

Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación

José Ángel Porto Arceo

Unidad Integral de Alergia. Clínica del Pilar. Zaragoza

Porto Arceo JA. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. Protoc diagn ter pediatri. 2019;2:285-95.



RESUMEN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) representan aproximadamente entre un 8 y un 10% de las consultas recibidas en las unidades de Alergia Pediátrica; sin embargo, según revelan diferentes publicaciones sobre niños con sospecha de RAM sometidos a estudio (pruebas alérgicas y de exposición al fármaco), se evidencia que más del 90% son tolerantes.

En la actualidad existe una falta de conocimiento sobre la epidemiología de estos procesos en la edad pediátrica, no obstante, las RAM suponen un problema sanitario de cierta importancia. Una descripción detallada de las circunstancias clínicas que se dan en dichas reacciones facilita el diagnóstico y manejo de dichas reacciones.

Palabras clave: alergia a medicamentos; reacciones adversas.

Adverse reactions to drugs. generalities. Referral criteria

ABSTRACT

Adverse reactions to drugs (RAM) account for approximately 8-10% of consultations in the units of Pediatric Allergy; however, according to several reports on children studied for RAM (skin and challenge tests) more than 90% of them are tolerant.

Currently there is a lack of knowledge on the epidemiology of these disorders in the pediatric age, nevertheless RAM are an important health issue. A detailed description of clinical circumstances in which these reactions appear facilitates their diagnosis and management.

Key words: drug allergy; adverse reactions.

1. CONCEPTO

Las reacciones adversas a medicamentos consisten en cualquier efecto adverso (no deseado) que surge en el curso de la administración de un medicamento y además existe la sospecha de que pueda ser causado por el medicamento¹.

2. FISIOPATOLOGÍA

Estas reacciones se clasifican en dos tipos:

- Tipo A: son las más frecuentes, son predecibles, y están en relación con las propiedades intrínsecas del medicamento. La gran mayoría se producen como resultado de un aumento en la acción farmacológica del medicamento cuando se administra a la dosis terapéutica habitual, por ejemplo, hipoglucemia en tratamientos con insulina, y en otros casos no están relacionados con la acción farmacológica deseada del medicamento, como son los síntomas gastrointestinales por el ácido clavulánico o las sobreinfecciones en pacientes tratados con ciertos fármacos biológicos.
- Tipo B: son reacciones que no se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento, y por tanto son impredecibles, excepcionalmente son dosis-dependientes y con una morbimortalidad superior a las de tipo A; dentro de este tipo están las reacciones por la propia idiosincrasia del individuo (deficiencias metabólicas o enzimáticas), y además están las reacciones de hipersensibilidad (RH), mediadas bien por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos. La prevalencia de estas, aunque es baja, se evidencia que va en aumento, y son estas RH

las susceptibles de estudio en las unidades de alergia pediátrica.

Los mecanismos implicados en las RH se pueden clasificar en cuatro grupos, con arreglo a la clasificación de Gell y Coombs (**Tabla 1**); estas reacciones requieren de un periodo de sensibilización, los fármacos actúan bien como haptenos que se unen a proteínas transportadoras, por formación de neoantígenos o por alteración metabólica del fármaco (idiosincrasia). En la edad pediátrica, las RAM más frecuentes se producen en coincidencia con infecciones virales, la propia activación linfocitaria producida por el virus o por interacción sobre el metabolismo del fármaco es la causa de la reacción.

Tabla 1. Mecanismos inmunológicos

Tipo I	<ul style="list-style-type: none"> • De carácter inmediato • Mediadas por IgE • Anafilaxia
Tipo II	<ul style="list-style-type: none"> • De origen citotóxico • Mediadas por IgG (IgM)
Tipo III	<ul style="list-style-type: none"> • Mediadas por inmunocomplejos (IgG-fármaco) • Enfermedad suero, vasculitis
Tipo IV (a, b, c, d)	<ul style="list-style-type: none"> • Mediadas por linfocitos T • Dermatitis de contacto (a), Dress (b), SSJ (c) • Pustulosis exantemática generalizada (d)

3. EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre las RAM evalúan en conjunto tanto las que se producen en niños como en adultos, incluyen las reacciones tipo A y las de tipo B, por consiguiente es muy difícil hacer alguna estimación de la prevalencia e incidencia de las RH en el niño, si bien se puede afirmar que las RAM en niños son menos frecuentes que en el adulto, aunque no por ello dejan de ser un problema importante.

