

Alergia a medicamentos. ¿Qué hacemos con los exantemas y la amoxicilina?

Medikamentu-alergia ¿Zer egin exantema eta amoxizilinarekin?

Dr. J.A. Navarro

Hospital Donostia.

INTRODUCCIÓN

Los exantemas durante la infancia son un frecuente motivo de consulta al pediatra, y en no pocas veces su aparición coincide con la toma de un tratamiento antibiótico que, dados los hábitos de prescripción de nuestro medio, con una alta probabilidad será amoxicilina, con o sin ácido clavulánico⁽¹⁾ asociado.

No existe una definición clara del término exantema. Procede del griego *ex*= hacia afuera y *anthos*= botón de una flor. El término significa literalmente “florecer”. La 22ª edición del Diccionario de la Real Academia Española lo define como: “*m. Med. Erupción de la piel, de color rojo más o menos subido, que desaparece momentáneamente con la presión del dedo, va acompañada o precedida de calentura, y termina por descamación; como el sarampión, la escarlatina y otras enfermedades*”.

Sin embargo, en textos de dermatología se define como: “*Erupción cutánea que aparece como síntoma de una enfermedad general*”⁽²⁾.

O también como: “*Una erupción eritematosa difusa, de extensión y distribución variable, habitualmente autolimitada, formada por lesiones de características morfológicas variables (máculas, pápulas o vésiculo-pústulas)*”⁽³⁾.

Es decir, no hay criterios precisos en ninguna de las definiciones. Se trata de una alteración cutánea que puede adoptar múltiples patrones morfológicos y que puede tener múltiples causas; algunas de estas causas producen una erupción característica pero pocas veces totalmente específica y única. La mayoría de los cuadros exantemáticos infecciosos que ocurren en la infancia son de origen vírico, igual que son víricas la mayor parte de las enfermedades infecciosas a estas edades. En la tabla I se señalan diversas causas de exantema en la infancia, organizadas por sus patrones morfológicos de presentación más frecuentes.

De todos ellos, los más frecuentes en niños son los exantemas virales inespecíficos.

En estas erupciones, tal y como cabría esperar, no hay rasgos patognomónicos o característicos, tales como morfología lesional, distribución, curso clínico o exantema típico. La mayoría de las veces aparecen como pápulas y máculas que palidecen a la vitropresión y que aparecen en tronco y extremidades. El contexto en el que suceden suele ser de febrícula, mialgias, cefalea, rinorrea, síntomas faríngeos o digestivos.

DEL EXANTEMA DURANTE AL EXANTEMA POR

Un porcentaje significativo de los niños que son tratados con antibiótico pueden presentar un exantema cuya causa no tiene por qué ser la medicación. En una revisión sobre tratamientos antibióticos tomados por niños se encontró que el 7,3% de los niños tratados presentó exantema⁽⁴⁾. Muchos de estos exantemas se etiquetan de “posible alergia” al medicamento y a veces directamente de alergia. Por tanto, es frecuente que pasemos de tener un exantema durante (o coincidiendo con) determinado tratamiento a tenerlo “por”, con el importante matiz de causalidad que introduce esta preposición. A ello hay que añadir que el paciente o en este caso los padres pueden además calificar de alergia cualquier reacción adversa que ocurra mientras el paciente esté tomando medicamentos; todo ello hace que el porcentaje de pacientes que llevan la etiqueta de alérgicos sea mayor que el de aquellos que presentan un exantema mientras reciben tratamiento. En algunos estudios se encontró que el 17% de adultos se autocalifica como alérgico a algún fármaco^(5,6), mientras que en las consultas externas de un hospital pediátrico portugués esa prevalencia fue del 6%⁽⁷⁾. En todo caso esa cifra es elevada; la calidad de la información sobre esa supuesta alergia suele ser pobre y a menudo esa etiqueta de alergia puesta a un niño

