

Reproducibilidad clínica de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en pruebas de exposición controlada

Clinical reproducibility of drug hypersensitivity reactions triggered by controlled challenge tests.

Alberto Palacios Cañas, Jaime Vinicio Meneses-Sotomayor, Míriam Clar-Castelló, Elisa Gómez-Torrijos, Jesus María Borja-Segade, Rosa García-Rodríguez

Sección de Alergología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.

Recibido: 30-11-2022

Aceptado: 19-05-2023

Publicado: 21-08-2023

Correspondencia

Alberto Palacios Cañas
a.palacios.alg@gmail.com

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1199

ORCID

Alberto Palacios Cañas

0000-0002-7180-8539

Jaime Vinicio Meneses Sotomayor

0000-0002-9452-2217

Míriam Clar Castelló

0000-0002-2500-0619

Elisa Gómez Torrijos

0000-0003-0214-5505

Jesus María Borja Segade

0000-0003-0697-2479

Rosa García Rodríguez

0000-0003-1697-6799

Resumen

Objetivo: Evaluar la reproducibilidad de los síntomas en pruebas de exposición con fármacos.

Métodos: Estudio retrospectivo, efectuado en pacientes con prueba cutánea o exposición positiva, atendidos en 2019. De cada paciente se registró la sospecha clínica según el algoritmo de Karch-Lasagna. El resultado principal fue la reproducibilidad de síntomas en las pruebas de exposición, mediante el análisis de datos emparejado con prueba de McNemar.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes, y de estos 16 reportaron varias pruebas positivas. Se obtuvieron 30 pruebas cutáneas y 75 de exposición positivas. En el 89% de las pruebas de exposición positivas, las reacciones iniciales se clasificaron en probables o posibles, según la escala de Karch-Lasagna. Los síntomas reportados en la reacción inicial no difirieron de los de las pruebas de exposición.

Conclusión: La escala de Karch-Lasagna es un método útil para predecir la respuesta en las pruebas de exposición con fármacos. En la mayor parte de las pruebas positivas, los resultados fueron sugeridos por la historia clínica, sin diferencias entre la manifestación de síntomas en la prueba de exposición *versus* los referidos en la reacción inicial.

Palabras clave: Hipersensibilidad; hipersensibilidad a fármacos; toma de decisiones clínicas; pruebas cutáneas; pruebas intradérmicas

Abstract

Objective: To assess the reproducibility of symptoms in drug challenge tests.

Methods: The study included patients with positive cutaneous or challenge test throughout 2019. For each patient, clinical suspicion according to Karch-Lasagna algorithm was registered. Primary outcome was the reproducibility of symptoms in the provocation tests using a paired analysis of data with McNemar test.

Results: Eighty-nine patients were included, 16 of them presented more than one positive test. Thirty were skin tests positive and 75 reacted to provocation tests. Eighty nine percent of patients who reacted in challenge test were probably or possibly reactors according to Karch-Lasagna scale. Symptoms of initial reaction did not differ from those triggered in challenge tests.

Conclusions: Karch-Lasagna scale is useful in predicting the response to drug provocation tests. In most of the positive studies, results were suggested by clinical history and no differences were found between symptoms triggered in challenge test and that referred to in the previous reaction.

Key words: Hypersensitivity; Drug Hypersensitivity; Clinical-Decision Making; Skin tests; Intradermal tests.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas medicamentosas son relativamente frecuentes;^{1,2} de acuerdo con diversos estudios, representan entre el 5-10% de los ingresos hospitalarios en todo el mundo.³⁻⁶

Las reacciones de hipersensibilidad suponen alrededor de un tercio de todas las reacciones adversas a fármacos,^{7,8} aunque el mecanismo inmunológico sólo puede explicar una parte de estos casos.⁹ Estas reacciones son impredecibles, a veces graves, y pueden originarse por cualquier fármaco, aunque algunos, por su estructura o frecuencia de prescripción, tienen más probabilidades de provocar respuestas inmunitarias clínicamente relevantes.¹⁰ Según los datos de la FDA, entre 1999 y 2019 se informaron 17,506,002 reacciones adversas a medicamentos, y de estas se informaron 47,496 (0.27%) como anafilaxia, principalmente causada por antibióticos, anticuerpos monoclonales, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol.¹¹

