

## REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

### Mesa Redonda: Inmunoalergia

#### Novedades en el diagnóstico y tratamiento de la alergia a los medicamentos en los niños.

S. ARRIBA-MÉNDEZ

*Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila*

#### INTRODUCCIÓN

La alergia a los medicamentos en los niños es menos frecuente que en los adultos. Los fármacos implicados con más frecuencia son los antibióticos betalactámicos, especialmente la amoxicilina y, en segundo lugar, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las reacciones alérgicas tienen una base inmunológica y requieren un periodo de sensibilización previo donde se induce la proliferación de linfocitos T fármaco-específicos o de linfocitos B productores de inmunoglobulinas fármaco-específicas. Una vez sensibilizado el individuo puede presentar síntomas alérgicos cuando se exponga de nuevo al mismo fármaco.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de una reacción alérgica a un medicamento en niños son las cutáneas, resultando, en muchas ocasiones difícil establecer un diagnóstico diferencial con los exantemas víricos inespecíficos.

Según el estudio Alergológica 2005<sup>(1)</sup>, la sospecha de alergia a medicamentos en niños supuso un 7,5% de las consultas de alergología, confirmándolo en un 12%, aunque recientes estudios epidemiológicos con muestras más numerosas de niños muestran menores incidencias, aproximadamente del 5,5%<sup>(2-4)</sup>. Por tanto, es probable que la incidencia en la población esté por debajo del 0,6% para la población pediátrica general aunque no hay datos epidemiológicos claros.

Los antibióticos betalactámicos constituyen la primera causa de reacción alérgica a los medicamentos en los niños,

siendo responsables del 81% de todos los casos y, de ellos, la amoxicilina es el más frecuente (65%). En la mayoría de los países existe un gran consumo de amoxicilina y, en cambio, está disminuyendo progresivamente el uso de bencilpenicilina, por lo cual ahora son menos frecuentes que antes las reacciones a este último fármaco<sup>(5)</sup>. Los AINE son responsables del 13% de las reacciones y se ha visto una mayor frecuencia en los niños atópicos<sup>(6)</sup>, no encontrándose esta relación con el resto de medicamentos. Los anestésicos locales y los macrólidos suponen un 3%, respectivamente, de las reacciones estudiadas.

Diferentes estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que la clínica en niños es menos grave que en los adultos<sup>(7)</sup> siendo excepcional la anafilaxia.

#### DIAGNÓSTICO Y NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ALERGIA A LOS FÁRMACOS EN LOS NIÑOS

Nos centraremos principalmente en la alergia a los betalactámicos ya que es la que más nos va a afectar en la consulta pediátrica.

A la hora de estudiar una posible reacción adversa a un betalactámico y, en general a cualquier fármaco, basaremos el diagnóstico en cuatro pilares: la historia clínica, las pruebas de laboratorio, las pruebas cutáneas y la prueba de exposición o de provocación.

*Correspondencia:* Dra. Sonia de Arriba Méndez. Servicio de Pediatría, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Avda. Juan Carlos I s/n. 05004 Ávila.  
*Correo electrónico:* sdearribamendez@hotmail.com

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES A FÁRMACOS.

	Cronología	Mecanismo	Clínica
<i>Reacciones inmediatas</i>	<1 hora	IgE específica	Urticaria, angioedema, anafilaxia
<i>Reacciones no inmediatas</i>			
<i>Aceleradas</i>	1-72 horas	Probablemente celular	Urticaria
<i>Tardías</i>	>72 horas	Celular (Linfocitos T)	Exantemas, necrolisis epidérmica tóxica, Stevens-Johnson, reacciones órgano-específicas...

## 1. Historia clínica

Diferentes estudios han analizado la rentabilidad de la historia clínica obteniendo una sensibilidad entre el 70 y 90%, con valores predictivos negativos entre 90 y 99% pero con baja especificidad y alto porcentaje de falsos positivos<sup>(6)</sup>.

### 1.1. Cronología

Debemos diferenciar si se trata de una reacción inmediata, ocurrida en la primera hora tras la toma del fármaco, o bien si se trata de una reacción no inmediata<sup>(9)</sup>. En función del tiempo transcurrido desde la administración del medicamento hasta la aparición de los síntomas, esperaremos que la reacción se haya debido a un mecanismo IgE mediado o no (Tabla I).

