



Evaluation and characterization of 125 patients with a history of reaction to beta-lactams

Evaluación y caracterización de 125 pacientes con antecedentes de reacción a betalactámicos

Kaddy Juliana Beltrán-Sierra, Jorge Sánchez, Ricardo Cardona

Abstract

Background: Reactions to beta-lactams are frequent and it is difficult to establish the relationship between the drug and symptoms.

Objective: To describe the clinical characteristics and explore the immunological mechanisms of patients with suspected adverse reaction to beta-lactams.

Methods: Retrospective study of patients with a history of beta-lactam reaction and tests for reactions to drugs.

Results: Out of 125 patients, 71 were women (56.8%); 73 had a history of immediate reaction and 52 delayed reaction; 590 allergy tests were done: specific IgE measurement, skin prick, patch, and provocation tests. The drugs most often related were amoxicillin, in 62 patients (49.6%), crystalline penicillin in 17 (13.6%), benzathine penicillin in 15 (12%), and cefalexin in 13 (10.4%). The severity of the reaction was mild in the majority (82%). 7.7% had a history of anaphylaxis and 10.8% sought care for a positive penicillin skin test, without history of reaction. Only 6.7% resulted in a positive test. More than 62% began testing two years after the reaction for which they sought care.

Conclusions: The clinical history is insufficient to determine allergy to beta-lactams. In our sample, few patients with a history of beta-lactam reaction had evidence of immune-mediated reactions.

Keywords: Allergy; Betalactams; Anaphylaxis; Angioedema.

Este artículo debe citarse como:

Beltrán-Sierra KJ, Sánchez J, Cardona R. Evaluación y caracterización de 125 pacientes con antecedentes de reacción a betalactámicos. Rev Alerg Mex. 2016;63(3):227-236

Universidad de Antioquia, Grupo de Alergología Clínica y Experimental. Medellín, Colombia

Correspondencia: Kaddy Juliana Beltrán-Sierra.
julipsb@hotmail.com

Recibido: 2015-07-13
Aceptado: 2015-11-18



Resumen

Antecedentes: Las reacciones a betalactámicos son frecuentes y es difícil establecer la relación entre el medicamento y los síntomas.

Objetivo: Describir las características clínicas y explorar los mecanismos inmunológicos de pacientes con sospecha de reacción adversa a betalactámicos.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con antecedentes de reacción a betalactámicos y pruebas para reacción con medicamentos.

Resultados: De 125 pacientes, 71 eran mujeres (56.8%); 73 tenían historia de reacción inmediata y 52 de reacción tardía; Se realizaron 590 pruebas de alergia: medición de IgE específica, pruebas intradérmicas, de parche y de provocación. Los medicamentos más relacionados fueron amoxicilina, en 62 pacientes (49.6%), penicilina cristalina en 17 (13.6%), penicilina benzatínica en 15 (12%) y cefalexina en 13 (10.4%). La severidad de la reacción fue leve en la mayoría (82%). 7.7% tuvo antecedente de anafilaxia y 10.8% consultaba por una prueba cutánea con penicilina positiva, sin antecedente de reacción. Solo 6.7% resultó con una prueba positiva. Más de 62% inició los estudios dos años después de la reacción por la que consultó.

Conclusiones: La historia clínica es insuficiente para determinar la alergia a betalactámicos. En nuestra muestra, pocos pacientes con antecedente de reacción a betalactámicos tuvo evidencia de reacciones inmunológicamente mediadas.

