

Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra

Candelaria Muñoz Román⁽¹⁾, Blanca Vilá Indurain⁽²⁾

⁽¹⁾Alergología Pediátrica. UGC de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

⁽²⁾Alergología Pediátrica. Servicio de Neumología, Alergia y Fibrosis Quística. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón. Barcelona

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.



RESUMEN

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos en niños están sobreestimadas confirmándose pocos casos tras estudio alergológico. El uso de fármacos alternativos, especialmente antibióticos, puede aumentar la morbilidad, el gasto sanitario y las resistencias bacterianas, siendo fundamental confirmar o descartar el diagnóstico de sospecha. Los fármacos implicados con mayor frecuencia son los antibióticos betalactámicos (BL), especialmente amoxicilina, seguidos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las reacciones más frecuentes en niños son de tipo no inmediato, con exantema maculopapular o urticaria retardada, pero se pueden producir reacciones adversas graves, por lo que es necesario reconocer los signos y síntomas de forma precoz para suspender el fármaco e iniciar tratamiento adecuado. Las pruebas diagnósticas dependen del fármaco implicado y del tipo de reacción, precisando en la mayoría de los casos la prueba de provocación controlada. Está aceptada la provocación oral directa en niños con antibióticos y AINE, siempre que la reacción sea no inmediata y cutánea leve. Si la reacción es inmediata o de mayor gravedad se realizarán las pruebas *in vitro* o *in vivo* disponibles, la provocación está contraindicada en reacción adversa cutánea grave o sistémica grave. En estas reacciones es más probable que se confirme la alergia a BL, mientras que se confirman menos del 10% en las cutáneas leves. Algunos estudios encuentran la atopia, reacciones múltiples o inmediatas como factores para reacción de hipersensibilidad a AINE. En caso de reacción inmediata confirmada, la desensibilización con el fármaco es una opción si no hay alternativa terapéutica.

Palabras clave: alergia a fármaco; hipersensibilidad a fármaco; antibiótico betalactámico; antibiótico no-betalactámico; antiinflamatorio no esteroideo; niño; tratamiento.

Adverse drug reactions: allergy to antibiotics, NSAIDs, others. Criteria of suspicion and attitude to be followed by the pediatrician

ABSTRACT

Hypersensitivity reactions to drugs in children are overestimated with few confirmations in allergologic studies. The use of alternative drugs, especially antibiotics, can increase morbidity, cost and bacterial resistance, thus making it mandatory to confirm/rule out diagnosis. Drugs most frequently involved are beta-lactams (BL), especially amoxicillin, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The reactions most frequent in children are non-immediate, maculo-papular exanthemas or delayed urticaria, but severe reactions can appear, so early recognition of signs and symptoms is mandatory to stop the drug and give treatment. Diagnostic tests depend on the drug and type of reaction, and a challenge test will be needed in most of the cases. Direct challenge test with antibiotics and NSAID is acceptable as long as the reaction was non-immediate with mild skin symptoms. If the reaction was immediate and more severe available *in vivo* and *in vitro* test must be performed and challenge tests would be contraindicated in severe cutaneous and systemic reactions. In these reactions confirmation of allergy to BL is more probable, while less than 10% of allergies are confirmed in mild skin reactions. Some reports have identified atop and immediate or repeated reactions as factors associated to hypersensitivity to NSAID. In confirmed immediate reactions desensitization with the drug is an option where there is no alternative therapy.

Key words: drug allergy; drug hypersensitivity; beta-lactam antibiotics; non-beta-lactam antibiotics; non-steroidal anti-inflammatory drugs; children; treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define reacción adversa a un medicamento (RAM) como cualquier respuesta nociva no intencionada a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o para modificar funciones fisiológicas. La mayoría de las RAM son previsibles y relacionadas con los efectos farmacológicos (tipo A), pero otras no son previsibles ni relacionadas con la dosis o el efecto farmacológico (tipo B o reacciones de hipersensibilidad). El Consenso Internacional de alergia a fármacos recomienda el término **reacción de hipersensibilidad** (RH) para las reacciones adversas no

previsibles que asemejan clínica de alergia, y **reacción alérgica** (RA) cuando se demuestra que se produce por un mecanismo inmunológico¹. Las RH a fármacos son muy heterogéneas. Desde un punto de vista clínico se pueden clasificar en inmediatas y no inmediatas¹:

- **Inmediatas:** ocurren generalmente en la primera hora y pueden aparecer hasta 6 horas tras la administración (urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo, clínica gastrointestinal aguda con dolor abdominal, vómito y diarrea, anafilaxia).
- **No inmediatas:** pueden ocurrir en cualquier momento tras la primera hora de adminis-

tración, generalmente tras varios días de tratamiento (urticaria retardada, erupción maculopapular, exantema fijo, vasculitis, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), exantema intertriginoso flexural simétrico o afectación órgano-específica).

2. EPIDEMIOLOGÍA

Las RH a fármacos en muchas ocasiones son comunicadas por los pacientes sin que se hayan confirmado, son menos frecuentes en niños que en adultos y pueden estar sobreestimadas al identificar un efecto adverso como una reacción alérgica. Aproximadamente un 10% de padres refieren que su hijo ha tenido al menos una RH a fármaco, pero tras realizar estudio alergológico son muy pocas las que se confirman². Hacer un correcto diagnóstico de hipersensibilidad o alergia a un fármaco es importante no solo para prevenir reacciones graves, sino también para evitar la restricción innecesaria de un fármaco que puede afectar la salud del paciente y aumentar el coste sanitario³. En la población pediátrica, los fármacos implicados con mayor frecuencia son los antibióticos betalactámicos (BL), seguidos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los antibióticos no betalactámicos (no-BL)^{2,4}. En algunos estudios los AINE son los fármacos involucrados con más frecuencia tanto en niños como en adolescentes, particularmente en reacciones graves. Las diferencias se pueden explicar por las variaciones en la población estudiada, patrones de consumo, criterios diagnósticos y tiempo en que se realizó el estudio⁵. En el metaanálisis publicado

por Sousa-Pinto *et al.* sobre la prevalencia de alergia a fármacos referida por la población, encuentran que es muy variable, es mayor en mujeres (11,4%) que en hombres (7,2%), en adultos (10%) que en niños (5,1%), y dentro del entorno médico es mayor en pacientes hospitalizados (15,9%) que en pacientes ambulatorios (11,4%). Los antibióticos fueron los fármacos referidos con mayor frecuencia, seguidos de AINES y anestésicos⁶.