TABLA I

Exantemas maculopapulosos	Exantemas urticariales
Enterovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Adenovirus	<i>Borrelia burgdoferi</i>
<i>Herpesvirus hominis</i> tipo 7	Enterovirus
<i>Herpesvirus hominis</i> tipo 6	Adenovirus
Paramixovirus (sarampión)	Epstein-Barr
Togavirus (rubéola)	HIV
Parvovirus B19 (eritema infeccioso)	Hepatitis B
Epstein-Barr	Hepatitis C
Arbovirus (dengue)	
Meningococo (además del más típico petequial y purpúrico)	Exantemas que cursan con eritrodermia difusa
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Estreptococo del grupo A: escarlatina, shock tóxico
<i>Rickettsia conori</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> . Shock tóxico.
Enfermedad de Kawasaki	Escarlatina estafilocócica. Síndrome de la piel escaldada
Enfermedad de Still	
Alergia a fármacos	
Exantemas petequiales / purpúricos	Otros exantemas
Meningococo	Eritema multiforme (causas: infección VHS 1 y 2, <i>M. pneumoniae</i>)
Enterovirus	Síndrome de Stevens-Johnson
Parvovirus B19	Pustulosis exantématica aguda
Púrpura de Schönlein-Henoch	Pseudoangiomatosis eruptiva
Edema hemorrágico del lactante	Exantema torácico unilateral
Alergia a fármacos	Síndrome baboon
	Pitiriasis rosada
Exantemas vesiculosos	Exantema torácico unilateral
Virus varicela-zoster	Síndrome de Gianotti-Crosti
Enterovirus (sobre todo Coxsackie A16. Síndrome boca-mano-pie)	
Primoinfección VIH	

permanecerá inalterada hasta la edad adulta, creando a menudo importante ansiedad en los padres.

En concreto, el sambenito de "alérgico a penicilina" tiene implicaciones para la salud del propio paciente, los patrones de resistencia bacteriana y la economía tanto del propio paciente como del sistema sanitario, dado que los antibióticos alternativos pueden tener un espectro inadecuado o demasiado amplio, presentar elevado potencial de reacciones adversas y habitualmente son más caros. De hecho, un estudio encontró que los pacientes sospechosos de ser alérgicos a penicilina: a) realizan ingresos más largos si tienen una neumonía severa ($12,5 \pm 2,98$ días frente a $8,0 \pm 2,13$ días); b) gastan más en antibioterapia (hasta un 239% más si tienen una

infección grave); y c) generan en sus ingresos, como grupo, un 55% más de gastos si ingresan por una enfermedad grave⁽⁸⁾.

PREVALENCIA DE ALERGIA CONFIRMADA

Existen muchos estudios que, de forma consistente, demuestran que la mayoría de las presuntas alergias a medicamentos en adultos en realidad no son tales; ello es aún más cierto en la población pediátrica en la que la alergia real a antibióticos es un fenómeno muy raro. Por ejemplo, un estudio danés sobre una cohorte de 3.642 pacientes hospitalizados se centró en los 96 pacientes que referían ser alérgicos a la penicilina. En 33 pacientes de esos 96 se comprobó, revisando la historia clínica, que habían tolerado tratamientos con penicilina después del evento por el que habían sido etiquetados de alérgicos. Del resto, sólo en dos se confirmó el diagnóstico⁽⁹⁾; también en adultos en un estudio sobre personas que referían alergia a medicamentos en general, no sólo a penicilina, el resultado fue que de 291 posibles alérgicos 157 no lo eran⁽¹⁰⁾; en Francia, de 1.128 pacientes estudiados por supuesta alergia a fármacos, sólo se confirmó ésta en el 29,3%⁽¹¹⁾. De los 1.128, 144 eran niños, y lamentablemente no se analizan sus datos por separado. No obstante es de interés comentar que en la población adulta había una sobrerrepresentación del sexo femenino (68,4%) que se encuentra en otros estudios^(12,13), mientras que en la edad pediátrica había un 52% de niños, en consonancia con datos previamente publicados^(14,15). En el estudio portugués antes citado⁽⁷⁾ se encuentra que el 94% de los niños que estudiaban resultaron no ser alérgicos a los medicamentos implicados. Sin embargo, en un estudio centrado únicamente en niños que consultaban por reacciones inmediatas, urticariales o anafilácticas, a penicilina o cefalosporinas, la cifra de alergia confirmada fue mucho mayor, un 58,3% de positividad del impresionante total de 1.170 niños estudiados⁽¹⁶⁾.