Palabras clave: Alergia; Betalactámicos; Anafilaxia; Angioedema

Abreviaturas y siglas

IgE, inmunoglobulina E

MMD, mezcla de determinantes menores

PPL, peniciloil polilisina

SPSS, Statistical Package for the Social Sciences

Antecedentes

Las reacciones adversas a medicamentos suponen un importante factor a considerar en el cuidado integral de los pacientes y en el propósito de mejorar la seguridad de su atención.¹ Dentro de este aspecto, los betalactámicos se sitúan entre los medicamentos más frecuentemente asociados con reacciones adversas y su adecuada identificación parte del diagnóstico preciso y la exclusión de aquellos pacientes con reacciones dudosas, en quienes la sospecha genera sobrecostos y dificultades en la elección del antimicrobiano adecua-

do.²⁻⁴ Teniendo en cuenta que cerca del 80 al 90% de los pacientes que reportan “alergia a los betalactámicos” tienen resultados negativos a las pruebas diagnósticas y toleran posteriormente la administración de estos antibióticos, la claridad con respecto de este diagnóstico es fundamental al momento de abordar la atención de un paciente.^{4,5}

Los betalactámicos comprenden una extensa familia de medicamentos antibióticos que constan de un anillo betalactámico común unido a diferentes cadenas laterales u otros anillos, que generan diver-

Antimicrobianos con diferentes espectros y, por consiguiente, múltiples indicaciones en el campo clínico. Así, los betalactámicos comprenden no solo la familia de las penicilinas, sino también la de las cefalosporinas y los carbapenems, monobactámicos inhibidores de la betalactamasa.⁶

Respecto del estudio de las reacciones adversas a betalactámicos es importante resaltar que el estudio tradicional de la aplicación intradérmica de la penicilina G tiene una sensibilidad inferior al 30%⁷ y en la actualidad existen múltiples pruebas diagnósticas con mejor rendimiento, lo cual ha permitido realizar algoritmos diagnósticos que incluyen estudios *in vivo*, como la realización de determinantes mayores (PPL); mezcla de determinantes menores (MMD); estudios *in vitro*, como la determinación de IgE específica por Immucap; e incluso la provocación directa con el medicamento involucrado o uno alternativo en caso necesario.^{8,9}

Sin embargo, en la práctica diaria nos enfrentamos a la dificultad de que estos procedimientos son poco conocidos por la comunidad médica y en ocasiones no están disponibles para su uso, como sucede con los determinantes mayores y menores en varios países de Latinoamérica, lo que obliga a generar nuevas estrategias para el abordaje de los pacientes con sospecha de alergia a betalactámicos.¹⁰

En reconocimiento de esta situación se realiza el presente estudio cuyo principal objetivo es describir las características clínicas y de temporalidad de los pacientes a los que se les aplican pruebas alergológicas con sospecha de reacción adversa a los betalactámicos. Es importante resaltar que en este estudio se reportan los resultados de las pruebas con determinantes mayores y menores que se realizaron antes de junio de 2011, fecha en que se suspendió su comercialización a nivel mundial y su uso en el territorio colombiano.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el Servicio de Alergología de la Universidad de Antioquia, en el cual se incluyeron pacientes de todas las

edades, quienes fueron remitidos para estudio de reacción adversa a betalactámicos entre agosto de 2008 y agosto de 2013. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Antioquia y el de la IPS Universitaria.

Se realizó el análisis de las historias clínicas de los pacientes de todas las edades con antecedente de reacción adversa a betalactámicos, quienes fueron evaluados por un alergólogo quien, según el interrogatorio clínico, la severidad y la temporalidad de la reacción, determinó el tipo de estudios a realizar dentro de las siguientes opciones validadas en la literatura y en las diferentes guías de manejo: (i) pruebas intradérmicas con determinantes mayores y menores realizadas antes de junio de 2011; (ii) determinación de IgE específica por ImmunoCap; (iii) parche con medicamentos y (iv) prueba de provocación con el medicamento involucrado o con un medicamento alternativo según fuera el caso.

En los pacientes en quienes faltaron datos puntuales, con poco riesgo de sesgo de memoria, se activó un protocolo de llamada para la recuperación de la información. Como parte del estudio, también se incluyó el seguimiento telefónico ambulatorio para supervisar el uso o no de los medicamentos evaluados, la acogida de las recomendaciones generadas y la identificación de posibles reacciones asociadas a su uso.