En niños son frecuentes las reacciones adversas a BL, generalmente con exantema de aparición no inmediata en relación con el cuadro infeccioso subyacente, el diagnóstico final de alergia es muy bajo (<10%)^{2,7}. Abrams *et al.*, estudiando 306 pacientes en su mayoría niños derivados por sospecha de RH a fármacos desde Atención Primaria, descartan el diagnóstico de alergia a BL en el 96% de los casos tras realizar prueba de exposición oral⁸. En nuestro país, Zambonino *et al.*, en 783 niños con sospecha de RH a BL descartan el diagnóstico en el 92% de los casos, confirmando la alergia solo en el 8%. En un estudio prospectivo posterior, Ibáñez *et al.* confirman el diagnóstico de alergia a BL solo en el 4,8% de los 732 niños estudiados^{9,10}.

Dentro de los antibióticos no-BL los relacionados con más frecuencia con posible RH son las sulfamidas y los macrólidos, la prevalencia varía con los patrones de prescripción de los diferentes países. En niños la prevalencia de RH a macrólidos varía de 0,07% a 0,7%, en la mayoría de los casos son reacciones cutáneas leves y la prevalencia para sulfamidas varía de 0,2 a 2,2%, y aumenta en los pacientes afectados por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)². Un estudio sistemático encuentra una prevalencia de alergia a antibióticos del 0,21% en la población pediátrica general¹¹.

Las reacciones adversas a AINE en lactantes y preescolares son menos frecuentes, lo que se atribuye a su menor consumo. Ibuprofeno y derivados del ácido propiónico, junto a paracetamol, son los más utilizados, es menos frecuente en los últimos años el uso de ácido acetilsalicílico (AAS)^{2,5,12}. Al utilizarlos como anti-piréticos, en muchos casos la reacción adversa está relacionada con el proceso febril⁵. En las RH los síntomas más frecuentes son cutáneos y respiratorios². Un estudio europeo de prevalencia de síntomas respiratorios por AINE con 62 737 encuestados encuentra que en el grupo de edad de 13 a 20 años (5664 encuestados) 1,6% refería clínica tras la toma de AINE, pero con gran variabilidad entre centros (0,5% en Oslo, 0,7% en Múnich y 4,9% en Atenas). La prevalencia era mayor en adultos, donde encuentran asociación con el sexo femenino y patología respiratoria crónica como asma o rinosinusitis, no encontrándola en niños¹³. En un estudio reciente con 976 niños y adolescentes con asma, el 0,9% tiene RH mientras que en el grupo control de 2000 niños todos toleran AAS en la prueba de provocación¹⁴. En adultos los AINE pueden agravar la urticaria crónica y el 20-40% reacciona tras provocación con AAS, pero no hay muchos datos en población pediátrica. Cavkaytar *et al.* estudian 81 niños y adolescentes con urticaria crónica; tras prueba de provocación con AAS el 24% de los pacientes con urticaria crónica persistente presenta reacción de urticaria y angioedema¹⁵. La prevalencia de RH confirmada a AINE tras prueba de provocación es muy variable entre los pocos estudios realizados en niños y adolescentes derivados por sospecha de RH. La menor prevalencia la encuentran Alves *et al.* con un 8%, y la mayor Zambonino *et al.* con un 68% de pacientes^{12,16-19}.

Las reacciones adversas cutáneas graves son muy poco frecuentes en la infancia, encontrán-

dose en la literatura casos aislados o pequeñas series relacionados con diferentes fármacos. Los fármacos implicados generalmente son antibióticos BL, AINE y antiepilépticos²⁰. La reacción a fármaco con síntomas sistémicos y eosinofilia (DRESS) se presenta en 1/1000 a 1/10 000 de los pacientes tratados con anticonvulsivantes aromáticos². Se ha encontrado una predisposición genética a desarrollar reacción adversa cutánea grave con fármacos como carbamacepina o abacavir, asociada a determinados alelos de antígenos de leucocitos humanos (HLA)^{1,4}. También la infección por virus herpes (HHV-6) es un factor de riesgo para DRESS, asociado a mayor gravedad y peor pronóstico^{4,20}. En una serie de publicación reciente con 58 niños el 60,4% presenta síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN), el 27,6% DRESS y el 12% AGEP. El fármaco implicado con mayor frecuencia es antibiótico (45,7%), seguido de antiepiléptico (34,3%). En los casos de DRESS encontraron un predominio femenino, como está descrito en adultos²¹.

3. IMPORTANCIA DE ATENCIÓN PRIMARIA EN EL DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de alergia a penicilinas se asocia a un mayor uso de antibióticos de amplio espectro con aumento de resistencia bacteriana, uso de recursos sanitarios y riesgo de infecciones por agentes resistentes a antibióticos⁸. Sousa *et al.*, analizando los niños hospitalizados de 2000 a 2014 en Portugal, encuentran que los etiquetados como alérgicos tienen una mayor estancia hospitalaria, mayor comorbilidad y aumento del coste sanitario al compararlos con niños hospitalizados de las mismas características sin alergia a penicilinas²². Los pacientes con RH a AINE en muchos casos tienen que soportar el dolor y

la inflamación o utilizar fármacos alternativos como paracetamol y en ocasiones opiáceos²³. El médico de Atención Primaria juega un papel clave en la determinación de qué paciente puede haber sufrido una RH a fármaco; el problema es la dificultad de hacer un diagnóstico certero de RA o de RH a un fármaco solo por la historia clínica. Ante la sospecha es importante derivarlo para valoración especializada dada la creciente evidencia de las repercusiones negativas que puede tener para el paciente un diagnóstico incorrecto si se sospecha una RH²³.

El médico debe: 1) conocer las características clínicas de los diferentes tipos de RH; 2) identificar los signos de una posible reacción grave; 3) diferenciar las RH de las reacciones adversas tipo A; 4) recoger todos los datos necesarios para el diagnóstico; 5) dar una información adecuada al paciente sobre qué fármacos debe evitar y 6) registrar todos los datos en la historia clínica del paciente. Igualmente, es crucial actualizar estos datos en la historia del paciente tras completar el estudio alergológico, confirmando o descartando el diagnóstico de RH o de RA al fármaco, para evitar las etiquetas erróneas y el sobrediagnóstico²³. Para poder reconocer los posibles casos de RH, saber cómo tratarlos y derivarlos para confirmar o descartar el diagnóstico es necesario mejorar el conocimiento a través de programas y cursos de formación accesibles^{8,23}. En este sentido, se ha realizado un cuestionario sobre las diferentes patologías alergológicas para aplicar de forma rápida en Atención Primaria²⁴.