En encuestas realizadas a los padres, un 10% responden que sus hijos son alérgicos a algún medicamento; esto supone que cuando estos niños precisen algún medicamento no se elija el de primera indicación, pasando a usar otro, que además puede conllevar más efectos secundarios o tener un precio más elevado².

En una revisión realizada en 2012, se evidenció que entre el 0,4 y el 10,3% de los ingresos hospitalarios estaban relacionados con una RAM, y que entre el 0,6 y el 16,8% de todos los niños expuestos a algún medicamento durante su estancia en el hospital pueden sufrir una RAM³.

Sin embargo, la posterior investigación clínica de reacciones sospechosas de RAM muestra que todos estos datos están sobreestimados⁴.

Según los datos que aporta un estudio realizado en España (Alergológica 2005) el número de niños con sospecha de RAM remitidos a las unidades de alergia participantes en dicho estudio representaba el 9,8% del total de pacientes, de los cuales los betalactámicos eran el principal motivo de derivación (81%) frente a un 13% de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)⁵.

En una revisión de todos los estudios epidemiológicos que cuantificaron RAM, realizados en el ámbito europeo y publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 3 de septiembre de 2014, se observó que unos estudios evaluaban el número de pacientes ingresados en hospital debido a una RAM, otros evaluaban el número de pacientes que desarrollaban una RAM durante la hospitalización, y estudios que evaluaron genéricamente las RAM en el ámbito ambulatorio. En total fueron incluidos 47 artículos en la revisión final. La mediana del porcentaje

de ingresos hospitalarios debido a un RAM fue de 3,5%, basada en 22 estudios, y la mediana del porcentaje de pacientes que experimentaron una RAM durante la hospitalización fue de 10,1%, basada en 13 estudios. Solo se encontraron cinco estudios que evaluaron las RAM que ocurrieron en el ámbito ambulatorio.

Estos resultados indican que la aparición de reacciones adversas en el entorno de los hospitales europeos, tanto para RAM que resultan en hospitalizaciones como para RAM que se producen durante la estancia hospitalaria, es significativa. Además, el número limitado de estudios que se realizaron en el ámbito ambulatorio identifica una falta de información sobre la epidemiología de las RAM en este entorno. En la edad pediátrica, los estudios son más escasos y su prevalencia es menos conocida, sobre todo a nivel ambulatorio⁶.

En resumen, podemos decir que los medicamentos implicados en las RAM en población pediátrica, tanto si se valoran los criterios de derivación como los casos confirmados, dependen de los hábitos de prescripción en diferentes poblaciones, pero sin duda son los antibióticos betalactámicos los más frecuentemente implicados; otros, como macrólidos o sulfamidas, son mucho menos frecuentes. Después siguen los AINE, y con mucha menos frecuencia anestésicos, quimioterápicos, medios de contraste, vacunas...

Según revelan diferentes estudios, en los niños con sospecha de RAM sometidos a estudio (pruebas alérgicas y de exposición al fármaco) se evidencia que más del 90% son tolerantes. Lo peor es que, una vez excluida la implicación del fármaco, algunos padres y médicos son reacios a utilizar dichos fármacos^{6,7}.

4. FACTORES DE RIESGO

Se han descritos diferentes situaciones que pueden incrementar el riesgo de padecer una RAM, entre las cuales destacan:

- **Antecedentes** de reacciones previas alérgicas a medicamentos.
- **Exposición recurrente a fármacos:** el padecimiento de enfermedades crónicas que hacen más frecuente el uso de medicación (por ejemplo, fibrosis quística) y los tratamientos repetidos con los mismos fármacos favorecen la alergia fármacos.
- **Tipo de HLA:** hay datos que sugieren una propensión familiar a desarrollar reacciones de hipersensibilidad graves a medicamentos concretos en presencia de ciertos tipos de alelos HLA; por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica por carbamazepina en pacientes europeos se asocia a la presencia de los HLA-A*3101, teniendo mayor riesgo de presentar estas reacciones de hipersensibilidad. Otros alelos HLA-B se han asociado a reacciones graves por otros fármacos, entre ellos el alopurinol y el abacavir.
- **Algunas situaciones clínicas:** en los pacientes con linfocitos anormales o atípicos se presentan con mayor frecuencia reacciones a aminopenicilinas (por ejemplo: infecciones por virus de Epstein Barr [Figura 1], virus herpes, leucemia). Los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen con frecuencia reacciones por sulfamidas y otros fármacos. La infección por VIH crea un entorno inflamatorio que favorece la alergia medicamentosa.