Todos los pacientes con datos suficientes en la historia clínica para identificar el medicamento sospechoso y que contaran con los resultados de las pruebas *in vitro* e *in vivo* realizadas para el estudio de la reacción con medicamentos fueron incluidos.

Se evaluaron parámetros descriptivos tales como media, desviación estándar, frecuencia absoluta y porcentajes relativos. Las características generales de los pacientes y los resultados de los cuestionarios fueron expresados en porcentajes. Las relaciones estudiadas entre los pacientes fueron realizadas a través de análisis de chi cuadrada, con el método de Fisher que considera valores significativos con una $p \leq 0.05$. Los análisis fueron establecidos por medio del programa SPSS versión 21.

Resultados

Características de la reacción adversa

Se incluyeron 125 pacientes, de los cuales 71 (56.8%) fueron mujeres y 54 (43.2%), hombres; la media de la edad fue de 25 años (rango de 1 a 75 años). El intervalo de edad en el que más frecuentemente se reportó una reacción adversa fue en el de mayores de 40 años (32%), seguido por el grupo de edad de 1 a 5 años (29.6%) (Cuadro 1).

El medicamento más frecuentemente involucrado en las reacciones fue la amoxicilina (49.6%), seguido de la penicilina cristalina (13.6%), la penicilina benzatínica (12%) y otros betalactámicos (24.8%) (Figura 1). En cuanto a los síntomas referidos por los pacientes, los cutáneos fueron lo más comunes (urticaria, angioedema, eritema o rash maculopapular) en el 76.3%; se observó compromiso multisistémico (anafilaxia) en 7.7%. Un porcentaje

Cuadro 1. Datos demográficos de los pacientes

Edad media al evento (rango)	25 (1 a 75 años)	
	n	%
Número de pacientes	125	100
Femenino	71	56
Masculino	54	43
Grupo de edad (años)		
1-5	37	29
6-15	24	19
16-39	24	19
> 40	40	32

Figura 1. Medicamentos referidos por el paciente en la reacción adversa

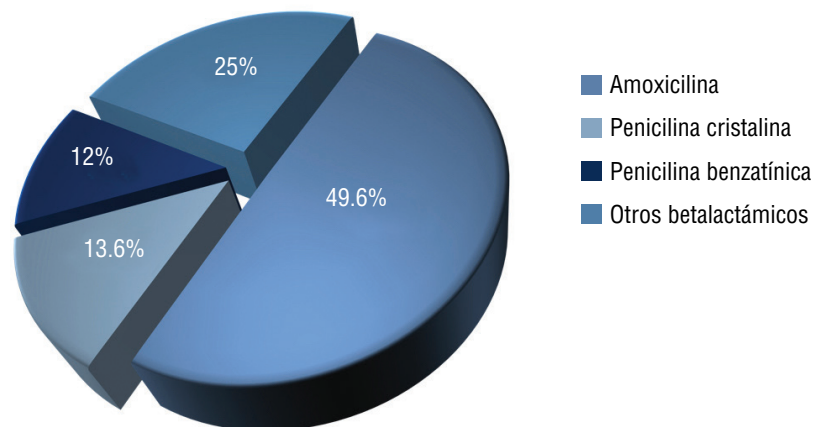
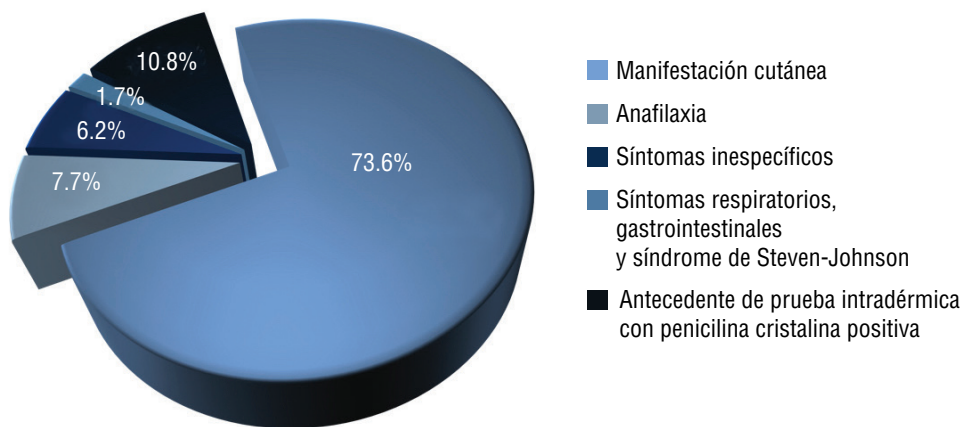