4. ANTIBIÓTICOS

Los betalactámicos son los antibióticos que con más frecuencia producen reacción alérgica

(mediada por IgE o por células T). La alta frecuencia de reacción inmunológica comparada con otros antibióticos puede ser debida a la alta capacidad de producir conjugados hapteno-proteína y por su elevado uso en población pediátrica. Otros antibióticos que también inducen reacciones de hipersensibilidad son los macrólidos y las sulfamidas, pero con menor frecuencia^{3,25}.

4.1. Betalactámicos

Las reacciones más frecuentes son no inmediatas con exantema maculopapular (EMP) o urticaria retardada, que pueden estar relacionadas con la infección subyacente más que con una verdadera alergia al antibiótico^{3,4}. Un claro ejemplo es el EMP tras varios días de tratamiento con amoxicilina en la infección por virus de Epstein-Barr⁴. Las reacciones inmediatas con urticaria o anafilaxia son mucho menos frecuentes en niños, pero la probabilidad de confirmar la alergia en estos casos es mayor²⁵. También en reacción adversa cutánea grave la probabilidad de causa alérgica es significativamente mayor²⁶. En el estudio retrospectivo de Zambonino con 783 niños, son menos frecuentes las reacciones inmediatas (66 de 783) pero en el 13,64% de estas se confirma el diagnóstico de alergia, mientras que dentro de las reacciones no inmediatas solo en el 7,39% se confirma el diagnóstico, coincidiendo con lo previamente publicado⁹. Sin embargo, en el estudio prospectivo de Ibáñez ningún niño derivado por sospecha de reacción inmediata (38 de 732) tuvo una prueba de provocación positiva; puede deberse a que no se incluyeron pacientes con reacción grave. Solo el 4,8% de los pacientes se diagnostican de alergia tras prueba de provocación. Por otro lado, 6 de los 35 con prueba de provocación positiva presen-

taron una reacción inmediata, reflejando la dificultad del diagnóstico solo por la historia clínica salvo que quede reflejada de primera mano por el médico que atiende al paciente en la reacción¹⁰. Atanaskovic-Markovic *et al.*, en un estudio prospectivo de 1026 niños con sospecha de reacción no inmediata a BL, la mayoría con EMP o urticaria retardada, confirman el diagnóstico de alergia en el 7,4%²⁷. La amoxicilina sola o asociada a ácido clavulánico es el fármaco implicado con mayor frecuencia, seguido de cefalosporinas de tercera generación²⁶. También se han descrito casos de alergia selectiva a ácido clavulánico en niños^{3,25}. En nuestro país amoxicilina es el fármaco implicado con mayor frecuencia, tanto en la sospecha de RH como en los casos confirmados de alergia con reacción inmediata o no inmediata, reflejando el patrón de uso de betalactámicos^{9,10}. Son muy pocos los estudios que analizan la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas en niños. Se produce fundamentalmente entre los que tienen la misma cadena lateral, variando de 0,3 a 23,9%; mayor para las cefalosporinas de primera y segunda generación y 0% para las de tercera generación⁴. Zambonino e Ibáñez, a los niños con alérgica confirmada les realizaron prueba de tolerancia oral a cefuroxima sin reacción adversa, salvo en un caso de la serie de Ibáñez con reacción cutánea leve^{9,10}.

4.2. Antibióticos no betalactámicos

Los macrólidos son los implicados con más frecuencia en la sospecha de reacción, pero las RH a sulfamidas se confirman en mayor proporción. En un estudio de 96 niños con sospecha de reacción a antibiótico no-BL (39% reacción inmediata), el diagnóstico final de RH se dio en el 15,6% de los casos; la claritromicina era el fármaco sospechoso en el 63,6% de los casos,

pero solo se confirma en el 2%, mientras que el cotrimoxazol era el fármaco sospechoso en el 14,6% de los casos y se confirma en el 14%. Otros fármacos responsables de RH fueron teicoplanina, vancomicina, ciprofloxacino, colistina, linezolid y albendazol, todos con anafilaxia, realizando pauta de desensibilización por precisar mantener el tratamiento²⁸. El sulfametoxazol, sulfamida antimicrobiana, produce generalmente reacciones no inmediatas con EMP, urticaria retardada o exantema fijo, y en ocasiones reacciones graves como SJS o TEN. No existe reactividad cruzada con derivados sulfamídicos no antimicrobianos, pero sí se ha descrito con sulfasalazina²⁹. Los macrólidos se asocian a reacciones cutáneas leves, pero se ha descrito algún caso de SJS/TEN; no hay suficientes estudios para valorar la reactividad cruzada entre macrólidos, pero generalmente toleran otros^{2,29}. Dentro de los glucopéptidos, la RAM más frecuente es el síndrome del hombre rojo por vancomicina, con eritema, calor, prurito, incluso hipotensión por degranulación inespecífica de los mastocitos. Son factores de riesgo la raza caucásica, edad mayor a 2 años, reacción previa a vancomicina, uso de vancomicina a ≥ 10 mg/kg o concentración ≥ 5 mg/ml y el uso previo de antihistamínico. Son pocas las RH a vancomicina en niños, con algún caso de anafilaxia; las reacciones cutáneas graves solo se han descrito en adultos^{4,29}. Los casos de reacción a aminoglucósidos en niños son aislados salvo en pacientes con fibrosis quística, donde es más frecuente debido a su mayor uso. Se ha descrito anafilaxia, reacción no inmediata y dermatitis de contacto; puede haber reacción cruzada entre ellos tanto con el uso sistémico como tópico y deben evitarse. Las RH a tetraciclinas se presentan generalmente como exantema fijo en adolescentes dado que no se utilizan en niños menores; se han descrito casos de

DRESS por minociclina. Las quinolonas, por su escaso uso, tampoco producen RH en niños con frecuencia; en adultos se asocia tanto a reacciones inmediatas incluida anafilaxia como a reacciones no inmediatas. Generalmente son leves, dándose con más frecuencia en mujeres, pero se han descrito reacciones cutáneas graves. La reactividad cruzada se da fundamentalmente entre las de primera y segunda generación. Los fármacos antituberculosos se asocian con frecuencia a RAM, pero generalmente del tipo A. La reacción más frecuente es el EMP pero también se asocian a reacciones graves, generalmente en adultos, siendo un factor de riesgo el VIH. Los implicados con más frecuencia son rifampicina y pirazinamida^{4,29}.

del ácido araquidónico al inhibir la ciclooxigenasa. Se han identificado dos isoformas de ciclooxigenasa, COX-1, presente en todas las células en condiciones fisiológicas, y COX-2, asociada a la inflamación y que puede ser inducida en células endoteliales, macrófagos, fibroblastos sinoviales, células del músculo liso, células de la granulosa ovárica y neuronas³⁰. Las RH a AINE más frecuentes son las de intolerancia cruzada, desencadenadas por más de un AINE, en relación con la inhibición de COX-1 y una alteración intrínseca del metabolismo del ácido araquidónico, con sobreproducción de leucotrienos cisteínicos y liberación de mediadores de mastocitos y eosinófilos; siendo por tanto RH no inmunológicas^{5,30}.

