allergy and Immunology. 2018; 29: 111-5.
28.*** Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: Recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. Clin Transl Allergy. 2018; 8: 16. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13601-018-0202-2.
29. Ortega Rodríguez NR, Doña Díaz I, Blanca López N, López San Martín M, Muñoz Román C. Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, eds. Tratado de Alergología. Ergon. 2016. p. 1551-67.
30. Armentia Medina A, Martín Armentia S. Alergia a medicamentos y drogas. Pediatr Integral. 2018; XXII: 147-54. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-05/alergia-a-medicamentos-y-drogas-2018/.

Caso clínico

Niña de 3 años con antecedentes de ingreso hospitalario durante 5 días por bronquiolitis. Sin antecedentes familiares de interés. Remitida al Servicio de Alergología por sospecha de alergia a amoxicilina.

En febrero de 2022, tras el diagnóstico de una otitis media aguda, se pauta tratamiento con amoxicilina 50 mg/kg/día (250 mg cada 8 horas) durante 7 días, e ibuprofeno 5 mg/kg/dosis (75 mg cada 8 horas) si fiebre o dolor. A las 24 horas de haber finalizado el quinto día de tratamiento antibiótico, precisa asistencia en Urgencias por presentar al levantarse por la mañana, lesiones cutáneas que se describen como: un exantema maculopapuloso no pruriginoso que afecta a tronco, espalda y MMII, respecta plantas de los pies y palmas de las manos. La última toma de amoxicilina antes del inicio de los síntomas había sido, al menos, 8 horas antes (la niña se acostó sin lesiones cutáneas) y la última toma de ibuprofeno había sido 48 horas antes del inicio de los síntomas. El resto de la exploración física no presentaba alteraciones, no presentaba lesiones en mucosas y la paciente permanecía afebril y con buen estado general. En Urgencias le administraron una dosis de dexclorfeniramina 0,2 mg/kg/día y se le pautó tratamiento domiciliario con el mismo jarabe antihistamínico durante 4 días, y se le retiró el tratamiento con amoxicilina. Se diagnosticó de exantema probablemente secundario a amoxicilina *vs* infeccioso, se le indicó evitar antibióticos betalactámicos y fue remitida a consultas de Alergología. Los síntomas se resolvieron en aproximadamente 3 días sin descamación ni lesiones residuales.

Previamente, la paciente había tolerado amoxicilina y cefuroxima sin incidencias y, tras el episodio descrito, había evitado la toma de amoxicilina y otros antibióticos betalactámicos, pero había vuelto a tolerar ibuprofeno sin incidencias.

Ante las características de que se trataba de una reacción leve y, *a priori,* tardía (inicio de los síntomas horas después de la toma del fármaco más sospechoso, amoxicilina), se planificó el estudio de alergia a fármacos y se firmó el correspondiente consentimiento informado.

No se realizaron pruebas cutáneas en *prick* o intradermorreacción ni tampoco determinación de IgE total y específica, considerando la rentabilidad de estas pruebas complementarias en este tipo de reacción. Ante la ausencia de datos de alarma (lesiones en mucosas, ausencia de fiebre, sin lesiones residuales ni descamación y resolución de los síntomas en tres días). Se realizó directamente una prueba de exposición controlada con amoxicilina, con dosis única de 250 mg, siendo negativa. Se le pautó además tratamiento domiciliario con amoxicilina 250 mg cada 12 horas durante 5 días y, posteriormente, se confirmó la tolerancia a dicho fármaco y, por tanto, se descartó el diagnóstico de alergia a amoxicilina, confirmando que el exantema presentado fue de origen infeccioso. No se realizó prueba de exposición controlada con ibuprofeno, ya que la paciente lo había tolerado posteriormente al episodio que motivó el estudio alergológico.

Bibliografía recomendada

– Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-López N, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016; 71: 149-61. Disponible en: https://doi.org/10.1111/all.12774.

Revisión extensa del diagnóstico y manejo de reacciones de HS, específicamente en población pediátrica.

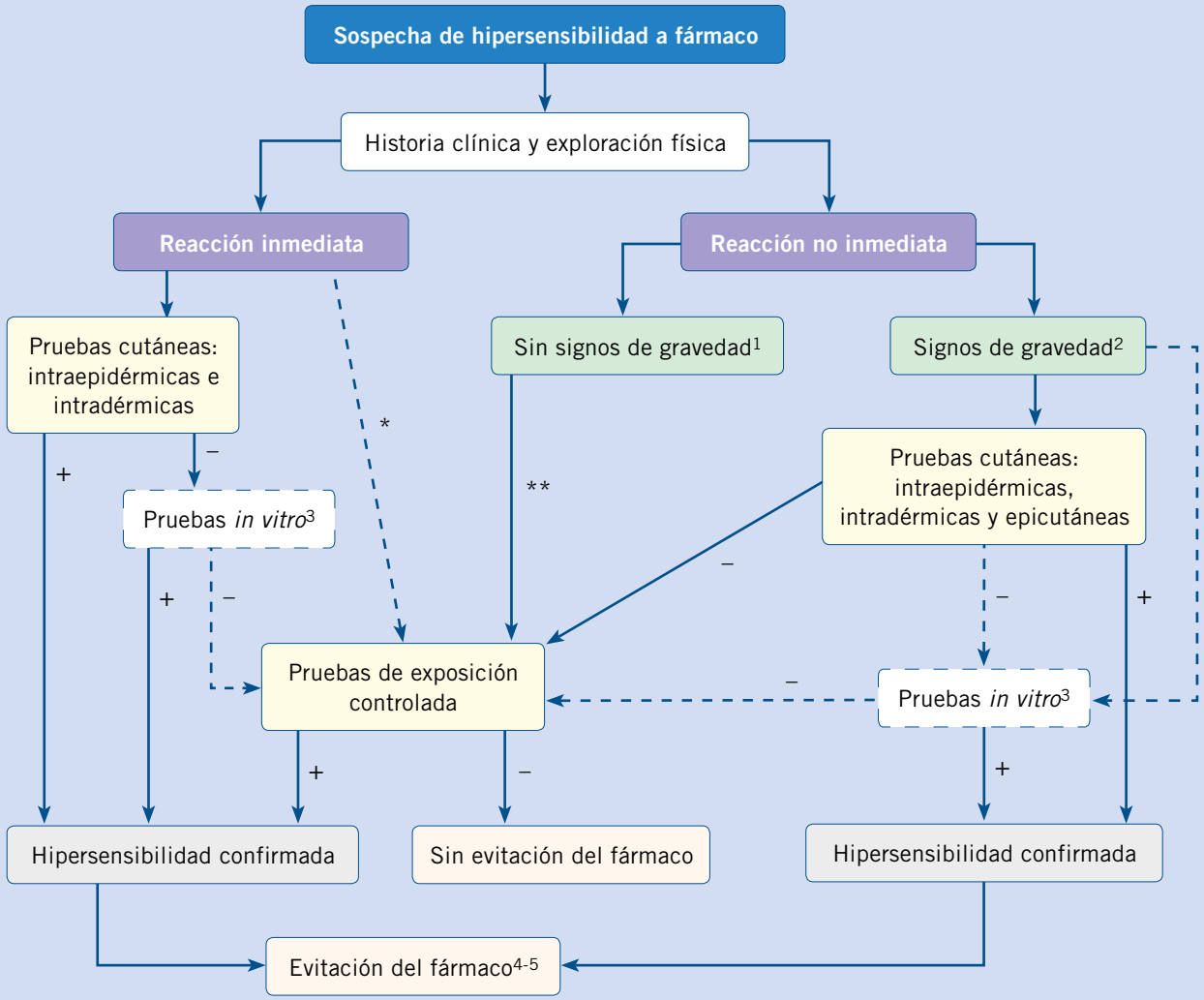
– Tsabouri S, Atanaskovic-Markovic M. Skin eruptions in children: Drug hypersensitivity vs viral exanthema. Pediatr Allergy Immunol. 2021; 32: 824-34. Disponible en: https://doi.org/10.1111/pai.13485.

Recomendado para profundizar en conocimientos sobre el diagnóstico diferencial del exantema maculopapular.

– Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: Recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. Clin Transl Allergy. 2018; 8: 16. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13601-018-0202-2.

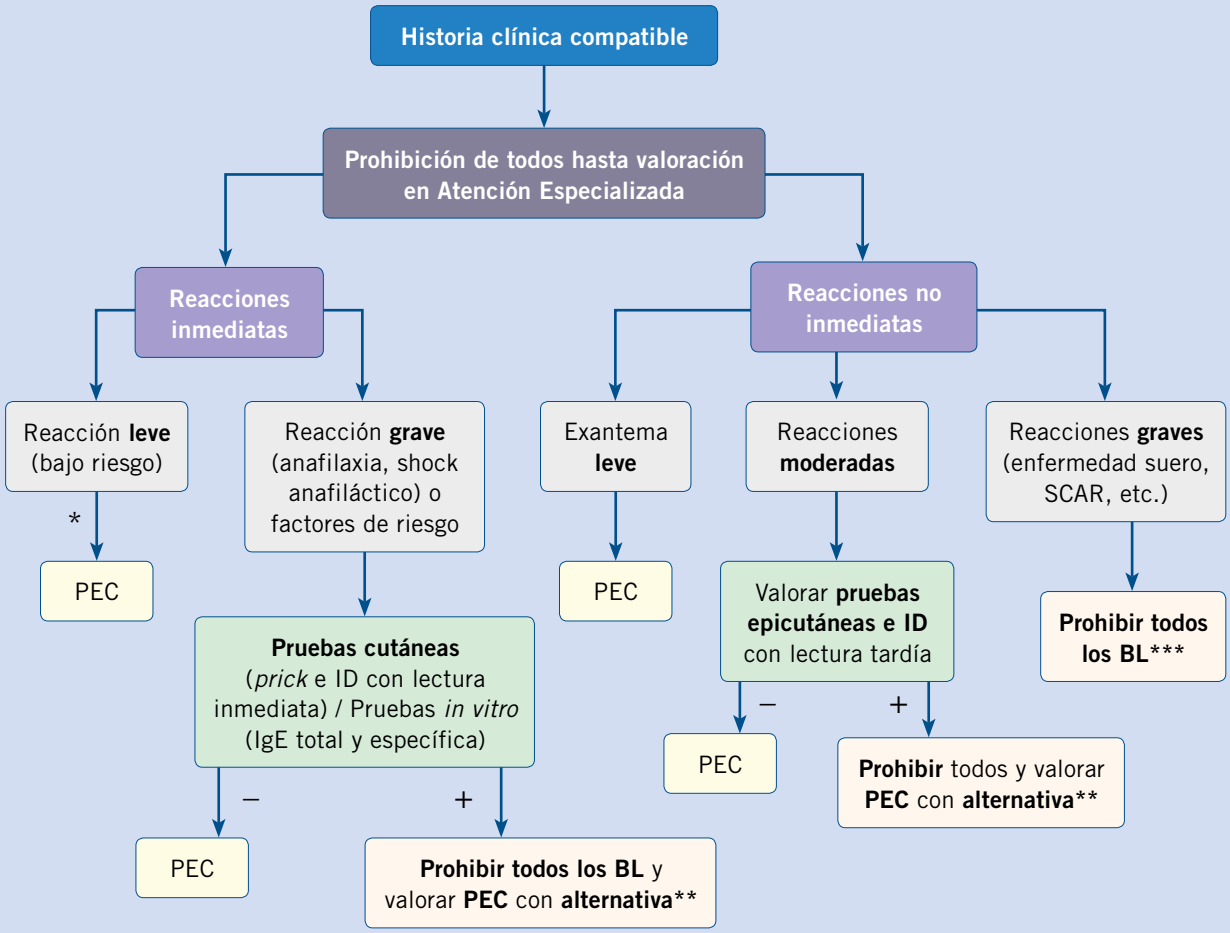
Expone de forma práctica el manejo de las reacciones de HS desde Atención Primaria. Especialmente recomendado.

Algoritmo 1. Diagnóstico de reacción de hipersensibilidad a fármacos



[1]Exantemas leves no complicados. En caso de duda, se realizarán pruebas cutáneas antes de la PEC. / [2]Exantemas con afectación extensa, de larga duración, complicaciones o signos de gravedad. Incluyen: pustulosis exantemática aguda generalizada, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. / [3]Se recomienda la realización de pruebas *in vitro* validadas antes de las pruebas cutáneas en reacciones graves o si las pruebas cutáneas no están disponibles. Pueden confirmar el diagnóstico de HS, únicamente si existe historia clínica concordante y/u otras pruebas. En la práctica, la IgE específica se emplea con BL o bloqueantes neuromusculares. / [4]Valorar desensibilización en determinados casos. / [5]Estudio alergológico para comprobar la tolerancia a fármacos alternativos. *Para los AINE y BL, el valor de las pruebas cutáneas no está definido. En casos de urticaria aislada, se puede realizar directamente la PEC. / **En la población pediátrica, se puede realizar directamente la PEC en exantemas leves no complicados. En caso de duda, se llevarán a cabo pruebas cutáneas antes. / PEC: prueba de exposición controlada. / AINE: antiinflamatorios no esteroideos. / *Tomado de: Gomes ER, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016; 71: 149-61.*

Algoritmo 2. Algoritmo de manejo diagnóstico de alergia a betalactámicos



BL: betalactámicos. ID: pruebas intradérmicas. PEC: prueba de exposición controlada.

*En casos seleccionados, excluyendo factores de riesgo importantes y síntomas graves en la reacción inicial.

**En caso de reacción por penicilina, valorar pruebas cutáneas y PEC con cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. En caso de alergia a cefalosporinas, valorar pruebas cutáneas y PEC con cefalosporina de diferente cadena lateral. En caso de alergia a aminopenicilinas, se deben prohibir las que tengan la misma cadena lateral, como cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, etc.

***Valorar realizar estudio alergológico específico (TTL, pruebas epicutáneas).

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de Pediatría Integral, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Alergia a medicamentos y drogas

25. Indique la respuesta CORRECTA:

a. Las reacciones adversas a medicamentos de tipo A son predecibles y se relacionan con los propios efectos farmacológicos.
b. Las reacciones tipo B son menos frecuentes, imprevisibles y no dependientes de dosis.
c. La insuficiencia hepática inducida por paracetamol es una reacción de tipo B.
d. a y b son correctas.
e. b y c son correctas.

26. Indique la respuesta CORRECTA acerca de las reacciones de tipo I de la clasificación de Gell y Coombs:

a. Pueden ser mediadas por IgE o no.
b. Son las menos frecuentes.
c. La enfermedad del suero es una reacción de tipo I.
d. Suelen ser reacciones tardías.
e. No se suelen realizar pruebas cutáneas para su estudio alergológico.

27. Indique los elementos IMPORTANTES que deben incluirse en la historia clínica, ante la sospecha de reacción de hipersensibilidad a fármacos:

a. El motivo de la administración del fármaco.
b. La fecha de la reacción.
c. El intervalo de tiempo entre la toma de la última dosis de fármaco y la aparición de los síntomas.
d. Los fármacos tolerados antes y después de la reacción.
e. Todas son correctas.

28. Indique la respuesta CORRECTA acerca de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos inmediatas:

a. Se caracterizan por la aparición de un exantema maculopapular 12 horas después de la toma del fármaco.
b. La aparición súbita de prurito abdominal intenso es un signo de gravedad.
c. Los antihistamínicos se emplean como tratamiento de primera línea en las reacciones inmediatas graves.
d. La adrenalina subcutánea se emplea como tratamiento de primera línea en las reacciones inmediatas graves.
e. La adrenalina intramuscular se emplea como tratamiento de primera línea en las reacciones inmediatas graves.

29. Indique la respuesta CORRECTA acerca de la hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos:

a. En caso de sospecha de reacción de hipersensibilidad con ibuprofeno, se autorizará la administración de dexketoprofeno como tratamiento alternativo hasta la realización del estudio alergológico.
b. Un paciente con hipersensibilidad selectiva a AINE confirmada, debe evitar todos los grupos de AINE.
c. Un paciente con hipersensibilidad por intolerancia cruzada a AINE, tolerará inhibidores potentes de la cicloxigenasa COX-1.
d. En niños con intolerancia cruzada a AINE, el paracetamol (15 mg/kg/dosis) suele ser bien tolerado.
e. b y c son correctas.

Caso clínico

30. Respecto al caso clínico que se ha expuesto, señale la opción CORRECTA:

a. La historia clínica inicial hubiera sido suficiente para diagnosticar a la paciente de un exantema infeccioso.
b. Aunque la historia clínica es fundamental, en la mayoría de las ocasiones se requieren pruebas complementarias, como las pruebas de exposición controlada, para llegar al diagnóstico definitivo.
c. La amoxicilina no es causa de reacciones de hipersensibilidad en los niños.
d. Dado que las reacciones de hipersensibilidad por fármacos en niños son poco frecuentes, no habría estado indicado remitir a la paciente a atención especializada.
e. La bronquiolitis en sus antecedentes personales es el principal factor de riesgo para que la reacción que tuvo la paciente fuera de origen farmacológico.

31. ¿Cuál de los siguientes parámetros, en el momento agudo, podría haber sido DE VALOR en las pruebas complementarias de esta paciente?

a. Fotografías e iconografía de las lesiones de la paciente.
b. Triptasa durante el episodio agudo.
c. Serología para virus (VEB, CMV, *Mycoplasma*).
d. a y c son correctas.
e. Todas son correctas.

32. La actitud más CORRECTA hasta la valoración en atención especializada, en la paciente que se expone en el caso clínico sería:

a. Mantener la prohibición de todos los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y prescribir adrenalina autoinyectable.
b. Evitar también el ibuprofeno, puesto que la niña lo había estado tomando antes del inicio de los síntomas.
c. Mantener la prohibición de los antibióticos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas).
d. Evitar la toma de todos los grupos de antibióticos (betalactámicos y no betalactámicos).
e. Hacer una prueba de exposición controlada en el centro de salud con amoxicilina sin ser valorada en atención especializada.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Allergy to medicines and drugs

R. Bazire Batiz*, C. Morales Cabeza**

*Allergy Service. Niño Jesús University Children's Hospital. Madrid
**Allergy Service. Puerta de Hierro University Hospital. Majadahonda. Madrid

Abstract

The excess of unconfirmed drug hypersensitivity diagnoses is a significant clinical problem because of patient therapeutic compromise. Primary care physicians are often the first point of contact for children with drug adverse reactions, so it is important that they are able to assess and manage these patients and refer those who require an allergy study.
In children, most reactions are due to beta-lactams, followed by non-steroidal anti-inflammatory drugs.
We describe the different types of hypersensitivity reactions, their clinical features, available diagnostic tools and their management. Emphasis is placed on the essential elements of the clinical history, which can be used to identify the type of reaction, as well as the severity criteria that will guide the management of each patient.
Both, skin tests and in vitro tests currently available for the study of drug allergy are more reliable for immediate than non-immediate reactions, but their use is limited because of their poor validity in children. In most cases, it is necessary to perform a drug provocation test, despite its risks, to confirm the diagnosis of allergy or the tolerance of alternative drugs.