En la población infantil las reacciones no inmediatas suelen ser más frecuentes que en los adultos, estimándose unos porcentajes del 49,6% para las reacciones tardías, 39,4% aceleradas y 11% para las inmediatas<sup>(7)</sup>.

### 1.2. Tipo de reacción

Debemos obtener una descripción lo más detallada del cuadro clínico, así, si la reacción fue cutánea intentaremos establecer el tipo de lesión, la localización, la existencia o no de prurito...

La anafilaxia, la urticaria, el angioedema, los sibilantes o el edema laríngeo nos deben orientar hacia una reacción inmediata, tipo I, mediada por IgE.

Respecto a las reacciones cutáneas es importante conocer que los exantemas urticariales, pruriginosos, pueden estar mediados por IgE, en cambio, los exantemas morbiliformes son la manifestación más frecuente de las reacciones tardías. Asimismo, debemos establecer si las lesiones afectaron a las mucosas, si existió o no descamación, o si quedó alguna lesión residual, datos que nos orientaran hacia unas lesiones cutáneas no inmediatas, pero que pueden ser potencialmente graves y que nos contraindicarán las pruebas de provocación, como son el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica, la pustulosis generalizada o el exantema bulloso.

Debemos preguntar sobre la existencia de síntomas que nos puedan llevar al diagnóstico de cuadros graves también descritos en relación con los betalactámicos y otros fármacos, como serían el síndrome de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos, las vasculitis sistémicas y las afectaciones órgano específicas. Debemos, por ello también preguntar cómo se trató su reacción y cómo evolucionó.

### 1.3. Fármacos que ha tomado

Debemos saber si el niño había tomado ese fármaco con anterioridad, ya que las reacciones alérgicas precisan el hecho de haber contactado previamente con el medicamento implicado o con otro con similar estructura antigénica. Cuantos más tratamientos con un fármaco recibamos, más posibilidades tenemos de hacernos alérgicos al mismo, lo cual parece ser la causa de que la alergia a medicamentos sea mucho más frecuente en los adultos.

También debemos interrogar sobre qué otros fármacos tomaba. Es muy frecuente que se atribuya la reacción al antibiótico, pero muchas veces se ha tomado asimismo un anti-térmico que pasa inadvertido y que puede ser el origen de la reacción.

Por último, debemos preguntar qué otros medicamentos ha vuelto posteriormente a consumir con buena tolerancia.

## 2. Pruebas *in vitro*

Las pruebas de laboratorio buscan constatar la reacción alérgica cuantificando los anticuerpos IgE específicos, estudiando los mediadores que se liberan o bien analizando si existe proliferación de linfocitos T al contacto con el fármaco sospechoso.

### 2.1. Cuantificación de los anticuerpos IgE específicos

Únicamente tendrá sentido su estudio cuando se trate de reacciones inmediatas y, por tanto, IgE mediadas. La mayoría de los fármacos, entre los que están los betalactámicos, actúan como haptenos, es decir, dado que son moléculas menores de 1.000 daltons, precisan unirse a una pro-

teína para activar nuestro sistema inmune. Ello dificulta la producción de extractos para el diagnóstico tanto *in vivo* como *in vitro*. La determinación de IgE específica mediante radio o enzimoimmunoanálisis (RAST/CAP) únicamente tiene validez frente a unos cuantos fármacos (penicilina G, penicilina V, amoxicilina, ampicilina, cefaclor, insulina, gelatina, quimiopapaína, algunos miorelajantes, toxoide tetánico...). Recientemente se van validando las técnicas para otras cefalosporinas y el clavulánico<sup>(10)</sup>.

La sensibilidad de estas pruebas es baja. Para esos betalactámicos en los que la técnica ya está validada, la especificidad del CAP llega al 83-100%, mientras que la sensibilidad es inferior al 25%. El RAST parece ser algo menos específico (67%-83%), pero más sensible (43-75%)<sup>(11)</sup>.

### 2.2. Estudio de los mediadores liberados

Serviría para el estudio de reacciones mediadas y no mediadas por IgE. Existen en la actualidad técnicas de medición de la histamina o de los cisteinil-leucotrienos, pero necesitan validarse y no se utilizan en la práctica habitual<sup>(12)</sup>.