5. AINE

Los AINE son un grupo heterogéneo de fármacos pertenecientes a diferentes grupos químicos con acción antiinflamatoria, analgésica, antipirética y relacionada con la inhibición de la función plaquetaria (**Tabla 1**). Actúan disminuyendo la formación de prostaglandinas a partir

5.1. Clasificación

Las RH a AINE se clasifican atendiendo al mecanismo por el que se producen, las características clínicas y la existencia de patología subyacentes, según un grupo de expertos de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica³¹. Diferencia reacción selectiva (limitadas a un AINE o grupo de estructura

Tabla 1. Clasificación química de los AINE³⁰

Salicilatos	Acido acetilsalicílico (inhibidor potente de COX-1 y COX-2)
Derivados del ácido acético	Diclofenaco, indometacina, ketorolaco, aceclofenaco, tolmetin (inhibidor potente de COX-1 y COX-2)
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno, dexketoprofeno, ketoprofeno, naproxeno, dexibuprofeno, flurbiprofeno (inhibidor potente de COX-1 y COX-2)
Derivado del ácido enólico (oxicams)	Piroxicam, tenoxicam (inhibidor potente de COX-1 y COX-2) Meloxicam (inhibidor parcialmente selectivo de COX-2)
Derivados de pirazolonas	Metamizol (dipirona), propifenazona, fenilbutazona
Derivados de para-aminofenol	Paracetamol (acetaminofen) (inhibidor débil de COX-1 y COX-2)
Coxib	Etoricoxib, celecoxib, parecoxib, valdecoxib (inhibidor selectivo de COX-2)

química similar con buena tolerancia al resto de grupos) y reacción no selectiva o intolerancia cruzada (desencadenadas por más de una grupo de AINE en relación con la actividad inhibitoria de la COX). Dentro de las **reacciones selectivas** se diferencian dos fenotipos³¹:

1. Urticaria, angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAAIU). Reacciones inmediatas, probablemente mediadas por anticuerpo IgE específico.
2. Reacción de hipersensibilidad no inmediata inducida por AINE (RHNA). Generalmente ocurren tras 24-48 horas de toma del fármaco, probablemente mediadas por linfocitos T específicos. Se manifiestan con síntomas cutáneos como EMP o exantema fijo, pero también pueden ser reacciones órgano-específicas con afectación renal, pulmonar o reacciones adversas cutáneas graves.

Dentro de las **reacciones no selectivas o de intolerancia cruzada** se diferencian tres fenotipos:

1. Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA). Reacción con broncoespasmo, rinitis con rinorrea y congestión nasal en paciente con asma, rinosinusitis crónica o pólipos nasales.
2. Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA). Reacción con urticaria o angioedema en paciente con urticaria crónica espontánea.
3. Urticaria-angioedema inducido por AINE (UAIA). Reacción con urticaria o angioedema en paciente sano sin historia de urti-

caria crónica, desencadenados por AINE de diferente grupo.

La EREA y la ECEA son muy poco frecuentes en niños, mientras que la afectación cutánea (UAIA) es muy frecuente en comparación con los adultos^{2,5}. En niños y adolescentes, la reacción no selectiva se presenta asociando síntomas cutáneos y respiratorios en muchos casos, dando una reacción mixta que no se ajusta a la clasificación previa y se podría definir como urticaria-angioedema-anafilaxia inducido por AINE (UAAIA)^{4,5,18}. En este sentido, el Grupo de Trabajo Europeo de Alergia a Fármacos y la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica publican una nueva clasificación adaptada para niños menores de 10 años y adolescentes de 10 a 19 años (**Tabla 2**). En general, la urticaria con intolerancia cruzada con o sin angioedema es la entidad clínica más común, seguida de los casos con afectación de las vías respiratorias, siendo particularmente frecuente el angioedema periorbitario aislado en niños y adolescentes⁵. El AINE también se puede comportar como un cofactor en alergia a alimento junto al ejercicio, con más frecuencia en adolescentes; presentando urticaria o anafilaxia con un alimento al que están sensibilizados pero que generalmente toleran si no va acompañado de estos cofactores^{5,32}.

En la población pediátrica, los AINE causantes de RH con más frecuencia son ibuprofeno y paracetamol^{5,32}. La mayoría de las reacciones selectivas en niños se producen por paracetamol, ibuprofeno y en algunos casos metamizol, con clínica de urticaria, angioedema o anafilaxia (UAAIU); la reacción no inmediata más frecuente es EMP, pero también se han descrito casos de exantema fijo, DRESS, SJS/TEN o AGEF por diferentes AINE y reacciones

Tabla 2. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a AINE en población pediátrica⁵

Clasificación de hipersensibilidad a AINE en población pediátrica de 0 a 10 años					
Reactividad cruzada	Tipo de reacción	Presentación clínica	Cronología	Mecanismo propuesto	Influencia de cofactores
Intolerancia cruzada (reacción no-alérgica)	Hipersensibilidad no-alérgica a AINE (EREA, ECEA, UAAIA)	Urticaria, angioedema, disnea, rinitis, conjuntivitis, anafilaxia	Inmediata (generalmente de minutos a varias horas tras la exposición)	Inhibición de COX-1	Posible
No intolerancia cruzada (reacción alergia)	Urticaria, angioedema, anafilaxia selectiva por un AINE (UAAISA)	Urticaria, angioedema, anafilaxia	Inmediata (<1 hora)	Mediada por IgE	Desconocido
	RH no inmediata inducida por AINE (RHNIA)	Varios síntomas y órganos afectados (exantema fijo, nefritis, SJS/TEN)	Tardía (generalmente más de 24 horas tras exposición)	Mediada por células T	Desconocido
Clasificación de hipersensibilidad a AINE en población pediátrica de 10 a 19 años					
Reactividad cruzada	Tipo de reacción	Presentación clínica	Cronología	Mecanismo propuesto	Influencia de cofactores
Intolerancia cruzada (reacción no-alérgica)	Enf. respiratoria exacerbada por AINE (EREA)	Obstrucción bronquial, disnea y/o congestión nasal, rinorrea	Inmediata (generalmente de minutos a varias horas tras la exposición)	Inhibición de COX-1	Asma, rinosinusitis (influencia fuerte)
	Enf. cutánea exacerbada por AINE (ECEA)	Habones y/o angioedema		Inhibición de COX-1	Urticaria crónica (influencia fuerte)
	Urticaria/ angioedema/ anafilaxia inducida por AINE (UAAIA)	Habones y/o angioedema con o sin síntomas respiratorios		Desconocida, probablemente por Inhibición de COX-1	Desconocido
No intolerancia cruzada (reacción alergia)	Urticaria, angioedema, anafilaxia selectiva por un AINE (UAAISA)	Habones, angioedema, anafilaxia	Inmediata (<1 hora)	Mediada por IgE	Desconocido
	RH no inmediata inducida por AINE (RHNIA)	Reacción cutánea (exantema maculopapular, exantema fijo) Reacción grave-compleja (DRESS, SJS/TEN, AG) Reacción órgano-específica (nefritis, hepatitis)	Tardía (generalmente más de 24 horas tras exposición)	Mediada por células T	Desconocido