sando la historia clínica, que habían tolerado tratamientos con penicilina después del evento por el que habían sido etiquetados de alérgicos. Del resto, sólo en dos se confirmó el diagnóstico⁽⁹⁾; también en adultos en un estudio sobre personas que referían alergia a medicamentos en general, no sólo a penicilina, el resultado fue que de 291 posibles alérgicos 157 no lo eran⁽¹⁰⁾; en Francia, de 1.128 pacientes estudiados por supuesta alergia a fármacos, sólo se confirmó ésta en el 29,3%⁽¹¹⁾. De los 1.128, 144 eran niños, y lamentablemente no se analizan sus datos por separado. No obstante es de interés comentar que en la población adulta había una sobrerrepresentación del sexo femenino (68,4%) que se encuentra en otros estudios^(12,13), mientras que en la edad pediátrica había un 52% de niños, en consonancia con datos previamente publicados^(14,15). En el estudio portugués antes citado⁽⁷⁾ se encuentra que el 94% de los niños que estudiaban resultaron no ser alérgicos a los medicamentos implicados. Sin embargo, en un estudio centrado únicamente en niños que consultaban por reacciones inmediatas, urticariales o anafilácticas, a penicilina o cefalosporinas, la cifra de alergia confirmada fue mucho mayor, un 58,3% de positividad del impresionante total de 1.170 niños estudiados⁽¹⁶⁾.

En nuestro Servicio y en las Unidades de Alergia de Zumárraga y Mendaro hemos recogido los datos de los niños de hasta 6 años vistos desde mayo de este año que consultaban por sospecha de alergia a amoxicilina con o sin ácido clavulánico. De 56 niños estudiados (30 niños y 26 niñas), 55 lo han sido por brotes de lesiones cutáneas no inmediatas, y uno por urticaria generalizada a los 30 minutos de la primera dosis de amoxicilina. En total ha habido cuatro positividad; uno de ellos el paciente citado con la urticaria inmediata, una niña con un cuadro compatible con enfermedad del suero y dos exantemas no inmediatos.

El resto han tolerado sin problemas la aminopenicilina implicada. Estas cifras son muy similares a las de centros de nuestro entorno; por ejemplo, en la Sección de Alergia Infantil del Hospital de Cruces confirman alergia en alrededor de un 5% de los niños estudiados (Dr. J.M. García, comunicación personal).

CONCEPTOS ACTUALES EN ALERGIA A MEDICAMENTOS

La clasificación clásica de las reacciones alérgicas a fármacos divide las reacciones en inmediatas, aceleradas y tardías, basándose en que la reacción aparece antes de 1 hora tras la primera administración del fármaco en el caso de las inmediatas, entre 1 y 72 horas en las aceleradas y a partir de las 72 horas en las tardías. En esta clasificación se intenta asociar a cada una de estas reacciones una fisiopatología concreta y un mecanismo inmunológico específico. Sin embargo, en los últimos años se ha introducido una clasificación más sencilla, que divide las reacciones en:

- Inmediatas: ocurren en la primera hora tras la primera dosis y su gravedad es mayor cuanto más precoces sean. Se manifiestan por urticaria/angioedema, rinitis, broncoespasmo y/o shock anafiláctico.
- No inmediatas: ocurren a partir de la hora de la primera administración del fármaco. La mayoría son exantemas maculo-papulosos. Otras reacciones tardías pueden cursar con urticaria/angioedema, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantemática aguda, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica e incluso síndrome DRESS (síndrome de hipersensibilidad sistémica con eosinofilia)⁽¹⁷⁾.