Resumen

El exceso de diagnóstico no confirmado de hipersensibilidad a fármacos constituye un problema relevante en la práctica clínica, por la limitación terapéutica que implica para los pacientes. Los médicos de Atención Primaria son, a menudo, el primer punto de contacto para los niños que sufren reacciones, por lo que es importante saber evaluarlas, tratarlas, y derivar a los pacientes que requieran un estudio alergológico.
En los niños, la mayoría de las reacciones se atribuyen a los betalactámicos, seguidos por los antinflamatorios no esteroideos.
Se describen los tipos de reacciones de hipersensibilidad, su clínica, los métodos diagnósticos disponibles y su tratamiento. Se hace hincapié en los elementos esenciales de la historia clínica que permitirán catalogar el tipo de reacción, así como los criterios de gravedad que determinarán el manejo de cada paciente.
Las pruebas diagnósticas, tanto cutáneas como *in vitro*, actualmente disponibles para el estudio de alergia a medicamentos, son más fiables en reacciones inmediatas que no inmediatas, sin embargo, dada su escasa validación en edad pediátrica, tienen un uso limitado. A menudo, es necesario recurrir a la prueba de exposición controlada (PEC), a pesar de sus riesgos, para confirmar el diagnóstico de alergia o la tolerancia de fármacos alternativos.

Key words: *Adverse drug reactions; Drug allergy; Children.*

Palabras clave: Reacciones adversas a fármaco; Hipersensibilidad a fármaco; Niño.

OBJECTIVES

- To learn how to distinguish a hypersensitivity reaction from other adverse drug reactions.
- To recognize the key points of the clinical history of a hypersensitivity reaction to drugs.
- To identify the severe signs and symptoms of a drug hypersensitivity reaction.
- To familiarize with the recommendations that should be provided to a patient with suspected hypersensitivity reaction.
- To determine when to refer a patient to specialized care so as to carry out allergological studies.

Introduction

Type A adverse drug reactions (ADRs) are those reactions that are foreseeable and related to the known pharmacological effects of the drug itself. Type B ADRs are less common and are due to an abnormal response in predisposed individuals. Hypersensitivity reactions are included in type B reactions.

The World Health Organization (WHO) defines adverse drug reaction (ADR) as: a noxious, unwanted and unintentional response that occurs after ingesting a drug at a commonly used dose in humans to prevent, diagnose or treat a disease; as well as the responses derived from the dependence, abuse and incorrect use of medications[1]. ADRs are a serious problem, with

an increasing incidence as more drugs are marketed and more people are exposed to them (Table I).

Type A ADRs (more frequent) are not mediated by immunological mechanisms, but are rather predictable and related to the already known pharmacological effects of the drug itself[1,2]. These reactions can occur in anyone treated and are usually mild.

Type B ADRs are less frequent, they are not predictable, and they are not related to the dose or pharmacological effect, since they are due to abnormal responses that generally occur in a small part of the population susceptible to presenting them[1,3]. Within this group of reactions, there are reactions due to idiosyncrasy, intolerance and hypersensitivity to drugs. The term allergic reaction is reserved for immunologically mediated hypersensitivity reactions[4].

Table I. Types of adverse drug reactions

Reaction type	*Examples*
Type A reactions: – The most frequent – Predictable – Related to pharmacological effects – Anyone can be affected by it	– Overdose: liver failure from paracetamol – Side effects: nausea and headache from methylxanthines – Secondary/indirect effects: diarrhea from clavulanic acid – Interactions: elevation in serum digoxin levels with erythromycin
Type B reactions: – Less frequent – Not foreseeable – Not dose dependent – Patients susceptible to presenting them	– Intolerance (adverse effects at subtherapeutic doses): tinnitus with an acetylsalicylic acid (ASA) tablet – Idiosyncrasy (pharmacogenetics; effect not attributable to pharmacological properties or immune response): anemia in patients with G6PD deficiency after the use of antioxidant drugs – Immunologic (allergic; immune-mediated) reactions: anaphylaxis to amoxicillin

Classification of allergic drug reactions

ADRs can be classified according to the time of onset of symptoms, immediate or late. Depending on the pathophysiological mechanism, they are differentiated into hypersensitivity reactions: type I (immediate, mediated or not by IgE), type II (delayed, through cell lysis or cytotoxic); type III (delayed, due to immune complex deposition or complement activation); or type IV (delayed, mediated by activated T lymphocytes or cell-mediated) (Table II).

The classification of ADRs is complex, because there are multiple drugs involved and many different clinical presentations. In addition, the immunological mechanisms of some reactions are not fully defined and traditional classifications, based on the chronology between drug administration and the onset of symptom development, present difficulties.

Depending on the time of onset of symptoms, IgE-mediated early-onset reactions are considered to be those that occur between 1 and 6 hours after drug administration, and late-onset reactions are those that occur after 6 hours of taking the drug[5].

Hypersensitivity reactions are divided into four types according to the Gell and Coombs classification, which is based on the underlying pathophysiological mechanisms of each reaction. This is essential to determine the relevant diagnostic procedures, the appropriate therapeutic options, as well as to evaluate the cross-reactivity between similar drugs[2] (Table II).

- Type I: immediate reactions (mediated by IgE or non-IgE mediated). In recent years, reactions due to non-specific release or activation of mast cells have been included in this type, although these are clinically indistinguishable from an IgE-mediated reaction.
- Type II: delayed reactions, through cell lysis or cytotoxic, mediated by antibodies (generally IgG and less frequently IgM).
- Type III: delayed reactions due to deposition of immune complexes and complement activation.
- Type IV: delayed reactions, mediated by activated T lymphocytes, although they can also include other types of cells such as: macrophages, eosinophils or neutrophils. T cells are capable of generating different types of inflammatory response, depending on the cytokines produced and the other cells involved in the reaction; therefore, in turn, type IV reactions are subdivided into 4 subtypes (IVa, IVb, IVc and IVd).

Epidemiology

Drug allergy in childhood is a growing socio-sanitary problem. Although an overestimation of the epidemiology of HR to drugs is likely, the diagnosis is rarely confirmed after allergological study.

The presence of allergy to drugs in children is an important socio-sanitary problem, due to the anguish that this can cause in children, their parents and in the doctors who care for them. The absence of a correct diagnosis leads to some patients being improperly classified as allergic to drugs for an indeterminate period of time, affecting the use of second or third choice therapeutic alternatives, with higher associated healthcare costs, as well as the risk of developing antibiotic resistance[1,5]. Many parents also try to avoid taking some drugs due to a family history of drug allergy[6]. The epidemiology of HR to drugs is little known globally, especially in children, but it may be overestimated, since approximately 10% of parents report, at least one HR to drugs in their children[7]. However, after carrying out a complete allergy study, the diagnosis of HR due to drugs is confirmed only on a few occasions[8].

The incidence of HRs varies depending on the population studied, their age, consumption patterns, diagnostic criteria, and the time elapsed until the study was carried out. Despite the fact

Table II. Pathophysiology and clinical manifestations of allergic drug reactions

	Reaction type	*Pathophysiology*	*Characteristics*	*Clinical entity*	*Allergological study*
IMMEDIATE	**Type I**	– Mediated or not by IgE – Degranulation of mast cells and/or basophils	– The most frequent – Asymptomatic phase: Specific IgE binds to the surface of mast cells and basophils. On subsequent exposures, the drug binds to carrier proteins and the hapten-carrier complex bridges two specific IgE molecules, which is bound to the cell surface of mast cells.	– Urticaria/ angioedema – Bronchospasm – Rhinitis – Anaphylaxis	– Prick and intradermal reaction skin tests – Serum tryptase – Determination of total and specific IgE – Basophil activation test – Controlled exposure test
LATE	**Type II**	- Antibody-induced cell lysis (IgG or IgM)	– Uncommon – The drug binds to cell surface proteins and acts as an antigen, leading to the formation of antibodies that will bind to the cell membrane. Subsequently, macrophages cause cell lysis – Sometimes there is complement consumption	– Hemolytic anemia – Thrombocytopenia – Neutropenia	– Coomb's test – Antibodies against platelets and/or neutrophils
	Type III	– Mediated by IgG immune complexes and/or complement activation	– Uncommon – The drug binds to IgG type-specific antibodies, forming immunocomplexes that precipitate in different tissues – Future drug exposures elicit the same response but faster and more severely	– Serum sickness – Vasculitis – Glomerulonephritis – Drug fever	– Analysis with liver and kidney function – Determination of C3 and C4 – Determination of ANA and ANCA – Skin biopsy
	Type IVa	– Th1 lymphocytes	– IFN-γ, TNF-α and IL-18 synthesis and macrophage activation	– Contact dermatitis	– Lymphocyte transformation test – Epicutaneous or patch tests
	Type IVb	– Th2 lymphocytes	– Secretion of IL-4, IL-5, IL-13 and eosinophilia	– Maculopapular exanthema – Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DRESS)	– Lymphocyte transformation test – Epicutaneous or patch tests – To consider intradermal reaction skin tests with late reading
	Type IVc	– Cytotoxic T cells	– Tissue cell apoptosis	– Stevens-Johnson syndrome – Toxic epidermal necrolysis – Interstitial nephritis – Pneumonitis – Hepatitis	– Lymphocyte transformation test – To consider epicutaneous or patch testing
	Type IVd	– T cells	– Neutrophilic inflammation	– Acute generalized exanthematous pustulosis	– Epicutaneous or patch testing – To consider intradermal reaction skin tests with late reading

that any drug can induce HR, in the pediatric population, antibiotics, especially those of the beta-lactam (BL) group, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and vaccines are the most frequently implicated drugs[2,8].

Fortunately, severe cutaneous adverse reactions are very rare in children, with few series published in the literature. In general, in these reactions, the most frequent drugs are BL antibiotics, NSAIDs, and antiepileptic drugs.

Risk factors

The risk of presenting HR due to drugs increases with the use of drugs and self-medication[8]. In general, HR is considered to be more frequent in children diagnosed with cystic fibrosis,

which could be explained by higher levels of drug exposure, frequent use of intravenous treatments, and specific immune responses related to the disease itself[9].

Despite the fact that female gender is considered a risk factor for presenting HR, this data could not be documented in the pediatric population[8].

Infections are very frequent in children, especially viral infections, and constitute a risk factor, as well as a differential diagnosis of HR due to drugs. They may also act as cofactors in some susceptible individuals. Aminopenicillins can induce a rash, especially in children with Epstein-Barr virus (EBV) infection[8]. Other viruses that are risk factors are the human immunodeficiency virus (HIV) and the cytomegalovirus (CMV).

The presence of allergic asthma and chronic urticaria are significant risk factors for NSAID reactions in children.

Clinical manifestations

The most common symptoms in adverse drug reactions in children are non-immediate maculopapular rash (MPR) and non-immediate urticaria. The differential diagnosis must mainly be done with infectious exanthema.

Immediate reactions

They can vary in severity from mild reactions to severe or very severe reactions, including anaphylaxis and anaphylactic shock.

The skin is the most frequently affected organ in the form of urticaria or MPR, with or without associated angioedema.

Respiratory involvement (essentially bronchospasm) as the only clinical manifestation is rare, being limited almost exclusively to reactions caused by NSAIDs (especially in children with a previous diagnosis of asthma) or, more frequently, as an associated symptom of an anaphylactic reaction[2,8,10].

Any IgE-mediated reaction can be life-threatening, as it can be triggered by small doses of the drug. The frequency of anaphylaxis, although considered low, seems to have increased in recent years, reaching between 5-25% according to the different series published in the literature[11].

Non-immediate reactions

They can occur even days after finalizing the treatment of the implicated drug. As in the immediate reactions, the skin is the most frequently affected organ, with MPR and non-immediate urticaria being the most frequent clinical manifestations[12,13].

Respiratory involvement, such as drug-induced pneumonitis, is exceptional in children, being observed, especially in relation to the use of chemotherapeutics.

Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCAR) are rare in children. Among them, cases of: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) have been described (acute onset appearance of sterile, non-follicular pustules <5 mm over an erythematous base); Drug Reaction with Systemic Symptoms (DRESS: rash with systemic symptoms such as: fever, adenopathies, eosinophilia and organic involvement, mainly liver); Stevens-Johnson syndrome (SJS: target lesions with vesicles and bullae associated with mucosal involvement, malaise, and fever); and toxic epidermal necrolysis (TEN: similar to SJS with greater involvement and skin detachment). The drugs most commonly implicated in these reactions are antibiotics (BL and sulfonamides, mainly), NSAIDs and anticonvulsants[2].

Serum sickness usually presents with cutaneous symptoms such as PMR or urticaria, with systemic involvement such as fever, arthritis or arthralgia, which usually appear 1-3 weeks after exposure to the drug. Its pathophysiology is unknown. It is rare, usually affects children under 5 years of age, and beta-lactams (BL), especially cefaclor, penicillin V, and amoxicillin, are the most frequently involved drugs[10].

In recent years, few cases have been described in the literature in pediatric patients presenting exclusively gastrointestinal symptoms, such as nausea, vomiting and/or diarrhea, associated with decay, approximately 2-4 hours after taking the trigger drug and that mimic the symptoms caused by food protein-induced enterocolitis (FPIES) [14]. In the most severe cases there may be hypotension, lethargy or hypothermia, which can lead to hypovolemic shock. The drugs implicated in children are limited to date to amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid[14].

Main drugs that cause allergic reactions in children: beta-lactam antibiotics and NSAIDs

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), together with beta-lactam antibiotics, are the two leading causes of drug hypersensitivity reactions in children.

Beta-lactam antibiotics

A suspected reaction to beta-lactam antibiotics constitutes approximately 80% of consultations for drug allergy and, along with NSAIDs, they are the most common cause of allergic drug reactions in children.

Of these, aminopenicillins and, specifically, amoxicillin, occupy the first place, favored by the wide and extensive prescription of this antibiotic today.

Beta-lactams contain a common thiazolidine ring and a side chain that is responsible for the differences between each group. IgE antibodies against penicillins can be specific against the beta-lactam ring itself (common in all BL) or specific to the side chain, producing selective reactions in this case. However, it must be taken into consideration that BL from different groups may have identical side chains (cross-reactivity). Currently, the most frequent is selective allergy to the side chain without presenting a reaction with penicillin[15]. However, if the allergy is caused by the major determinant of penicillin, the diagnosis is likely to be allergy to all penicillins.

There are scarce studies that analyze the cross-reactivity between penicillins and cephalosporins in children, but it has been estimated at 0.3-23.9%, being higher for cephalosporins with the same side chain[16].

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

NSAIDs make up a heterogeneous group of drugs, used for their anti-inflammatory, antipyretic, analgesic and anti-aggregant action. They act by inhibiting cyclooxygenase (COX), an enzyme that catalyzes the conversion of arachidonic acid into prostaglandins.

Table III. Classification of NSAIDs according to their chemical group[29]

Chemical group	*Active principles*
Salicylates	Acetylsalicylic acid
Acetic acid derivatives	Diclofenac, indomethacin, tolmetin, ketorolac, and aceclofenac
Propionic acid derivatives	Ibuprofen, dexibuprofen, naproxen, ketoprofen, dexketoprofen, and flurbiprofen
Derivatives of enolic acid (oxicams)	Piroxicam, meloxicam and tenoxicam
Pyrazolone derivatives	Metamizole (dipyrone), propyphenazone, and phenylbutazone
Para-aminophenol derivatives	Paracetamol (acetaminophen)
Coxib	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib, and valdecoxib

They can be classified according to their chemical composition or according to their ability to inhibit COX (Table III).

Two large groups of HR can be distinguished: selective (immunologically mediated, which usually involve a single group of NSAIDs) and non-selective or cross-intolerance (more frequent and which usually involve several groups of NSAIDs due to the relationship with the inhibition of COX-1).

Children under 10 years of age mostly present reactions due to cross-reactivity, with the presence of cofactors, such as viral infections or exercise[17].

Diagnosis

The diagnosis of allergy to drugs is based on a detailed clinical history and the allergy study using: skin tests, *in vitro* (specific IgE, basophil activation test and lymphocyte transformation test) and controlled exposure testing (CET) which constitutes the reference test. Allergological study is not indicated as screening without a previous reaction. Ideally, the allergy study will be performed 1-6 months after full recovery from the initial reaction, since the study loses sensitivity later on (Algorithm 1).

Clinical history

The clinical history, referred by the parents in the cases of younger children and by the patients themselves, is the first and most important step when trying to differentiate an HR from an ADR or an infection.

The suspicion of HR to drugs is confirmed in a few cases after performing an allergy study, and when it is, it is common that the reaction presented during the controlled exposure test does not correspond to that initially reported in the clinical history[8]. This may be due to the imprecision of the data collected, the difficulty of communicating in affected children at an early age who cannot express themselves, and the time until the evaluation in consultation, which sometimes occurs years later. Tables IV and V show, respectively, the most important data in the clinical history, as well as the severity criteria that should be known, since the correct diagnostic approach will depend on it.

Skin tests

Skin tests include: intraepidermal or prick tests, intradermal (ID) tests, and epicutaneous (patch) tests. These tests are useful to identify the drugs responsible for HR and to determine possible therapeutic alternatives that are safe. However, the cost-effectiveness of skin testing varies depending on the type of reaction, drug, and time to study. On the other hand, on many occasions, its negativity does not rule out the possibility of a reaction and, in most cases, it is necessary to perform a CET to achieve a definitive diagnosis.

Prick tests are used when there is a suspicion of an immediate reaction, and they have the advantage of being safe and can be performed with drugs that are not available in sterile injectable form.

The ID tests can be used, both in immediate reactions (reading at 15 minutes) and in non-immediate reactions (reading at 24 and/or 48 hours). They are usually performed if the prick tests have been negative. However, they are invasive tests that carry a greater risk of systemic reaction, so their use in children is more limited than in adults. They are considered contraindicated in SCAR, however, some authors consider their use in a controlled setting[18].

Epicutaneous or patch tests are tests that are considered safe, although their profitability is limited, so they are only used in certain non-immediate reactions or in SCARs as the first line in the diagnostic approach[18,19].

Table IV. Key points in the medical history in the event of a drug reaction

- Reaction date
- Reason for the administration of the drug
- Drugs administered, including over-the-counter drugs: name, dosage, route of administration, date of treatment start, and number of doses administered until the onset of symptoms
- Chronology: time interval between the last dose administered and the onset of symptoms
- Physical examination: morphology of skin lesions, extension, involvement of other organs. Obtain photos of lesions
- History of atopy: asthma, rhinosinusitis, chronic urticaria and atopic dermatitis
- Family history of allergies
- Cofactors: viral infection, fever, stress, and alcohol use
- Treatment used
- Progression: resolution time and residual lesions
- Drugs tolerated before and after the reaction

Table V. Signs and symptoms indicating the severity of a hypersensitivity reaction to drugs. *Modified from*[4,28]

Reaction type	*Signs and symptoms indicating a severe reaction*
Immediate reaction (anaphylaxis)	– Sudden onset of multisystemic symptoms – Sudden onset of extensive itching (especially palms, soles and scalp) – Facial and cervical erythema accompanied by conjunctivitis and rhinitis – Angioedema of the oropharyngeal or laryngeal mucosa: inspiratory difficulty, dysphonia and sialorrhea – Generalized hives – Dyspnea and bronchospasm (especially in asthmatics) – Hypotension
Non-immediate reaction	Cutaneous signs: – Middle face edema (diffuse erythematous swelling) – Extensive involvement of the body surface or erythroderma > or = 50% – Skin pain – Atypical target lesions – Mucosal erosion (> or = 2 mucosae) – Skin blisters and bullae – Positive Nikolsky Sign* – Erosive stomatitis – Necrotizing hemorrhagic lesions – Purpuric lesions Indicator signs of organic involvement: – Spontaneous fever (>38.5ºC) without another cause that explains it – Disseminated lymphadenopathy – Arthralgia and arthritis

**Positive Nikolsky's sign: appearance of a moist and erythematous area when lightly rubbing the skin, due to epidermal detachment.*

Beta-lactam antibiotics

Skin tests with BL antibiotics are the most studied and have the most evidence in children. However, they have low sensitivity and positive predictive value, especially in non-immediate and mild skin reactions[20].