AGEP: pustulosis exantemática aguda generalizada; **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **COX:** ciclo-oxigenasa; **DRESS:** reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos; **ECEA:** enfermedad cutánea exacerbada por AINE; **EREA:** enfermedad respiratoria exacerbada por AINE; **RHNIA:** reacción de hipersensibilidad no inmediata inducida por AINE; **SJS:** sín-drome de Stevens-Johnson; **TEN:** necrólisis epidérmica tóxica; **UAAIA:** urticaria-angioedema-anafilaxia inducida por AINE; **UAAISA:** urticaria, angioedema, anafilaxia inducida selectiva por un AINE.

órgano-específicas por ibuprofeno y diclofenaco³³.

Los estudios publicados en población pediátrica encuentran algunos factores de riesgo para RH con AINE. Yilmaz encuentra que solo el antecedente de atopia parece estar asociado a la Intolerancia cruzada, no a las reacciones selectivas^{17,33}. Otros autores también encuentran como factor para RH la reacción en la primera hora y la reacción con varios fármacos. Con respecto al sexo hay un cierto predominio en varones a diferencia del predominio femenino de la población adulta^{12,18,19}.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en alergia a fármacos se basa en la historia clínica, pruebas *in vitro* disponibles (IgE específica, test de activación de basófilos, test de transformación de linfocitos) y pruebas *in vivo* (pruebas cutáneas y prueba de provocación con fármaco). Las pruebas que hay que realizar dependen del fármaco implicado y el tipo de reacción, la provocación es el patrón oro en el diagnóstico^{1,2,34}. Las pruebas cutáneas e *in vitro* están indicadas cuando se sospecha mecanismo inmunológico (**Figura 1**).

6.1. Historia clínica

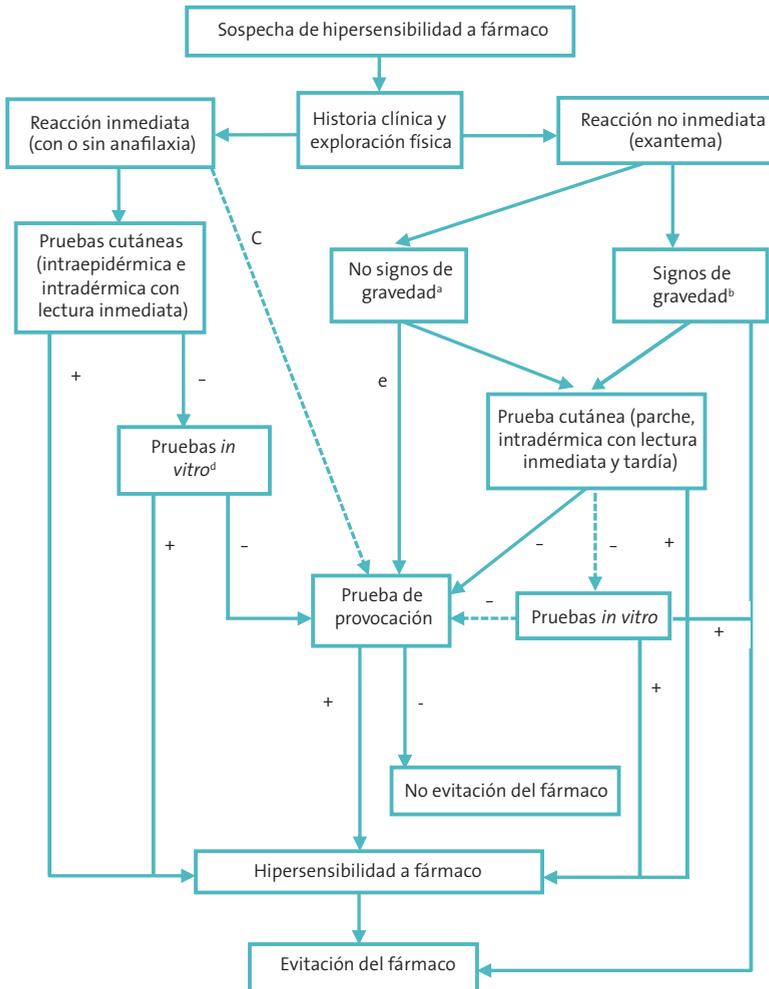
Es fundamental para orientar el estudio que hay que realizar, intentando diferenciar reacción inmediata o reacción no inmediata. La prevalencia de cuadros infecciosos que causan exantema es muy alta en el niño, por lo que es importante diferenciar ambas situaciones^{4,35}. Las confusiones más habituales con el uso de antibiótico son el exantema súbito, la mononucleosis infecciosa y la urticaria in-

fecciosa. El uso racional de antibióticos es la mejor estrategia para evitar estas confusiones. Reacciones adversas como vómitos o diarrea no deben diagnosticarse de RH, pero si hay clínica sugerente de RH se debe derivar a la consulta de Alergología³⁵. Se debe obtener el máximo de información sobre los síntomas de la RAM, detallando la cronología de los síntomas sugerentes de alergia, los posibles fármacos implicados y los antecedentes del paciente (**Tabla 3**). Un modelo para la historia clínica en sospecha de RH o RA a fármaco es el cuestionario publicado por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica³⁶. En muchos casos la clínica es solo cutánea o acompañada de otros síntomas, siendo necesario conocer las características clínicas de los diferentes tipos de erupción cutánea en relación con fármacos^{20,37}.

La historia clínica sola no es suficiente para hacer el diagnóstico de RH o RA, sí para descartarla cuando los síntomas y la cronología no sugieren hipersensibilidad a fármaco como las reacciones tipo A o la clínica infecciosa¹.