Las reacciones inmediatas se asocian a un mecanismo IgE mediado, mientras que

en las no inmediatas los mecanismos son heterogéneos.

En niños las reacciones inmediatas a betalactámicos son poco frecuentes⁽¹⁸⁾; el motivo fundamental de consulta son reacciones no inmediatas que en su mayor parte son exantemas maculopapulosos o urticariales. Es importante destacar que en los pocos niños que presentan cuadros inmediatos la alergia se confirma en la mayor parte de los casos mientras que en los cuadros no inmediatos lo habitual es confirmar la buena tolerancia.

ESTUDIO ALERGOLOGICO EN SOSPECHA DE ALERGIA A AMOXICILINA

Historia clínica

Ante un niño que consulta por un cuadro cutáneo que aparece mientras estaba tomando un betalactámico es esencial realizar una historia clínica detallada acerca de la sintomatología (¿es compatible con alergia?), la cronología de los síntomas (exposición previa, latencia entre la última toma y la aparición de la clínica, el efecto de la retirada del tratamiento, resolución del cuadro con o sin descamación), la posible toma simultánea de otros fármacos así como la existencia o no de otras enfermedades subyacentes.

Es muy importante distinguir si el cuadro clínico fue inmediato o no; en el primer caso es probable que el resultado de los test sea positivo y en caso de negatividad habrá que valorar cuidadosamente la necesidad de recurrir a la prueba de provocación⁽¹⁶⁾; en el segundo caso es más probable que el estudio resulte negativo.

Es frecuente la imposibilidad de obtener una historia mínimamente precisa: en ocasiones el estudio de la reacción se demora años y los recuerdos de los padres son imprecisos, cuando no contradictorios con la información clínica disponible. A todo ello se añade la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de estos procesos. Es

deseable que al derivar al paciente a estudio se proporcione por escrito la mayor información posible sobre la reacción presentada.

La historia clínica puede resolver la duda acerca de una posible alergia a un fármaco:

- Cuando se puede documentar buena tolerancia posterior de su toma (por ejemplo, historia de lesiones cutáneas durante un tratamiento con amoxicilina y constatación posterior de prescripción, a menudo por dentista, y toma de amoxicilina con otro nombre comercial).
- Cuando los signos y síntomas presentados no son compatibles con una reacción alérgica.
- Cuando los signos y síntomas remiten o desaparecen a pesar de continuar tomando el fármaco.
- Pacientes que nunca han presentado una reacción a amoxicilina y que son derivados porque algún familiar es alérgico.
- Pacientes que nunca han presentado una reacción pero que son derivados porque antes de administrarles una penicilina les hicieron una "prueba" inyectando una pequeña cantidad por vía subcutánea, sin tener en cuenta que a la concentración terapéutica es muy irritante para la piel.
- Si la cronología no es compatible con que la causa sea el tratamiento (una erupción aparecida varios días después de la última toma del medicamento)⁽¹¹⁾.

En conjunto, la historia clínica resulta un instrumento bastante pobre para predecir el resultado positivo del estudio alérgico aunque en ocasiones puede ser útil para evitar pruebas agresivas o molestas a los pacientes.

Estudio de reacciones inmediatas

Estas reacciones, raras en niños, están mediadas por anticuerpos IgE específicos;

el objetivo del estudio es demostrar su existencia ya sea por pruebas cutáneas o por determinación de IgE específica. Dado que los betalactámicos se comportan como haptenos y precisan de la unión a proteínas séricas para actuar como antígenos completos se utilizan conjugados de peniciloil con una pentilisina (PPL), que clásicamente se ha considerado el determinante mayor de alergenicidad de la penicilina y una mezcla de otros productos del metabolismo de la penicilina en forma de la mezcla de determinantes menores (MDM). Debe usarse también la droga implicada en la reacción, en este caso la amoxicilina y, si procede, la amoxicilina con ácido clavulánico.