Figura 2. Reacción que motivo la consulta inicial



significativo (10.8%) de pacientes sin historia de reacción adversa tenía restringido el uso de betalactámicos por antecedente de prueba cutánea positiva con penicilina G (Figura 2). Un porcentaje importante de pacientes indicó historia personal de asma (32%), rinitis (55.2%), urticaria (14%), dermatitis (12%), antecedentes de alergia alimentaria (5.6%) o de reacciones adversas con otros medicamentos betalactámicos y no betalactámicos (34.4%).

Pruebas con medicamentos

A los 125 pacientes del estudio se les realizaron 590 pruebas en las que se emplearon diversos medicamen-

tos según la historia clínica referida por el paciente en la evaluación previa. La mayoría de los estudios, 62.5%, se iniciaron en los dos años posteriores a la ocurrencia el evento adverso; de este porcentaje el 22.6% fue luego de 10 años de la reacción inicial. (Cuadro 2)

El 63.9% de las pruebas correspondieron a test intraepidérmicos e intradérmicos (incluidos determinantes mayores y menores); 15.6%, a pruebas séricas Immucap; 6.1%, a pruebas de parche; 2%, a pruebas intramusculares; y el 12.4% restante, a la combinación de alguna de las anteriormente mencionadas y/o prueba de provocación oral.

Cuadro 2. Tiempo entre la reacción y la prueba

Tiempo en años	n	%
< 2	47	37.6
2-5	38	30.4
5-10	12	9.6
>10	28	22.4
Total	125	100

El medicamento más frecuentemente probado en 136 pacientes fue la amoxicilina, la cual fue tolerada (prueba negativa) en 94.2% de los casos y fue positiva en 5.8% de los pacientes (dos casos con pruebas intradérmicas, uno con provocación oral y uno con ingesta ambulatoria); los determinantes mayores y menores se probaron en un total de 81 pacientes con resultados negativos en 88.8% y 91.4% de los casos respectivamente; 7.6% de los 65 pacientes probados con penicilina cristalina resultaron negativos. (Cuadro 3)

La amoxicilina fue el medicamento más frecuentemente involucrado en las reacciones y a su vez el más empleado en las pruebas, las cuales fueron negativas en 59 casos y positivas en tres, con un reporte de reacción inespecífica en una paciente que tenía autorizada su ingesta de manera ambulatoria. Las demás penicilinas (benzatínica, G y cristalina) fueron el segundo grupo con mayor número de pruebas realizadas, las cuales fueron negativas en la totalidad de pacientes sometidos a estas y también en quienes

Cuadro 3. Reacción a distintos medicamentos

Medicamento	Resultados positivos	
Penicilina V potásica (pruebas 57)	2	3.5
Determinación mayor (81)	9	11.1
Determinación menor (81)	6	7.3
Amoxicilina (136)	8	5.8
Ampicilina/sulbactam (13)	2	15.3
Ampicilina (49)	1	2
Penicilina G cristalina (65)	5	7.6
Penicilina G benzatínica (15)	0	
Amoxicilina/clavulanato (12)	2	16.6
Ceftriaxona (16)	2	12.5
Cefalotina (13)	0	
Cefurozima (15)	0	
Cefazolina (13)	0	
Cefalexina (13)	0	
Cefradina (6)	3	50
Amoxicilina/sulbatactam (3)	0	
Penicilina procaína (2)	0	
Total (590)	40	6.7

realizaron la ingesta ambulatoria cuando los medicamentos probados fueron la penicilina V, cristalina o benzatínica.