With BL, ID tests, more sensitive than prick tests, are used primarily for immediate HR. In the case of non-immediate mild reactions with BL, the sensitivity of ID tests with late reading at 48 hours is low, although a high predictive value has been shown in case they are positive[10]. Given its low profitability in this type of reaction, its use is limited to certain occasions[8,21].

Anti-inflammatory drugs

In the case of NSAIDs, the use of skin tests is limited to metamizole and, in certain cases, paracetamol, in selective HR, while there is insufficient evidence to support laboratory tests in the case of HR to NSAIDs[17].

Histology

Performing skin biopsies can be useful in severe entities such as AGEP and DRESS.

In vitro testing

- Serum tryptase during the acute and basal episode: it is used for the diagnosis of anaphylaxis. It reaches its peak between 60-90 minutes after the onset of symptoms and remains elevated for up to 5 hours. Basal tryptase determination is always necessary.
- Determination of total and specific IgE; It is available for: amoxicillin, ampicillin, penicillin G and V, cefaclor, some neuromuscular blockers and chlorhexidine[8,21]. Although its sensitivity is less than 50%, it is useful in more severe immediate IgE-mediated reactions[8].
- Other *in vitro* tests such as: the basophil activation test (BAT) in immediate reactions, the lymphocyte transformation test (LTT) in non-immediate reactions and the quantification study of cytokines or T-/B cell products (ELISPOT), require experienced and qualified personnel, hence, they are not performed in daily clinical practice, but rather exceptionally[13].

Controlled exposure test

It is the reference test to confirm or rule out the diagnosis of HR and verify tolerance to therapeutic alternatives. It consists of the gradual administration of the suspected drug until the therapeutic dose adjusted to weight is reached. The administration guidelines vary depending on the drug used, the type of reaction and the severity of the reaction that motivates the study. They are performed when previously performed tests (skin and/or *in vitro* tests) have been negative, as long as the benefit to the patient outweighs the risk of the procedure.

CET should only be performed in specialized centers, where patients are carefully selected and equipment, supplies, and trained personnel are available to manage the possibility of a severe reaction during its performance[19].

CET is contraindicated in severe adverse reactions such as: anaphylaxis, SCAR or severe systemic reactions, although in certain cases, when other diagnostic procedures, such as skin or *in vitro* tests, are inconclusive, CET can be considered with an alternative drug, when its use is indispensable for the patient[11].

In children with a mild skin reaction such as rash (especially in late reactions), performing a CET can be considered without the need for prior skin tests, provided that the presence of any severe sign or symptom has been ruled out[8,21].

In the case of NSAIDs, CET is essential to determine the type of HR, and, when necessary, offer therapeutic alternatives.

In the case of selective reactions, the use of all NSAIDs of the responsible group will be forbidden (e.g., the use of propionic acids will be exclusively prohibited, in the case of confirming

HR to ibuprofen). However, for cases of HR due to crossed intolerance, each of the authorized drugs must be confirmed by CET. In general, paracetamol at therapeutic doses (15 mg/kg/dose) is usually tolerated. Although, currently, the use of selective COX-2 inhibitors in patients under 12 years of age has not been approved, several studies support the safety of the use of: etoricoxib, celecoxib and meloxicam as a weak COX-1 inhibitor, in pediatric patients as an alternative[22]. Other proposed alternatives to the use of NSAIDs are corticosteroids, powerful anti-inflammatories, together with physical measures to reduce temperature, and opiates as analgesics.

The diagnostic management of HR by BL is summarized in Algorithm 2.

Differential diagnosis

In most cases, it is impossible to distinguish between a rash induced by an infectious process and one that is secondary to drugs. Most skin reactions that occur while undergoing treatment with a BL are due to the infection itself, and HR has been confirmed in less than 10% of cases[8]. In fact, the incidence of rash in children is estimated at 153.8/10,000 children and it can be caused: by the infection itself, by the interaction of the drug with the infection, or because it truly is an allergic reaction to the drug[23]. The infections that most frequently cause this type of affectation are: EBV, CMV, parvovirus or *Mycoplasma*[8,24]. A detailed clinical history, together with serological tests or virus detection tests by means of PCR in the acute phase, will allow in certain cases, to differentiate an infectious exanthema from an HR. The diagnosis must be made during a minimum of 4-6 weeks after the complete resolution of all clinical symptoms, to avoid both false positives and false negatives[4].

In the differential diagnosis of DRESS, diseases that occur with: fever, rash, lymphadenopathy and involvement of other organs, such as infections by: EBV, parvovirus B19, measles, dengue or Coksackie virus must be taken into account[25].

It is important to differentiate anaphylactic reactions from other clinical manifestations that may occur during drug administration, such as vasovagal syndromes or the well-known oculo-respiratory syndrome, described after administration of influenza virus and characterized by: bilateral conjunctivitis, facial edema, and upper pathway respiratory symptoms[11].

Re-evaluation

The natural history of drug hypersensitivity with most classes of drugs in children is largely unknown. There is also anecdotal information that some children with NSAID-exacerbated skin disease may resolve their HR to NSAIDs when the urticarial episodes subside. For this reason, it is advisable to periodically re-evaluate these patients and assess the possibility of performing a CET always in a hospital setting and with trained personnel[15].

Treatment

In the event of an adverse drug reaction, it is essential to withdraw the suspected drug and avoid any drug that belongs to the same group, as well as to recognize severe reactions that require urgent action (Table V).

Immediate reactions

In the case of mild immediate reactions, such as urticaria or angioedema, antihistamines, preferably second generation, will be administered as the first option. An immediate severe reaction or anaphylaxis is considered life-threatening, which requires, as the first line of treatment, the administration of intramuscular adrenaline (0.01 mg/kg up to 0.5 mg maximum dose), a dose that can be repeated after 5 -15 minutes, if the manifestations persist. In the event of cardiorespiratory arrest, resuscitation maneuvers will be started and other support measures will be added. It should be noted that the administration of systemic antihistamines and corticosteroids should not be used as first-line treatment in these cases or in monotherapy, since they do not reverse laryngeal edema, bronchospasm, or hypotension[26].

Non-immediate reactions

In mild non-immediate reactions, antihistamines may be used, however, in uncomplicated MPR the use of corticosteroids is not recommended.

SCARs require multidisciplinary treatment and, sometimes, admission to intensive care units. Although there is no clear consensus, in DRESS cases, systemic corticosteroids (prednisolone 1 mg/kg/day) are the mainstay treatment in the acute phase in patients with severe organic involvement. Other drugs used are cyclosporine or anti-TNF[19].

Desensitization

In confirmed cases of allergy to a drug in which its administration is essential for the patient, desensitization can be considered. However, the experience in children is scarce and protocols adapted for adults are often used[27].

For children with positive allergy tests after suspected anaphylaxis to anti-infective vaccines, this can be administered in graduated doses according to the protocol proposed by the American Academy of Pediatrics[11].

Role of the Primary Care pediatrician

The Primary Care physician plays a determining role when faced with a patient with suspected HR to a drug (Table VI), both for the correct diagnosis of HR and to avoid overdiagnosis that is harmful to the patient. The first step will be to rule out that it is an ADR and, in case of suspicion of HR, refer the patient to the Allergology Service with a detailed clinical history.

His role entails:

- To identify a possible hypersensitivity reaction.
- To differentiate it from a type A reaction.
- To thoroughly collect all the necessary elements for an adequate filiation of the reaction (Table IV).
- To know the severity criteria (Table V).
- To manage a reaction in the acute phase, either applying the appropriate pharmacological treatment or referring to the Emergency Department (treatment of anaphylaxis).
- To discontinue the suspect drug and maintain the prohibitions regarding the use of drugs from the same

Table VI. Indications for referring a patient with suspected HR to drugs from Primary Care to Allergology. ***Modified from***[28]

When?	– Beyond 4-6 weeks after the complete resolution of the clinical picture – Do not delay it any longer than 6-12 months (particularly in IgE-mediated reactions)
Indication of allergological study	– History of anaphylaxis, severe adverse skin or systemic reaction – Reaction to local or general anesthetic – Reaction with BL antibiotics – Reaction with non-BL antibiotics – NSAID reaction – Reaction to another necessary drug
No indication of allergy study	– Symptoms not compatible with hypersensitivity – Unsupported timeline – Reaction without previous medication administration – As screening without prior history of reaction

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; BL: beta-lactams; IgE: immunoglobulin E; HR: hypersensitivity reaction.

family or group, until its assessment in the Allergology Service.

- To adequately inform the patient about the drugs to avoid and the alternatives that can be used until the completion of the allergy study.
- To inform patients that an allergy study is not indicated for screening[28].

Conflict of interests

There is no conflict of interest in the preparation of this manuscript. Declaration of interests: none.

Bibliography

The asterisks reflect the interest of the article in the opinion of the authors.

1. Rukasin CRF, Norton AE, Broyles AD. Pediatric Drug Hypersensitivity. Curr Allergy Asthma Rep. 2019; 19: 11. Available at: https://doi.org/10.1007/s11882-019-0841-y.
2. Park JS, Suh DI. Drug Allergy in Children: What Should We Know? Clin Exp Pediatr. 2020; 63: 203-10. Available at: https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00675.
3. Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML, Urbancic K, Slavin MA, Thursky KA, et al. The 3 Cs of Antibiotic Allergy-Classification, Cross-Reactivity, and Collaboration. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5: 1532-42. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.017.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014; 69: 420-37. Available at: https://doi.org/10.1111/all.12350.
5. Castells M. Drug allergy: Come, vidi, vici-come, understand, and delabel, avoid, or desensitize. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019; 123: 1-2. Available at: https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.010.
6. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. Allergy. 2020; 75: 273-88. Available at: https://doi.org/10.1111/all.13848.
7. Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, Özcan C, Çakır B, Akan A, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. Pediatric Allergy Immunol. 2013; 24: 160-7. Available at: https://doi.org/10.1111/pai.12047.
8.*** Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-López N, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016; 71: 149-61. Available at: https://doi.org/10.1111/all.12774.
9. Whitaker P. Naisbitt D, Peckham D. Nonimmediate β-lactam reactions in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012; 12: 36975. Available at: https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328355b849.
10. Blanca-López 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. Pediatric Allergy and Immunology. 2021; 32: 1426-36. Available at: https://doi.org/10.1111/pai.13529.
11. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. Pediatric Allergy Immunol. 2019; 30: 269-76. Available at: https://doi.org/10.1111/pai.13034.
12. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019; 74: 14-27. Available at: https://doi.org/10.1111/all.13562.
13. Romano A. Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet J, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. Allergy. 2020; 75: 130015. Available at: https://doi.org/10.1111/all.14122.
14. Mori F.Liccioli G, Fuchs O, Barni S, Giovannini M, Sarti L, et al. Drug-induced enterocolitis syndrome: Similarities and differences compared with food protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatric Allergy Immunol. 2021; 32: 1165-72. Available at: https://doi.org/10.1111/pai.13491.
15. López NB, Cornejo-García, JA, Pérez-Alzate D, Pérez-Sánchez N, Plaza-Serón MC, Doña I, et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Selective Reactions. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015; 25: 385-95.
16. Pfaar O, Bastl K, Berger U, Buters J, Calderon MA, Clot B, et al. Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis-an EAACI position paper. Allergy. 2017; 72: 713-22. Available at: https://doi.org/10.1111/all.13092.
17. Kidon M, Blanca-López N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. Pediatric Allergy Immunol. 2018; 29: 469-80. Available at: https://doi.org/10.1111/pai.12915.
18. Barbaud A, Castagna J, Soria A. Skin tests in the work-up of cutaneous adverse drug reactions: A review and update. Contact Dermatitis. 2022; 86: 344-56. Available at: https://doi.org/10.1111/cod.14063.
19. De Groot AC. Patch testing in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A literature review. Contact Dermatitis. 2022; 86: 443-79. Available at: https://doi.org/10.1111/cod.14090.
20. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C, et al. Allergy to beta-lactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. Pediatric Allergy Immunol. 2011; 22: 4118. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01169.x.
21. Ibáñez MD, Rodríguez del Río P, Lasa EM, Joral A, Ruiz-Hornillos J, Muñoz C, et al. Prospective assessment of diagnostic

tests for pediatric penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018; 121: 235-44.e3. Available at: https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.013.

22. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Br J Dermatol. 2014; 170: 725-9. Available at: https://doi.org/10.1111/bjd.12674.

23.*** Tsabouri S, Atanaskovic-Markovic M. Skin eruptions in children: Drug hypersensitivity vs viral exanthema. Pediatric Allergy Immunol. 2021; 32: 824-34. Available at: https://doi.org/10.1111/pai.13485.

24. Bernaola M, Morales-Cabeza C, Ibáñez-Sandin MD. De-labeling Penicillin Allergy in Pediatric Population. Curr Treat Options Allergy. 2022; 9: 234-49. Available at: https://doi.org/10.1007/s40521-022-00315-4.

25. Cabañas R, Ramirez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of dress syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020; 30: 229-53. Available at: https://doi.org/10.18176/jiaci.0480.

26. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FER, Sheikh A. H2-antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 112: 12631. Available at: https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.11.010.

27. Rodríguez del Río P, Andión M, Ruano D, Escudero C, Méndez Brea P, Sánchez-García S, et al. Initial experience with carboplatin desensitization: A case series in a pediatric hospital. Pediatric Allergy and Immunology. 2018; 29: 111-5.

28.*** Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: Recognizing the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. Clin Transl Allergy. 2018; 8: 16. Available at: https://doi.org/10.1186/s13601-018-0202-2.

29. Ortega Rodríguez NR, Doña Díaz I, Blanca López N, López San Martín M, Muñoz Román C. Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM, eds. Tratado de Alergología. Ergon. 2016. p. 1551-67.

30. Armentia Medina A, Martín Armentia S. Alergia a medicamentos y drogas. Allergy to medications and drugs. Pediatr Integral. 2018; XXII: 147-54. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-05/alergia-a-medicamentos-y-drogas-2018/.

Recommended bibliography

– Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-López N, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016; 71: 149-61. Available at: https://doi.org/10.1111/all.12774.

Extensive review on the diagnosis and management of HR, specifically in the pediatric population.

– Tsabouri S, Atanaskovic-Markovic M. Skin eruptions in children: Drug hypersensitivity vs viral exanthema. Pediatric Allergy Immunol. 2021; 32: 824-34. Available in: https://doi.org/10.1111/pai.13485.

Recommended to deepen knowledge about the differential diagnosis of maculopapular rash.

– Doña I, Caubet JC, Brockow K, Doyle M, Moreno E, Terreehorst I, et al. An EAACI task force report: Recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. Clin Transl Allergy. 2018; 8: 16. Available at: https://doi.org/10.1186/s13601-018-0202-2.

It presents in a practical way the management of HR from Primary Care perspective. This is especially recommended.

Clinical case

A 3-year-old girl had a history of hospital admission for 5 days due to bronchiolitis. No family history of interest. She was referred to the Allergology Department due to suspected allergy to amoxicillin.

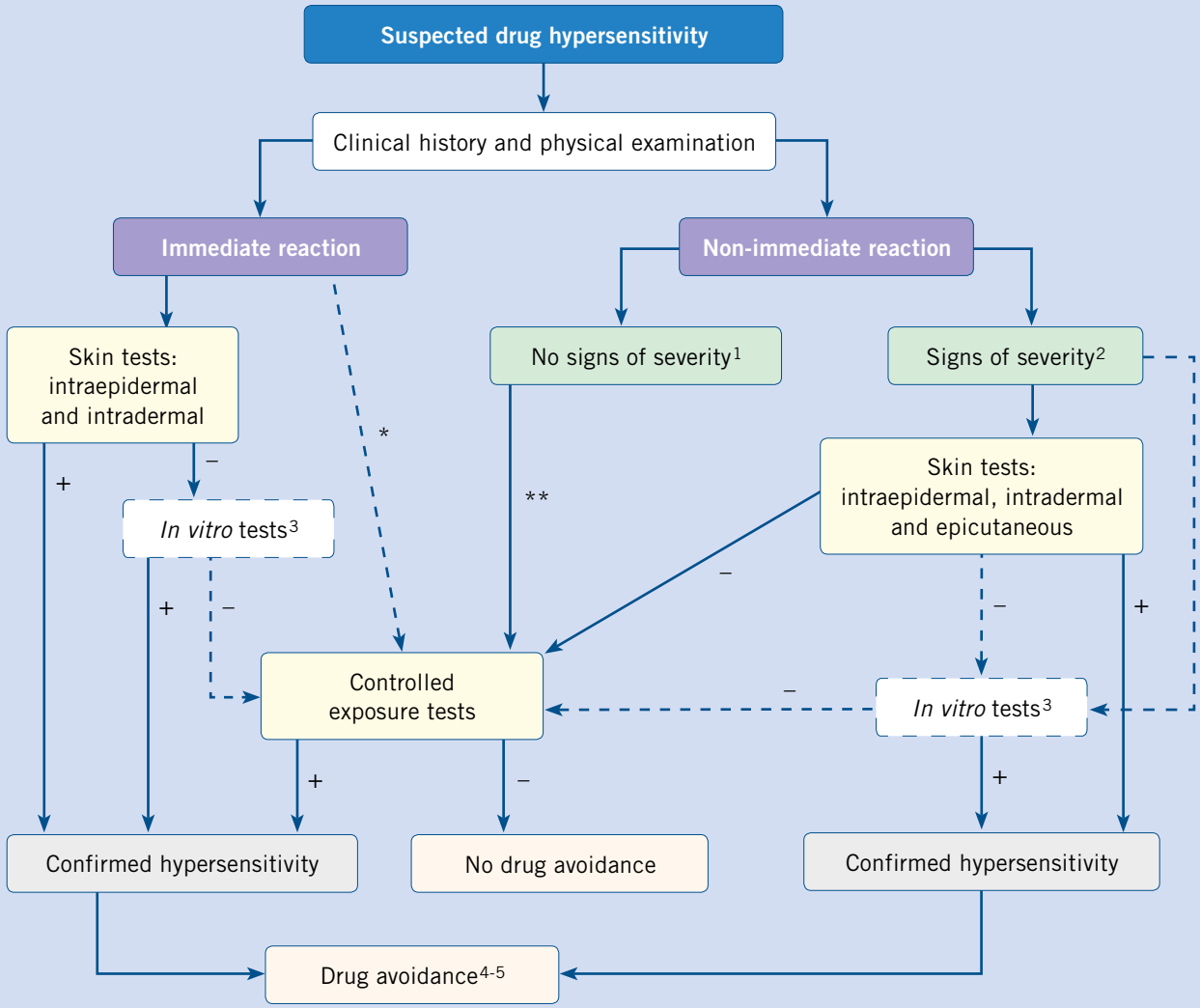
In February 2022, after the diagnosis of acute otitis media, treatment was prescribed with amoxicillin 50 mg/kg/day (250 mg every 8 hours) for 7 days, and ibuprofen 5 mg/kg/dose (75 mg every 8 hours) in case of fever or pain. Twenty-four hours after finishing the fifth day of antibiotic treatment, she required assistance in the Emergency Department due to presentation of skin lesions when she got up in the morning that were described as: a non-pruritic maculopapular rash affecting the trunk, back and lower limbs, and not affecting soles of the feet nor palms of the hands. The last dose of amoxicillin before the onset of symptoms had been at least 8 hours before (the girl went to bed without skin lesions) and the last dose of ibuprofen had been 48 hours before the onset of symptoms. The rest of the physical examination showed no abnormalities. There were no mucosal lesions and the patient remained afebrile and in good general condition. In the Emergency Department, she was administered a dose of dexchlorpheniramine 0.2 mg/kg/day and home treatment was prescribed with the same antihistamine syrup for 4 days, and treatment with amoxicillin was withdrawn. She was diagnosed with a rash probably secondary to amoxicillin *vs* infectious, she was told to avoid beta-lactam antibiotics and she was referred to Allergology. Symptoms resolved in approximately 3 days with no desquamation or residual lesions.