Figura 1. Exantema maculopapular en paciente con mononucleosis



- **Atopia:** los pacientes con enfermedades atópicas no tienen más riesgo de presentar alergia a medicamentos, pero sí que pueden presentar reacciones mediadas por IgE de mayor gravedad.
- **Edad:** las reacciones alérgicas a medicamentos se manifiestan a cualquier edad, En los niños más jóvenes algunos estudios los relacionan con un riesgo mayor de padecer RAM, sin embargo, los resultados son contradictorios y son necesarios más estudios sobre todo de tipo prospectivo para clarificar esta posible relación⁸.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS RAM

La piel es el órgano más frecuentemente afectado, con manifestaciones de diferente morfología, cronología y mecanismos implicados. Las manifestaciones cutáneas más frecuentes suelen ser leves (benignas) y consisten en eritema, máculas, pápulas que se engloban con el término de exantemas maculo-papulares^{9,10}.

Una descripción pormenorizada de las lesiones cutáneas es de trascendental importancia; lo ideal sería que la efectuase el facultativo que atiende al paciente durante dicha RAM. La información obtenida con posterioridad y por los datos que aporta la familia es de dudosa utilidad. Esta descripción debe hacerse atendiendo a:

1. La morfología: aunque no siempre es fácil diferenciar los distintos tipos de exantemas, eritematosos, maculopapulares, morbiliformes, vesiculares, pustulares y urticariales, en el mismo paciente pueden confluir diferentes aspectos morfológicos.
2. La extensión, la describiremos como:
 - e. Localizada: cuando la lesión se limita a una zona concreta del cuerpo.
 - f. Diseminada: cuando varias zonas del cuerpo se ven afectadas.
 - g. Generalizada: no hay áreas corporales mayores libres de afectación.
3. La cronología:
 - a. Reacciones inmediatas, como la urticaria-angioedema y la anafilaxia, se suelen producir en la primera hora tras la toma del medicamento.
 - b. Reacciones tardías: las que se producen después de varias horas-días desde el inicio de la medicación.
4. La duración de las lesiones.

Manifestaciones de las reacciones adversas:

- **Exantema máculo-papular (Figura 2):** de carácter generalmente benigno, definido como una erupción de presentación brusca, de amplia distribución de múltiples maculopápulas, pequeñas, redondas u ovaladas, eritematosas, y con diferentes grados de confluencia (Figura 3). Su aparición suele ser a partir de 3-4 días desde el inicio del fármaco, o incluso en el primer día en individuos previamente sensibilizados. La duración suele ser de varios días, puede haber descamación en la fase de resolución y cursa con una evolución benigna. No suele haber afectación de mucosas y en ocasiones puede acompañarse de prurito¹¹.

Figura 2. Exantema maculopapular diseminado



Figura 3. Exantema maculopapular generalizado y confluyente



- **Urticaria-angioedema (Figura 4):** caracterizada por un inicio brusco con la presencia de habones o ronchas urticariales (áreas con edema y eritema) de forma y tamaño variables, localización cambiante, habitualmente pruriginosas, de persistencia también variable y de carácter habitualmente benigno. Se producen por la estimulación y degranulación de los mastocitos que, a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, liberan diferentes mediadores preformados iniciando la respuesta inflamatoria. Si la lesión es más profunda se denomina angioedema, que puede estar o no asociado a la urticaria, puede acompañarse de dolor leve y afectar a mucosas, y el eritema y el picor no suelen ser evidentes.
- **Exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos (SDRIFE):** esta entidad también se incluye en las reacciones cutáneas benignas a fármacos y se caracteriza por lesiones cutáneas eritematosas, simé-

tricas, con tendencia a descamación, que se localizan en pliegues y región inguinal, glútea y perianal, habitualmente a partir del segundo día. Los betalactámicos, junto con otros antiinfecciosos y quimioterápicos, son los fármacos más frecuentemente implicados. A diferencia del síndrome de Baboon, las manifestaciones clínicas del SDRIFE pueden aparecer tras la primera exposición al fármaco¹².