Establecer el diagnóstico adecuado es decisivo para evitar reacciones potencialmente graves, debido a la ausencia de notificación y estudios de reacciones adversas previas,¹²⁻¹⁴ incluso para evitar el consumo innecesario de medicamentos alternativos, que suelen ser más costosos y menos efectivos.¹⁵ Varios estudios concluyen que los antibióticos alternativos suponen un riesgo de resistencia y mayor tasa de fracaso terapéutico.^{16,17}

La historia clínica es fundamental para establecer el diagnóstico, además de las manifestaciones clínicas, período de latencia y evolución después del retiro del fármaco, entre otros datos.¹⁸ Existen algoritmos o escalas publicados para calcular la probabilidad de reacción de determinado medicamento;¹⁹ sin embargo, en la mayoría de los casos debe realizarse un estudio de alergia para confirmar el diagnóstico.^{20,21} Para conocer el tipo de alergia se requieren pruebas cutáneas o intradérmicas, como sucede en pacientes con reacciones inmediatas, o pruebas epicutáneas, incluso intradérmicas con lectura a las 48 y 96 horas, en el caso de reacciones tardías.²² Estas pruebas se encuentran disponibles y son confiables con determinados fármacos, por ejemplo: antibióticos betalactámicos, metamizol, sales de platino, relajantes neuromusculares o heparinas.^{23,24} También se dispone de estudios *in vitro* para algunos medicamentos, como la determinación de IgE sérica

específica para cefalosporina y penicilina.²⁵ Las pruebas de activación de basófilos y las pruebas de transformación de linfocitos son técnicas no estandarizadas y, por tanto, son de valor limitado.²⁶⁻²⁹ Si no se dispone de pruebas cutáneas o *in vitro*, incluso si los resultados no son definitivos y la historia clínica no conduce a un diagnóstico, debe llevarse a cabo la prueba de exposición controlada (PEC) con fármacos por personal adiestrado y medios para atender una posible reacción.³⁰⁻³²

Si bien la PEC es el estudio de referencia,³³ en algunos pacientes no es ético ni adecuado llevarla a cabo debido a su riesgo potencial, por lo que está contraindicada en quienes tienen antecedente de reacciones graves (DRESS, necrólisis epidérmica tóxica, anafilaxia grado IV).³⁴ La decisión de realizar la PEC o el protocolo a utilizar se basa, fundamentalmente, en la historia clínica, que orientará su conveniencia.³⁵

Existen datos contradictorios acerca de los síntomas y la gravedad de las reacciones reproducidas en la PEC, que pueden ser similares a los referidos en la historia clínica.³⁶⁻³⁸ Tradicionalmente se ha sugerido que los síntomas que manifiestan los pacientes a quienes se practica la PEC son similares a los que se reproducen en la reacción inicial, pero éstos son más leves y de menor duración; sin embargo, hace poco se reportó un caso de anafilaxia severa en un paciente con urticaria a quien se practicó la PEC, en la reacción previa con el fármaco.³⁴ Por tanto, es importante conocer la reproducibilidad de las reacciones en este tipo de prueba, con la finalidad de ayudar a tomar decisiones de su conveniencia, con base en criterios de seguridad.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue: evaluar la reproducibilidad de los síntomas en pruebas de exposición con fármacos.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes con prueba cutánea o prueba de exposición controlada (PEC) positivas, atendidos en el servicio de Alergia del Hospital General Universitario de Ciudad Real, España, en 2019. No se incluyeron pacientes que manifestaron reacciones con citostáticos.

A todos los pacientes que manifestaron reacciones inmediatas con antibióticos betalactámicos, metamizol,

relajantes musculares o medios de contraste radiográficos se les practicó una prueba de punción cutánea e intradérmica con el fármaco sospechoso o necesario para establecer el diagnóstico. En el caso de otros fármacos o reacciones no inmediatas, se evaluó el rendimiento de las pruebas, o pruebas de parche, según el tipo de reacción y la confiabilidad de las pruebas reportadas en la bibliografía para cada fármaco.

La probabilidad de reacción con el fármaco se calculó para cada paciente de acuerdo con la escala de causalidad empleada por el Sistema Español de Farmacovigilancia: algoritmo de Karch-Lasagna modificado (**Cuadro 1**) para cuantificar numéricamente la imputabilidad, que incluye la secuencia temporal entre la administración del fármaco sospechoso y la aparición de los síntomas, previo conocimiento de la reacción en la bibliografía médica; el efecto de retiro del fármaco, la recurrencia del episodio clínico con la readministración del fármaco y la coexistencia de posibles causas alternativas. Cada paciente se incluyó en una de las 5 categorías, de condicional a definitiva. La categoría definitiva correspondió a un diagnóstico inequívoco de alergia con base en la historia clínica.