Previously, the patient had tolerated amoxicillin and cefuroxime without incidents and, after the episode described, she had avoided taking amoxicillin and other beta-lactam antibiotics, but she had resumed tolerating ibuprofen without issues.

Given the characteristics, mild and, *a priori*, a late reaction (onset of symptoms hours after taking the most suspicious drug, amoxicillin), the drug allergy study was planned and the corresponding informed consent was signed.

Prick or intradermal skin tests were not performed, nor was total and specific IgE determined, considering the profitability of these complementary tests in this type of reaction. In the absence of alarm signs (mucosal lesions, absence of fever, no residual lesions or desquamation and resolution of symptoms in three days), a controlled exposure test with amoxicillin was performed directly, with a single dose of 250 mg, being negative. Home treatment with amoxicillin 250 mg every 12 hours for 5 days was also prescribed and, subsequently, tolerance to said drug was confirmed and, therefore, the diagnosis of allergy to amoxicillin was ruled out, confirming that the rash previously presented was of infectious origin. No controlled exposure test was performed with ibuprofen, since the patient had tolerated it after the episode that prompted the allergological study.

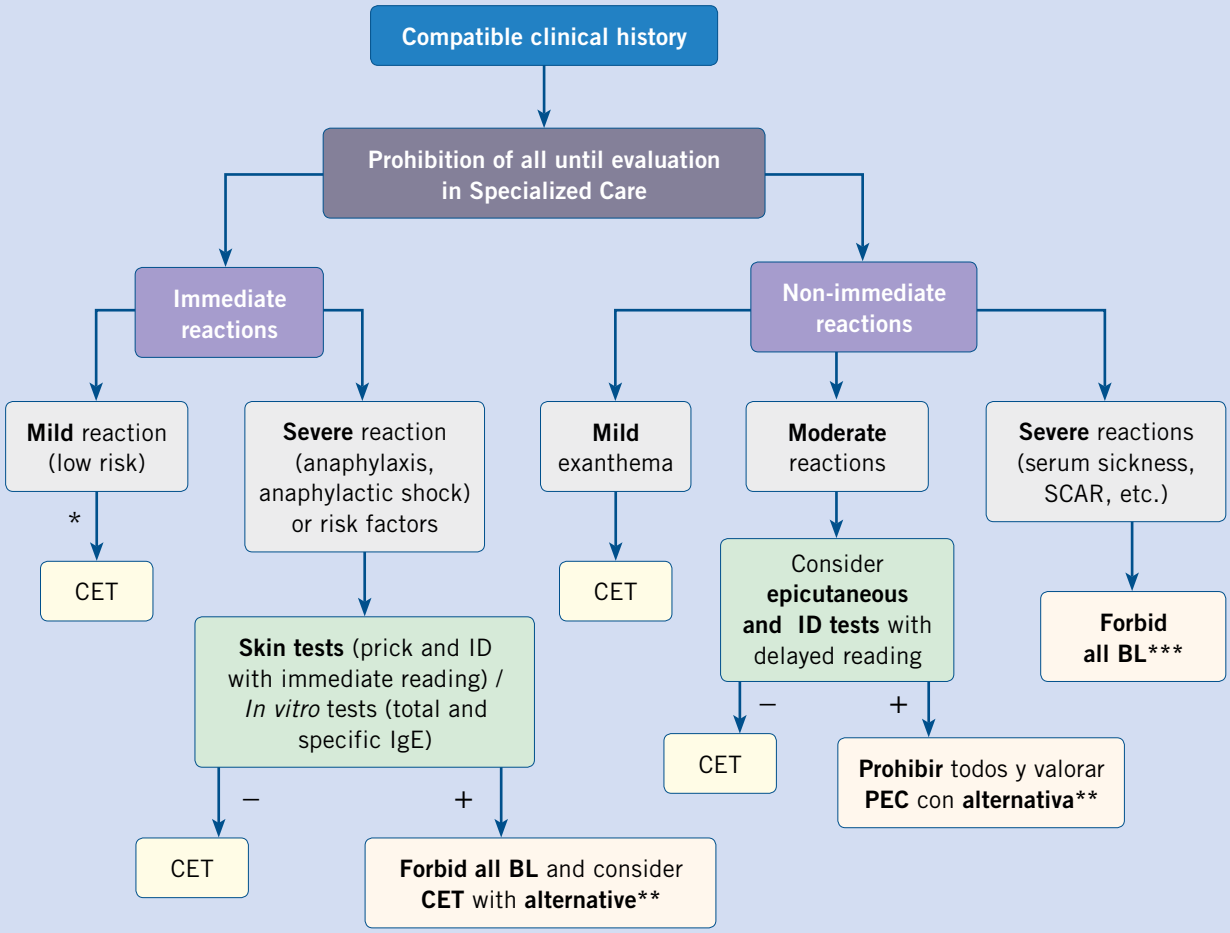
Algorithm 1. Diagnosis of drug hypersensitivity reaction



[1]Mild uncomplicated rashes. If in doubt, skin tests should be done before CET. / [2]Rashes with extensive involvement, long duration, complications or signs of severity. They include: acute generalized rash pustulosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. / [3]Validated *in vitro* tests are recommended before skin testing in severe reactions or if skin testing is not available. They can confirm the diagnosis of HR only if there is a concordant clinical history and/or other tests. In practice, specific IgE is used with BL or neuromuscular blockers. / [4]Assess desensitization in certain cases. / [5]Allergological study to verify tolerance to alternative drugs. *For NSAIDs and BL, the value of skin tests is not defined. In cases of isolated urticaria, CET can be performed directly. / **In the pediatric population, CET can be performed directly on mild uncomplicated rashes. In case of doubt, skin tests will be carried out beforehand. / CET: controlled exposure test. / NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs. / *Taken from: Gomes ER, et al. Drug hypersensitivity in children: Report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016; 71: 149-61.*

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Algorithm 2. Algorithm for the diagnostic management of allergy to beta-lactams



BL: beta-lactams. ID: intradermal tests. CET: controlled exposure test.

*In selected cases, excluding important risk factors and severe symptoms in the initial reaction.

**In the event of a reaction to penicillin, evaluate skin tests and CET with 3rd and 4th generation cephalosporins. In case of allergy to cephalosporins, evaluate skin tests and CET with cephalosporins of different side chains. In case of allergy to aminopenicillins, those with the same side chain should be prohibited, such as cefaclor, cefadroxil, cephalexin, etc.

***Consider carrying out a specific allergy study (TTL, epicutaneous tests).

Accreditation quiz

The Accreditation Questionnaires for FC topics can be done at "On line" through the web: www.sepeap.org and www.pediatriaintegral.es. To obtain the single continuous training accreditation from the accreditation system for health professionals for the entire national health system, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation questionnaires on the different issues in the journal may be carried out during the period stated in the online questionnaire.

Accreditation quiz

Subsequently, the following accreditation quiz of Pediatría Integral collects questions on this topic, which must be answered online through the website: www.sepeap.org.
In order to obtain certification by the Spanish "formación continuada" national health system for health professionals, 85% of the questions must be answered correctly. The accreditation quizzes of the different numbers of the journal may be submitted during the period indicated in the "on-line" quiz.

Allergy to medicines and drugs

25. Indicate the CORRECT answer:

a. Type A adverse reactions to drugs are predictable and are related to the pharmaceutical effects themselves.
b. Type B reactions are less frequent, unpredictable, and not dose-dependent.
c. Acetaminophen-induced liver failure is a type B reaction.
d. a and b are correct.
e. b and c are correct.

26. Select the CORRECT answer about type I reactions of the Gell and Coombs classification:

a. They can be IgE mediated or not.
b. They are the least frequent.
c. Serum sickness is a type I reaction.
d. They are usually late reactions.
e. Skin tests are not usually performed for their allergological study.

27. Indicate the IMPORTANT elements that must be included in the clinical history, in case of suspicion of drug hypersensitivity reaction:

a. The reason for drug administration.
b. The date of the reaction.
c. The time interval between taking the last dose of the drug and the onset of symptoms.
d. The drugs tolerated before and after the reaction.
e. All of the above are correct.

28. Mark the CORRECT answer about immediate drug hypersensitivity reactions:

a. They are characterized by the appearance of a maculopapular rash 12 hours after taking the drug.
b. The sudden appearance of intense abdominal itching is a sign of severity.
c. Antihistamines are used as first-line treatment in severe immediate reactions.
d. Subcutaneous adrenaline is used as a first-line treatment in severe immediate reactions.
e. Intramuscular epinephrine is used as first-line treatment in severe immediate reactions.

29. Indicate the CORRECT answer about hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs:

a. In case of suspected hypersensitivity reaction with ibuprofen, the administration of dexketoprofen will be authorized as an alternative treatment until the allergological study is performed.
b. A patient with confirmed selective hypersensitivity to NSAIDs, should avoid all groups of NSAIDs.
c. A patient with hypersensitivity due to cross-intolerance to NSAIDs will tolerate potent COX-1 cyclooxygenase inhibitors.
d. In children with cross intolerance to NSAIDs, paracetamol (15 mg/kg/dose) is usually well tolerated.
e. b and c are correct.

Clinical case

30. Regarding the clinical case that has been presented, indicate the CORRECT option:

a. The initial clinical history would have been sufficient to diagnose the patient with an infectious exanthema.
b. Although the clinical history is essential, in most cases additional tests are required, such as controlled exposure tests, to reach a definitive diagnosis.
c. Amoxicillin is not a cause of hypersensitivity reactions in children.
d. Since drug hypersensitivity reactions in children are rare, referring the patient to specialized care was not indicated.
e. Bronchiolitis in her personal history is the main risk factor for the patient's reaction to be of pharmacological origin.

31. Which of the following parameters, in the acute episode, might have been OF VALUE in the ancillary tests of this patient?

a. Photographs and iconography of the patient's lesions.
b. Tryptase during the acute episode.
c. Virus serology (EBV, CMV, *Mycoplasma*).
d. a and c are correct.
e. All of the above are correct.

32. In the patient presented in the clinical case, the most CORRECT attitude, until evaluation in specialized care would be:

a. To keep the prohibition on all beta-lactam antibiotics (penicillins and cephalosporins) and prescribe auto-injectable adrenaline.
b. To also avoid ibuprofen, since the girl had been taking it before the onset of symptoms.
c. To maintain the prohibition on beta-lactams antibiotics (penicillins and cephalosporins).
d. To avoid taking all groups of antibiotics (beta-lactam and non-beta-lactam).
e. To perform a controlled exposure test with amoxicillin in the primary care center without being previously assessed in specialized care.

El Rincón del Residente

caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Coordinadores: L. García Espinosa*, M. García Boyano*, S. Criado Camargo*, J.A. Soler Simón**
*Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid.
**Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid.

*El **Rincón del Residente** es una apuesta arriesgada de Pediatría Integral. No hemos querido hacer una sección por residentes para residentes. Yendo más allá, hemos querido hacer una sección por residentes para todo aquel que pueda estar interesado. Tiene la intención de ser un espacio para publicaciones hechas por residentes sobre casos e imágenes clínicas entre otras. ¡Envíanos tu caso! Normas de publicación en www.sepeap.org*

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Rectorragias en un recién nacido prematuro

L. García Miralles*, C. Menéndez Bango*,
R. Ibáñez Llorente**, C. de Frutos Martínez**

***Médico Interno Residente de Pediatría. **Adjunto de Pediatría**
Hospital Universitario de Burgos

Resumen

Recién nacido varón prematuro tardío que inicia deposiciones con sangre previas al inicio de la alimentación. Antecedente de líquido meconial y dificultad respiratoria resuelta a las 2 horas de vida. La exploración física y las pruebas complementarias son normales. Se reinicia alimentación con fórmula extensamente hidrolizada con reaparición de las rectorragias.

Abstract

A late preterm infant developed rectal blood loss before his first breastfeeding. The newborn had a history of meconium aspiration and respiratory distress resolved after 2 hours of life. Physical exam and complementary tests were normal. Feeding was changed to a casein-based protein hydrolysate, but the rectal blood loss reappeared.

Caso clínico

Se expone el caso clínico de un recién nacido, sin antecedentes familiares de interés, de 36 semanas de edad gestacional y peso al nacer de 3.025 g, fruto de una gestación controlada y normal. El parto fue eutócico, reseñando únicamente líquido amniótico teñido de meconio. Presentó dificultad respiratoria al nacimiento, con resolución a las 2 horas de vida. Recibió profilaxis ocular y antihemorrágica, esta última sin presentar sangrado excesivo del punto de inyección. Permaneció en dieta absoluta hasta su traslado a Maternidad a las 3 horas de nacer, objetivando entonces una deposición con sangre roja y moco.

Exploración física

La exploración física fue normal, presentando muy buen estado general, con buen grado de hidratación y perfusión. No se objetivaron petequias ni otras lesiones cutáneas. La exploración abdominal fue anodina y no se observaron lesiones en la región perianal. Ante la sintomatología, se decidió ingreso en la Unidad Neonatal para completar estudio y tratamiento.

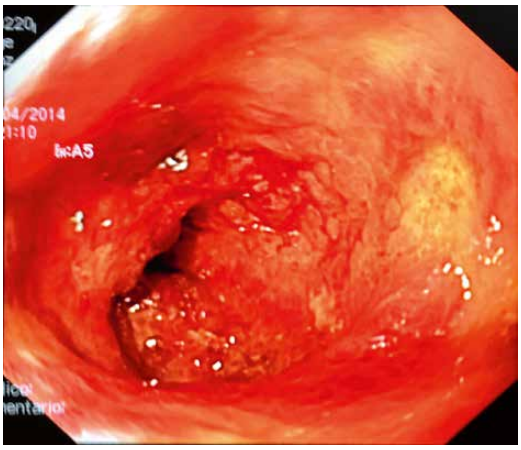


Figura 1. Endoscopia. Imagen macroscópica.

Pruebas complementarias

El resultado de las pruebas complementarias fue el siguiente:

- Gasometría venosa normal.
- Analítica sanguínea (con hemograma, bioquímica con proteína C reactiva y coagulación) normal.
- Hemocultivo negativo.
- Pruebas de imagen (radiografía y ecografía abdominales) normales, descartando patología quirúrgica urgente o malformaciones gastrointestinales.

Ante la sintomatología aislada de rectorragias, se decidió retirar las proteínas de la leche de vaca de la dieta materna e iniciar lactancia con fórmula de proteínas extensamente hidrolizadas, con persistencia de la clínica. Al tercer día de vida, se realizó una rectosigmoidoscopia en la que se visualizó: mucosa edematosa, hiperémica, friable, con pérdida de patrón vascular y erosiones recubiertas por fibrina en toda la circunferencia intestinal (Fig. 1). La biopsia reveló un infiltrado inflamatorio, con acúmulos linfoides y numerosos eosinófilos a todos los niveles (Fig. 2).

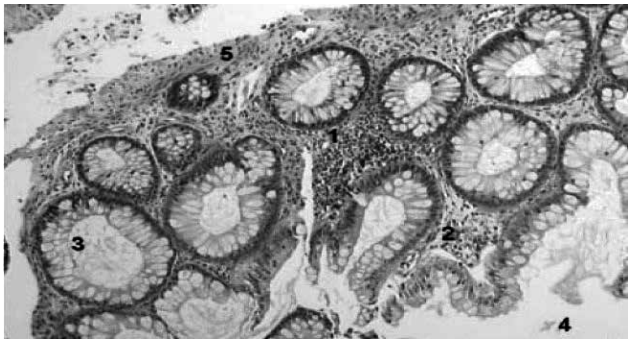


Figura 2. Biopsia. Imagen microscópica.

1. **Ante el cuadro clínico descrito, ¿qué otras pruebas solicitarías?**
   a. Muestra de heces para cultivo y virus entéricos.
   b. IgE total.
   c. RAST a proteínas de leche de vaca.
   d. Ante la evolución tórpida, solicitaría b y c.
   e. Ninguna de las anteriores.

2. **¿Cuál crees que es el diagnóstico más probable?**
   a. Sospecha de enterocolitis necrosante (Bell 1A).
   b. Enteritis infecciosa.
   c. Fisura anal.
   d. Proctocolitis alérgica.
   e. Ninguno de los anteriores.

3. **Ante la mala evolución de nuestro recién nacido a pesar de la fórmula extensamente hidrolizada, ¿cuál consideras que es la actitud más correcta?**
   a. Repetir el control analítico y las pruebas de imagen.
   b. Dejar a dieta absoluta e iniciar tratamiento antibiótico.
   c. Sustituir fórmula extensamente hidrolizada por una fórmula elemental.
   d. Tiene una fisura anal no evidenciada en la exploración física, por lo que la opción correcta es reiniciar alimentación con pecho y/o fórmula de inicio.
   e. a y b son correctas.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: a. Muestra de heces para cultivo y virus entéricos.

Comentario

En un recién nacido con rectorragias es obligado realizar un despistaje de infección. Dentro de las pruebas de primer nivel, se debe recoger una muestra de heces para cultivo y virus entéricos[8].

No se recomienda la determinación de IgE total ni la realización de un RAST a proteínas a leche de vaca, ya que en el mecanismo de aparición de la clínica no intervienen los anticuerpos de clase IgE[1].

Pregunta 2. Respuesta correcta: d. Proctocolitis alérgica.

Comentario

Se debe pensar en una proctocolitis alérgica en un recién nacido en el que la única sintomatología es la sangre en heces, siempre y cuando no haya una afectación del estado general y las pruebas complementarias sean normales[1].

Se descartan las respuestas a y b ante la normalidad de la analítica sanguínea, la gasometría, las pruebas de imagen y la exploración física(8). Además, en el caso de la enterocolitis necrosante, el debut tiene lugar tras el inicio de la alimentación enteral[7]. Se descarta la respuesta c al no evidenciar ningún hallazgo en la exploración física[8].

Pregunta 3. Respuesta correcta: c. Sustituir fórmula extensamente hidrolizada por una fórmula elemental.

Comentario

La retirada de las proteínas de la leche de vaca (PLV) de la dieta debe producir la mejoría y resolución de la sintomatología en un periodo variable, pudiendo tardar entre 1-2 semanas en los casos de sangrado digestivo; por lo tanto, si tras un periodo con fórmula extensamente hidrolizada no se produce mejoría, sustituir por fórmula elemental.

Las respuestas a y b no son correctas, debido a la no progresión del cuadro clínico de nuestro recién nacido[7]. Se descarta la opción d ante la normalidad en la exploración física, así como la baja frecuencia de esta entidad en el recién nacido[8].

Evolución

La principal sospecha diagnóstica desde el inicio fue la protocolitis alérgica a las proteínas de la leche de vaca. Tanto la IgE en sangre como el RAST a proteínas de leche de vaca fueron negativos. Nuestro recién nacido continuó presentando rectorragias a pesar del hidrolizado, por lo que al quinto día de vida, se sustituyó por fórmula elemental, desapareciendo la clínica a los 10 días de vida. A partir de entonces, se sustituyó progresivamente la fórmula elemental por leche materna, con dieta materna exenta de PLV, permaneciendo asintomático. Recibió lactancia materna exclusiva (LME) durante 6 meses y complementada hasta el año. Se introdujeron PLV en dieta materna a los 9 meses, y en dieta propia al año de edad, sin incidencias, con crecimiento óptimo.