- **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (Figura 5):** ambas son reacciones cutáneas graves, con lesiones hemorrágicas de mucosas en un 90% de los casos y fiebre. Muchos autores la consideran la misma enfermedad con diferentes grados de afectación y gravedad; la NET es la más grave y con mayor índice de mortalidad. Las lesiones cutáneas se caracterizan por eritema o máculas purpúricas con amplias zonas de afectación, lesiones ampollosas de piel y mucosas con tendencia a la exfoliación, de localización preferentemente central; su extensión es mayor en la NET (>30%). En la mayoría de los casos se relaciona con la administración de fármacos

Figura 4. Urticaria



Figura 5. Necrólisis epidérmica tóxica



Imagen cedida por F. R. Fernández. Sao Paulo.

(antibióticos, antiepilépticos –carbamacepina– y AINE).

- **Eritema multiforme:** en su forma *major* o eritema multiforme con afectación mucosa (una o más áreas mucosas) se caracteriza porque las lesiones bullosas se localizan preferentemente en la zona central de las lesiones maculares y no afectan a su totalidad, como sucede en el SSJ y en la NET, sin tendencia a la confluencia, y con una afectación menor del 10% de la superficie corporal. La mayoría de los casos se relacionan con infecciones (virales, *Mycoplasma*...).
- **Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS):** es una entidad rara en Pediatría, pero con una considerable mortalidad, que se caracteriza por exantema, fiebre, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación de órganos internos (el hígado es el más frecuentemente afectado, aunque también se han descrito casos de afectación renal, pulmonar, intestinal y pancreática). El

periodo de latencia entre la exposición al fármaco y los síntomas es muy variable, entre 2 semanas y 3 meses, y su curso clínico es prolongado pese a la supresión del fármaco. El exantema es de tipo maculopapular, con tendencia a la confluencia y generalización, y puede afectar a mucosas (dolor, edema) sin llegar a producirse ulceraciones; también puede acompañarse de edema facial, descamación y púrpura. El diagnóstico es preferentemente clínico, se ha establecido una serie de criterios para facilitar su diagnóstico, uno de ellos es el RegiSCAR (**Tabla 2**). El mecanismo de producción de este síndrome es desconocido, si bien se ha relacionado con una reactivación de ciertas infecciones virales (virus herpes 6/7, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus). Los fármacos más frecuentemente implicados son los anticonvulsivantes (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina), aunque no de forma exclusiva; se han descritos casos relacionados con betalactámicos, sulfonamidas, alopurinol, minociclina, antivirales y dapsona^{11,13,14}.

Tabla 2. Criterios diagnósticos RegiSCAR para síndrome DRESS¹³

Ítem	Presente	Ausente
Fiebre >38,5 °C	0	-1
Adenopatías (>1 cm)	1	0
Eosinofilia ≥700 o ≥10%; o leucopenia ≥1500 o ≥20%	1	2
Linfocitos atípicos	1	0
Rash ≥50% de la superficie corporal	1	0
Rash sugerente (≥2 de edema facial, púrpura o descamación)	1	0
Biopsia de piel sugerente de diagnóstico alternativo	1	0
Compromiso de órganos internos: un órgano/2 o más	1	2
Duración de la enfermedad >15 días	0	-2
Estudio de causa alternativa (≥3 realizados y negativos). Hemocultivos, anticuerpos antinucleares, virus de la hepatitis, <i>Mycoplasma</i> , clamidia	1	0

Puntaje total: <2 excluye; 2-3 posible, 4-5 probable, ≥6 definitivo.

- **Vasculitis (Figura 6):** aproximadamente menos del 10% de las vasculitis tienen un origen medicamentoso, la púrpura palpable que se localiza sobre todo en miembros inferiores es la más frecuentemente descrita (vasculitis leucocitoclástica). Puede acompañarse de afectación renal (hematuria, proteinuria) y hepática (hipertransaminasemia). Los medicamentos más frecuentemente implicados son los antibióticos: betalactámicos y sulfamidas.
- **Suero-like:** este cursa con fiebre, exantema maculopapular o urticariforme de inicio distal, con tendencia a la generalización, artralgias, y ocasionalmente con adenopatías y afectación renal (glomerulonefritis). Suele estar relacionado con antibióticos y especialmente con el cefaclor; se estima que alrededor de un 0,2% de pacientes en tratamiento con cefaclor presenta este cuadro clínico, que suele presentarse entre el 2.º y

el 21.º día de exposición al fármaco. Estos pacientes toleran los otros betalactámicos.