No se realizó la PEC en pacientes con pruebas cutáneas positivas o si el nivel de causalidad en la puntuación de Karch-Lasagna era definitivo; en este caso, el paciente se consideró alérgico de acuerdo con la historia clínica.

Se registraron datos demográficos, antecedentes personales de atopia o reacciones previas con fármacos distintos al del estudio, síntomas expresados en la reacción inicial, sospecha clínica según el algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna modificado y síntomas expresados con la PEC.

Se llevó a cabo el análisis descriptivo de los datos y el estudio de reproducibilidad de los síntomas en la PEC mediante un análisis apareado de las variables con la prueba de McNemar.

RESULTADOS

Se incluyeron 89 pacientes: 60% mujeres y 40% hombres, con edad media de 43.2 años, y baja prevalencia de enfermedades alérgicas entre sus antecedentes personales (**Cuadro 2**).

En el servicio de Alergología se realizaron 1587 estudios totales con fármacos a lo largo de 2019. Los medicamentos más utilizados fueron: antiinflamatorios no esteroideos (38%) y antibióticos betalactámicos

Cuadro 1. Escala de causalidad de Karch-Lasagna modificada

Secuencia temporal	
Compatible	+2
Compatible, pero no coherente	+1
No hay información	0
Incompatible	-1
Reacción luego de suspender el fármaco	-2
Conocimiento previo	
RA bien conocida	+2
RA concida en referencias ocasionales	+1
Ra desconocida	0
Existe información en contra de la relación	-1
Efecto de la retirada del fármaco	
La RA disminuye	+2
La RA no disminuye	-2
No se retira el fármaco y la RA no disminuye	+1
No se retira el fármaco la no disminuye	-2
No hay información	0
RA mortal o irreversible	0
No se retira el fármaco, la RA disminuye por tolerancia	+1
No se retira el fármaco, la RA disminuye por tratamiento	+1
Reparación de la RA tras la exposición al fármaco	
Positiva: aparece la RA	+3
Negativa: no aparece la RA	-1
No hay reexposición o información suficiente	0
RA mortal o irreversible	0
RA previa similar con otra especialidad farmacéutica	+1
RA previa similar con otro fármaco	+1
Existencia de causas alternativas	
Explicación alternativa más verosímil	-3
Explicación alternativa verosímil	-1
No hay información para establecerla	0
Hay información suficiente para descartarla	+1
Categorías según resultado	
Improbable	0
Condicional	1-3
Posible	4-5
Probable	6+7
Definida	> 7

RA: reacción adversa.



Cuadro 2. Antecedentes médicos personales

Antecedentes	N = 89 ¹
Atopia	32 (36%)
Alergia a otros fármacos	9 (10.1%)
Alergia alimentaria	10 (11.2%)
Alergia a pólenes	19 (21.3%)
Alergia a epitelios de animales	6 (6.7%)
Alergia a ácaros	4 (4.5%)
Alergia a hongos	2 (2.2%)
Rinoconjuntivitis alérgica	16 (18%)
Rinoconjuntivitis no alérgica	2 (2.2%)
Asma alérgica	11 (12.3%)
Asma no alérgica	7 (7.9%)
Urticaria crónica o recurrente	32 (12.3%)
n ¹ / N (%)	

(29%). Dieciséis de los 89 pacientes tuvieron más de una prueba positiva, con un total de 105 pruebas positivas, es decir, el 6.7% de todos los estudios realizados. Los fármacos se habían administrado, principalmente, por vía oral y, con menor frecuencia por vía intravenosa.

De las 105 pruebas positivas, 30 fueron cutáneas y 75 de exposición controlada. El objetivo que condujo al estudio fue confirmatorio en el 71.4% de los casos, encontrar alternativas terapéuticas en el 7.6% y estudiar la posible reacción de intolerancia cruzada o hipersensibilidad a los AINE en el 20.6% de los casos.

La mayor parte de los resultados positivos se originaron por los AINE y betalactámicos (**Cuadro 3**).

