

Reacciones adversas a medicamentos en el Area I de Asturias

C. Loza Cortina

Resumen. *Objetivos:* Conocer la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en un grupo de niños enviado a nuestra consulta por su pediatra por sospecha de reacción medicamentosa.

Pacientes y métodos: Se estudiaron retrospectivamente 98 niños, valorando antecedentes familiares, cuadro clínico, fármacos implicados, tiempo transcurrido entre la aparición de síntomas y la fecha de estudio, asociación a otros procesos alérgicos y métodos diagnósticos empleados "in vivo" e "in vitro".

Resultados: Edad media 4 años, 53,5% mujeres y 46,5% varones. Antecedentes familiares positivos a fármacos, 22%. Cuadro clínico: urticaria y angioedema, 36%; exantema morbiliforme, 31%; urticaria, 20%; angioedema solo, 9%; otros síntomas, 4%. Fármacos implicados: betalactámicos, 78%; macrólidos, 17,5%; otros, menos del 9%. Tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas y la fecha de estudio, 2 años. Asociación a otros procesos alérgicos, 18% (50% en los casos en que se confirmó la sospecha de alergia medicamentosa). RAST a penicilina G y V, amoxicilina y ampicilina en 28 casos (betalactámicos), siendo negativo en todos ellos. Pruebas cutáneas en 21 casos (betalactámico), siendo positivas en el 19% (66% entre los casos confirmados). Se hizo provocación controlada en todos los casos menos en dos, siendo positivas en 8 solamente.

Conclusiones: 1. La existencia de reacciones adversas a medicamentos se confirma solamente en el 9% de los casos referidos. 2. Confirmación de la historia clínica y la provocación como los métodos diagnósticos actuales más útiles. 3. Aceptable sensibilidad de las pruebas cutáneas en el caso de los betalactámicos. 4. Nula sensibilidad del RAST en el caso de los betalactámicos.

An Esp Pediatr 1998;49:359-363.

Palabras clave: Medicamentos; Reacciones adversas; Alergia.

ADVERSE DRUG REACTIONS IN AREA I OF ASTURIAS

Abstract. *Objective:* The objective of this study was to know the incidence of adverse drug reactions in a group of children sent to our office by their pediatrician under the suspicion of having suffered a drug reaction.

Patients and methods: Ninety-eight children were retrospectively studied. Family background, clinical picture, drugs involved, time elapsing between the onset of symptoms and the date of the study, association to other allergic conditions and diagnostic methods used "in vivo" and "in vitro" were evaluated.

Results: Mean age of the patients was 4 years with 53.5% being female and 46.5% male. Positive drug allergy in the family background

was found in 22%. The clinical picture showed urticaria and angioedema in 36%, morbiliform eruption in 31%, urticaria in 20%, only angioedema in 9% and other symptoms in 4%. Drugs involved included betalactams (78%), macrolides (17.5%) and others (less than 9%). The mean time elapsed between the onset of symptoms and the date of study was 2 years. There was association to other allergic conditions in 18% (50% in the cases in which the drug allergy was confirmed). RAST to penicillin G and V, amoxicillin and ampicillin was done in 28 cases (betalactams), being negative in all of them. Skin tests were carried out in 21 cases (betalactams), being positive in 19% (66% among the confirmed cases). In all but two cases a controlled provocation test was carried out, being positive only in 8.

Conclusions: 1) The presence of adverse drug reactions is confirmed in only 9% of the cases. 2) Confirmation of the clinical history and the provocation test as the most reliable diagnostic methods currently available. 3) Acceptable sensitivity of the skin tests in the case of betalactams. 4) Null sensitivity of the RAST in the case of betalactams.

Key words: Drugs. Adverse reactions. Allergy.

Introducción

La OMS define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como "todo efecto perjudicial o indeseado que ocurre tras la utilización de un fármaco en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o la terapéutica"⁽¹⁾. En esta definición no se diferencia entre idiosincrasia, alergia, efecto colateral, efecto secundario o sobredosificación.