Un elemento importante a la hora de estudiar estas reacciones es el tiempo entre el momento del cuadro y el del estudio, ya que la sensibilidad de las pruebas cutáneas y de la determinación de IgE disminuye mucho con el tiempo⁽¹⁹⁾.

Debe comenzarse de forma obligatoria por la explicación del estudio y la obtención del consentimiento informado por parte de los padres o tutores. Se harán en primer lugar pruebas cutáneas en *prick* a las concentraciones adecuadas, y si éstas resultan negativas se harán pruebas intradérmicas. Las lecturas se hacen a los 20 minutos; el *prick* se considera positivo cuando hay una pápula mayor de 3 mm acompañada de eritema mientras que la intradermorreacción se da como positiva cuando el diámetro de la pápula inicial aumenta en 3 mm^(20,21).

Durante la realización de las pruebas cutáneas, especialmente en las intradérmicas, puede haber ocasionalmente reacciones sistémicas por lo que sólo deben llevarse a cabo donde haya personal entrenado en reconocer y tratar esas reacciones.

Con respecto a la sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas con betalactámicos en pacientes que han sufrido reacciones inmediatas, la sensibilidad usando cuatro haptenos para diagnóstico no es ma-

yor del 70%⁽²²⁾, de tal forma que un 30% de alérgicos reales no son detectados en los test cutáneos, mientras que la especificidad es muy elevada.

La determinación de IgE específica a betalactámicos en pacientes con reacciones inmediatas tiene como ventajas que el paciente no se expone a riesgos, es útil en niños con dermatitis atópica o que estén tomando antihistamínicos y puede, alguna vez, ser positiva en pacientes con pruebas cutáneas negativas. Sin embargo la sensibilidad es claramente menor que la de las pruebas cutáneas y no alcanza el 40%⁽²³⁾. Existen otros métodos *in vitro* cuyo uso aún no se ha generalizado como el test de activación de basófilos.

Teniendo en cuenta las limitaciones de las pruebas cutáneas y de los métodos *in vitro* disponibles, se necesitan otros métodos para establecer si el paciente es alérgico o no al fármaco. El único disponible a día de hoy es la prueba de provocación controlada frente al medicamento en cuestión, bajo estricto control médico y siguiendo las recomendaciones internacionales al respecto⁽²⁴⁾. En los pacientes de elevado riesgo (*shock* anafiláctico) está contraindicada su realización, aunque adecuadamente realizadas son muy útiles para descartar o confirmar hipersensibilidad y su seguridad es aceptable: un estudio encontró 17 reacciones positivas leves en 1.372 pruebas de provocación realizadas en pacientes sospechosos de hipersensibilidad inmediata⁽¹¹⁾.

Estudio de reacciones no inmediatas

En este grupo de reacciones se incluyen todos aquellos cuadros no mediados por IgE, y por tanto las técnicas diagnósticas, tanto en pruebas cutáneas de lectura inmediata como las de laboratorio basadas en la demostración de IgE, carecen de valor. La gran diversidad de cuadros complica la anamnesis, en la que deben tenerse en cuenta los principios enunciados en el

epígrafe dedicado a los cuadros inmediatos.

Los métodos diagnósticos de elección son las pruebas intradérmicas con lectura tardía y las pruebas epicutáneas (prueba del parche); varios estudios han documentado una mayor sensibilidad de las intradérmicas con lectura tardía que con el uso de epicutáneas^(25,26) aunque la sensibilidad que se ha comunicado es variable en los diferentes estudios.

Uno de los primeros que valoró el uso de pruebas epicutáneas encontró una sensibilidad del 35,9% con aminopenicilinas⁽²⁷⁾ mientras que en un estudio italiano la cifra aumentó al 54,2%⁽²⁸⁾.