6.2. Pruebas cutáneas

Se realizará prueba intraepidérmica o *prick* y prueba intradérmica con lectura inmediata (15 minutos) en reacciones inmediatas; prueba intradérmica con lectura tardía (48 horas) o epicutánea en reacciones tardías. Se deben suspender previamente los antihistamínicos y corticoides. En niños con un nivel de evidencia alto se pueden realizar a BL, antiepilépticos, clorhexidina, bloqueantes neuromusculares, heparinas, sales de platino, medios de contraste e inhibidores de la bomba de protones². La mayor evidencia la tienen los BL, siendo pruebas seguras incluso en anafilaxia, con alto VPN, pero la sensibilidad es baja especialmente en

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de reacción de hipersensibilidad fármacos^{2,23}

^a Exantemas no graves no complicados.

^b Exantemas más graves, con lesiones muy extendidas e intensas y de larga duración, complicación o signos de alarma. Incluye pustulosis exantemática aguda generalizada, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En algunos casos se puede considerar realizar pruebas cutáneas para identificar el fármaco responsable.

^c Para betalactámicos y AINE, en caso de urticaria aislada se puede realizar la prueba de provocación directa.

^d Las pruebas *in vitro* validadas se recomiendan previas a las pruebas cutáneas si hay historia de reacción grave o si las pruebas cutáneas no se pueden realizar. Pueden confirmar hipersensibilidad sólo junto a una historia sugerente de alergia u otras pruebas positivas. Se utiliza principalmente en sospecha de alergia a betalactámico.

^e En población pediátrica se puede hacer la provocación directa, sin pruebas cutáneas previas, en niños con exantemas no graves. Si hay duda se debe hacer las pruebas cutáneas previas a la provocación.

Tabla 3. Historia clínica en sospecha de reacción adversa a fármaco

¿Qué debemos preguntar cuando nos encontramos ante una reacción adversa a medicamento?
Nombre y presentación del fármaco/fármacos implicados
Cuándo se produjo la reacción y qué cuadro motivó la prescripción del fármaco sospechoso
Ingesta previa del fármaco sospechoso, fármacos utilizados tras la reacción
Sintomatología, gravedad, órganos afectados, descripción de las lesiones cutáneas y extensión
Intervalo de tiempo: <ul style="list-style-type: none"> • Desde el inicio del tratamiento a la aparición de los síntomas (n.º de dosis administradas) • Desde la última dosis administrada del fármaco a la aparición de los síntomas
Tratamiento que se administró para tratar la reacción: fármacos, necesidad de asistencia urgente/ingreso
Intervalo de tiempo, tras suspender el fármaco, hasta que desaparece la sintomatología
Historia de reacciones previas a otros fármacos
Antecedentes personales (enfermedad respiratoria, enfermedad cutánea, alergia alimentaria, alergia a otros fármacos) y antecedentes familiares

las reacciones no inmediatas^{2,3,26,34}. Mori *et al.*, al analizar a 200 niños con estudio completo a BL, el 76% con reacción no inmediata, encuentran una especificidad de la prueba intradérmica a amoxicilina del 100 y del 99% para las reacciones inmediatas y no inmediatas respectivamente, pero una sensibilidad del 33 y del 14%³⁸. Graham analiza los trabajos publicados con BL en población infantil, encontrando una baja sensibilidad y bajo VPP en las reacciones cutáneas no inmediatas leves⁷. Atendiendo a estos resultados, se realizarán pruebas cutáneas a BL en caso de reacción inmediata y en las no inmediatas cuando tengan gravedad, evitando realizarlas en las reacciones cutáneas leves. Se utilizan las concentraciones estandarizadas para adultos, 20 mg/ml para penicilinas y 2 mg/ml para cefalosporinas³⁹. Las pruebas cutáneas para los no-BL no están bien estandarizadas, tienen baja sensibilidad y, al aumentar la concentración, pueden ser irritativas. En adultos se han determinado concentraciones no irritativas para sulfamida, eritromicina, cla-

ritromicina, azitromicina, vancomicina, gentamicina, tobramicina, levofloxacino, ciprofloxacino, moxifloxacino y rifampicina, pero no se ha valorado sensibilidad ni especificidad en niños^{4,29}. En las reacciones inmediatas a metimazol y a paracetamol también se pueden realizar prueba intraepidérmica e intradérmica⁵.

Las pruebas epicutáneas o de parche se realizan en el exantema fijo, aplicando en el lugar donde se produce la reacción, y en las reacciones no inmediatas cutáneas graves. Se pueden realizar con diferentes fármacos tanto en presentación parenteral como oral, pero la sensibilidad y especificidad no se conocen al no realizar en muchos casos pruebas de provocación por motivos éticos. Si estas son negativas se puede realizar la prueba intradérmica con mayor seguridad^{4,29}. Son especialmente útiles en reacciones graves por AINE y antiepilépticos². Con antiepilépticos la sensibilidad parece ser mayor a carbamacepina y fenitoína, siendo menor a fenobarbital y lamotrigina³⁹.

6.3. Pruebas *in vitro*

Son pocas las pruebas *in vitro* disponibles y estandarizadas en población pediátrica. Para el estudio de reacción a BL se dispone de determinación de IgE específica a amoxicilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V y cefaclor. Está indicada en reacciones inmediatas, pero tiene una sensibilidad inferior al 50%, siendo positiva con más frecuencia en reacción anafiláctica^{1,2,7}. En el estudio de Mori de 38 niños con reacción inmediata, solo tres tenían IgE específica, dos anafilaxias y una reacción inmediata en provocación³⁸. Está indicada, por tanto, en reacción inmediata grave, tomando la muestra entre 1 y 6 meses tras la reacción. También se puede determinar IgE específica para bloqueantes neuromusculares y clorhexidina². No hay datos publicados que apoyen el uso del test de activación de basófilos o el test de transformación de linfocitos en niños con ningún fármaco^{2,5,7}.

6.4. Prueba de provocación

Consiste en administrar el fármaco sospechoso hasta dosis terapéutica según peso. Es el patrón oro para confirmar o descartar la RH o RA a fármaco, única prueba en muchos casos al no disponer de presentaciones para realizar pruebas cutáneas, o en reacciones no inmunológicas/no alérgicas como las de intolerancia cruzada a AINE. Siempre se debe realizar en centro hospitalario con personal entrenado y el paciente sin enfermedad activa ni uso de fármacos como antihistamínicos o corticoides^{1,2}, y sin uso de antileucotrienos para la provocación con AINE⁵.