A la hora de valorar la prevalencia de la alergia a medicamentos las encuestas no son fiables pues hasta un 15% de los encuestados cree ser alérgico a alguno de ellos. Se calcula que solamente entre el 6 y el 10% de todas las RAM corresponden a reacciones alérgicas, entendiéndose por tales las reacciones que son el resultado de un mecanismo inmunológico probado o sospechado, y sólo una parte de éstas corresponden a reacciones de hipersensibilidad inmediata⁽²⁾.

La demanda asistencial para el estudio de RAM es menor en niños que en adultos; en los niños, además, son menos frecuentes las reacciones con base inmunológica y los cuadros clínicos, en su mayoría, son leves, lo cual implica menos riesgo a la hora de hacer un diagnóstico mediante pruebas de provocación.

En el conjunto de las alergias infantiles las reacciones tipo I (IgE) son las más comunes, pero esto probablemente no es así cuando se trata de las alergias a medicamentos, como lo demuestra el hecho de que, tanto las pruebas cutáneas, como el

Servicio de Pediatría. Unidad de Alergia. Hospital Comarcal de Jario. Coaña - Asturias.

Correspondencia: Dr. Constancio Loza Cortina. Servicio de Pediatría. Hospital Comarcal de Jario. 33719 Coaña - Asturias

Recibido: Enero 1998

Aceptado: Junio 1998

Tabla I Historia clínica

- Antecedentes personales de atopía
- Antecedentes familiares de atopía
- Antecedentes familiares de alergia a medicamentos
- Edad del paciente al presentar la supuesta reacción
- Toma del medicamento en ocasiones anteriores
- Tiempo transcurrido desde la primera toma hasta la aparición de los síntomas
- Descripción completa y detallada de los síntomas presentados
- Tipo de tratamiento sintomático administrado, si es que lo hubo
- Tiempo que tardaron en desaparecer los síntomas
- Administración posterior de otros medicamentos

RAST son frecuentemente negativos. Por otra parte, los antecedentes familiares de alergia, tan habituales en otros tipos de alergia infantil, no lo son en la alergia a medicamentos.

En los últimos años asistimos a una mayor concienciación acerca de los efectos adversos a medicamentos, no sólo entre los profesionales, sino también entre la población. Presentamos aquí los resultados obtenidos por nosotros en el Área Sanitaria I de Asturias que corresponde a la zona noroccidental de la región con una población aproximada de 60.000 habitantes que incluye unos 12.000 niños por debajo de los 14 años de edad.

Pacientes y métodos

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 98 niños enviados a nuestra consulta durante los últimos cinco años para descartar alergia a medicamentos.

La sistemática de estudio consistió en: historia clínica exhaustiva, exploración física general y por aparatos, chequeo analítico (hemograma, bioquímica sanguínea elemental, niveles de inmunoglobulinas y complemento) y de focos infecciosos cuando se consideraba oportuno, pruebas cutáneas en el caso de los betalactámicos y anestésicos locales, RAST en el caso de los betalactámicos y, finalmente, provocación controlada con el medicamento en cuestión.

1) Historia clínica

En todos los casos se puso especial énfasis en historia clínica por ser la piedra angular en el diagnóstico de la alergia a medicamentos⁽³⁻⁵⁾. Los puntos fundamentales de la misma vienen reflejados en la tabla I.

2) Exploración física

Consistía fundamentalmente en la búsqueda de signos atópicos (pseudopannus corneal, queratocono, pliegue de Dennie-Morgan, ojerías alérgicas, cornetes hipertróficos, auscultación sibilante etc.) y de posibles focos infecciosos.

3) Chequeo analítico y de focos infecciosos

Cuando se sospechaba infección se realizaban diferentes es-

tudios según los casos: hemograma, PCR, VSG, cultivos, análisis de heces, radiografías etc.

