

# Anafilaxia tras la administración de amikacina con metabisulfito de sodio a un recién nacido prematuro

## *Anaphylaxis after administration of amikacin containing sodium metabisulfite in a premature newborn*

Dra. Pinar Kendigelen<sup>a</sup>, Dr. Mehmet Baktir<sup>b</sup>, Dra. Asena Sucu<sup>c</sup> y Dra. Guner Kaya<sup>a</sup>

### RESUMEN

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica y grave, de inicio rápido y potencialmente mortal. En los recién nacidos prematuros, el sistema inmunitario aún no ha madurado y, por lo tanto, tienen menos probabilidades de presentar anafilaxia. La administración de amikacina, que contenía metabisulfito de sodio, a un prematuro de 3 días de vida le indujo anafilaxia casi mortal. Debido a que se sospechaba un caso de anafilaxia, se inició la administración de amikacina en el bebé. Una vez comenzado el tratamiento, se observó una mejoría clínica. Al tercer día de tratamiento con amikacina, el recién nacido tuvo, repentinamente, taquipnea, taquicardia, angioedema y cianosis. Se le diagnosticó anafilaxia y se inició el tratamiento. Una hora después de la mejoría clínica, se produjo una reacción tardía. Inmediatamente, se intubó al recién nacido. La anafilaxia es una emergencia médica; por lo tanto, los médicos deben realizar una evaluación rápida y atenta para detectar esta reacción potencialmente mortal. Incluso después del tratamiento satisfactorio de la anafilaxia, el paciente debe permanecer bajo observación durante 72 horas dada la posibilidad de una reacción bifásica.

**Palabras clave:** anafilaxia, amikacina, metabisulfito de sodio, recién nacidos prematuros.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e195>

### INTRODUCCIÓN

La anafilaxia es una emergencia médica; por lo tanto, los médicos deben realizar una evaluación rápida y atenta para detectar esta reacción potencialmente mortal. Las reacciones de hipersensibilidad pueden producirse en bebés incluso menores de 6 meses de edad,

cuyo sistema inmunitario aún no ha madurado. La amikacina es un antibiótico semisintético del grupo de los aminoglucósidos, con una incidencia baja en cuanto a la inducción de anafilaxia. Los conservantes presentes en los fármacos podrían producir la anafilaxia. En este artículo presentamos el caso de un recién nacido prematuro con anafilaxia bifásica tras la administración del tratamiento con amikacina que contenía metabisulfito de sodio por vía i.v.

### A PROPÓSITO DE UN CASO

Un bebé de sexo masculino nació por parto vaginal espontáneo a las 33 semanas de gestación. Su madre era una mujer primigrávida de 22 años de edad. El parto prematuro se produjo tras la rotura prematura de la bolsa amniótica. Su peso al nacer fue 1900 g, y su puntaje de Apgar fue 10 al quinto minuto. A las tres horas de vida tuvo hipotonía. El parto prematuro, la rotura prematura de la bolsa amniótica y la hipotonía se interpretaron como signos de septicemia de inicio temprano. Se le extrajeron muestras de sangre para hemocultivo. Se le administró ampicilina y amikacina por vía i.v.

Los síntomas de septicemia de inicio temprano se resolvieron después de dos días de tratamiento antibiótico. A los tres días de tratamiento antibiótico (12 horas después de la administración de ampicilina), durante la infusión i.v. de la amikacina, el recién nacido presentó, de manera repentina, taquipnea, taquicardia y angioedema leve (*Figura 1*). Se interrumpió la infusión con amikacina debido a que se sospechó anafilaxia. Se ventiló al bebé con una bolsa ambú con oxígeno al 100 %. Se le controló la respiración y la circulación. Se le administró una inyección i.m. de 0,01 mg/kg de adrenalina (1:1000). Además se le administró una dosis i.v. de 20 ml/kg de NaCl al 0,9 % para el tratamiento de la hipovolemia. Se documentó una mejoría clínica y se determinó que estaba hemodinámicamente estable. La segunda línea de tratamiento constó de 1 mg/kg de difenhidramina, 2 mg/kg de metilprednisolona y 1 mg/kg de ranitidina

- Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos, Facultad de Medicina de Cerrahpasa, İstanbul Üniversitesi, Estambul, Turquía.
- Clínica de Anestesiología y Reanimación, Hospital Estatal de Afşin, Afşin, Kahramanmaraş, Turquía.
- Clínica de Pediatría, Hospital Estatal de Afşin, Afşin, Kahramanmaraş, Turquía.