Discusión

La presencia de sangre en heces es un síntoma frecuente en el periodo neonatal[8]. Además, es un motivo de gran preocupación en el personal sanitario, ya que puede ser manifestación de enfermedades con un alto riesgo de morbi-mortalidad. Por ello, ante el debut de una rectorragia en el recién nacido, es imprescindible realizar un buen diagnóstico diferencial[9]. Entre las causas de rectorragia, encontramos entidades tan diversas como: la enfermedad hemorrágica del recién nacido, la rectorragia secundaria a sangre materna deglutida, la enterocolitis necrosante, las enteritis infecciosas, la úlcera de estrés, la alergia a las proteínas de leche de vaca o incluso otras que requieren tratamiento quirúrgico urgente, como el vólvulo intestinal o las duplicaciones entéricas[7-9].

Se ha presentado el caso de un recién nacido prematuro tardío con clínica de rectorragias de debut previo al inicio de la alimentación.

En función de las características clínicas del sangrado (sangre roja con moco, en cantidad moderada, mezclada con heces), de la ausencia de otra sintomatología acompañante (estado general excelente, sin sintomatología abdominal ni sistémica) y de la normalidad de las pruebas analíticas (excluyen coagulopatía, trombopenia e infección) y radiológicas, el diagnóstico más probable es una colitis alérgica[1]. La peculiaridad del caso es el debut previo al inicio de la alimentación, pero están descritos en la literatura algunos casos similares[2-3], también en recién nacidos con eliminación de meconio intraútero, especulándose con la posible sensibilización de estos niños con proteínas presentes en el líquido amniótico[4-6]. La realización de las pruebas alergénicas no debe hacerse de rutina, ya que no se trata de una alergia con respuesta sistémica sino local, a nivel de recto-sigma. La normalización clínica tras la exclusión de proteínas alergénicas mediante la lactancia con fórmula elemental apoya el diagnóstico[1].

Palabras clave

Recién nacido; Rectorragia; Fórmula extensamente hidrolizada.
Preterm infant; Rectal blood loss; Casein-based protein hydrolysate.

Bibliografía

1. Espín Jaime B, Díaz Martín JJ, Blesa Baviera LC, Claver Monzón A, Hernández Hernández A, García Burriel JI, et al. Alergia a las proteínas de leche de vaca no mediada por IgE: Documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) y la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP). An Pediatr (Barc). 2019; 90: 193.e1-e11.
2. Faber MR, Rieu P, Semmekrot BA, Van Krieken JH, Tolboom JJ, Draaisma JM. Allergic colitis presenting within the first hours of premature life. Acta Paediatr. 2005; 94: 1514-5.
3. Kumar D, Repucci A, Wyatt-Ashmead J, Chelimsky G. Allergic colitis presenting in the first day of life: report of three cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 31: 195-7.
4. Feiterna-Sperling C, Rammes S, Kewitz G, Versmold H, Niggemann B. A case of cow's milk allergy in the neonatal period--evidence for intrauterine sensitization? Pediatr Allergy Immunol. 1997; 8: 153-5.
5. Szépfalusi Z, Nentwich I, Gerstmayr M, Jost E, Todoran L, Gratzl R, et al. Prenatal allergen contact with milk proteins. Clin Exp Allergy. 1997; 27: 28-35.
6. Suomalainen H, Soppi E, Laine S, Isolauri E. Immunologic disturbances in cow's milk allergy, 2. Evidence for defective interferon-7 generation. Pediatr Allergy Immunol. 1993; 4: 203-7.
7. Turner LM, Miller RF. Necrotizing enterocolitis: an unusual cause of rectal bleeding in a term infant. Ann Emerg Med. 1986; 15: 742-4.
8. Calabuig Sánchez M, Ramos Espada JM; Guías Prácticas sobre Gastroenterología (VIII). Hemorragia digestiva alta y hemorragia digestiva baja. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. An Esp Pediatr. 2002; 57: 466-79.
9. Lin M, Zhu H, Zhang R, Wang H. Causes of bloody stools in neonates: a case series report. Transl Pediatr. 2022; 11: 1438-44.

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico

Miocardiopatía de inicio precoz

E. Gil Sarrión*, A. de Tíscar Sánchez García*, I. Izquierdo Fos**

***Médico Interno Residente. **Médico Adjunto**
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Elche. Alicante

Resumen

Se presenta el caso de un lactante varón de 2 meses, remitido a consultas de Cardiología Infantil por un soplo detectado por su pediatra sin otra sintomatología. En la exploración, presentaba rasgos faciales toscos y soplo sistólico eyectivo. Se realizó ECG y ecocardiografía 2D-Doppler, donde se objetivó una importante hipertrofia biventricular de predominio septal, iniciándose estudio etiológico de miocardiopatía hipertrófica, llegando finalmente a un diagnóstico.

Abstract

A two-month-old male child was referred to pediatric cardiology for a murmur detected by his pediatrician, without other symptoms. Physical examination revealed coarse facial features and a systolic ejection murmur. An EKG and 2D-Doppler echocardiography were performed, showing significant biventricular hypertrophy with septal predominance, for which the etiological study of hypertrophic cardiomyopathy was initiated, finally reaching a diagnosis.

Caso clínico

Lactante varón de 2 meses de edad que es remitido a consultas externas de Cardiología Infantil por soplo sistólico objetivado en una revisión rutinaria de su pediatra. Realiza adecuadas tomas de lactancia artificial con buena ganancia ponderal. No presenta otra sintomatología.

Exploración física

Peso: 5,61 kg (p42); talla: 57,5 cm (p22); y perímetro cefálico: 41 cm (p89). Constantes vitales: presión arterial: 99/36 mmHg (p93/p61); $SatO_2$: 99 %; frecuencia cardiaca: 120 ppm; y frecuencia respiratoria: 22 rpm. A la exploración física, presenta buen estado general, se encuentra con buena coloración, sin exantemas ni petequias y con buena perfusión periférica. No presenta signos de distrés. Rasgos faciales toscos (hipertelorismo, oblicuidad palpebral descendente, orejas de implantación baja, frente prominente, mentón pequeño, cuello corto), abdomen distendido aunque blando y depresible sin visceromegalias. A nivel cardíaco, palpación precordial normal. Auscultación cardiaca con primer ruido normal, soplo sistólico eyectivo 2-3/6, segundo ruido normal y diástole libre. Pulsos periféricos palpables y simétricos. Auscultación pulmonar normal. Exploración neurológica acorde a su edad.

Antecedentes personales

Embarazo controlado en alto riesgo por diabetes gestacional y riesgo elevado de preeclampsia, de curso normal. Ecografías prenatales normales. Serologías negativas. El cribado de estreptococo del grupo B resultó positivo y fue correctamente tratado. Parto con finalización por cesárea urgente por no progresión a las 38 semanas de gestación. Al nacimiento, presenta hipotonía, cianosis y escaso esfuerzo respiratorio que precisa soporte respiratorio no invasivo durante 4 minutos, posteriormente inicia llanto vigoroso sin precisar reanimación avanzada. APGAR 6/8/9. No presentó ingresos ni incidencias durante el periodo perinatal. El cribado de cardiopatías por pulsioximetría fue negativo y las pruebas metabólicas, no alteradas. Fue alimentado con lactancia artificial desde el nacimiento y había iniciado el calendario vacunal.

Antecedentes familiares

Sin antecedentes familiares de patología cardiaca. La madre, de 37 años y primigesta, presenta antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). El padre, de 36 años, sano.

Pruebas complementarias

- **Electrocardiograma:** ritmo sinusal a 130 lpm, eje de P: +60º, conducción AV normal con PR de 0,09 s, eje de QRS +120º, sugestivo de crecimiento de cavidades derechas, sin alteración en la repolarización ventricular.
- **Ecocardiografía 2D-Doppler** (Figs. 1 y 2): miocardiopatía hipertrófica biventricular de predominio septal (valores diastólicos de 12 mm), con un ventrículo derecho (VD) cuyo ápex envuelve al ventrículo izquierdo (VI)

con gradientes dinámicos desde ápex en VI de 54 mmHg. Presenta movimiento sistólico anterior de la mitral (SAM). Las válvulas sigmoideas son ambas trivalvas, siendo la pulmonar de 7,8 mm para 10 mm de la aórtica con un tronco pulmonar pequeño, no hipoplásico y mostrando un gradiente que ya proviene desde el tracto de salida del ventrículo derecho y aumenta en válvula y tronco hasta 48-52 mmHg.

Con estos hallazgos se decide iniciar estudio etiológico:

- **Analítica sanguínea:** bioquímica, hemograma y coagulación normales. Pro-péptido natriurético NT 1920 pg/ml (valor de normalidad <650 pg/dl para su edad). Gasometría venosa: normal.
- **Estudio de función tiroidea:** TSH y T4L normales.
- **Radiografía de tórax:** cardiomegalia (índice cardiotorácico 0,62) con vascularización pulmonar normal.

Además, se solicitó estudio metabólico que incluyó: aminoácidos en sangre y orina, carnitina y acilcarnitina, ácido pipecólico, ácidos grasos de cadena muy larga, ácidos grasos ramificados (fitánico y pristánico), glucosaminoglicanos, oligosacáridos y estudio enzimático de enfermedades como Gaucher, mucopolisacaridosis tipo I, Fabry, Pompe y Niemann-Pick A, B y C. Así mismo, se solicitó panel genético de miocardiopatías.

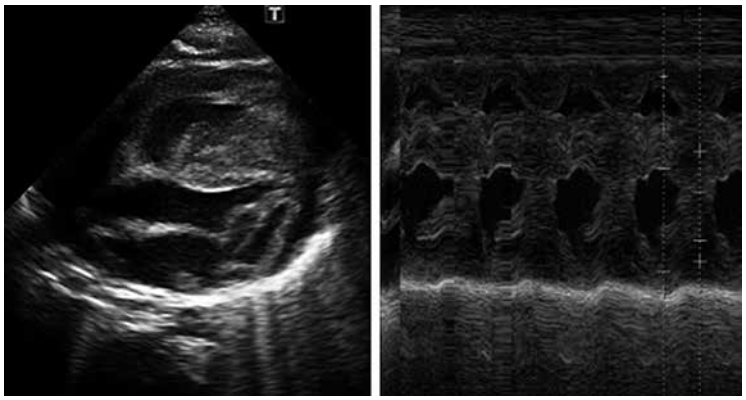


Figura 1. Miocardiopatía hipertrófica biventricular en modo 2D y M.

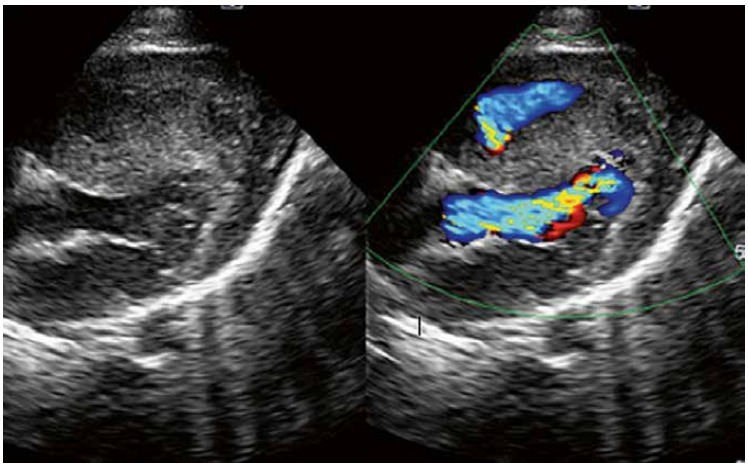


Figura 2. Obstrucción dinámica sistólica de ambos ventrículos.

1. **Con las pruebas realizadas, ¿cuál es el diagnóstico de sospecha que nos planteamos en este paciente?**
   a. Miocardiopatía asociada a trastorno metabólico.
   b. Miocarditis.
   c. Rasopatía.
   d. Defecto de las proteínas estructurales miocárdicas.
   e. Hipertrofia secundaria a hipertensión arterial.

2. **Tras confirmar el diagnóstico de síndrome de Noonan con el estudio genético, ¿cuál será el seguimiento de este paciente?**
   a. Únicamente precisa seguimiento cardiológico anual.
   b. Tras su diagnóstico inicial no requiere seguimiento, puesto que se trata de una patología transitoria.
   c. Solo deberá realizar los controles clínicos habituales por su pediatra de Atención Primaria.
   d. Lo más importante en estos pacientes es la Atención Temprana, debido a: alta tasa de retraso psicomotor, discapacidad intelectual o trastornos de aprendizaje asociados.
   e. Manejo multidisciplinar.

3. **La mayor parte de los pacientes con síndrome de Noonan cursan con talla baja cuando llegan a la época puberal, ¿se beneficiarían estos pacientes del tratamiento con hormona de crecimiento? Señale la respuesta correcta:**
   a. Se ha demostrado que, en estos pacientes, siempre existe un déficit de hormona de crecimiento.
   b. El fallo en el crecimiento postnatal suele ser evidente al nacimiento.
   c. El empleo de hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Noonan está actualmente aprobado, debiéndose utilizar de forma individualizada.
   d. La miocardiopatía hipertrófica es una contraindicación absoluta de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con este síndrome.
   e. Las respuestas c y d son correctas.

4. **Con los datos ecocardiográficos de nuestro paciente, ¿cuál sería el tratamiento más adecuado a nivel cardiológico?**
   a. No requiere tratamiento actualmente, dado que no tiene síntomas de insuficiencia cardiaca.
   b. Iniciar tratamiento con diuréticos.
   c. Iniciar tratamiento con β-bloqueantes de primera línea y, si no hay respuesta, se puede asociar disopiramida.
   d. Realización de miectomía septal quirúrgica como primera opción.
   e. Las respuestas b y c son correctas.

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: c. Rasopatía.

Comentario

Las *rasopatías* son un conjunto de enfermedades de origen genético que presentan mutaciones en genes que codifican proteínas de la vía de señalización intracelular de las RAS-MAPKinasas. Se caracterizan por una serie de manifestaciones clínicas con fenotipo facial distintivo, alteraciones cutáneas, cardiopatías congénitas como estenosis de la válvula pulmonar (25-70 %) o defectos en el tabique interauricular (5-50 %) y, otras menos frecuentes, como la miocardiopatía hipertrófica (10-25 %), así como, alteraciones esqueléticas y del crecimiento[1-4]. Entre ellas, se encuentran el síndrome de Noonan y otras enfermedades clínicamente solapadas como: el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente síndrome de LEOPARD), el síndrome cardiofaciocutáneo o el síndrome de Costello[3,5]. Cada uno de ellos presenta peculiaridades clínicas, así como genéticas y, en algunos casos, el diagnóstico se modifica con la evolución clínica del paciente, como es la aparición de manifestaciones cutáneas en un paciente diagnosticado de síndrome de Noonan con alteración genética en el gen común al síndrome de Noonan y la lentiginosis múltiple[5].

Las cardiomiopatías hipertróficas de origen metabólico asocian con frecuencia alteraciones neurológicas o metabólicas con repercusión clínica precoz. Son trastornos relacionados con la producción de energía a partir de los ácidos grasos, con el almacenamiento del glucógeno (Pompe) o con el almacenamiento lisosómico (Fabry)[6] (opción a incorrecta).

La miocarditis se define como una enfermedad inflamatoria del miocardio de causa infecciosa, inflamatoria o por toxinas. Nuestro paciente no presentó parámetros clínicos, ecográficos, analíticos (elevación de los marcadores inflamatorios, troponinas, CK o péptido natriurético), electrocardiográficos o una anamnesis compatible[7] (opción b incorrecta).

La miocardiopatía hipertrófica causada por alteración en las proteínas sarcoméricas cardiacas, como trastorno en la proteína de unión a la miosina C o la tropomiosina, se caracteriza por hipertrofia progresiva aislada en ausencia de otros datos de enfermedad sistémica. Se producen cambios histopatológicos típicos como fibrosis, que dan lugar a disfunción ventricular sistólica y diastólica, así como arritmias. Suele debutar en adultos jóvenes[7]. El estudio genético de nuestro paciente descartó esta alteración miocárdica (opción d incorrecta).

La hipertensión en la infancia es la presión arterial sistólica y/o diastólica superior al percentil 95 para la edad, el sexo y la altura, documentándose, al menos, en tres visitas separadas. En todas las visitas de nuestro paciente, la tensión arterial fue normal (opción e incorrecta). La etiopatogenia de la hipertensión esencial (primaria) en niños es de origen multifactorial. Las causas de la hipertensión secundaria en niños menores de 6 años suelen ser de causa renal u obstrucciones en el arco aórtico, fundamentalmente. La clínica inicial de estos pacientes suele ser de insuficiencia cardiaca y, posteriormente, ocurre el remodelado cardíaco[8].

Se obtuvieron los resultados del estudio metabólico solicitado que fueron normales. Por otro lado, el estudio genético identificó una variante patogénica en el gen *PTPN11* (NP_002825.3:p.Thr468Met).

Pregunta 2. Respuesta correcta: e. Manejo multidisciplinar.

Comentario

Aunque algunas de las manifestaciones del síndrome de Noonan puedan ser potencialmente reversibles, la entidad en sí no se caracteriza por su transitoriedad, por lo que se benefician de un seguimiento continuado (opción b incorrecta). Será imprescindible la participación del pediatra de Atención Primaria, que será el principal encargado de asegurar un adecuado manejo de estos pacientes, coordinando los diferentes especialistas involucrados en el mismo (opción c incorrecta)[1].

La Atención Temprana es importante en el desarrollo de estos pacientes. El retraso motor puede ser consecuencia de la hipotonía que presentan y no siempre se asocia a trastornos de aprendizaje o discapacidad intelectual, cuyas tasas se estiman en torno a un 15-35 % (opción d incorrecta). Existe un grado variable de afectación, habitualmente leve, asociando principalmente problemas en la articulación del lenguaje hasta en un 72 %[1]. También pueden asociar alteraciones endocrinológicas, esqueléticas, neurológicas, hematológicas, etc. El seguimiento no dependerá exclusivamente de una única especialidad (opción a incorrecta); deberá realizarse un seguimiento multidisciplinar con el fin de identificar precozmente y realizar un adecuado manejo de las manifestaciones clínicas y posibles complicaciones asociadas al síndrome de Noonan (opción e correcta).

Pregunta 3. Respuesta correcta: c. El empleo de hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Noonan está actualmente aprobado, debiéndose utilizar de forma individualizada.

Comentario

En 2007 fue aprobado el uso de la hormona de crecimiento (GH) en pacientes con síndrome de Noonan por la *Food and Drugs Administration* (FDA) y, recientemente, por la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Su uso debe iniciarse de forma precoz, a partir de los dos años de vida y de forma individualizada[3,9]. En España la indicación de GH se ha aprobado a partir de los dos años de edad.

La etiología del fallo de crecimiento en los pacientes con síndrome de Noonan no está claramente demostrada, pero la hipótesis más recientemente estudiada es que las mutaciones genéticas de la enfermedad limitan la acción de la hormona de crecimiento[3,9]. Se ha objetivado que la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en época prepuberal y durante 3 años no muestra diferencias significativas entre los pacientes con síndrome de Noonan y los pacientes con déficit de GH, requiriendo dosis más altas para conseguir resultados similares[9] (opción a incorrecta). Los pacientes al nacimiento presentan talla y peso normales, es en la adolescencia cuando se objetiva la ausencia de pico puberal[1] (opción b incorrecta). Existen tablas de crecimiento específicas para el síndrome de Noonan[9].

La miocardiopatía hipertrófica no es contraindicación absoluta del tratamiento con hormona de crecimiento, pero

Tabla I. Criterios diagnósticos de van der Burgt para síndrome de Noonan

Característica	*A = Criterio mayor*	*B = Criterio menor*
1 Facial	Dismorfología facial típica (varía con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
2 Cardiaca	Estenosis pulmonar valvular, miocardiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
3 Talla*	< Percentil p3	< Percentil p10
4 Pared torácica	*Pectus carinatum/excavatum*	Tórax ancho
5 Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Noonan
6 Otras	Todas las siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Una de los siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

**Talla de acuerdo con gráficas para la edad y sexo.*

Síndrome de Noonan: 1A (rasgos faciales típicos) más un criterio mayor (2A- 6A) o 2 criterios menores (2B- 6B); 1B (rasgos faciales sugestivos) más 2 criterios mayores (2A- 6A) o 3 criterios menores (2B-6B).