La realización de *prick test* en estos pacientes serviría para descartar una posible reacción inmediata. La técnica de realización de la prueba intradérmica es la misma que en las reacciones inmediatas pero hay que valorar la respuesta a las 48 h en forma de induración. Las pruebas epicutáneas consisten en colocar el fármaco diluido en un vehículo *ad-hoc* (vaselina) y a la concentración adecuada en una zona de piel sana, cubrirlo con un apósito especial (*patch*) y valorar la respuesta a las 48 y 96 horas⁽²⁶⁾.

No existen métodos *in vitro* para su uso en la práctica clínica.

En los niños con reacciones no inmediatas, tal y como se ha comentado más arriba, estas exploraciones serán frecuentemente negativas y para descartar con certeza la existencia de alergia habrá que recurrir a la prueba de provocación oral con el fármaco sospechoso.

Esta prueba está contraindicada en cuadros cutáneos graves, tales como erupciones bullosas generalizadas, pustulosis exantemática aguda, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome DRESS o cuadros vasculíticos; sin embargo todas estas entidades son infrecuentes en la edad pediátrica, y lo habitual será valorar pacientes que hayan presentado una erup-

ción maculopapulosa o urticarial en los que no hay contraindicación para esta exploración. La administración del fármaco se hace de forma similar a como se efectúa en las reacciones inmediatas, siempre en ausencia de infección vírica; hay que tener en cuenta que en este caso el niño debe seguir en observación en su domicilio y los padres deben tener indicaciones de cómo actuar en caso de presentarse un brote de lesiones cutáneas. Tal y como se ha repetido a lo largo de esta exposición la gran mayoría de niños tolerará el medicamento sin problemas.

CONCLUSIONES

La alergia real a medicamentos es un fenómeno raro en la infancia. Es muy importante distinguir los cuadros en los que cabe sospechar un cuadro inmediato (< de 1 hora después de la primera toma del fármaco) frente a los no inmediatos, y en éstos hay que tratar de diferenciar los cuadros cutáneos mucho más frecuentes (erupciones maculopapulosa o habonosas) de los raros cuadros graves. La mayoría de las reacciones pueden ser atribuidas a agentes infecciosos o a la interacción entre el agente y el fármaco que no provoca una respuesta inmunológica persistente posterior al evento. En el caso de la amoxicilina la serie de niños estudiados en las Unidades de Alergología de nuestra provincia confirma los hallazgos de otros autores y centros:

- Baja prevalencia de reacciones inmediatas: 1,7% (1 caso de 56 niños, cuyo estudio fue positivo por prueba cutánea).
- 98,3% (n=55) de reacciones no inmediatas en las que todas fueron erupciones maculopapulosa o habonosas.
- Lo habitual es la tolerancia posterior de la amoxicilina: el 94,5% de las reacciones no inmediatas, 52 de 55, toleraron el medicamento.

En las pocas reacciones inmediatas en la edad infantil es probable que el niño sea realmente alérgico y por tanto habrá que valorar cuidadosamente si es necesario o no llevar a cabo la prueba de provocación, mientras que en las no inmediatas el planteamiento se orienta a confirmar la tolerancia de la amoxicilina.

Cabe pensar si destinar tantos recursos en términos de personal y medios así como de tiempo de realización de pruebas, con la gran ansiedad que causan, es efectivo en el caso de las reacciones no inmediatas a amoxicilina/amoxicilina-clavulánico; podría considerarse un abordaje diferente en los casos de erupciones maculopapulosa y urticariales no inmediatas en los que cabe esperar buena tolerancia de la toma posterior del antibiótico, consistente en la administración directa del fármaco en ausencia de infección⁽²⁹⁾. Sin embargo, no existe en el momento actual ninguna guía, posicionamiento o recomendación nacional o internacional que avale esa posible práctica y por tanto y tomando en consideración aspectos médico-legales, no se puede recomendar dicho enfoque.