En el caso de las reacciones inmediatas, la técnica que más se ha desarrollado en los últimos años y que es más aceptada es el **test de activación de los basófilos**, que mide la expresión del marcador CD63 por citometría de flujo en la superficie de los basófilos. Este marcador aparece cuando los basófilos están activados tras su incubación con el fármaco estudiado. En el caso de los betalactámicos, parece tener una sensibilidad del 50% y una especificidad mayor de 90%. Por ello, este test está tomando un importante papel en los grupos de estudio europeos, sobre todo para el estudio de las reacciones inmediatas a cefalosporinas, ya que la mayoría de ellas, como veíamos antes no están disponibles para un estudio de cuantificación de la IgE específica.

La **medición de triptasa** puede ser útil en las anafilaxias por fármacos. Los niveles más altos se detectan entre 6 y 24 horas tras el inicio de la reacción y suelen ser proporcionales a la reacción. Indica activación de los mastocitos, por lo que también se eleva en mastocitosis y puede elevarse en leucemias y otras enfermedades hematológicas<sup>(12,13)</sup>. Se necesita una nueva extracción posterior para conocer los niveles basales.

### 2.3. Estudio de linfocitos T

Para el estudio de las reacciones no inmediatas frente a betalactámicos y otros medicamentos existe el test transformación linfocitaria (TTL), que aunque fue una prueba *in vitro* muy utilizada hace unos años, posteriormente ha quedado en desuso por su baja rentabilidad y hoy no se utiliza en la práctica común. Otros estudios con células T clonadas

y de citotoxicidad aún no se utilizan más que para la investigación.

## 3. Pruebas *in vivo*

### 3.1. Pruebas cutáneas

Se utilizan las pruebas intraepidérmicas (*prick*) y, si son negativas, las pruebas intradérmicas, que ponen de manifiesto una reacción inmediata mediada por IgE. La lectura diferida de las pruebas intradérmicas a las 48 y 72 horas, y ocasionalmente, las pruebas epicutáneas (parches), se utilizan para el estudio de las reacciones tardías.

Las pruebas cutáneas no están exentas de riesgo, habiéndose descrito un 1,3% de reacciones sistémicas durante su realización, siendo un factor de riesgo el haber tenido una reacción anafiláctica con el fármaco, por lo cual estos pacientes se suelen comenzar estudiando con mayores diluciones y se va aumentando progresivamente<sup>(14)</sup>. Aunque esto es todavía más excepcional en niños, se les debe dejar en observación una hora tras la realización de las pruebas cutáneas.

La sensibilidad de estas pruebas es baja. Se suelen probar los determinantes PPL (determinante mayor unido a polilisina), MDM (mezcla de determinantes menores), así como la amoxicilina, la ampicilina y generalmente también la cefuroxima y la cefalosporina implicada si es el caso.

Según Ponvert et al<sup>(15)</sup>, las pruebas cutáneas diagnosticarían un 73% de reacciones inmediatas mientras que sólo lo harían con el 37% de las no inmediatas.

### 3.2. Prueba de provocación o exposición controlada

Salvo que la gravedad de la reacción lo contraindique, son unas pruebas generalmente necesarias para el diagnóstico de las reacciones no inmediatas, ya que como acabamos de comentar, pocas veces quedan diagnosticadas con las pruebas cutáneas. Para las reacciones inmediatas también son con bastante frecuencia necesarias. Su realización está contraindicada en la anafilaxia severa, en las reacciones cutáneas graves, en el síndrome de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos, así como en las vasculitis sistémicas y las afectaciones órgano-específicas.

Estas pruebas consisten en la administración de cantidades crecientes del fármaco estudiado hasta llegar a la dosis terapéutica para la edad y peso del niño. Se deben realizar exclusivamente por personal entrenado en las mismas y con capacidad y medios para la reanimación del paciente si se produjese una reacción grave. Se requerirá previamente siempre la firma de un consentimiento informado a los padres o a los representantes legales del niño.

## MANEJO ACTUAL DE LOS PACIENTES ALÉRGICOS O CON SOSPECHA DE ALERGIA A LOS BETALACTÁMICOS

Para el manejo de los pacientes con sospecha de alergia a los betalactámicos debemos conocer un poco a cerca de la estructura de los mismos, ya que los conocimientos actuales permiten no tener que prohibir generalmente todos los betalactámicos a un alérgico. Las penicilinas poseen un anillo betalactámico y anillo tiazolidínico que componen un núcleo central común a todas ellas y una cadena lateral que marca las diferencias entre ellas, pero que puede ser similar a la cadena lateral de una cefalosporina. Existen estudios con anticuerpos monoclonales sobre el lugar de reconocimiento de la IgE específica, pero resumiendo y simplificando los resultados, podríamos decir un individuo puede tener IgE específica que reconozca la zona nuclear y que por tanto puede tener reacción con el grupo de las penicilinas o bien puede tener IgE que reconozca la cadena lateral, reaccionando sólo con esa penicilina y no con otras, pero pudiendo reaccionar con las cefalosporinas que tengan esa misma cadena lateral. Serán, por tanto las cadenas laterales las que marquen la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas<sup>(16)</sup>.