Sin embargo, se encontraron dos casos de positividad por reacción cutánea en la ingesta ambulatoria de ampicilina/sulbactam y dicloxacilina. Las cefalosporinas ocuparon el tercer lugar en número de pruebas y mostraron positividad en dos realizadas con cefepime y ceftriaxona, respectivamente; además se reportó una reacción con la ingesta ambulatoria en un paciente al que no se le había completado el protocolo de estudio por dificultades administrativas ajenas al paciente y al servicio. Se realizaron dos pruebas con piperacilina/tazobactam en las que se observó positividad inmediata en una de ellas.

En el grupo de pacientes donde se probó un medicamento diferente al implicado, la amoxicilina fue el más frecuente con 62 pruebas, de las cuales 8% fueron reportadas como positivas; al probar penicilina cristalina la positividad fue del 5.1%; con penicilina benzatínica, del 13.3%; con cefalexina, del 7.6%; y con otras cefalosporinas, del 33.3%. El reporte positivo de las pruebas con otros betalactámicos fue del 0%.

A todos de los pacientes que reportaron positividad en alguna de las pruebas aplicadas con el medicamento implicado se les realizó provocación con un medicamento alternativo el cual fue tolerado en todos los casos, excepto en el grupo de los pacientes con reporte positivo a la amoxicilina, quienes en el 20% de los casos, también reportaron positividad para el medicamento probado como alternativo.

El 100% de los parches (13) fueron realizados con el medicamento implicado (amoxicilina, penicilina G y benzatínica y ampicilina) en pacientes con antecedente de reacción tardía. En su totalidad el reporte fue negativo y no hubo re-exposición ambulatoria.

Al evaluar la temporalidad de las reacciones en inmediatas o no inmediatas según la historia clínica, se encontró que en 71 pacientes (56.8%) la reacción se presentó antes de una hora (reacción inmediata) y en 50 pacientes (43.2%), posteriormente a una hora

(27 pacientes entre 1-24 horas y 29 después de 24 horas); sin embargo, no fue posible encontrar asociación significativa entre dichos intervalos de tiempo y los resultados de las pruebas realizadas.

Discusión

Los betalactámicos constituyen el grupo de antibióticos de más amplio uso a nivel mundial para el manejo de diferentes infecciones, lo que genera un significativo número de reacciones adversas a su uso.¹¹ Diversos estudios han pretendido generar algoritmos de aproximación diagnóstica en este tipo de pacientes, siempre en busca de obtener resultados con el mejor rendimiento y seguridad.¹² Sin embargo en nuestro país existen dificultades para aplicar dichos protocolos, debido a la ausencia de determinantes mayores y menores, aunado a la falta de estudios recientes que consideren las características clínicas y la temporalidad de las reacciones adversas a betalactámicos.^{13,14}

En nuestro estudio se incluyeron 125 pacientes a quienes se les realizó un total de 590 pruebas. El grupo de 40 años o más presentó mayor número de reacciones (32%), lo cual era esperable ya que esta población tiene un mayor rango de edad y ha tenido mayor cantidad de posibilidades de exposición a betalactámicos; sin embargo en el segundo grupo en frecuencia, que fue el de los menores de cinco años (29.6%), el menor intervalo de edad y el hallazgo de la piel como el sistema más comprometido, hace indispensable el estudio minucioso de estos pacientes y la evaluación del componente alérgico de su reacción versus la etiología infecciosa como causante de lesiones cutáneas, para generar recomendaciones de uso o la evitación de medicamentos que impacten en la vida de estos pacientes, así como el uso seguro de los medicamentos.¹⁵⁻¹⁷