- **Exantema fijo medicamentoso:** se caracteriza por máculas de aspecto eritematoso-violáceo, con hiperpigmentación residual de persistencia variable. Suele localizarse en manos, mucosa oral, labios y área genital. Si se repite la administración del fármaco implicado la lesión aparece en la misma localización. Los fármacos más frecuentemente implicados son antibióticos (sulfamidas) y AINE.
- **Pustulosis exantemática generalizada:** entidad muy rara que cursa con lesiones cutáneas pustulosas de base eritematosa de localización preferente en cara y en áreas intertriginosas, con tendencia a una rápida diseminación; suele acompañarse de fiebre, leucocitosis, eosinofilia y afectación renal. Los fármacos más frecuentemente implicados son los betalactámicos, aunque también puede tener un origen infeccioso.

Figura 6. Urticaria con componente vasculítico



- **Anafilaxia:** definida como reacción de hipersensibilidad generalizada o sistémica, grave y que amenaza la vida, habitualmente con afectación cardiovascular o respiratoria, generalmente acompañada de afectación cutánea (urticaria/angioedema) y que se presenta en la primera hora tras la administración del medicamento. Otros autores aplican el término anafilaxia para definir dos tipos de situaciones. Una situación más leve en la que aparecen al mismo tiempo y de manera brusca síntomas en dos o más sistemas: piel, respiratorio, digestivo, circulatorio. Y una segunda de carácter grave con hipotensión, es decir, *shock* anafiláctico. Actualmente se tiende a usar el término anafilaxia para la primera situación, aunque algunos autores

lo reservan solo para el caso de reacciones graves (respiratorias, circulatorias)¹⁵.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de las RAM engloba diferentes entidades; sin embargo, en la edad pediátrica la duda diagnóstica que más frecuentemente se plantea es entre los exantemas infecciosos y los producidos por medicamentos, son mucho más frecuentes los primeros, secundarios a infecciones virales¹⁶.

Las características morfológicas y la cronología de las lesiones cutáneas aportan una ayuda importante en el diagnóstico y manejo de estas reacciones.

6.1. Diagnóstico en Atención Primaria

Los protocolos y guías para el estudio de las RAM incluyen como pilar fundamental una buena anamnesis y exploración física del paciente que padece una posible RAM; por eso, cuando se remita un paciente para su estudio, en lo posible, se ha de aportar información referente a:

- Antecedentes familiares y personales de reacciones medicamentosas previas.
- Antigüedad de la reacción.
- Enfermedad para la cual fue indicado/administrado el fármaco(s).
- Descripción lo más exhaustiva posible de los síntomas (prurito, otros síntomas acompañantes...).
- Descripción del cuadro cutáneo: tipo de lesiones (morfología, extensión, cronología y

duración); es de mucha ayuda el disponer de fotos del cuadro cutáneo.

- Intervalo entre el inicio de la medicación y el cuadro clínico.
- Medicamentos de la misma familia/grupo recibidos anterior y posteriormente a la reacción, así como su tolerancia.
- Cuadros clínicos similares padecidos con anterioridad y su coincidencia o no con la administración de fármacos.

Pruebas *in vitro*: la determinación de triptasa sérica, solo útil para los casos de anafilaxia, debe realizarse antes de las 3 horas de iniciado el cuadro clínico, y posteriormente pasadas 24 horas obtener una segunda determinación (basal).

6.2. Diagnóstico en unidades de Alergia

Mención hecha de la importancia de la historia clínica (anamnesis y descripción de las lesiones), el diagnóstico de las RAM se fundamenta en dos pilares:

Pruebas *in vitro*:

- Determinación de IgE específica: está disponible para un pequeño número de fármacos, y solo es útil en reacciones de tipo inmediato (IgE mediadas). Es importante saber que una IgE específica negativa no descarta alergia al fármaco.
- Test de degranulación de basófilos: una vez preparada la suspensión celular de basófilos, se exponen estos frente al alérgeno sospechoso, posteriormente se realiza marcaje y conteo de los basófilos activados mediante citometría de flujo. Es una prueba de disponibilidad limitada a algunos centros.