Desde que en los años 70 Dash<sup>(17)</sup> y Petz<sup>(18)</sup> informaran de un 7,7 y un 8,1% respectivamente de reacciones a cefalosporinas en los alérgicos a penicilinas, se ha considerado la reactividad cruzada de, redondeando, un 10%. Estos autores estudiaron varias cefalosporinas pero eran todas de 1ª generación excepto el cefamandol (de segunda). Por otro lado, hoy se sabe que hasta 1980 muchas cefalosporinas de 1ª generación estaban contaminadas con trazas de penicilina<sup>(19)</sup>.

En los estudios de la última década se ha puesto de manifiesto que la reactividad cruzada existe, pero es mayor con cefalosporinas de primera generación, siendo mucho menos frecuente con las cefalosporinas de tercera y muchas de las de segunda. Asimismo, la reactividad cruzada parece estar marcada por las cadenas laterales. Conviene, por ello, conocer qué cefalosporinas comparten la misma cadena lateral y cuáles son similares a las de las penicilinas (Tabla II).

Existen numerosos estudios en los últimos quince años con resultados dispares en cuanto a la posibilidad de reacción con cefalosporinas por parte de los pacientes alérgicos a penicilina, desde los que no encuentran reactividad<sup>(20)</sup> hasta los que encuentran hasta un 38% si la cadena lateral es similar<sup>(16)</sup>, desde los que proponen la realización de pruebas cutáneas antes de la prescripción de cefalosporinas<sup>(20)</sup>, hasta los que concluyen que no son necesarias<sup>(22)</sup>, pero existe algún metaanálisis reciente<sup>(23)</sup> en el que se analizan los estudios de los últimos años sobre reactividad cruzada con

**TABLA II.** CADENAS LATERALES SIMILARES ENTRE LOS BETALACTÁMICOS

### R1 similar

Penicilina G-Cefalotina-cefaloridina
Amoxicilina-ampicilina-cefclor-cefradina-cefalexina-cefadroxilo
Cefotaxima-Ceftriaxona
Aztreonam-Ceftazidima

cefalosporinas en pacientes alérgicos a penicilinas, concluyendo que la posibilidad de reacción con cefalosporinas de primera generación es la mayor, pero en el caso de cefalosporinas de tercera y la mayoría de segunda no existe evidencia de que tengan mayor riesgo que la población no alérgica. En el caso de las reacciones no inmediatas, en un estudio en pacientes que tenía exantemas como reacción tardía comprobada por aminopenicilinas, el 97,2% toleró cefalosporinas con diferente cadena lateral y el 71,8% toleró la fenoximetilpenicilina (Penicilina V)<sup>(24)</sup>. El Comité de Expertos europeos para la alergia a fármacos considera el riesgo de reacción cruzada, en el caso de reacciones no inmediatas, mínimo<sup>(25)</sup>.

### Caso clínico 1

Niño que precisa antibioterapia por otitis. Antecedentes de posible reacción inmediata con amoxicilina. Aunque la posibilidad de reacción cruzada con cefalosporinas como la cefuroxima y cefixima, que tiene diferente cadena lateral sea prácticamente nula se evitarán las penicilinas y las cefalosporinas, dado la potencial gravedad de la reacción si se diese, tratándole con un macrólido y aconsejándole estudio en Alergología Infantil.

### Caso clínico 2

Niño que precisa antibioterapia por otitis. Antecedentes de posible reacción suero-like con el cefaclor (exantema, edema articular, artralgiás, febrícula tras una semana de tratamiento con cefaclor).

Desde hace cuatro décadas se han publicado numerosas reacciones similares a la enfermedad del suero tras la toma de cefaclor, llegando la incidencia de estos cuadros hasta el 0,2% por cada uso de éste fármaco<sup>(26)</sup>. Los síntomas consistenten, como la enfermedad del suero, en fiebre, exantema y artritis. Aparece en las dos primeras semanas de tratamiento, muchas veces después de haber finalizado el tratamiento. Suele resolverse en 2-8 semanas, aunque es frecuente que empeore aún habiendo retirado el fármaco. No se trata de una enfermedad del suero como tal ya que aquí no aparecen

inmunocomplejos ni depósitos de inmunoglobulinas en el endotelio vascular. Según los estudios de Kearns parece deberse a un defecto en la biotransformación de sus metabolitos<sup>(27)</sup>.