Tomada de: van der Burg I. Noonan syndrome. Orphanet Journal of Rare Disease. 2007; 2: 4. https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-4. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, González-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. An Pediatr (Barc). 2020; 93: 61.e1-e14.

sí requiere un seguimiento estrecho por Cardiología Infantil (opciones d y e incorrectas). Ante cualquier grado de obstrucción al diagnóstico, su inicio deberá ser valorado por un endocrinólogo y cardiólogo[1,3].

Pregunta 4. Respuesta correcta: c. Iniciar tratamiento con β-bloqueantes de primera línea y, si no hay respuesta, se puede asociar disopiramida.

Comentario

Actualmente, en la miocardiopatía hipertrófica se recomienda el tratamiento de la obstrucción de tracto de salida del ventrículo izquierdo en todos los pacientes sintomáticos y/o en los asintomáticos con gradiente de presión pico superior a 25 mmHg en reposo, buscando mantener dicho gradiente inferior a 50 mmHg (opción a incorrecta)[11].

El tratamiento farmacológico con β-bloqueantes es de primera elección, quedando relegado el tratamiento quirúrgico para casos seleccionados (opciones b y d incorrectas). Se ha observado que en pacientes con escasa respuesta a β-bloqueantes, la asociación con disopiramida mejora el resultado[11].

Evolución

Durante su ingreso, se inicia tratamiento con β-bloqueante, ajustando dosis según ganancia ponderal. Tras la confirmación genética de síndrome de Noonan, se coordina un manejo multidisciplinar de nuestro paciente y adiestramiento en los cuidados en domicilio. Se realiza estudio genético a los progenitores para asesoramiento, siendo normal en ambos.

Discusión

El síndrome de Noonan es una enfermedad de origen genético incluida en el conjunto de las *rasopatías*, con una incidencia de 1-2,5/1.000 recién nacidos vivos. Es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad variable, donde una proporción de casos desconocida aparece *de novo* y hasta un 50 % de los casos se debe a mutaciones en el gen *PTPN11*[1,3].

Clínicamente, se caracteriza por la tríada: fenotipo facial característico, talla baja y cardiopatía congénita[1,3]. Pueden asociar alteraciones cutáneas, esqueléticas y trastornos oncohematológicos[3]. La cardiopatía congénita más frecuente es la estenosis de la válvula pulmonar (50-60 %), siendo mucho más infrecuente la miocardiopatía hipertrófica o los defectos en el tabique interauricular[1-4].

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, ya que en alrededor del 20-30 % de los pacientes se desconoce la causa genética[3]. Existen unos criterios clínicos diagnósticos que fueron desarrollados por van der Burgt (1994) y revisados en 2007 (Tabla I)[2,3].

El seguimiento de estos pacientes, debe realizarse de forma multidisciplinar, con el objetivo de anticiparse a las posibles complicaciones asociadas a dicho síndrome. En pacientes con una variante patogénica identificada en el estudio genético, es imprescindible conocer las manifestaciones asociadas a dicha variante, para ofrecer las mejores opciones en el tratamiento[3].

Respecto al tratamiento cardíaco, el de primera línea es el farmacológico. Los β-bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio u otros antiarrítmicos reducen los síntomas y el grado de obstrucción. Cuando la sintomatología y el grado de obstrucción es severo a pesar del tratamiento médico, se recurre a la miectomía septal cardiaca o, incluso, al trasplante cardíaco precoz[10]. Las perspectivas terapéuticas van orientadas a reducir la actividad de la vía RAS-MAPK. Ejemplo de ello es el trametinib, un inhibidor de la proteína MEK, del que se han publicado resultados esperanzadores tras ser administrado en dos pacientes con síndrome de Noonan y haberse objetivado regresión de la hipertrofia miocárdica

y mejoría de la estenosis pulmonar[4]. Otro fármaco en estudio es la rapamicina, inmunosupresor inhibidor de la activación de m-TOR, que ha demostrado mejoría de la afectación cardiaca en modelos animales[3].

Palabras clave

Soplo; Miocardiopatía hipertrófica; Sistema de señalización de MAP Quinasas.

Murmur; Hypertrophic cardiomyopathy; MAP kinase signaling system.

Bibliografía

1. Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. Protoc diagn ter pediatr. 2010; 1: 56-63.
2. van der Burg I. Noonan syndrome. Orphanet Journal of Rare Disease. 2007; 2: 4. https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-4.
3. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, González-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. An Pediatr (Barc). 2020; 93: 61.e1-e14.
4. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2020; 184: 73-80.
5. De Santiago García-Caro E, Pozo Guzmán A, Moreno Medinilla E. Síndrome LEOPARD: variante del síndrome de Noonan con lentiginosis. Anales de Pediatría. 2018; 89: 66-7.
6. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J. 2013; 40: 385-94.
7. Putschoegl A, Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children. Pediatric Clinics. 2020; 67: 855-74. Disponible en: https://www.pediatric.theclinics.com.
8. Raj M, Krishnakumar R. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and pathogenesis. Indian J Pediatr. 2013; 80: S71-6.
9. Seok EM, Park HK, Rho JG, Kum CD, Lee HS, Hwang JS. Effectiveness of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2020; 25: 182-6.
10. Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P, et al. Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. Heart Fail Clin. 2018; 14: 225-35.
11. Rodríguez-González M, Pérez-Reviriego ÁA, Castellano-Martínez A, Cascales-Poyatos HM. Disopiramida como tratamiento coadyuvante en miocardiopatía hipertrófica obstructiva. An Pediatr (Barc). 2021; 94: 253-6. Disponible en: http://www.analesdepediatria.org.

Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.
Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (17). La intoxicación por vitamina D

V.M. García Nieto*, M. Zafra Anta**

*Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de *Canarias Pediátrica*
**Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

Prólogo

El artículo que nos ocupa no hace referencia de modo ajustado al concepto propio de esta serie de trabajos. La cuestión es que la intoxicación por vitamina D, desgraciadamente, aún no ha pasado a la historia. En el gráfico elaborado con el buscador *Ngram Viewer*, se observa la evolución del término *"vitamin D intoxication"*. En la imagen, se aprecia una reducción en la última década del pasado siglo, para luego ascender en los últimos años (Fig. 1). Es interesante dialogar sobre lo que ha podido haber sucedido al respecto.

La vitamina D

En un artículo previo de esta serie[1], se recordaba como el médico inglés Edward Mellanby (1884-1995) comunicó que se podía producir raquitismo en perros enjaulados no expuestos a la luz solar, alimentados a base de copos de avena. Por otra parte, se sabía que el raquitismo podía ser curado con aceite de hígado de bacalao. Su uso era una práctica común en las costas de las islas británicas (Islas Hébridas) (Fig. 2)[2,3] y de los países escandinavos, destinado a prevenir y curar esa enfermedad deformante de los huesos; más tarde, se supo que su actividad antirraquítica estaba en relación con el alto contenido en una nueva vitamina liposoluble a la que se denominó

Figura 2. "Una «casa negra» típica en Lewis (Hébridas), donde los dientes de las personas son excelentes y no existe raquitismo, a pesar de las malas condiciones higiénicas"[3].

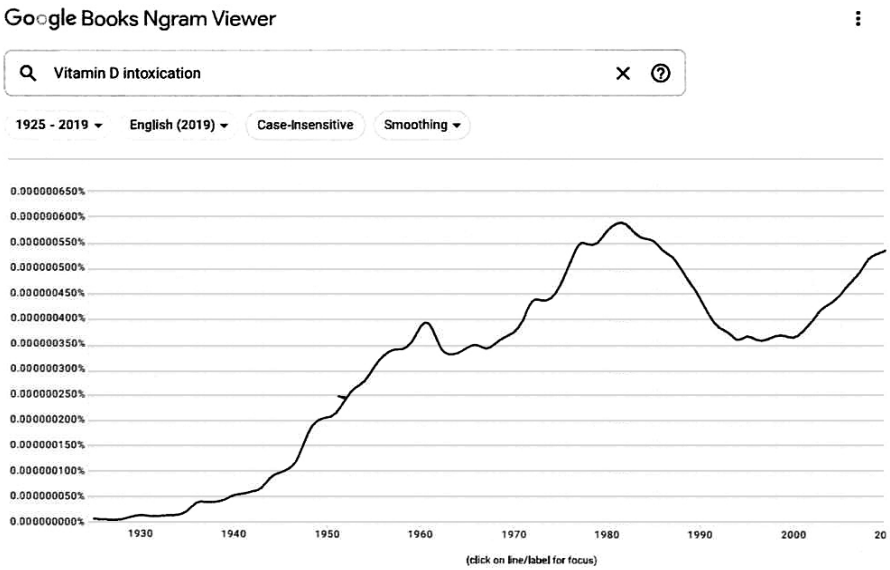


Figura 1. Gráfica elaborada con el buscador *Ngram Viewer* en la que se observa la evolución del término *"vitamin D intoxication"* desde 1925 a 2019.

Figura 3. Adolf Otto Windaus (1876-1959)[4].

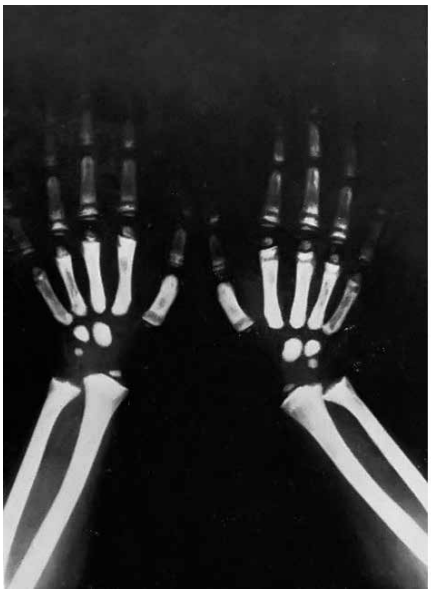


Figura 4. "Intensa esclerosis ósea tanto en los huesos de las extremidades como en la columna vertebral"[19].

vitamina D. Su identificación química se desarrolló a partir del descubrimiento de una sustancia vegetal ya conocida, el ergosterol, que era precursora de una sustancia con actividad de vitamina D. Adolf Otto Windaus (1876-1959) (Fig. 3) recibió el Premio Nobel de Química en 1928 por sus investigaciones acerca de la constitución de los esteroles y su conexión con las vitaminas[4]. En colaboración con el laboratorio Elberfeld, el grupo de trabajo dirigido por Windaus aisló en 1932 un producto formado a partir de la irradiación del ergosterol. La estructura química de la vitamina D_2 se dilucidó en el año 1936. El concepto *vitamina D* se aplicó a dos sustancias liposolubles, a saber, colecalciferol (vitamina D3) y ergocalciferol (vitamina D2). La principal pro-vitamina hallada en la piel es el *7-dehidrocolesterol*. La radiación solar lo convierte en *colecalciferol* (vitamina D3).

La profilaxis antirraquítica

Después de la segunda guerra mundial, se inició en Inglaterra un programa de profilaxis antirraquítica consistente en enriquecer con vitamina D los alimentos destinados al consumo infantil. Se calculó que, por término medio, cada lactante inglés recibía unas 4.000 U.I. diarias. A principios de la década de los 50, Reginald Lightwood (1898-1985) describió una forma de hipercalcemia, de etiología aparentemente imprecisa, a la que denominó "Hipercalcemia idiopática"[5]. Desde entonces se publicaron en ese país muchos casos de esa "nueva" entidad (7,2 casos nuevos/mes). La etiología después de un amplio debate parecía evidente. Algunos autores señalaron que la *Hipercalcemia idiopática* no era una entidad como tal, sino que se trataba de una intoxicación por vitamina D. La consecuencia de lo referido fue doble. Por un lado, se redujo el contenido en vitamina D de los productos dietéticos infantiles y, por otro, se alumbró un nuevo término, la hipersensibilidad a la vitamina D. En efecto, se describió que algunos niños habían tenido hipercalcemia al recibir únicamente 1.000 U.I. diarias[6]. Esta hipersensibilidad era difícil de explicar en su momento. De ello, se tratará más adelante.

Los primeros casos de intoxicación por colecalciferol. Los "choques" de vitamina D

Existen referencias de casos de intoxicación por vitamina D desde los años 30 del pasado siglo; es decir, poco después de cuando debió estar disponible[7], aunque la mayor frecuencia se describió en los últimos años de la siguiente década[8-15]. Igualmente, en esos años se refirieron los primeros casos fatales[16]. Los niños afectos desarrollaban cuadros clínicos consistentes en: anorexia, vómitos, hipotonía, estreñimiento, poliuria y polidipsia. Cuando se hacían determinaciones analíticas, se constataba una hipercalcemia notoria y niveles elevados de creatinina. Además, se comprobó la existencia de nefrocalcinosis radiológica[17], aunque no en todos los casos[18].

En la radiografía de los huesos de las extremidades y columna (Fig. 4) y en el cráneo (Fig. 5), se describieron imágenes de esclerosis[19], así como bandas densas metafisarias en los huesos largos (Fig. 6)[20].

Desde el punto de vista renal, existía defecto de la capacidad de concentración[21]; la poliuria era resistente al tanato

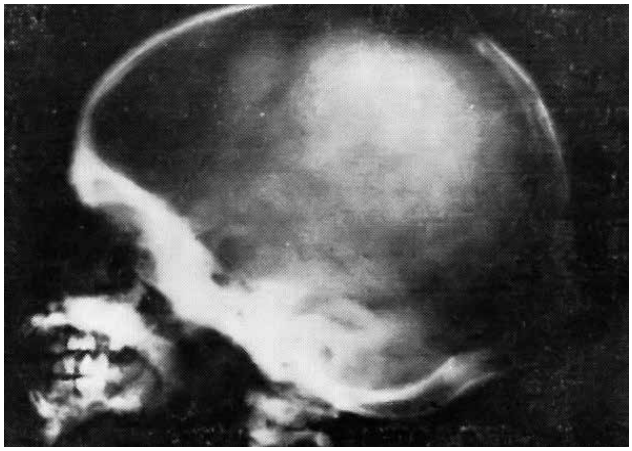


Figura 5. "En la radiografía del cráneo se aprecia la esclerosis ósea tanto en la bóveda como en la base del cráneo y en el sector facial"[19].

de pitresina[19]. En algunos casos, se evidenció glucosuria[21,22] y defecto de acidificación tubular renal distal[19] y, en otros, hipertensión arterial[19,22]. Más grave fue la presencia de enfermedad renal crónica con reducción mantenida del filtrado glomerular renal e, incluso, la entrada en un programa de hemodiálisis[22]. Curiosamente, el grupo de Nefrología Pediátrica del *Hôpital Enfants Malades* de París manifestó, a partir de unos trabajos que habían realizado en animales de experimentación, que estimaban que la hipercalcemia no era la causa de la nefrocalcinosis, sino que se trataba de un efecto directo de la vitamina D[23]. Este aserto no se comprobó posteriormente.

También, se comprobó la aparición de complicaciones neurológicas tardías, como parálisis facial periférica y disminución del coeficiente intelectual[22].

Durante varias décadas y en varios países (nuestro país, uno de ellos), se podía disponer de viales que contenían grandes dosis de vitamina D. Estaban ideados para una administración única. Así, fue frecuente la administración a niños, sobre todo lactantes, de una megadosis ("choque") de 600.000 U.I. de colecalciferol, especialmente, en lugares poco soleados o en circunstancias en las que parecía poco probable la administración preventiva de la vitamina a las dosis adecuadas de forma mantenida. Las consecuencias no se hicieron esperar[19,20,24], aunque hubo menos casos de intoxicación hipercalcémica de lo esperado[18].

La intoxicación por vitamina D en España

En España conocemos la publicación de algunos casos a finales de los años 60 del pasado siglo[18,25,26]. La discrepancia sobre la toxicidad de la vitamina D en ese momento era la regla. En el *Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría,* se publicó en 1969 un artículo que era el transcrito de unas conferencias impartidas en Santa Cruz de Tenerife y Las Palmas de Gran Canaria por el profesor Enrique Casado de Frías; en ese momento, era catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca[18]. El autor afirmaba que existía mucha disparidad en la aceptación de la capacidad de los choques vitamínicos para producir enfermedad y que, en disparidad con A. Valls[25], "son realmente pocos los casos de hipervitaminosis que hemos tenido la oportunidad de asistir". El autor de la conferencia, no obstante, mencionaba algunos casos mortales ocurridos como consecuencia de dicha práctica.

A finales de los años 70 y hasta mediados de los 80, se siguieron publicando en España casos y series de niños intoxicados por vitamina D[19-22,24].

La IX Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica se celebró en Sevilla en mayo de 1982. El tema preferente fue el metabolismo del calcio. Una Mesa Redonda versó sobre nefrocalcinosis. Pues bien, como expresión de la importancia del tema en ese momento en España, hasta cinco hospitales nacionales sumaron noventa casos pediátricos de intoxicación por colecalciferol. En ese congreso, miembros de la

Figura 6. "Bandas densas metafisarias en la metáfisis tibial inferior"[20].

Sección de Nefrología del *Hospital La Fe* de Valencia presentaron 71 pacientes que habían sido remitidos a dicho Centro en el periodo comprendido entre 1973 y 1981. Todos tenían el antecedente de la administración de dosis masivas de vitamina D. Pues bien, solo 32/71 (45 %) mostraron calcemias iguales o superiores a 11 mg/dl[27]. Por otra parte, el Servicio de Bioquímica Clínica del *Hospital Universitario Puerta de Hierro* de Madrid recopiló los resultados obtenidos a partir de 25.567 muestras estudiadas durante un periodo de seis años. Globalmente, se encontró hipervitaminosis D en 475 muestras (1,86 %), de las cuales solo 51 se asociaban con hipercalcemia[28]. Los resultados obtenidos en esos últimos estudios nos conducen al concepto de hipersensibilidad a la vitamina D.

La hipersensibilidad a la vitamina D

En la actualidad, parece vislumbrarse que la hipersensibilidad a la vitamina D debe estar en relación bien con la existencia de distintos polimorfismos del receptor de la vitamina D (VDR) que favorecen una ganancia de función, o bien, por un incremento en la densidad de VDR nucleares. Sobre los distintos polimorfismos del VDR existen muchos trabajos escritos en la literatura reciente. Por otra parte, un incremento en la densidad de VDR se ha relacionado con la fisiopatología de la *Hipercalciuria idiopática*. En 1993, se demostró que en las ratas con hipercalciuria espontánea *(genetic hypercalciuric stone-forming)* existía un incremento en el número de VDR de sus células intestinales[29], lo que favorecía un aumento de la capacidad funcional de los complejos calcitriol-VDR con la consecuencia de un incremento en el transporte intestinal de calcio. Yao et al. comprobaron en esos animales, que existía una respuesta incrementada de los VDR a mínimas dosis de calcitriol, lo que implicaba que no eran necesarios niveles muy elevados del mismo para amplificar su respuesta[30].

Las publicaciones recientes acerca de la intoxicación por vitamina D

Después de los artículos que aparecieron en España a mediados de los años 80[22], se han divulgado pocos casos en la edad pediátrica, aunque esto no quiere decir que no hayan existido[28]. En 2011 se dieron a conocer tres casos en lactantes, hijos de inmigrantes latinoamericanos, que recibían suplementos nutricionales desde su país de origen[31]. También, en España se comunicó un caso en un adulto tras la ingesta de suplementos de venta sin receta (OTC: *over-the-counter*)[32].