La determinación de IgE total y de eosinófilos en sangre periférica sólo se hizo cuando había que extraer sangre por otros motivos, pero nunca de forma expresa, habida cuenta de su escaso rendimiento diagnóstico en casos de alergia a medicamentos.

En los casos de edema angioneurótico se solicitaban niveles de complemento y del inhibidor de la C1 esterasa, incluyendo pruebas funcionales si se consideraba oportuno.

Otras pruebas como la determinación de IgG, A y M específicas, test de transformación de los linfocitos, degranulación de los basófilos etc. no se solicitaron dado que, o bien son muy poco útiles, o bien son de uso casi exclusivo en centros de investigación^(3,4,6,7).

4) Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas se realizaron con el preparado comercial Allergopen® (Reinbeck, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante, que básicamente consisten en la administración, inicialmente mediante prick y luego mediante inyección intradérmica, de dosis crecientes de los determinantes mayores (PPL) y menores (MDM) de la penicilina. También se empleó amoxicilina, ampicilina y penicilina G de acuerdo con la pauta descrita por Vega y colaboradores⁽⁸⁾.

Las pruebas cutáneas sólo se hicieron en el caso de los betalactámicos, pues con el resto de los antibióticos son de muy escasa utilidad⁽⁹⁾, y de los anestésicos locales (un solo caso) de acuerdo con el protocolo descrito por Mellon y colaboradores⁽¹⁰⁾.

5) RAST

Por las mismas razones expuestas al referirnos a las pruebas cutáneas, sólo se hizo en el caso de los betalactámicos.

6) Pruebas de provocación

Antes de proceder a su realización se informaba a los padres de los posibles riesgos y se obtenía consentimiento firmado.

Las pruebas de provocación se realizaron siempre bajo control médico, administrando el medicamento en dosis crecientes (comenzando con un décimo de la dosis terapéutica) y manteniendo al paciente en observación durante cuatro horas. Si no aparecían reacciones durante el período de observación, se indicaba a los padres que continuaran administrando el medicamento en casa, a dosis terapéuticas, durante cuatro días para así evaluar la eventual aparición de reacciones tardías. En un caso en que el antibiótico (ampicilina) se había administrado por vía intramuscular, después de la provocación oral se hizo provocación parenteral.

Inicialmente, todas las pruebas de provocación se hacían de forma abierta, utilizando el preparado comercial causante de la supuesta reacción. En los casos con prueba positiva, se hacía provocación con los aditivos que pudieran estar implicados y si no había reacción frente a ellos, en un tercer paso se hacía otra nueva provocación con el preparado comercial, pero esta vez mediante el método de ciego simple.

Tabla II Perfil de los pacientes

- Edad media	4 años (6 meses - 14 años)
- Mujeres	53,5% (52 casos)
- Varones	46,5% (46 casos)
- Antecedentes familiares de alergia a fármacos	22% (21 casos)
- Implicación de un solo fármaco	83% (81 casos)
- Implicación de dos o más fármacos	17% (17 casos)
- Tiempo medio transcurrido entre el cuadro clínico y la fecha de estudio	2 años (1 mes - 13 años)
- Asociación con otros procesos alérgicos, entre los casos no confirmados de alergia medicamentosa	18% (16 de 88 casos)
- Asociación con otros procesos alérgicos, entre los casos confirmados de alergia medicamentosa	50% (5 de 10 casos)

Tanto las pruebas cutáneas como las de provocación se realizaron en un período comprendido entre un mes y un año desde la supuesta reacción. Cuando ésta había tenido lugar más de un año antes, ambas pruebas se volvían a repetir al cabo de un mes, de acuerdo con el protocolo de otros autores^(7,11).