Los pacientes con este tipo de reacción toleran sin problema el resto de las cefalosporinas por lo que esta niña puede ser tratada con una penicilina o cefalosporina excepto con el cefaclor.

### Caso clínico 3

Niño de cinco años que precisa antibioterapia por otitis. Antecedentes de posible reacción tardía con amoxicilina a los 11 meses (exantema maculopapuloso al cuarto día de tratamiento por faringitis, no pruriginoso).

Se trata de una posible reacción tardía en una niña, aunque sabemos que con los tratamientos con aminopenicilinas se producen con frecuencia de hasta un 7% exantemas de estas características sin que existan problemas posteriormente al tomar el fármaco. Asimismo en muchas ocasiones, las infecciones víricas cursan con exantemas inespecíficos. También se considera que algunos virus modifican la forma de respuesta del organismo frente al fármaco produciendo exantemas ocasionalmente pruriginosos, como ocurre en el caso de la mononucleosis tratada amoxicilina, sin que estos pacientes sean alérgicos a la misma. Dado que no queda duda que la reacción no fue tipo I, mediada por IgE, que podría evolucionar a anafilaxia, ni tampoco tardía grave aquí sí podemos tratarle con una cefalosporina de cadena lateral diferente como sería la cefuroxima. En 2001 la AAP publica en sus guías de práctica clínica sobre la sinusitis<sup>(28)</sup> y en 2004 las guías sobre otitis<sup>(29)</sup> y en ambas recomiendan utilizar cefuroxima, cefpodoxima, ceftriaxona y cefnidir para los niños alérgicos a la penicilina si no han tenido una reacción tipo I o bien una reacción severa como el síndrome de Stevens-Johnson la necrolisis epidérmica tóxica y el síndrome de multiorgánico por sensibilización a drogas. También el los protocolos de la AEP en Infectología<sup>(30)</sup>, para el tratamiento de la otitis en niños con alergia a la penicilina se indica en niños con alergia a la penicilina si la "reacción no es anafiláctica", cefpodoxima proxetilo o cefuroxima axetilo; y en los protocolos de infectología de la SCCALP<sup>(31)</sup> se indica para otitis y amigdalitis que la cefuroxima es una alternativa para los niños alérgicos no anafilácticos a la penicilina.

### CONSIDERACIONES EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS REACCIONES A AINE

Aunque también pueden cursar con clínica inmediata IgE mediada o por mecanismo celular, lo más frecuen-

te es que las reacciones se traten de intolerancias. Se han descrito cuatro fenotipos<sup>(32)</sup>, los tres primeros con reactividad múltiple para diferentes AINE: 1) Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE, excepcional en niños 2) Urticaria o angioedema, que es el fenotipo más frecuente en adultos, 3) Angioedema periorbitario aislado, o forma infantojuvenil, que comienza en niños o jóvenes atópicos y con alergia a inhalantes, principalmente ácaros, y que también muestra un patrón de reactividad múltiple y por último cuarto fenotipo de reacciones selectivas urticariales o anafilácticas. Un 15% de las urticarias por AINE son de este último tipo, tolerando el resto de grupos de AINE salvo el implicado.

Las pruebas cutáneas tienen poco valor en el estudio de las reacciones a AINE, salvo en las selectivas inmediatas, que pueden estar mediadas por IgE. No existen aún test in vitro validados para su estudio, Por ello, debemos llegar a la prueba de provocación oral, salvo en reacciones sistémicas graves que la contraindiquen. Si no se provoca con el fármaco implicado, se deberá realizar la prueba con un AINE de otro grupo o con un fármaco alternativo para comprobar su tolerancia. En el angioedema periorbitario se ha visto una tolerancia del 30% al piroxicam y al diclofenaco<sup>(33)</sup>.

No existe un consenso a la hora de la realización de estas pruebas de provocación, administrándose generalmente dosis crecientes con un intervalo entre 30 minutos y dos o tres horas según el AINE estudiado. Con AAS se suelen realizar las pruebas en dos días.