El estudio de alergia a BL en niños se ha realizado siguiendo los protocolos de adultos, pero en los últimos años, atendiendo a los resultados

de aplicación de dichos protocolos, se evidencia que en reacción no inmediata cutánea no grave es segura y eficaz la provocación oral con el fármaco sospechoso sin pruebas previas^{2,3,7,25,40,41}. En los trabajos donde se hace provocación oral directa no se encuentra ningún caso de reacción grave⁷. En un estudio sistemático sobre el diagnóstico de alergia a antibióticos en niños generalizan esta práctica a antibióticos BL y no-BL en los casos de reacciones cutáneas leves, con provocación oral sin pruebas cutáneas seguido de un ciclo de 3 días en domicilio¹¹. Tras la primera administración controlada de dosis terapéutica no hay consenso en el número de días a seguir para completar la prueba de provocación en reacciones no inmediatas, pero 3-5 días puede aumentar la sensibilidad y tiene un valor predictivo negativo mayor que un día, alcanzando el 96-97%; además va asociado a que los padres no rechacen el antibiótico en prescripciones posteriores, como ocurre tras provocación en un solo día a pesar de ser negativa⁷.

Para los AINE en general es la prueba diagnóstica de elección y en los pacientes con antecedente de asma o que refieran síntomas respiratorios en la reacción se debe realizar previamente una prueba de función pulmonar⁵. Cuando la reacción es cutánea leve en contexto de proceso infeccioso el primer paso es realizar la provocación con el fármaco implicado para confirmar o descartar la RH. Si la reacción es con un solo fármaco sin relación con proceso infeccioso, se puede realizar prueba con AINE de otro grupo farmacológico, que se podrá utilizar con seguridad si no produce reacción. En caso de reacción con más de un grupo farmacológico, se realiza la provocación con AAS confirmando la hipersensibilidad con reactividad cruzada en caso de ser positiva^{2,16}. Se puede iniciar el estudio con provocación

con AAS para hacer una clasificación inicial de reacción selectiva si tolera o reactividad cruzada si la provocación es positiva³². Está contraindicada en reacciones adversas graves como la anafilaxia, reacción cutánea adversa grave o sistémica grave. En la anafilaxia por BL se puede plantear, valorando riesgo/beneficio en caso de fármaco necesario con pruebas cutáneas e *in vitro* disponibles negativas, repitiendo todo el estudio en 2-4 semanas si la provocación es negativa^{1,25,41}.

¿Cuándo está indicado realizar el estudio? Se puede realizar a partir de las 4-6 semanas de resolución total de la clínica y no se debe retrasar más de 6-12 meses; la sensibilidad de las pruebas puede disminuir con el tiempo en las reacciones mediadas por IgE^{1,23}.

No está indicado en: 1) síntomas no compatibles con hipersensibilidad; 2) cronología no

compatible; 3) reacción sin toma de fármaco, y 4) como *screening* sin reacción previa^{1,23}.

Está indicado en: 1) historia de anafilaxia, reacción cutánea o sistémica adversa grave; 2) reacción a anestésico local o general; 3) reacción a antibiótico BL; 4) reacción a antibiótico no-BL; 5) reacción a AINE, y 6) reacción a otro fármaco necesario^{1,23}.

7. TRATAMIENTO

En caso de RAM sugerente de RH, el primer tratamiento es retirar el fármaco sospechoso de desencadenar la reacción e iniciar el tratamiento sintomático adecuado al tipo de reacción. De especial importancia es reconocer los signos de alerta de reacción grave (Tabla 4). Generalmente las RH se producen en la primera hora en caso de reacción inmediata y tras varias horas

Tabla 4. Signos clínicos y analíticos sugerentes de reacción de hipersensibilidad cutánea grave o sistémica a fármacos¹

Signos de alerta		Diagnóstico
Inicio súbito de síntomas multisistémicos	Descenso de presión arterial	Shock anafiláctico
Dificultad inspiratoria, disfonía, sialorrea		Edema laríngeo
Dolor cutáneo Lesiones en diana atípicas Erosión de mucosa (≥ 2 mucosas)	Ampollas y bullas cutáneas Signo de Nikolsky Alteración hematológica (leucopenia, trombopenia) Elevación de urea, creatinina	SJS/TEN
Fiebre ≥38,5° C Extensión cutánea ≥50% Edema centrofacial	Linfadenopatía (≥2 localizaciones) Eosinofilia, linfocitos atípicos Elevación de transaminasas Proteinuria	DRESS
Pápulas purpúricas Necrosis	Alteración hematológica (excluida trombopenia) Proteinuria, elevación de urea, creatinina Hipocomplementemia	Vasculitis

o días de la toma del fármaco en las reacciones no inmediatas, siendo mucho menos probable que se deba a un fármaco que se toma de forma continuada. Las reacciones inmediatas están desencadenadas generalmente por BL (amoxicilina) y AINE (ibuprofeno); otros fármacos son bloqueantes neuromusculares, quinolonas (moxifloxacino) e inhibidores de la bomba de protones (lansoprazol). Las reacciones no inmediatas graves suelen estar desencadenadas por antibióticos, antiepilépticos y alopurinol. Los exantemas leves están generalmente desencadenados por aminopenicilinas, seguido de cefalosporinas, sulfamidas, macrólidos, alopurinol y antiepilépticos²³. La desensibilización puede estar indicada si no hay fármaco alternativo, pero solo en caso de reacción inmediata y siempre contraindicada en reacción tardía órgano-específica o reacción cutánea o sistémica grave (SJS, TEN, AGEP, DRESS). Es pauta habitual con sulfamidas en pacientes VIH²⁹.

7.1. Manejo del niño con alergia o hipersensibilidad a BL

En los niños que han presentado reacción inmediata es recomendable evitar las cefalosporinas, al menos en aquellos con anafilaxia. En caso de infección grave donde sea preciso el tratamiento con BL se puede utilizar una cefalosporina con diferente cadena lateral o un carbapenem, haciendo una primera administración controlada³⁵. En niños la reactividad cruzada de penicilinas con meropenem es 0,9% y con imipenem 0,8%, por tanto, no es necesario evitarlos²⁵. Siguiendo el consenso de la Asociación Española de Pediatría, en infecciones respiratorias se emplearán macrólidos y en los casos complicados se puede plantear levofloxacino; para las infecciones cutáneas clindamicina; en

las urinarias gentamicina si existe pielonefritis y fosfomicina, nitrofurantoina o trimetoprim-sulfametoxazol en urinaria baja. En infecciones graves carbapenem tras comprobación inicial de tolerancia, aztreonam, glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina) o linezolid. La combinación más empleada en sepsis o meningitis es aztreonam más vancomicina³⁵.