Resultados

Perfil de los pacientes (Tabla II)

Cabe destacar, en primer lugar, la baja edad media (4 años) de los pacientes en el momento de presentar los síntomas que motivaron la consulta y, en segundo lugar, la relativa alta incidencia de antecedentes personales de alergia (50%) entre los casos confirmados. Estos hechos serán analizados en la discusión.

Manifestaciones clínicas

Urticaria y angioedema juntos en el 36% de los casos. Las localizaciones más frecuentes del angioedema fueron: labios, párpados y pabellones auriculares.

Exantema morbiliforme, de localización preferente en tronco, en el 31% de los casos.

Urticaria sola en el 20% y angioedema solo en el 9% de los casos.

Otros síntomas (4%) fueron: artralgias, síncope, vómitos, dolor abdominal, cefalea y fiebre.

Medicamentos implicados

Betalactámicos, 78%, con la siguiente distribución: amoxicilina, 82,5%; cefalosporinas (cefaclor), 8,5%; penicilina, 6%; ampicilina, 3%.

En cuanto al resto de los medicamentos: macrólidos (eritromicina y azitromicina), 17,5%; aspirina, 9%; cotrimoxazol, 9%; mucolíticos-antitusivos (diversas asociaciones), 3,5%; paracetamol, 2,5%; anestésicos locales, 1%; ibuprofeno, 1%.

Pruebas diagnósticas específicas

Tabla III Resultado de las pruebas cutáneas

	<i>Todos los casos</i>	<i>Casos no confirmados</i>	<i>Casos confirmados</i>
Número	21	15	6
Positivas	4	0	4
Negativas	17	15	2

De los 76 casos en los que estaban implicados los betalactámicos, sólo se hizo RAST en 28 de ellos y pruebas cutáneas en 21. El RAST fue negativo en todos los casos, mientras que las pruebas cutáneas fueron positivas sólo en los casos confirmados. En dos casos confirmados (amoxicilina y penicilina G benzatina), las pruebas cutáneas fueron negativas (Tabla III).

La prueba de provocación se hizo en todos los casos, menos en dos cuya historia clínica era altamente sugerente de alergia, casos números 3 y 10 (Tabla IV): el caso nº 3 había presentado en dos ocasiones diferentes una reacción urticariforme generalizada importante acompañada de angioedema facial y el caso nº 10 un shock anafiláctico con pérdida de la conciencia y edema labial y palpebral.

La prueba de provocación fue positiva solamente en 8 casos, el 70% de los cuales había tomado el medicamento en ocasiones anteriores sin problemas. En tres casos en que las pruebas cutáneas habían sido positivas (Tabla IV) se decidió hacer también prueba de provocación, siendo positiva en los tres. En la discusión se analizará este punto.

Únicamente en cuatro de los diez casos diagnosticados se pudo comprobar un mecanismo inmunológico (tipo I) en función de las pruebas cutáneas positivas.

Discusión

La incidencia de reacciones adversas a medicamentos entre la población pediátrica es baja y así se constata tras el análisis de los resultados del presente trabajo en el que solamente se confirman dichas reacciones en un 9% de los pacientes con historia clínica sospechosa, porcentaje similar al de otras series^(7,12,13) y que es mucho menor que el encontrado entre adultos⁽¹⁴⁾.

En la valoración de una posible reacción a medicamentos la historia clínica es fundamental, hasta el punto de que en un buen número de casos ella sola es suficiente para confirmar o descartar la sospecha clínica, y esto es especialmente cierto en pediatría^(3,15). De hecho, nosotros, de los 76 casos en que estaban implicados betalactámicos, solamente llegamos a hacer pruebas cutáneas en 21, puesto que en el resto a través de la anamnesis se vislumbraba claramente el cuadro clínico que realmente había presentado el paciente. Los diagnósticos más claros eran, por ejemplo, los correspondientes a exantemas súbitos, megalooeritemas y mononucleosis infecciosas.