### Correspondencia:

Dra. Pinar Kendigelen: pinarken@gmail.com

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 22-10-2015

Aceptado: 30-11-2015

por vía i.v. Se realizó un muestreo seriado de sangre arterial para determinar el diagnóstico y el tratamiento de acidosis metabólica. Fue posible prevenir la aparición de hipoglucemia e hipotermia. No se produjeron eventos de hipoxia. Se controló al recién nacido mientras respiraba espontáneamente. El cuadro clínico antes descrito y la respuesta al tratamiento se interpretaron como un caso de anafilaxia. Una hora más tarde, el recién nacido tuvo hipotensión aguda, taquipnea, angioedema grave y cianosis (Figura 2). Después de diagnosticar una reacción tardía, se repitió la inyección de adrenalina (1:1000) en dosis de 0,01 mg/kg por vía i.m. Se intubó al bebé y se le administró oxígeno al 100 % a través de un tubo endotraqueal. Recibió una segunda dosis de 20 ml/kg de NaCl al 0,9 % por vía i.v., además de 1 mg/kg de difenhidramina, 2 mg/kg de metilprednisolona y salbutamol nebulizado. Después de este tratamiento, los signos y síntomas de la reacción tardía se resolvieron en su totalidad, y se determinó otra vez que estaba hemodinámicamente estable. Dado que el hospital donde atendieron al bebé inicialmente era un centro de atención primaria,

luego de la intubación lo trasladaron a una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en otro lugar (Figura 3). Se lo mantuvo con respirador un día y se lo extubó sin complicaciones. El bebé no tenía signos de septicemia, los resultados del hemocultivo eran negativos y los datos de los análisis de laboratorio eran normales, por lo que se interrumpió el tratamiento antibiótico. Durante las visitas de seguimiento se observó que los parámetros hemodinámicos y respiratorios eran estables. Recibió el alta de la UCIN tres días después. Durante el seguimiento a largo plazo, en el paciente no se observaron eventos inesperados.

## DISCUSIÓN

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad de tipo I grave y aguda, caracterizada por su inicio rápido. Entre los desencadenantes más frecuentes de la anafilaxia en los niños se encuentran los alimentos, el veneno de los insectos, los fármacos, los conservantes y los aditivos.<sup>1</sup> El diagnóstico clínico de anafilaxia se basa en los hallazgos y los signos físicos, los antecedentes de la exposición a un agente desencadenante y la aparición de signos y

FIGURA 1. Primera reacción



FIGURA 2. Reacción tardía (rubefacción del rostro, edema, especialmente en la lengua y los labios)



síntomas en pocos minutos u horas (por ejemplo, rubefacción, edema generalizado, especialmente en la lengua y los labios, disnea, broncoespasmo, hipotensión y síntomas asociados).<sup>2</sup> El sistema inmunitario se torna sensible tras la exposición a un alérgeno. Durante la exposición al mismo agente por segunda vez, la inmunoglobulina E (IgE) se une al antígeno; este complejo estimula la liberación de mediadores por parte de los basófilos y los mastocitos. Dichos mediadores producen vasodilatación, edema laríngeo, broncoconstricción, agregación plaquetaria y aumento de la permeabilidad capilar. Los sistemas y aparatos más frecuentemente afectados durante la anafilaxia son el cutáneo, el respiratorio, el cardiovascular y el gastrointestinal.<sup>2-3</sup> Para el diagnóstico de anafilaxia son siempre superiores los hallazgos y los signos clínicos que los análisis de laboratorio, como por ejemplo, la concentración de histamina y triptasa en plasma.<sup>4</sup> El tratamiento eficaz de la anafilaxia se basa en el diagnóstico y tratamiento tempranos. Es necesario verificar la obstrucción de las vías respiratorias y asegurarse de que la respiración y la circulación estén controladas. Se recomienda la intubación temprana electiva cuando se producen estridor,

ronquera y edema en la lengua y la orofaringe. Dado que el edema podría avanzar rápidamente y que, con el paso del tiempo, la intubación se torna cada vez más difícil, la intubación bajo sedación podría ser más segura.<sup>5,6</sup> Si se observan signos preocupantes en relación con la circulación y la respiración, la primera opción de tratamiento es la adrenalina. La oxigenoterapia, la reposición de líquidos, los antihistamínicos, los agonistas y los corticoesteroides también forman parte del tratamiento sintomático.<sup>7</sup> Después del tratamiento, se debe realizar el seguimiento del paciente. La duración del seguimiento dependerá de la intensidad de la reacción alérgica, si el paciente tiene antecedentes de asma o una reacción bifásica, o si continúa la exposición al antígeno. Dado que en el 20 % de los pacientes podría ocurrir una reacción bifásica en un período de 72 horas, se recomienda el seguimiento de los pacientes durante, al menos, 72 horas. Aún no se comprenden cabalmente las reacciones alérgicas bifásicas, pero se observan más frecuentemente en los pacientes que cursaron su primera reacción con síntomas graves.<sup>5</sup>

En nuestro caso, observamos los signos y los síntomas clínicos antes descritos indicativos de una primera reacción anafiláctica durante la infusión de amikacina con metabisulfito de sodio por vía i.v. El recién nacido respondió adecuadamente al tratamiento médico brindado. También se sospechó de la ampicilina pero, luego de un análisis retrospectivo de la historia clínica del paciente, el tipo de inyecciones, el momento de administración y los fármacos utilizados, el único agente posiblemente responsable fue la amikacina con metabisulfito de sodio. No identificamos una respuesta alérgica específica a ningún otro agente o fármaco entre los familiares del paciente.