Fuera de nuestro país, en los últimos años se han descrito nuevos casos en niños tratados con multivitamínicos mandados por falta de apetito o retraso en el crecimiento[33] o administrados por persistencia de la fontanela mayor[34]. Asimismo, en las últimas décadas, se han publicado en revistas de habla

inglesa bastantes casos de hipercalcemia aguda secundaria a la administración de suplementos OTC[35,36]. En una cohorte de pacientes con fibrosis quística controlados en un único Centro, se identificó la intoxicación en varios casos. El hecho se atribuyó a un error en la preparación de píldoras magistrales de vitaminas liposolubles[37]. La esclerosis múltiple es uno de los trastornos crónicos más estudiados que se ha asociado con la deficiencia de vitamina D, de tal modo que la hipovitaminosis D se ha descrito como un contribuyente potencial al riesgo de desarrollar esclerosis múltiple. En pacientes con este trastorno tratados con colecalciferol se ha descrito algún caso de intoxicación[38].

Epílogo

El hombre es el único animal que tropieza dos veces en la misma piedra (Néstor Roulet, escritor y filósofo) (Fig. 1).

Bibliografía

1. García Nieto VM, Zafra Anta M. Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (5). Tetania, espasmofilia y raquitismo carencial. En: Historia de la Medicina y la Pediatría. Pediatría Integral. 2021; 25: 388.e1-388.e7. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-10/historia-de-la-medicina-y-la-pediatriaenfermedades-pediatricas-que-han-pasado-a-la-historia-5-tetania-espasmofilia-y-raquitismo-carencial/.
2. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. Lancet. 1919; 1: 407-12.
3. Mellanby E. Discussion on the importance of accessory food factors (vitamines) in the feeding of infants. Proc R Soc Med. 1920; 13: 57-77.
4. The Nobel Prize. Adolf Windaus. Facts. Disponible en: https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1928/windaus/facts/.
5. Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. Lancet. 1953; 265: 255-6.
6. Lowe KG, Henderson JL, Park WW, McGreal DA. The idiopathic hypercalcaemic syndromes of infancy. Lancet. 1954; 267: 101-10.
7. Ham AW, Lewis MD. Hypervitaminosis D rickets: action of vitamin D. Brit J Exp Pathol. 1934; 15: 228.
8. Bauer JM, Freyberg RH. Vitamin D intoxication with metastatic calcification. J Am Med Assoc. 1946; 130: 1208-15.
9. Schreiber G. L'intoxication par vitamine D2 chez l'enfant. Concours Med. 1946; 68: 1047.
10. Debré R. Action toxique de la vitamine D2 donnée à doses trop fortes. Arch. Franc. Pédiat. 1946; 111: 385.
11. Anning ST, Dawson J, Dolby DE, Ingram JT. The toxic effects of calciferol. Q J Med. 1948; 17: 203-28.
12. Peeters R. Vitamine D intoxicatie bij zuigelingen; naar aanleiding van vijf gevallen. Belg Tijdschr Geneesk. 1948; 4: 518-24.
13. Debré R, Brissaud HE. Danger des doses excessives de vitamine D2 chez l'enfant Bull Acad Natl Med. 1949; 133: 596-600.
14. Chaplin H Jr, Clark LD, Ropes MW. Vitamin D intoxication. Am J Med Sci. 1951; 221: 369-78.
15. Follis RH. Hypervitaminosis D. Amer J Clin Pathol. 1956; 26: 400.
16. Jelke H. Vitamin D intoxication in a case of parathyroprival tetany; report of a fatal case with autopsy findings. Acta Med Scand. 1949; 132: 339-52.
17. Lessard R, Labrie F, Beaudet M. Vitamin D intoxication, hypercalcemia and nephrocalcinosis. Laval Med. 1963; 34: 1070-80.
18. Casado de Frías E. Vitamina D e hipercalcemia. Boletín de la Sociedad Canaria de Pediatría. 1969; 3: 195-205.
19. Méndez Aparicio FM. Intoxicación por vitamina D manifestada por una anemia y osteosclerosis. Rev Esp Pediat. 1981; 37: 221-2.
20. Sánchez-Valverde F, Nadal I, Olivera JE, Oyarzábal M, Urzainki F, Sánchez Echenique M. Intoxicación por vitamina D. Presentación de tres casos. Bol S Vasco-Nav Ped. 1982, 17: 1-8.
21. Castelló F, Callís L, Nieto JL, Vilaplana E. Hipervitaminosis D. Revisión de 15 casos. An Esp Pediatr. 1979; 12: 207-18.
22. Navarro M, Acevedo C, Espinosa L, Peña A, Picazo ML, Larrauri M. Intoxicación por vitamina D_3 y secuelas irreversibles. An Esp Pediatr. 1985; 22: 99-106.
23. Royer P, Mathieu H, Habib R. Nefrocalcinosis y riñón en la hipercalcemia. En: Problemas actuales de nefrología infantil, ed. esp. Barcelona: Ed. Toray; 1965. p. 246-64.
24. Castro M, Pavón P, Monasterio L, Varela J, Bravo M. Hipercalcemia en la infancia. A propósito de dos casos de intoxicación por vitamina D_3. Rev Esp Pediat. 1976; 32: 335-44.
25. Valls A. Uso y abuso de la vitamina D. Boletín de la Sociedad Valenciana de Pediatría. 1967; 36: 319.
26. Pereda JM, Arnal P, Cavanilles JM, González Miranda F, Facal JL. Intoxicación por vitamina D con nefrocalcinosis radiológicamente visible. Rev Clin Esp. 1968; 110: 61-4.
27. Lurbe A, Zamora I, Mendizábal S, Bosca J, Simón J. Factores condicionantes en la intoxicación por vitamina D y pronóstico de su nefropatía. Libro de resúmenes, ponencias y comunicaciones de la IX Reunión Nacional de Nefrología Pediátrica. Sevilla: Sección de Nefrología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría; 1982. p. 58.
28. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. Clin Nutr. 2016; 35: 1354-8.
29. Li XQ, Tembe V, Horwitz GM, Bushinsky DA, Favus MJ. Increased intestinal vitamin D receptor in genetic hypercalciuric rats. A cause of intestinal calcium hyperabsorption. J Clin Invest. 1993; 91: 661-7.
30. Yao J, Kathpalia P, Bushinsky DA, Favus MJ. Hyperresponsiveness of vitamin D receptor gene expression to 1,25-dihydroxyvitamin D3. A new characteristic of genetic hypercalciuric stone-forming rats. J Clin Invest. 1998; 101: 2223-32.
31. Alonso Canal L, Ruiz Herrero J, Villalobos Reales J, Gaitero Tristán J, Pérez Rodríguez T, Cañedo Villaroya E. Intoxicación por vitamina D en hijos de inmigrantes latinoamericanos. Serie de tres casos. An Pediatr (Barc). 2011; 74: 409-12.
32. Granado-Lorencio F, Rubio E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Rodríguez-Pena R, García López FJ. Hypercalcemia, hypervitaminosis A and 3-epi-25-OH-D3 levels after consumption of an "over the counter" vitamin D remedy. a case report. Food Chem Toxicol. 2012; 50: 2106-8.
33. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Dizdarer C, Böber E. Acute vitamin D intoxication possibly due to faulty production of a multivitamin preparation. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5: 136-9.
34. Talarico V, Barreca M, Galiano R, Galati MC, Raiola G. Vitamin D and risk for vitamin A Intoxication in an 18-month-old boy. Case Rep Pediatr. 2016; 2016: 1395718.
35. Klontz KC, Acheson DW. Dietary supplement-induced vitamin D intoxication. N Engl J Med. 2007; 357: 308-9.
36. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. N Engl J Med. 2001; 345: 66-7.
37. Planté-Bordeneuve T, Berardis S, Bastin P, Gruson D, Henri L, Gohy S. Vitamin D intoxication in patients with cystic fibrosis: report of a single-center cohort. Sci Rep. 2021; 11: 7719.
38. De Vincentis S, Russo A, Milazzo M, Lonardo A, De Santis MC, Rochira V, et al. How Much Vitamin D is Too Much? A Case Report and Review of the Literature. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021; 21: 1653-9.

Representación del niño en la pintura española

Ángeles Santos, del retrato al surrealismo

J. Fleta Zaragozano

Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza

Ángeles Santos fue una pintora y artista gráfica española, contemporánea de la Generación del 27. Iniciada entre el surrealismo y el expresionismo, evolucionó hacia el postimpresionismo con temas de retratos, paisaje e interiores. Su obra se caracteriza por una fuerte carga emocional en torno al rol de la mujer en el contexto que le tocó vivir, y las sombras de misterio que aún nos claman, impetuosas, tras su muerte.

Vida, obra y estilo

Ángeles Santos Torroella nació en Portbou (Gerona) en 1911 y murió en Madrid en 2013, a los 102 años de edad. Hija de Julián Santos, funcionario de aduanas y de Aurelia Torroella, fue la mayor de ocho hermanos. El cambio de residencia familiar fue constante, llevándoles a vivir en diversos lugares de nuestro país.

Se inició en el dibujo y la pintura a los catorce años, durante su etapa colegial en el internado de las Esclavas Concepcionistas de Sevilla. Dos años más tarde se trasladó con sus padres a Valladolid, ciudad donde recibió clases del pintor italiano Perotti y pintó, a los 18 años, *Un mundo*, óleo de gran formato que representa un extraño planeta surrealista, hoy en el Museo Reina Sofía de Madrid.

En 1928 y 1929 participó, con éxito, en dos exposiciones en Valladolid, con varias obras: *Un mundo*, *Autorretrato, Tres cabezas de mujer* y *Niñas*. Además de la influencia del propio entorno vallisoletano de vanguardia, las primeras obras de Ángeles Santos, parecen acusar un cierto influjo de las imágenes publicadas en el libro de Franz Roh, titulado *Realismo Mágico. Post Expresionismo. Problemas de la Pintura Europea más reciente*, editado en 1925. En estas obras, los personajes son tratados de manera antinatural al encontrarse sus figuras deformes, ensimismadas en un ambiente sombrío. El éxito implicó la entrada definitiva de Santos en el estilo surrealista. Los modelos de las figuras, de estética estilizada y deforme, se aproximan a la obra de El Greco.

En 1929 expone en el IX Salón de Otoño de Madrid, celebrado en el Círculo de Bellas Artes. Tras este evento, incrementó su popularidad gracias a la publicación de artículos que calificaron su pintura de expresionista y surrealista, por parte de intelectuales y críticos, como Jorge Guillén, Ramón Gómez de la Serna, Juan Ramón Jiménez y Federico García Lorca, entre otros. Tras consolidar su éxito en Madrid, la tendencia artística de Santos empezó a cambiar. El nuevo periodo se caracterizó por vincular su pintura al movimiento místico y realista del arte expresionista, teniendo como modelos figurativos las *Pinturas Negras* de Francisco de Goya y los personajes de la obra de José Gutiérrez Solana.

En 1931 realizó una exposición individual en París y, posteriormente, participó en las exposiciones organizadas por la Sociedad de Artistas Ibéricos en San Sebastián y Copenhague. Posteriormente, fue invitada a exponer en la muestra colectiva del *Carnegie Institute de Pittsburgh* (EE.UU.).

En 1933 se trasladó a Barcelona. Santos conoce al pintor e ilustrador Emilio Grau, artista que se convirtió en su marido en 1936. El matrimonio implicó un cambio en el estilo, como demuestran las obras de dicho periodo, Santos dejó de pintar, porque su estética frente al Noucentismo catalán, entró en crisis tras ser calificada de dura, tenebrosa y poco amable, debido a su tilde expresionista y oscuro cromatismo. Cuando Santos volvió a dedicarse a la pintura, esta se dulcificó y abordó temas como el retrato, los interiores urbanos y los paisajes marítimos de la ciudad condal; motivos que los críticos contemporáneos le reprocharon por su impronta postimpresionista. En 1936 figuró en el pabellón español de la Bienal de Venecia y la de los Ibéricos en París.

Cuando estalla la Guerra Civil, la artista se separa de su marido, quien se exilia en París y ella se traslada a Huesca. En la ciudad aragonesa se asienta con sus padres y, tras dar a luz a su hijo Julián, es contratada en un colegio dirigido por religiosas para dar clases de dibujo. En 1941 expone de manera individual en Zaragoza y, en 1942, presenta su obra como artista invitada en la Exposición Nacional de Bellas Artes realizada en la Ciudad Condal. En 1955 expone en la III Bienal Hispanoamericana celebrada en Barcelona.

A partir de 1969, la artista se inicia en el género de paisajes, pintando las ciudades de París, Barcelona, Cadaqués y Sitges, influida por la reconciliación con su marido. En 2003, Valladolid le rindió un homenaje con una exposición en el Museo de Arte Contemporáneo Español Patio Herreriano, donde se exhibió una selección de sus mejores obras. En 2005 recibió, de la Generalidad de Cataluña, el premio Cruz de San Jorge.

Figura 1. *Mi hermano Rafael.*

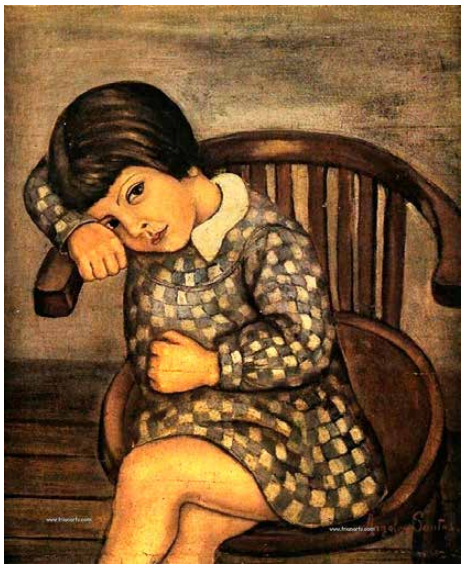


Figura 2. *Anita con delantal de cuadros, azules y blancos.*

Los niños representados

Los niños juegan un destacado papel como protagonistas en muchos de sus lienzos. Exponemos a continuación algunos de ellos.

En *Mi hermano Rafael* se representa a su hermano y fue una de las primeras obras de la artista. El niño posa para su hermana con cierta seriedad, mirando ligeramente hacia su derecha. Es un retrato de medio cuerpo, de estructura triangular. Las características anatómicas son normales, aunque la oreja izquierda, la única que se visualiza, aparece algo despegada. Tiene los brazos extendidos, por lo que no se le ven las manos. Lleva una camisa blanca abotonada, con bolsillo y con un cuello abierto y extendido. Sobre la camisa porta una chaqueta de amplia solapa de color verde. También se aprecia un cinturón con hebilla. La imagen está circunscrita a un fondo ovalado de color negro. Llama la atención el atrevido contraste entre el color blanco de la camisa con el resto de colores de la obra.

El cuadro fue pintado cuando el niño tenía 14 años y la pintora 17. Rafael estudió Derecho en las universidades de Valladolid y Salamanca y fue un gran intelectual: historiador, crítico de arte, traductor, poeta y dibujante. Autor de varios libros sobre Joan Miró, Pablo Picasso y Salvador Dalí, entre otros; contribuyó a renovar el panorama artístico catalán después de la guerra. La obra es un óleo sobre lienzo y data de 1928 (Fig. 1).

La figura representada en *Anita con delantal de cuadros, azules y blancos* es una niña de unos cinco años de edad, posiblemente hija o familiar próximo a la pintora. La pequeña, ligeramente inclinada, está sentada en una silla y posando para la artista, a la cual mira con aire de tristeza y resignación. Su cabeza está apoyada sobre el respaldo de la silla y sobre su brazo derecho. El brazo izquierdo está flexionado sobre su cintura, las piernas están cruzadas y no se le ven los tobillos ni los pies. De pelo moreno, corto y con flequillo.

Lleva un vestido corto a cuadros azules y negros, con cuello en color blanco. La anatomía de la niña es correcta, con grandes ojos, cejas muy recortadas, surco nasolabial muy marcado y microstomía. Las manos están perfectamente dibujadas. Los colores son fríos preferentemente, a base de marrones, grises, sonrosados, azules y blancos. El fondo está poco definido. Toque acabado. No hay un dominio de la perspectiva, lo cual se aprecia al observar el suelo de la estancia. Luz frontal. Se trata de un óleo sobre lienzo de 57 por 50 cm. Data de 1928 (Fig. 2).

De factura muy diferente es la obra *Tres niños, Antonio, Anita y Conchita*. Aparecen tres figuras infantiles rayando el surrealismo, por sus características compositivas. Los tres niños están sentados y presentan signos parecidos en sus caras, pelo, vestidos y calzado. Incluso los detalles en los ojos, nariz, boca, mejillas, mentón, manos y pies son los mismos. Los ojos están entreabiertos, con la mirada fija, la boca cerrada y las manos apoyadas sobre sus piernas. Las figuras parecen muñecos que destacan en un ambiente sórdido y oscuro, envueltas en ropajes de amplios pliegues.

La pincelada está difusa, los colores son cálidos, sobre todo naranjas y amarillos, y también azules y negros. El fondo aparece en tonos grises, negros y marrones, en lo que puede

Figura 3. *Tres niños, Antonio, Anita y Conchita.*

Figura 4. *Anita y las muñecas.*

ser un interior, sin más adornos. La figura del centro, Anita, es, posiblemente, la figura que aparece en el cuadro anterior. La luz se recibe desde la izquierda. Se trata de un óleo sobre lienzo. Mide 92 por 69 cm. Data de 1929 (Fig. 3).

Anita y las muñecas es otra de las obras en las que aparece una niña, Anita, múltiples veces representada. En este caso comparte el espacio con dos muñecos. La niña aparece mirando al frente y con características anatómicas faciales normales; lleva grandes ojos y pueden verse sus dientes, ya que lleva la boca entreabierta. Pelo corto y flequillo. Lleva una camisa amplia a cuadros amarillos y blancos. Tras la niña hay una muñeca erguida, delgada con vestido azul, pompones, puntillas blancas al cuello y gorro. En un plano posterior y a la izquierda hay otra muñeca en decúbito lateral, rota parcialmente o desarreglada, que aporta una mirada de tristeza. Junto a las figuras y en el ángulo inferior izquierdo, hay una ramita con varias hojas. Fondos marrones y luces que provienen de la izquierda.

La aparición de lo misterioso en la obra de Santos es muy temprana. El óleo también aparece iluminado de una forma extraña, la expresión de la niña es algo inquietante, las sombras de unas muñecas que eran bomboneras, de moda en la época, nada tranquilizadora. La anécdota del cuadro tiene que ver con un crimen cuya víctima fue un fabricante de estas muñecas, llamado Pablo Casado y cuyo asesinato trascendió a la prensa, publicándose fotos de estas muñecas en *El Norte de Castilla* y que seguramente vería, produciéndose en ella una conexión entre un objeto aparentemente inocuo con una muerte dramática, estimulando su imaginación para hacer esta extraña pintura. La obra data de 1929 (Fig. 4).

Este mismo año pinta *Retrato de Conchita*. No es la primera obra en la que aparece esta niña; en este caso, la figura representada puede tener unos diez años. Parece que está sentada sobre la cama, mirando al frente y en actitud expectante. La sábana le cubre casi todo el cuerpo. Lleva pelo moreno, con melena y flequillo. Las características de la cara son normales,

Figura 5. *Retrato de Conchita.*

así como las de las manos, que ocultan parcialmente la boca. Su ropa puede corresponder a un camisón o pijama de color blanco. Solo aparecen cuatro colores, aunque en varias tonalidades: blanco, negro, gris y rosa. Fondo gris y no aparecen adornos de ningún tipo. Estructura triangular característica y luz que se recibe desde el frente. Se trata de un óleo sobre lienzo de 64 por 47 cm. fechado en 1929 (Fig. 5).