Es importante, para orientar el estudio a nivel especializado, recoger la mayor información posible sobre el episodio, en especial sobre la cronología y las características de las lesiones; incluso puede ser útil sugerir a los padres que fotografíen la erupción y aporten esa documentación gráfica en formato digital. En las reacciones no inmediatas es importante transmitir tranquilidad a los padres y explicarles que probablemente el cuadro no sea una reacción alérgica. Algunos autores recomiendan en erupciones no inmediatas sin criterios de gravedad no suspender de inmediato la medicación y esperar para ver si el cuadro remite sin detener el antibiótico⁽⁹⁾.

¿Qué hacer ante un exantema no inmediato mientras se toma amoxicilina? Podemos responder que: tratarlo si es pruri-

ginoso, recoger una buena historia clínica, tranquilizar a los padres y en este momento no hay alternativa a derivarlo para estudio posterior a un servicio especializado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ripoll MA, Orero A, González J. Prescripción de antibióticos en Atención Primaria en España. Motivos y características. *Med General* 2002; 48: 785-90.
2. Mancini AJ. Otras enfermedades virales. In: JL Bologna (ed). *Dermatología*. Madrid: Elsevier España; 2004.
3. Galán M, Moreno JC: Exantemas virales en la infancia. *Pediatría integral* 2004; 4: 289-314.
4. Ibia EO et al. Antibiotic rashes in children. A survey in a private practice setting. *Arch Dermatology* 2000; 136: 849-54.
5. Macy E. Skin testing with penicilloate and penicilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 586-91.
6. Kerr. Penicillin allergy. A study of incidents as reported by patients. *Brit J Clin Practice* 1994; 48: 5-7.
7. Rebelo Gomes E. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2007; 38: 191-8.
8. Irawaty L. Influence of penicillin allergy on antibiotic prescribing patterns and costs. Curtin University of Technology, School of Pharmacy. Curtin, Australia, 2003. En <http://espace.library.curtin.edu.au/R?func=search-simple&ADJACENT=Y&REQUEST=adt-WCU20031210.150840>
9. Jakob E. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic&Clin Pharmacol & Toxicology* 2006; 98: 357-62.
10. Wöhrl S. Patients with drug reactions - is it worth testing? *Allergy* 2006; 61: 928-34.
11. Mesaad D. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate hypersensitivity reaction. *An Intern Med* 2004; 140: 1001-6.
12. Barranco P. General and epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: S61-2.
13. Gamboa PM. Alergia a los medicamentos. In: *Alergológica* 2005. Madrid: Luzán; 2006.

14. Kidon MI. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J* 2004; 45: 574-7.
15. Ponvert C. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 199; 104: e45.
16. Atanaskovic-Markovic M. Immediate Allergic Reactions to Cephalosporins and Penicillins and Their Cross-Reactivity in Children *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16: 341-347.
17. Romano A. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibodies. *Allergy* 2004; 59: 1153-60.
18. Graff-Lonnevig V. Penicillin allergy-A rare pediatric condition? *Arch Dis Child* 1988; 63: 1342-6.
19. Blanca M. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 918-24.
20. Brochow K. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 984-5.
21. Torres MJ. Diagnosis of immediate reactions to β -lactam antibodies. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
22. Torres MJ. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56: 850-6.
23. Sanz ML. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to beta-lactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 277-86.
24. Aberer W. Drug provocation tests in the diagnosis of drug hypersensitivity reaction: general considerations. Position paper of the ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 2003; 58: 854-63.
25. Barboud A. The use of skin testing in patients with non-immediate cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58.
26. Torres MJ. Skin test evaluation in non-immediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59: 219-24.
27. De Haan P. Onset of penicillin rashes: relation between type of penicillin administered and type of immune reactivity. *Allergy* 1986; 41: 75-8.
28. Romano A. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129: 169-74.
29. Huang SW. Study of skin rashes after antibiotic use in young children. *Clinical Pediatrics* 1998; 37: 601-7.