La amikacina es un antibiótico semisintético del grupo de los aminoglucósidos, y es muy poco frecuente que se produzca anafilaxia relacionada con este fármaco. Hasta donde sabemos, se informó anafilaxia después de la infusión de amikacina por vía i.v. solamente una vez en un adulto. Los autores sospecharon que los conservantes, como el metilparabeno y el propilparabeno, presentes en el medicamento, podrían haber causado la anafilaxia.<sup>8</sup> En nuestro paciente, la preparación de amikacina (Amijexin, [TÜM-EK P, Estambul, Turquía]) incluía metabisulfito de sodio, que es un conservante frecuentemente utilizado en distintos tipos de alimentos y medicamentos.<sup>9</sup> Anteriormente se han informado reacciones anafilácticas relacionadas con las anestésicas locales

FIGURA 3. Después de la intubación



que contienen sulfitos, la gentamicina y otros medicamentos.<sup>10</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad pueden producirse en bebés incluso menores de 6 meses de edad, cuyo sistema inmunitario aún no ha madurado.<sup>11</sup> Nuestro paciente representa un caso aislado de anafilaxia neonatal.<sup>11-14</sup> Debido al sistema inmunitario inmaduro, el diagnóstico de la anafilaxia en los recién nacidos es un desafío mayor. Además, en los bebés sanos que lloran, también pueden observarse otros signos de anafilaxia, como rubefacción y disfonía. Es necesario realizar el diagnóstico diferencial en los casos potencialmente mortales, como cuando aspiran un cuerpo extraño, existen malformaciones respiratorias y gastrointestinales, o se observa el síndrome de muerte súbita.<sup>15</sup> El angioedema hereditario presenta síntomas potencialmente mortales, como la obstrucción de las vías respiratorias altas, similar a la anafilaxia. Sin embargo, el angioedema hereditario no responde a la adrenalina, los antihistamínicos ni los esteroides. Además, los pacientes con angioedema hereditario suelen tener antecedentes familiares, que no se identificaron en nuestro paciente. Dado que nuestro paciente había nacido prematuramente y tenía un riesgo bajo de presentar una reacción de hipersensibilidad (debido a que su sistema inmunitario aún no había madurado), los síntomas como la taquicardia y la taquipnea, que en general se ven en el choque septicémico, se observaron durante la septicemia neonatal. Sin embargo, existía una fuerte sospecha de anafilaxia dado el rápido inicio después del tratamiento con amikacina, junto con los signos clínicos de taquipnea, hipotensión, taquicardia, bradicardia y angioedema.

El diagnóstico de anafilaxia en un recién nacido es más difícil que en los niños debido a su sistema inmunitario inmaduro. La anafilaxia es una emergencia médica; por lo tanto, los médicos deben realizar una evaluación rápida y atenta para detectar esta reacción potencialmente mortal en los recién nacidos. Dicha evaluación debe incluir el control y el mantenimiento de las

vías respiratorias, la respiración y la circulación. Dado que la reacción tardía podría ser más grave que la reacción inicial, incluso después de un tratamiento eficaz de la anafilaxia, se debe observar al paciente durante 72 horas para detectar una posible reacción bifásica. ■

## REFERENCIAS

1. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy*. 2011;66(1):1-14.
2. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, Ertoy Karagöl IH, et al. Severe anaphylaxis in children: a single-center experience. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(4):320-2.
3. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):391-7.
4. Simons FE. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):625-36.
5. Lane RD, Bolte RG. Pediatric anaphylaxis. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(1):49-56.
6. Liberman DB, Teach SJ. Management of anaphylaxis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(12):861-6.
7. Samanta S, Samanta S, Jha A. Amikacin-triggered anaphylaxis: Should we go for skin test? *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(1):53-4.
8. Fuzak JK1, Trainor J. Comparison of the incidence, etiology, and management of anaphylaxis over time. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(2):131-5.
9. Bush RK, Taylor SL. Reactions to Food and Drug Additives. En: Adkinson NF Jr, Bochner B, Burks AW, Busse WW, et al. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Publishing; 2014:1340-55.
10. Smolinske SC. Review of parenteral sulfite reactions. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992;30(4):597-606.
11. Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005;18(2):160-75.
12. Bulbul A, Karadag A, Köklü E, Pamuk U, Sarici SU. Anaphylactic shock due to hepatitis B immunoglobulin in a newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(10):1257-9.
13. Babu TA, Sharmila V. Cefotaxime-induced near-fatal anaphylaxis in a neonate: A case report and review of literature. *Indian J Pharmacol*. 2011;43(5):611-2.
14. Babakissa C, Lemire C, Beaulieu G, Ferretti E. Hypersensitivity reaction to parenteral nutrition in an intrauterine growth-restricted newborn: a case report. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(3):402-4.
15. Simons FE. Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):537-40.