No obstante, y aun teniendo como casi seguro otro diagnóstico diferente al de alergia a medicamentos, todos los casos referidos fueron sometidos a provocación controlada. Por el con-

Tabla IV Casos confirmados

	Edad (años)	Medicamento	Toma previa	AP de alergia	AF de alergia medicamentos	RAST	Prueba cutánea	Provocación
Caso nº 1	9	Amoxicilin.	Sí	Sí	Sí	-	+	Exantema maculopapuloso 18 horas después del inicio.
Caso nº 2	1	Amoxicilin.	No	No	No	-	-	Exantema maculopapuloso 36 horas después del inicio.
Caso nº 3	4	Cefaclor	Sí	No	No	-	+	No
Caso nº 4	4	Eritromicin.	Sí	Sí	No	N	N	Urticaria en tronco 1 hora después del inicio
Caso nº 5	11	Amoxicilin.	Sí	Sí	No	-	+	Exantema maculopapuloso 10 horas después del inicio
Caso nº 6	9	Paracetamol	Sí	No	No	N	N	Urticaria generalizada intensa 2 horas después del inicio.
Caso nº 7	4	Amoxicilin.	Sí	Sí	No	-	+	Urticaria y angioedema 1 hora después del inicio.
Caso nº 8	10	Aspirina	Sí	Sí	Sí	N	N	Edema labial 20 minutos después del inicio.
Caso nº 9	3	Amoxicilin.	Sí	No	No	N	N	Urticaria generalizada 45 minutos después del inicio
Caso nº 10	14	PGB IM	Sí	No	No	-	-	No

(-): prueba negativa (+): prueba positiva N: prueba no realizada AP: antecedentes personales AF: antecedentes familiares PGB: penicilina G benzatina

trario, cuando la anamnesis es claramente sugerente, la provocación es muy arriesgada y está contraindicada, debiéndose indicar al paciente otros medicamentos alternativos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Este fue nuestro proceder en los casos números 3 y 10.

Aunque teóricamente la prueba de provocación debería hacerse mediante el método de doble ciego⁽⁹⁾, nosotros creemos que en pediatría, habida cuenta de la menor “complejidad psicológica” de los pacientes, en general, es suficiente con el método de ciego simple, cuando no la provocación abierta si la reacción subsecuente es nítida.

Hay que resaltar que en algunos casos en que los niños “son alérgicos a todo”, es decir en que se sospecha sensibilización a múltiples medicamentos, con frecuencia estamos frente a una sensibilización a aditivos; en estos casos es más rentable hacer pruebas con los posibles aditivos comunes (unas cuatro semanas después de mantener al niño con una dieta sin aditivos) que embarcarse en ir analizando uno a uno los distintos medicamentos sospechosos.

De acuerdo con nuestros resultados, las pruebas cutáneas para betalactámicos tendrían una sensibilidad del 67% y una especificidad del 100%, datos que concuerdan con los de otros autores^(19,20). No obstante, nosotros hicimos provocación oral controlada en tres casos con pruebas cutáneas positivas, provocación que fue, asimismo positiva, porque habíamos considerado la reacción cutánea como inespecífica, debida, concretamente, a mala técnica. Esto no resultó ser así. En todo caso, hay que tener en cuenta que en pediatría las pruebas de provocación suelen reproducir, casi siempre, los síntomas por los que consulta el niño, por lo que es fácil predecirlos, y muy raramente entrañan los riesgos que en los adultos^(7,15).

Creemos que un dato importante que se desprende de este

estudio es la baja edad media de nuestros pacientes, 4 años, que bien merece una pequeña reflexión. Por debajo de los cinco años de edad la mayoría de los procesos infecciosos febriles son de etiología vírica⁽²¹⁾, y sin embargo, con excesiva frecuencia estos procesos son tratados de forma poco juiciosa con antibióticos. La infección producida por muchos de estos virus (ECHO, coxackie, adenovirus, reovirus...) puede cursar con un cuadro exantemático, por lo que, al estar el niño tomando antibióticos es inevitable asociar éstos con el proceso cutáneo, de manera que en un elevado número de casos se le coloca la etiqueta de alérgico al antibiótico en cuestión y se queda, así, “alegremente” diagnosticado de por vida. Sin duda, este es el caso de muchos adultos “alérgicos a medicamentos”.