En las reacciones no inmediatas el tratamiento de elección son las cefalosporinas evitando las de primera generación, especialmente con similar cadena lateral a ampicilina (cefaclor, cefalexina) y a amoxicilina (cefadroxilo, cefprozilo); también se ha descrito algún caso de reacción a ceftazidima en paciente con alergia a aztreonam, por lo que se debe evitar⁴. Se empleará cefuroxima para infecciones de manejo ambulatorio por bacterias grampositivas y cefalosporinas de tercera generación (cefixima, ceftibuteno) para bacterias gramnegativas. En infecciones abscesificadas, clindamicina, y en infecciones más graves que precisan hospitalización, se utilizarán cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona) en monoterapia o asociadas a vancomicina. En las reacciones tardías graves están contraindicadas las cefalosporinas y se actuará como en las reacciones inmediatas³⁵.

7.2. Manejo del niño con alergia o hipersensibilidad a AINE

El primer paso es diferenciar selectivo o intolerancia cruzada. En RH selectiva solo se retira el grupo farmacológico implicado y se indica utilizar los AINE del resto de grupos farmacológicos tras comprobar tolerancia. En la RH con intolerancia cruzada se retiran todos y se deben comprobar como alternativas paracetamol alcanzando dosis alta para ver tolerancia,

inhibidores débiles de COX 1 como meloxicam o inhibidores selectivos de COX-2 como etoricoxib, con el fin de tener una alternativa a pesar de no estar autorizado su uso en menores de 15-16 años⁴². Previa a estudio alergológico ante una sospecha de RH a AINE el único fármaco que se puede indicar es el paracetamol. En caso de reacción a paracetamol sin reacción previa a otro AINE se puede indicar ibuprofeno⁵.

Para el tratamiento de la fiebre en el paciente con reacción no confirmada a AINE o con diagnóstico de RH con reactividad cruzada se puede administrar paracetamol a dosis baja con seguridad y si precisa asociar medidas físicas⁵. En menores de 12 años utilizar paracetamol a dosis alta; en mayores de 12 años también se pueden utilizar inhibidores débiles de COX-1 como meloxicam o inhibidores selectivos de COX-2 como nimesulida o etoricoxib, previa prueba de tolerancia^{5,17-19,42}. Como tratamiento de la inflamación además de los previos se pueden utilizar corticoides orales que tienen un potente efecto antiinflamatorio y como tratamiento del dolor los opiáceos⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, *et al.* International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
- 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(2):149-61.
- Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):341-7.
- Bergmann M, Caubet JC. Specific aspects of drug hypersensitivity in children. *Curr Pharm Des*. 2016;22(45):6832-51.
- 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(5):469-80.
- Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *An Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(4):362-73.
- Graham F, Tsabouri S, Caubet JC. Hypersensitivity reactions to beta-lactams in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(4):284-90.
- Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy: a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:59.
- Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, *et al.* Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):80-7.
- 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: From clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):235-44.
- Marrs T, Fox AT, Lack G, du Toit G. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review to inform a contemporary approach. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):583-8.
- Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, *et al.* Drug provocation

- tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(2):151-9.
13. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J, *et al.* Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA²LEN) survey. *Allergy.* 2016;71(11):1603-11.
 14. Gouvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, Buyuktiryaki B, Onay ZR, Ginis T, *et al.* The Frequency of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity in Children with Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(1):26-32.
 15. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Buyuktiryaki B, Sekerel BE, Sackesen C, Soyer OU. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2015;70(2):153-60.
 16. Alves C, Romeira AM, Abreu C, Carreiro-Mantins P, Gomes E, Leiria-Pinto P. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergol Immunopathol.* 2017;45(1):40-7.
 17. Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, *et al.* Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy.* 2013;68(12):1555-61.
 18. Arikoglu T, Aslan G, Yildirim DD, Batmaz S, Kuyucu S. Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children. *Allergol Int.* 2017;66(3):418-24.
 19. Topal E, Celiksoy MH, Catal F, Gamze Sayam Y, Sancak R. The value of the history for the diagnosis of immediate nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity and safe alternative drugs in children. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(1):57-63.
 20. Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Torreló A. Cutaneous drug reactions in the pediatric population. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):403-26.
 21. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, *et al.* Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):757-63.
 22. Sousa-Pinto B, Araújo L, Freitas A, Delgado L. Hospitalizations in Children with a Penicillin Allergy Label: An Assessment of Healthcare Impact. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3-4):234-8.
 23. 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.
 24. Flokstra-de Blok BM, van der Molen T, Christoffers WA, Kocks JW, Oei RL, Oude Elberink JN, *et al.* Development of an allergy management support system in primary care. *J Asthma Allergy.* 2017;10:57-65.
 25. Fernández TD, Mayorga C, Ariza A, Corzo JL, Torres MJ. Allergic reactions to antibiotics in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(4):278-85.
 26. 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(4):411-8.
 27. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, CirkovicVelickovic T, Tmusic V, *et al.* Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):533-8.
 28. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, Vezir E, Toyran M, Kocabas CN. Proven Non-β-lactam Antibiotic Allergy in Children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(1):45-50.
 29. Kuyucu S, Mori F, Atanaskovic-Markovic M, Caubet JC, Terreehorst I, Gomes E, *et al.* Hyper-

- sensitivity reactions to non-betalactam antibiotics in children: an extensive review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(6):534-43.
30. Ortega NR, Doña I, Blanca-López N, López San Martín M, Muñoz C. Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos. *Tratado de Alergología.* Tomo IV. 2.ª edición. Madrid: Ergon; 2016. p. 1551-1570.
31. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-López N, Bochenek G, *et al.* Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68(10):1219-32.
32. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, Canto G, *et al.* Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Cross-Intolerance Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(4):259-69.
33. Blanca-López N, 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(6):385-95.
34. Atanaskovic-Marcovic M, Caubet JC. Management of drug hypersensitivity in the pediatric population. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(10):1341-9.
35. Baquero-Artigao F, Michavila A, Suárez-Rodríguez A, Hernández A, Martínez-Campos L, Calvo C. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátricas, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria sobre antibioterapia en alergia a penicilina o amoxicilina. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(2):99.e1-99.e9.
36. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity questionnaire: EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy.* 1999;54(9):999-1003.
37. Song JE, Sidbury R. An update on pediatric cutaneous drug eruption. *Clin Dermatol.* 2014;32(4):516-23.
38. Mori F, Cianferoni A, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Novembre E. Amoxicillin allergy in children: five-day drug provocation test in the diagnosis of nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(3):375-80.
39. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, *et al.* Skin test concentrations for systemically administered drugs-an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68(6):702-12.
40. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, *et al.* Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(1):50-4.
41. Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):724-7.
42. 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(3):725-9.