En *Niños en el jardín* aparecen tres niños de corta edad: en el centro su hermana Conchita, a la izquierda su prima Anita Payos y a la derecha su primo Ricardo Payos. El cuadro fue pintado en el jardín de la casa de los abuelos de Ángeles Santos en Portbou. Los niños están sentados en una escalera de ladrillo, al aire libre. La escalera está vista en perspectiva cónica, algo distorsionada. En primer término, a la derecha, sentado en el primer escalón, está el niño con las manos juntas y los brazos caídos. Aparenta unos siete años. Lleva pantalón corto negro con tirantes y una camiseta blanca debajo. Mira al espectador.

En el centro, sentada en el segundo escalón, una de las niñas, de unos cinco años, sostiene una labor. Lleva un vestido de batista blanco con un lazo en un hombro. Sobre el pelo, una cinta. Forman un bonito conjunto las tres únicas notas de rojo del cuadro: la cinta, el lazo y la labor. El bordado del vestido está muy detallado. Calza alpargatas blancas de cintas liadas al tobillo. Con la cabeza inclinada mira con marcada

Figura 6. *Niños en el jardín.*

Figura 7. *Niños pobres.*

Figura 8. *Cena familiar.*

complacencia al niño. A su derecha, está sentada la otra niña que lleva un vestido gris con corbata de cinta negra y sostiene en su regazo un muñeco; llama la atención el detallismo y minuciosidad de sus sandalias. La niña, con los párpados entornados, mira cariñosamente hacia el muñeco que tiene rodeado con sus brazos.

El vestido blanco de la niña está muy bien solucionado con sueltos toques de color blanco que indican los bordados y la puntilla. En los rostros, el contraste entre el blanco de la esclerótica y el negro de la pupila, proporciona gran viveza y expresividad a las miradas del niño y de la niña que le contempla. Luz frontal. Es un óleo sobre lienzo de 94 por 127 cm, fechado en 1929 (Fig. 6).

En *Niños pobres*, o *Dos hermanos*, como aparece catalogada esta obra en algunos casos, aparecen dos figuras de dos niños de unos cinco y siete años de edad aproximadamente. Están de pie, en un pasillo, que puede corresponder a un colegio, aunque vemos una angulación extraña, cinematográfica, que los puede situar también en la galería que tenían las casas de la época, hacia el patio interior de la manzana, donde se tendía la ropa, donde se jugaba, con dimensiones muy grandes.

El mayor, que puede ser una niña, se apoya con su mano derecha en la pared, mientras parece hablarle al hermano pequeño. El pequeño mantiene la mirada perdida hacia el frente. Da la sensación de que le está riñendo, ya que mantiene una mirada triste. La anatomía de la cara, manos y pies correcta en ambas figuras. El pequeño va descalzo y ambos van ataviados con ropas austeras y oscuras, como corresponde a personas menesterosas; ambos llevan el pelo corto. La acción se circunscribe entre la estética surrealista y el realismo social. Los colores son mezcla de cálidos y fríos. Perspectiva bien lograda, con luz que se recibe desde la derecha.

Esta obra, *Niños pobres,* nos sirve para ilustrar que los niños no siempre ejercen la candidez consigo mismos, sino que pueden llegar a ser crueles, a veces de forma explícita y otras de forma sutil. Se puede observar la actitud altiva, acorraladora y desafiante de la niña, y el rostro asustado, triste y desvalido del más pequeño. Se trata de un óleo sobre lienzo de 70 por 90 cm. Data de 1930 y pertenece al Museo Reina Sofía de Madrid (Fig. 7).

La composición *Cena familiar* o también denominada *Familia cenando* o *Familia*, se puede incluir en el denominado "expresionismo místico", donde hay un interés por personajes deformes, caricaturescos, muy vinculados con la tradición expresionista centroeuropea, como *La familia comiendo patatas* de Van Gogh, donde se representa a unos individuos de baja extracción social, con unos rostros embotados, representando una condición social primitiva o bárbara. La pintora muestra ansias de conocer y experimentar las nuevas corrientes de vanguardia y las vivencias cotidianas del ambiente cerrado de una ciudad de provincias. Tal situación se hace extensiva incluso a las relaciones familiares de Santos.

La influencia de las pinturas negras de Goya es patente en esta obra. Los miembros de una familia burguesa, en este caso la suya, con servicio y cocinera, se convierten en unos brutos hambrientos que comen compulsivamente, amontonados alrededor de una mesa humilde y escasa. La madre de Ángeles, una señora fina y elegante que tocaba el piano, se transforma en un monstruo con gesto de cretina que come patatas enteras con las manos, igual que una de las tres niñas que aparecen en la composición, que la imita como un pequeño chimpancé. El lienzo es de gran formato, de estructura circular, impecablemente resuelto y nítido, a pesar de su fuerte intención expresiva, casi exagerada. En efecto, el influjo de las pinturas de la Quinta del Sordo se traduce aquí en exacerbada crítica, que Santos compatibiliza con un marcado sentido de la caricatura. Se trata de un óleo sobre lienzo de 96 por 127 cm. Data de 1930 y pertenece al Museo Reina Sofía de Madrid (Fig. 8).

Bibliografía

- Ángeles Santos Torroella. Wikipedia. Consultado en febrero de 2022. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81ngeles_Santos_Torroella.
- Barreda Pérez MD. Ángeles Santos Torroella. Consultado en febrero de 2022. Disponible en: http://www.apintoresyescultores.es/angeles-santos-torroella/.
- Bonet JM. Santos, Ángeles o Angelita. Diccionario de las vanguardias en España (1907-1936). Alianza Editorial. Madrid. 1995.
- Casamartina J. *Ángeles Santos*. Fundación Mapfre. Madrid. 2010.

Necrológica

In Memoriam

Al Dr. Prof. Manuel Cruz Hernández

El pasado día 4 de abril nos dejó el Profesor Manuel Cruz, "Don Manuel" para los pediatras discípulos suyos de la segunda mitad del siglo pasado. Todo un referente para la Pediatría española e iberoamericana. Con su *curriculum vitae*, extraído de la biografía que figura en la Real Academia de Medicina de Cataluña (de la que era miembro Numerario) y que transcribo a continuación, los pediatras más jóvenes podrán hacerse una idea de la magnitud del personaje.

Nació en Málaga (1926). Ingresó en la Facultad de Medicina de Granada con premio extraordinario. Licenciatura en 1951 con premio extraordinario. Estudios de postgraduado en Granada (prof. A. Galdó), Madrid (Doctor en Medicina) y Montpellier (Jean Chaptal). *Principales actividades docentes y profesionales:* Profesor Adjunto (titular) de Pediatría en la Facultad de Medicina de Granada (1954-1957). Catedrático de Pediatría de la Universidad de Sevilla, Facultad de Medicina de Cádiz (1957-1964). Catedrático de Pediatría de la Universidad de Barcelona, por nueva oposición (1965). En la actualidad, profesor Emérito de la Universidad de Barcelona. Profesor invitado en numerosas universidades internacionales. Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Clínic y de la Escuela Profesional de Pediatría. Representante de España en la CESP. Confederación europea de especialistas pediátricos (varios años). *Publicaciones y congresos:* autor o colaborador en 40 libros, destacando: Tratado de Pediatría (10 ediciones, última en 2011), Infectología pediátrica (2 ediciones, última en 2012), Compendio de Pediatría (1998), Manual de Pediatría (2003 y 2008), Mensajes del Bebé (2005), Atlas de Síndromes Pediátricos (1997), Tratamiento de las enfermedades en niños y adolescentes (1998). Más de 400 artículos científicos en revistas internacionales y españolas. *Investigación:* Director de 70 tesis doctorales, con líneas de investigación sobre alergología pediátrica, hematología, neurología, infecciones y crecimiento. Especial interés actual por bioética, educación médica, adolescencia, pediatría social, dismorfología y genética. *Otros datos:* Presidente de la Asociación Española de Pediatría (1976-1980). Presidente del Congreso español de Pediatría en Barcelona (1976). Presidente del comité patrocinador del Congreso Internacional de Pediatría en Barcelona (1980). Presidente y fundador de la Sociedad Española de Educación Pediátrica. Presidente de Honor de la Sociedad Europea de Educación Pediátrica. Académico de Honor de las Reales Academias de Medicina de Granada, Cádiz y Tenerife. Académico numerario de la Real Academia de Medicina de Cataluña. Socio de Mérito de la Acadèmia de Ciències Mediques i de la Salut de Cataluña y Baleares, Medalla de Honor de Unicef. Doctor Honoris Causa de la Universidad de Buenos Aires. Miembro de Honor de diversas sociedades de Pediatría. Académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla (2016).

Conocí al Profesor Cruz con motivo de presidir mi tribunal de Tesis Doctoral en 1972 e incorporarme a continuación a su equipo como profesor en Barcelona. De mis recuerdos podría destacar la figura de un hombre muy estudioso, intelectualmente brillante y que, con su aire aparentemente distante escondía, por su timidez, un corazón grande, generosidad y lealtad con quienes trabajábamos con él. Trabajador incansable, puso gran empeño en poner al día permanentemente la pediatría con sus "Cursos de Actualización", la revista Archivos de Pediatría y, especialmente, con su Tratado de Pediatría que empezó como unos "Apuntes de Pediatría" y acabó siendo la obra de referencia en lengua española.

Tras su jubilación forzosa a los 65 años siguió trabajando hasta el último día. Un mes antes de su muerte fui a verlo a su casa y pude conversar con él un buen rato. En su cuerpo ya envejecido por la edad (con su buen sentido del humor hablaba del "extraño caso del señor cada vez más bajito") pude comprobar una inteligencia viva y un gran afecto. Prueba de su laboriosidad es que falleció repasando su discurso inaugural del curso próximo en la Real Academia de Medicina de Cataluña. Murió con las botas puestas. Descanse en paz.

Josep Argemí Renom
Catedrático de Pediatría

sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Décima edición del curso MIR para residentes de Pediatría

El viernes 24 de marzo se celebró la X edición del curso MIR Fundación F. Prandi de la SEPEAP en la nueva sede de L'Oréal Roche-Posay Madrid.

Los residentes participaron en la jornada de la mañana en: talleres simultáneos de simulación avanzada, interpretación de hemograma, diagnóstico radiológico, problemas digestivos y sobre las patologías psiquiátricas más frecuentes en Urgencias Pediátricas, temas de gran interés para todos los asistentes. Por la tarde, disfrutaron con la sesión de dermatología pediátrica sobre prurito, impartida por la Dra. Ángela Hernández.

Al finalizar, la jornada se clausuró con el sorteo de 25 becas para la asistencia al Congreso Nacional de la SEPEAP que tendrá lugar en Gijón en octubre, y el presidente de la Fundación Prandi, Fernando García-Sala, sorteó en esta ocasión un dermatoscopio entre los asistentes e informó de las becas de investigación y para publicaciones que ofrece la Fundación. Un año más éxito rotundo de la jornada, que cada año mantiene su nivel científico y la gran acogida de los residentes participantes.

Mª del Carmen Sánchez Jiménez

SEPEAP - Grupo de Formación y Docencia MIR

Pediatra EAP Periurbana Sur Salamanca

Actualización bibliográfica

Melatonina: ¿nueva alternativa para el dolor abdominal funcional?

Dipasquale V, Palermo L, Barbalace A, Tumminello G, Romano C. Randomised controlled trial of melatonin for paediatric functional abdominal pain disorders. J Paediatr Child Health. 2023; 59: 458-63. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.16323

El dolor abdominal funcional engloba un grupo de trastornos gastrointestinales funcionales como la dispepsia o el síndrome del intestino irritable y representan un problema frecuente en la infancia. La prevalencia global se estima en torno a un 13 % y se asocian con una disminución en la calidad de vida y mayor prevalencia de ansiedad y absentismo escolar.

La melatonina ha demostrado presentar efectos directos e indirectos sobre el tracto gastrointestinal, por lo que se plantea que pueda utilizarse en el tratamiento del dolor abdominal funcional. El objetivo del presente estudio fue valorar la eficacia de melatonina combinada con *Lactobacillus Rhamnosus* GG en el alivio de los síntomas de los niños con trastornos abdominales funcionales. Se incluyeron 42 pacientes de edades comprendidas entre 4-18 años que cumplían los criterios de Roma IV para dolor abdominal funcional. Durante un periodo de 4 semanas, un grupo recibió melatonina 3 o 5 mg en combinación con *Lactobacillus Rhamnosus* GG, mientras que el grupo control recibió el mismo probiótico junto a placebo. La duración del estudio fue de 12 semanas. El dolor abdominal se evaluó utilizando el "índice de dolor abdominal" que valora la frecuencia, duración e intensidad del dolor abdominal en las dos semanas previas. La mediana de este índice se redujo en más del 50 % entre la primera valoración y la valoración a las 12 semanas en el grupo de niños tratados con melatonina. Sin embargo, la diferencia en las distribuciones de las escalas entre los dos grupos solo fue significativa en el periodo entre el inicio y una valoración intermedia a las 4 semanas.

Este es el primer estudio en analizar la combinación de la melatonina con el probiótico *Lactobacillus Rhamnosus* GG para el tratamiento del dolor abdominal funcional. Dicha combinación parece ser efectiva en la reducción del dolor.

Grupo de trabajo de Actualizaciones Bibliográficas de SEPEAP

Visita nuestra web

Director: Dr. J. López Ávila

www.sepeap.org

A través de nuestra Web puedes encontrar:

- Información de la Agencia Oficial del Medicamento.
- Criterios del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la valoración de méritos para la fase de selección de Facultativos Especialistas de Área.
- Puedes bajar los CD-ROM de los Congresos Nacionales de la SEPEAP.
- Puedes acceder a los resúmenes de los últimos números de Pediatría Integral.
- También puedes acceder a los números anteriores completos de Pediatría Integral.
- Información sobre Congresos.
- Informe sobre Premios y Becas.
- Puedes solicitar tu nombre de usuario para acceder a toda la información que te ofrecemos.
- Ofertas de trabajo.
- Carpeta profesional.
- A través de nuestra Web tienes un amplio campo de conexiones.

Nuestra web: www.sepeap.org ¡Te espera!

Pediatría Integral número anterior

Volumen XXVII - 2023 - Número 2

"Alergia (I)"

1. Alérgenos ambientales y prevención de las enfermedades alérgicas
   K. Panarito Pernalete, E. Mejía Cruz
2. Alergia e intolerancia a la proteína de leche de vaca
   E. Dorado Ceballos, M. Susanna Calero
3. Alergias alimentarias mediadas y no mediadas por IgE
   M. Ridao Redondo
4. Rinoconjuntivitis alérgica
   E.M. Macías Iglesias, S. de Arriba Méndez
5. Enfermedad eosinofílica del tracto esófago-gastro-intestinal
   G. Domínguez-Ortega, N. Puente Ubierna

Temas del próximo número

Volumen XXVII - 2023 - Número 4

"Pediatría Social"

1. Salud digital y ciberacoso
   M.A. Salmerón Ruiz
2. Redes sociales y pantallas: impacto en la edad pediátrica
   P. Serrano Marchuet, L. López Granados
3. Maltrato infantil y abuso sexual
   P. Sánchez Mascaraque, P. Hervías Higueras
4. Violencia en la infancia y la adolescencia
   E. Villalobos Pinto, M. Lloret Carnicero
5. Niño con múltiples patologías / patología compleja
   M. García Fernández de Villalta, A. Rodríguez Alonso

Cuestionario de Acreditación

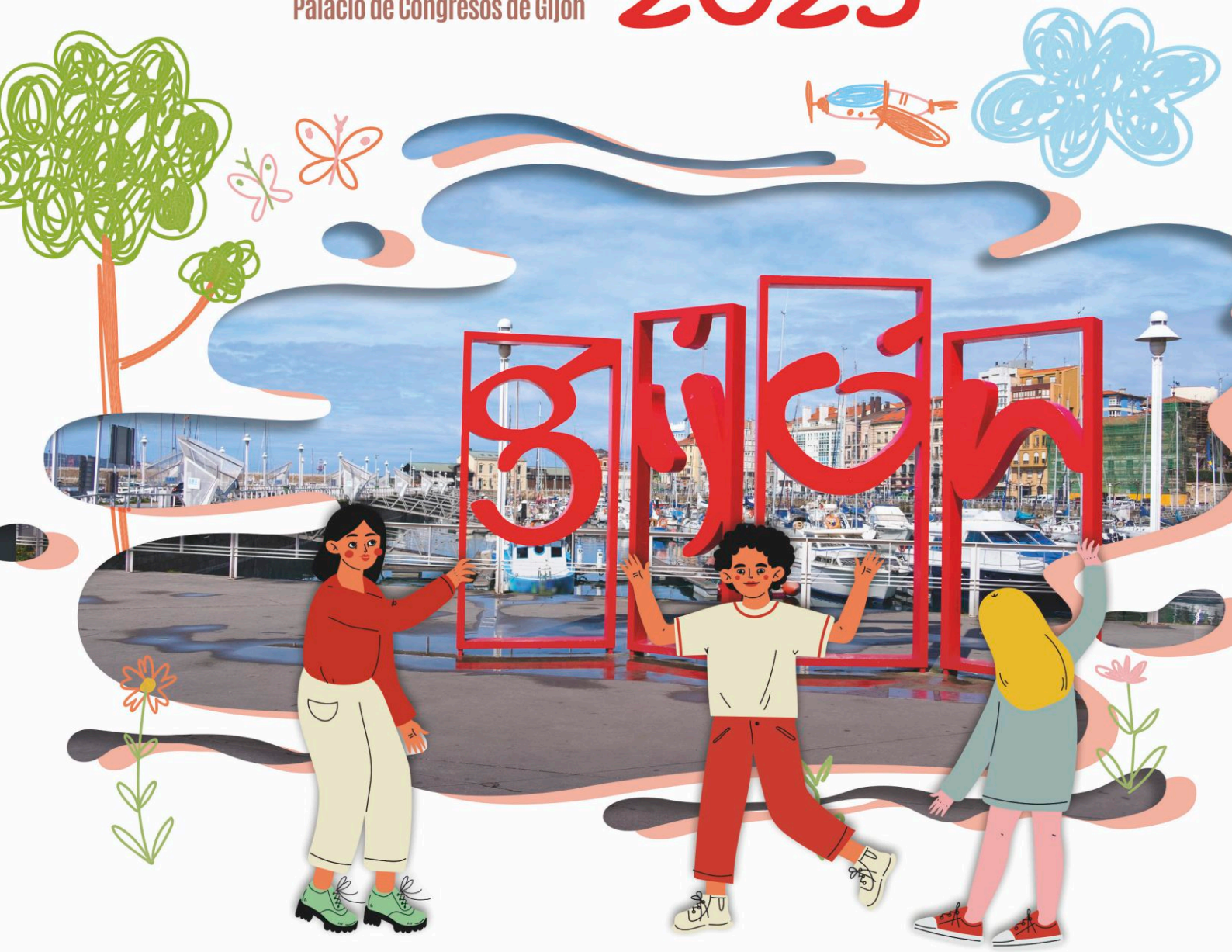
Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es. Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

37 CONGRESO NACIONAL
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

sepeap 2023

19-21 OCTUBRE

Palacio de Congresos de Gijón



sepeap
Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

FUNDACIÓN PRANDI
DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

GRUPOPACIFICO
The power of meeting

C/ Marià Cubí 4 · Pral. 08006 Barcelona
C/ Castelló 128, 7ª planta · 28006 Madrid
congresosepeap@pacifico-meetings.com
www.sepeap.org