- Test de transformación linfocitaria: al poner en contacto linfocitos del paciente con el fármaco sospechoso, puede producirse una proliferación linfocitaria. Actualmente se valora por citometría de flujo la expresión de marcadores de activación como CD25 y CD69 entre otros. Es una prueba de disponibilidad limitada a algunos centros¹⁷.
- Definitivo: cuando tras diferentes pruebas se llega a la conclusión de una relación causa-efecto entre el medicamento y la reacción.

Así pues, el paciente en el que se establezca un diagnóstico en la situación de probable ha de ser derivado para su estudio.

Pruebas *in vivo*:

- Pruebas cutáneas: *prick*, intradermorreacción y epicutáneas: su sensibilidad y especificidad varían dependiendo del mecanismo inmunológico implicado en la reacción, así como del fármaco a estudiar.
- Prueba de exposición controlada al fármaco implicado, y/o con medicación alternativa: su realización se decidirá según la gravedad del cuadro, estando contraindicada en los más graves.
- Sean reacciones de tipo inmediato (producidas tras la primera hora de la administración del medicamento), aun cuando se trate de reacciones cutáneas benignas (urticaria-angioedema).
- Se trate de reacciones de tipo tardío no consideradas como benignas o leves.

También deben derivarse aquellos pacientes que aun habiéndose establecido un diagnóstico de posible:

7. CRITERIOS PARA LA DERIVACIÓN DE UN PACIENTE CON UNA POSIBLE RAM

Tratar de establecer *a priori* una relación causa-efecto en las posibles RAM resulta en muchos casos muy difícil. Ante un paciente con sospecha clínica de una posible RAM, se puede establecer un diagnóstico:

- Posible: si es la primera vez que sucede y no se puede definir si los síntomas están en relación con la enfermedad o con los fármacos administrados concomitantemente.
- Probable: cuando el paciente ha presentado más de una reacción clínicamente similar y en más de una ocasión con el mismo fármaco o con otro estructuralmente similar.

8. NOTIFICACIONES DE LAS RAM

Las características de la población pediátrica hacen que se recomiende la notificación en los casos de RAM graves o las asociadas a vacunas, aportando datos, dentro de lo posible, sobre la reacción, peso y la edad exacta del niño. En general, los niños no forman parte de los ensayos clínicos de los medicamentos, por lo tanto, se conoce menos sobre las posibles reacciones adversas en este grupo de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. International drug monitoring: the role of national centers. Report of a WHO meeting. World Allergy Organ Tech Rep Ser. 1972;498:1-25.
2. Erkocoglu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakir B, Akan A, *et al*. Prevalence of confirmed immediate

- type drug hypersensitivity reaction among school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:160-7.
3. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, *et al.* Adverse drug reactions in children – a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e24061.
 4. Rubio M, Bousquet PJ, Gomes E, Romano A, Demoly P. Results of drug hypersensitivity evaluations in a large group of children and adults. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:123-30.
 5. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy services. *Allergologica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 2):45-50.
 6. Jacoline C, Bouvy M, De Bruin L, Marc A. Koopmanschap. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Safety*. 2015 May;38(5):437-53.
 7. Viles E, Adams J, Chiu A, Simpsons P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20170417.
 8. Picard M, Paradis L, Nguyen M, Bégin P, Paradis J, Des Roches A. Outpatient penicillin use after negative skin testing and drug challenge in a pediatric population. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(2):160-4.
 9. 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.
 10. Brockow K. *Drug Allergy: Definitions and Phenotypes*. St. Louis (EE. UU.): Elsevier; 2018.
 11. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, *et al.* EAACI position paper on how classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):14-27.
 12. Häuserman P, Bircher AJ. SDRIFE-another acronym for a distinct cutaneous drug exanthema. Do we really need it? *Dermatology*. 2007;214:1-2.
 13. Kardaun SH, Sekula P, Valeyri-Allanore, Lyss Y, Chu CY, Creamer D, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1071-80.
 14. Silva-Feistner M, Ortiz E, Rojas-Lechuga MJ, Muñoz D. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos en Pediatría. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(1):158-63.
 15. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedman PS, Lanier BQ, Lockey RF, *et al.* Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-6.
 16. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Janculovic M, Cirkovic Velickovic 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.
 17. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, *et al.* In vitro test for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016;71:1103-34.