El tiempo transcurrido entre la reacción y el inicio de los estudios, en la mayoría de los casos fue menor a cinco años (68%), lo que permite inferir que el estudio temprano de las reacciones a betalactámicos va en incremento y favorece los análisis electivos bajo condiciones programadas y con protocolos no

urgentes, pero también evidencia la existencia de un alto porcentaje (32%) que se realiza después de cinco años, lo cual incrementa la posibilidad de uso urgente de betalactámicos con los consecuentes riesgos.¹⁸

De acuerdo con la historia clínica y su relación con los resultados en las diferentes pruebas se encontró que los pacientes con síntomas claramente referidos y certeza del medicamento involucrado, tenían mayor probabilidad de obtener pruebas inmunológicas positivas con respecto de quienes referían síntomas inespecíficos, poca claridad del medicamento involucrado y del tiempo de la reacción.

La amoxicilina fue el medicamento más frecuentemente empleado en los estudios, tanto en el escenario de pruebas con el medicamento implicado, como cuando se buscaba una alternativa segura, lo cual está en clara relación con el extendido uso que tiene este medicamento en la práctica clínica diaria para el manejo de pacientes pediátricos y adultos, y en cómo su estudio es un punto clave para el abordaje integral de los pacientes con antecedente de reacciones adversas al uso de betalactámicos.^{18,19}

Al considerar la muy difundida, pero cada vez menos sustentada, práctica de realizar un prueba intradérmica con penicilina cristalina antes del uso de alguna otra penicilina intramuscular o parenteral, se encontró que aun en nuestro país donde no tenemos kit de determinantes mayores y menores, esta práctica aislada no debe emplearse para generar recomendaciones frente al uso o restricción de otros betalactámicos y por el contrario supone una práctica riesgosa cuando se realiza por personal inexperto o en lugares inapropiados para enfrentar una posible reacción, por lo cual se recomienda que su realización sea exclusiva de servicios de urgencias con capacidad para responder frente a una eventual reacción adversa o dentro del contexto del estudio integral de alergia a betalactámicos.²⁰

Respecto a las cefalosporinas se ha reportado en diversos estudios que la frecuencia de sus reacciones es casi 10 veces menor a la de las penicilinas;²¹ sin embargo en nuestro estudio la positividad en retos e ingesta ambulatoria fue incluso superior a la reporta-

da por los otros betalactámicos. Esta situación podría explicar por qué el uso de estos medicamentos está ampliamente difundido en nuestro medio y existe una tendencia a la automedicación, lo cual incrementa la posibilidad de ingesta inadvertida de medicamentos que pertenecen a una misma familia, y aumenta el riesgo de reacciones adversas al desconocer su eventual relación y reacción potencial.²²

Las pruebas de parche se realizaron a pacientes cuya reacción, por historia clínica, se consideraba tardía;²³ sin embargo, aun cuando algunos tenían historias sugestivas de reacción, ninguno tuvo reporte positivo, y los pacientes que tuvieron ingestas ambulatorias posteriores toleraron el medicamento sin complicaciones.

Llama la atención que el 100% de los pacientes incluidos en el estudio tenían una enfermedad alérgica concomitante, lo que propone una interesante hipótesis al considerar que el estado alérgico de estos pacientes los predispone a un mayor número de entidades infecciosas y, por consiguiente, a una mayor exposición de antibióticos de la familia de los betalactámicos, con incremento del riesgo a una reacción adversa asociada a su uso.²⁴

Al determinar la clasificación según la temporalidad de la reacción, se encontró que no hubo relación entre lo referido por la historia clínica y los resultados de las diferentes pruebas, lo que confirma que la historia clínica como herramienta aislada no debe ser empleada para practicar un solo grupo o tipo de pruebas.²⁵

Conclusiones

El presente es el estudio más grande realizado recientemente en Colombia y es un esfuerzo por estudiar y caracterizar la población que consulta el Servicio de Alergología de la IPS Universitaria, en Medellín, Colombia.