En el caso de intolerancia a AINE se suele utilizar como alternativa en niños menores de 12 años el paracetamol<sup>(34)</sup>. Actualmente se utilizan ya otros fármacos como el meloxicam o celecoxib o etoricoxib, que no están aprobadas aún para niños, pero que pueden ser una alternativa para los adolescentes y adultos.

### DESENSIBILIZACIÓN A LOS FÁRMACOS

No se trataría de algo novedoso en el manejo de la alergia a los medicamentos ya que se realizó la primera en 1922<sup>(35)</sup>. Requiere la realización de nueva desensibilización cada vez que el niño precise el fármaco y su realización en régimen de ingreso hospitalario o en la UCI, según algunos autores. Actualmente se existen protocolos de desensibilización de la mayoría de los antibióticos, los antirretrovirales, algún antineoplásico, para el alopurinol y para el ácido acetilsalicílico<sup>(36)</sup>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gamboa Setién P. Alergia a los medicamentos. En: *Alergológica* 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Egraf; 2005.
2. Belver MT et al. Reacciones adversas a fármacos: realidad en la consulta de alergia infantil. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19(Suppl 3): 83-109.
3. Frías M et al. Interés del estudio de alergia a penicilinas en niños. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37: 45-82.
4. Ocaña-Vela RF. et al. Reacciones adversas a medicamentos, algunos aspectos clínico-epidemiológicos. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37: 45-82.
5. Blanca M, Vega JM, García J, Miranda A, Carmona MJ, Juárez C et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy*. 1994; 24(5): 407-415.
6. Sánchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15(4): 376-380.
7. Blanca M, Torres MJ. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003; 31(3): 103-109.
8. Moreno E. Limitaciones de la historia clínica en alergia a betalactámicos. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19(Suppl 3): 10-23
9. Giner MT. Hipersensibilidad a medicamentos. *Pediatr Integral*. 2005; IX(9): 623-641.
10. Blanca MJ. Nuevas pruebas in vitro para el diagnóstico de la alergia a medicamentos. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19(Suppl 3): 71-74.
11. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy*. 2007; 62(1):47-52.
12. Torres MJ, Mayorga C. Fisiopatología. En: *Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)*, editor. *Alergia a medicamentos*. 2005. p. 17-32.
13. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006; 26(3): 451-463.
14. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56(9): 850-856.
15. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104(4): e45.
16. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, Garcia JJ et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 98(3): 671-677.
17. Dash CH. Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1975; 1(3 Suppl): 107-118.
18. Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis*. 1978; 137(Suppl): S74-S79.
19. Pichichero ME. Use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a paradigm shift. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57(3 Suppl): 13S-18S.
20. Novalbos A, Sastre J, Cuesta J, De Las HM, Lluch-Bernal M, Bombin C et al. Lack of allergic cross-reactivity to cephalosporins among patients allergic to penicillins. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(3): 438-443.
21. Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Gueant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004; 141(1): 16-22.
22. Anne S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995; 74(2): 167-170.
23. Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 136(3): 340-347.
24. Trcka J, Seitz CS, Brocker EB, Gross GE, Trautmann A. Aminopenicillin-induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60(1): 107-111.
25. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009; 64(2): 183-193.
26. Moreno E, Torres MJ, Blanca M. Betalactámicos II: hipersensibilidad a cefalosporinas y otros betalactámicos. En: *Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)*, editor. *Alergia a medicamentos*. 2005. p. 57-84.
27. Kearns GL, Wheeler JG, Childress SH, Letzig LG. Serum sickness-like reactions to cefaclor: Role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr*. 1994; 125(5 Pt 1): 805-11.
28. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics*. 2001; 108(3): 798-808.
29. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2004; 113(5): 1451-1465.
30. Castillo F, Baquero F, García MJ, Méndez A. Otitis media aguda. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos: Infectología Pediátrica*. AEP. 2008 (8) 64-73. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/8.pdf>
31. Montequi S, Santos JC. Infecciones bacterianas de vías altas: Otitis, amigdalitis. *Bol Pediatr*. 2006; 46: 294-303.
32. Quiralte J. Las reacciones a AINE: fenotipos clínicos y tratamiento. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19(Suppl 3): 36-46.
33. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcántara M, Castillo R et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007; 17(3): 182-188.
34. Porto Arceo JA. [Special features of NSAID intolerance in children]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003; 31(3): 109-125.
35. Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med*. 1922; 30: 189-92.
36. Audicana MT. Desensibilización a medicamentos. En: *Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC)*, editor. *Alergia a medicamentos*. 2005. p. 253-282.