Afortunadamente, esta situación es cada vez menos frecuente, no sólo por la existencia de una política de prescripción antibiótica cada vez más racional (al menos en pediatría), sino también, por la mayor posibilidad de acceder, en los casos de sospecha, a unidades de alergia en las que se hará un diagnóstico preciso. En todo caso, y sin entrar en otros detalles como el coste, las resistencias, los efectos secundarios etc., el mensaje es claro y no es otro que el de usar racionalmente un arsenal terapéutico de extremada importancia y eficacia.

Otro aspecto llamativo es el de la elevada incidencia de antecedentes de atopia entre los casos confirmados (50% frente a un 18% entre los casos no confirmados). La hipótesis de que el trasfondo atópico pueda ser un factor de riesgo para las alergias a medicamentos es controvertida, pues mientras unos estudios la corroboran⁽²²⁻²⁴⁾, otros no⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Finalmente, es importante tener en cuenta que en los últimos años se han venido describiendo reacciones frente a antibióticos betalactámicos de forma específica, sin reacción cruzada con los

demás del grupo, concretamente frente a amoxicilina^(8,29-31), cefaclor⁽³²⁻³⁴⁾ y cefazolina⁽³⁵⁾. Por tanto, ya no es aceptable, como se venía haciendo, generalizar el diagnóstico a penicilina y derivados o a betalactámicos después de comprobar una alergia a un antibiótico concreto de este grupo y hay que hacer pruebas con cada uno de ellos.

En conclusión, del presente trabajo se desprende que:

1. La existencia de reacciones adversas a medicamentos en pediatría se confirma en tan sólo el 9% de los casos referidos.

2. La historia clínica y las pruebas de provocación se confirman como los métodos diagnósticos actuales más eficaces en el diagnóstico de alergia a medicamentos.

3. Las pruebas cutáneas con medicamentos del grupo betalactámico tienen una aceptable sensibilidad y una excelente especificidad.