Los resultados identificados en este estudio fueron similares a los difundidos por otras publicaciones respecto a la alta tasa de tolerancia de los betalactámicos, incluso en pacientes con aparentes antecedentes de reacciones adversas a su uso. También se demostró la seguridad de los protocolos y las

pruebas realizadas por especialistas, con un adecuado enfoque frente al tipo de prueba y el medicamento involucrado en la misma, el cual continúa siendo elevado aun en el contexto de la adaptación de los protocolos a las condiciones en las que no se cuentan con determinantes mayores y menores.

Es relevante resaltar la importancia del estudio de reacciones adversas a betalactámicos en la población pediátrica, en la que se demostró seguridad y buen rendimiento de las pruebas, además de resaltar el impacto en el futuro manejo antibiótico de estos pacientes.

Agradecimientos

A la memoria de la doctora Elizabeth López Piedrahita, quien colaboró con la recolección y el análisis de datos, y en la redacción inicial del artículo.

Agradecemos a los docentes y residentes del Programa de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia, ya que sin su labor cotidiana y su colaboración, la realización de este trabajo no hubiese sido posible.

Este manuscrito fue idea original del doctor Ricardo Cardona Villa.

Referencias

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-1205.
2. Lagacé-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to β -lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(3):381-399.
3. Solensky R. Allergy to β -lactams antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(6):1442-1442.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.021.
4. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33(4):501-506.
5. Atanaskovic-Markovic M. Educational Case series: β -lactam allergy and cross-reactivity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(8):770-775. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01204.x.
6. Brunton LL, Chabner BA, Knollma BC, editores. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. China: 11^a. edición. McGraw-Hill; 2006.
7. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA*. 2001;285(19):2498-2505.
8. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. A cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;60(6):339-345.
9. Khan FS, Weiss ME. Skin testing for beta-lactams antibiotics: Impact of the availability of major determinant. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(1):64-71.
10. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME. Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 201;43(1-2):84-97.
11. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(4):309-316.
12. Macy E. The clinical evaluation of penicillin allergy: what is necessary, sufficient and safe given the materials currently available? *Clin Exp Allergy*. 2011;41(11):1498-1501.
13. Montoya F. Penicilina y pruebas de sensibilidad. *Iatreia* 1996;9(4):151-158.
14. Montoya F, Vargas S, Uribe V. Hipersensibilidad a la penicilina en asmáticos. *Rev Ces Medicina*. 1987;1:41-44.
15. Fernandez TD, Mayorga C, Ariza A. Allergic reactions to antibiotics in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(4):278-285.

16. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):80-87.
17. Chovel-Sella A, Ben Tov A, Lahav E. Incidence of rash after amoxicillin treatment in children with infectious mononucleosis. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1424-1427. doi: 10.1542/peds.2012-1575.
18. Blanca M, Romano A, Torres M, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64(2):183-193.
19. Richter AG, Nasser SM, Krishna MT. A UK national survey of investigations for beta-lactam hypersensitivity - heterogeneity in practice and a need for national guidelines—on behalf of British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):941-949.
20. Raja AS, Lindsell CJ, Bernstein JA. The use of penicillin skin testing to assess the prevalence of penicillin allergy in an emergency department setting. *Ann Emerg Med*. 2009;54(1):72-77.
21. Yoon SY, Park SY, Kim S. Validation of the cephalosporin intradermal skin test for predicting immediate hypersensitivity: a prospective study with drug challenge. *Allergy*. 2013;68(7):938-944.
22. Romano A, Guéant-Rodríguez RM, Viola M. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004;141(1):16-22.
23. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(6):442. doi: 10.1007/s11882-014-0442-8.
24. Jedrychowski W, Perera F, Mauger U, Mroz E, Flak E, Perzanowski M, Majewska R. Wheezing and asthma may be enhanced by broad spectrum antibiotics used in early childhood. Concepts and results of a pharmacoepidemic study. *J Physiol Pharmacol*. 2011;62(2):189-195.
25. Romano A, Caubet JC. Antibiotic allergies in children and adults: from Clinical Symptoms to skin testing diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):3-12.