4. Hemos encontrado una nula sensibilidad del RAST en el caso de los betalactámicos.

Bibliografía

- World Health Organization. International drug monitoring. World Health Organization Tech. Rep. 425, 1969
- Libro Blanco: Las enfermedades alérgicas en España. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 1983.
- Nyfelor B and Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; **27**:175-181.
- van der Klauw MM, Wilson JHP, Stricker BHC. Drug associated anaphylaxis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994), review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996; **26**:1355-1363.
- Martín Esteban M, Pascual C, Blanco C, Vallecillo A, Pagola MJ. Diagnóstico in vitro de las reacciones adversas a medicamentos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992; **7** (supl 1):7-14.
- De Weck AL. Drugs and allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1986; **78**:1047-1050.
- Casas Villá MC. Reacciones adversas a medicamentos en el niño. Diagnóstico in vivo. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992; **7** (supl 1):5-7.
- Vega JM, Blanca M, García JJ et al. Immediate allergic reactions to amoxicillin. *Allergy* 1994; **49**:317-22.
- Sullivan TJ. Drug Allergy. En: *Allergy. Principles and Practice*, third Edition. The C.V. Mosby Company, edited by Middleton E jr., Reed Ch E, Ellis E F, Adkinson N F Jr, Yunginger JW 1988: 1523-1536
- Mellow MH, Schatz M y Patterson R. Alergia a fármacos. En: *Manual de Alergia e Inmunología*, Edición española, de Glen J. Lawlor, Jr. Y Thomas J. Fischer, Salvat Editores, Barcelona, España 1985:247-273.
- Martín Mateos MA, Hernando V, Rabaneda A, Vila B, Vaca, A, González B, Muñoz López F. Alergia a beta-lactámicos. Experiencia personal en 56 niños. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1992; **7** (supl 1):14-20.
- Mathews KP. Clinical spectrum of allergic and pseudoallergic drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1984; **74**:558-566.
- Añibarro B, Bertó JM, Caballero MT, García Ara MC, Díaz Pena JM, Ojeda JA. Reacciones adversas a medicamentos: incidencia en una población pediátrica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1989; **4**(supl 2):18.
- Villas Martínez F, Estrada Rodríguez JL, Florida López JF, Belchí Hernández J, López Serrano MC, Martínez Alzamora F. Incidencia de alergia medicamentosa en nuestro medio: estudio comparativo. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1989; **4**(supl 2):22.
- De Weck AL. Allergic reactions to drugs. Berlin, Springer Verlag 1983: 329-372.
- Van Arsdel PP (jr). Diagnosing drug allergy. *JAMA* 1982; **247**:2576-2581.
- Sheffer AL y Pennoyer DS. Management of adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1984; **74**:580-588.
- Anderson JA. Drug Allergies. En: Bierman CW y Pearlman CS. Philadelphia. WB Saunders Company. Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence, 1980: 690-708.
- Sogn DJ et al. Interim results of the NIAID collaborative clinical trial of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults (abst 234). *J Allergy Clin Immunol* 1983; **71**:147-153.
- Green GR, Rosenblum AH, Sneet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing with penicilloyl-polylysine and penicillin G. *J Allergy Clin Immunol* 1977; **60**:339-349
- Wright PF, Thompson J, Mckee KT jr. et al. Patterns of illness in the highly febrile young child: Epidemiologic, clinical and laboratory correlates. *Pediatrics* 1981; **67**:694-700.
- Rajka G and Skog E. On the relation between drug allergy and atopy. *Acta Allergol* 1965; **20**:387-394.
- Miller F F. History of drug sensitivity in atopic persons. *J Allergy Clin Immunol* 1967; **40**:46-49.
- García Sánchez G, Barranco Sanz P, Padiál Vilchez MA et al. Atopia como factor de riesgo en las RAM con base inmunológica. *Rev Esp Alergol e Inmunol Clin* 1997; vol **12** Extraordinario nº 2: 20.
- Smith J W, Johnson J E and Cluff L E. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. II. An evaluation of penicillin allergy. *N Engl J Med* 1966; **274**:998-1002.
- Green G R and Rosenblum A. Report of the Penicillin Study Group. American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1971; **48**:331-343.
- Horowitz L. Atopy as factor in penicillin reactions. *N Engl J Med* 1975; **292**:1243-1248.
- Adkinson N F (Jr). Risks factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; **74**:567-572.
- Blanca M, Vega JM, García J et al. Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to betalactams. *Clin Exp Allergy* 1990; **20**:475-481.
- Blanca M, Vega JM, García J, Miranda A, Carmona MJ, Juárez C. New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994; **24**:407-415.
- Silviu-Dan F, McPhillips S, Warrington RJ. The frequency of skin test reactions to side-chain penicillin determinants. *J Allergy Clin Immunol* 1993; **91**:694-701.
- Mitchel A, Goldman P, Shapiro S, Slone D. Drug utilization and reported adverse reactions in hospitalized children. *Am J Epidemiol* 1979; **110**:196-204.
- Parra FM, Igea JM, Martin JA, Alonso MD, Lezaun A, Sainz T. Serum sickness-like syndrome associated with cefaclor therapy. *Allergy* 1992; **47**:439-440.
- Stricker BH, Tijssen JG. Serum sickness-like reaction to cefaclor. *J Clin Epidemiol* 1992; **45**:1177-1184.
- Warrington RJ and McPhillips S. Independent anaphylaxis to cefazolin without allergy to other beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1996; **98**:460-462.