Según la puntuación del algoritmo de causalidad de Karch-Lasagna modificado, tomando en cuenta a los pacientes con pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada positivas, más de la mitad (54%) de los que manifestaron síntomas en la PEC mostraron causalidad probable (6-7 puntos), 34% causalidad posible (4-5 puntos) y 12 pacientes (11%) informaron historia clínica sin complicaciones, con causalidad condicional, pero obtuvieron pruebas positivas. Cinco de estos doce pacientes fueron diagnosticados por pruebas cutáneas (2 con metamizol y 3 con contrastes radiológicos) y 7 por pruebas de exposición controlada (3 con Amoxicilina-Ácido Clavulánico, 1 con Ibuprofeno y 3 con corticoides sistémicos).

Cuadro 3. Pruebas positivas con PC y PEC según fármaco

Fármaco	PC (N = 30)	PEC (N = 75)
AINE	9	51
Ácido acetilsalicílico	0	13
Metamizol	9	10
Arilpropiónicos	0	9
Paracetamol	0	9
Etoricoxib	0	4
Meloxicam	0	4
Nabumetona	0	1
Ácéticos	0	1
Antibióticos betalactámicos	7	11
Antibióticos no betalactámicos	4	3
Contrastes radiológicos	3	7
Otros fármacos	7	3

PEC: Prueba de exposición controlada; PC: pruebas cutáneas; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

En cuanto a los síntomas referidos en la historia clínica, en los pacientes con PEC positivas el 68% fueron reacciones cutáneas inmediatas (urticaria, angioedema o exantema inmediato), seguidas de anafilaxia grado II (13.3%), síntomas cutáneos tardíos (13.3%) y, rara vez, síntomas subjetivos: mareo, náuseas o malestar general (4%) y síntomas respiratorios (1,3%).

Los fármacos que más frecuentemente mostraron resultados positivos en la PEC fueron los AINE 's (57.1%) y los antibióticos betalactámicos (30%), seguidos de los medios de contraste radiológico (16.7%), otros antibióticos (11.7%) y otros fármacos (16.7%). Las pruebas de exposición controlada se administraron predominantemente por vía oral, y solo en 9 pacientes se aplicó la vía intravenosa.

Los síntomas desencadenados en la prueba de exposición controlada fueron: cutáneos inmediatos (84%) y anafilaxia (9,3%), con un total de 7 casos, y de éstos 5 correspondieron a anafilaxia grado 2 desencadenada por ácido acetilsalicílico (AAS), penicilina, ioversol, metamizol y betametasona, y 2 casos con grado 3, que requirieron aplicación de epinefrina, ambos provocados por paracetamol. Respecto de otros síntomas clínicos, un 2.6% manifestó síntomas cutáneos tardíos y 4% respiratorios.

Casi el 90% de los pacientes recibieron antihistamínicos y aproximadamente la mitad corticoides sistémicos para el tratamiento de las reacciones. Los dos

pacientes antes mencionados requirieron epinefrina y otro paciente requirió, además, broncodilatadores inhalados.

Al comparar la historia clínica de la reacción inicial y la expuesta en la prueba de exposición controlada mediante el análisis de datos apareados con la prueba de McNemar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = .301$) en cuanto al tipo y gravedad de los síntomas; es decir, la reacción inicial no difirió significativamente de la reproducida en la PEC, tanto para la reacción inmediata como para la retardada.

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los fármacos más frecuentemente asociados con reacciones de hipersensibilidad fueron los AINE, seguidos de los antibióticos betalactámicos y los medios de contraste, lo que se correlaciona con lo notificado en otros países europeos³⁹ y en todo el mundo;¹¹ no obstante, algunos describen frecuencias distintas; por ejemplo, en Japón la primera causa de anafilaxia notificada son los medios de contraste radiológicos⁴⁰ y en China los antibióticos, seguidos de los medicamentos tradicionales, medios de contraste y agentes antineoplásicos.⁴¹

El estudio en pacientes con respuesta positiva a fármacos en las pruebas de alergia, realizados luego de una posible reacción de hipersensibilidad previa, confirma que los síntomas y la gravedad expuestos en la PEC no difieren significativamente de los informados en la historia clínica.

De este modo, encontramos que en la mayoría de los pacientes repetían las mismas manifestaciones clínicas durante las pruebas de exposición controlada (urticaria, angioedema, anafilaxia...) y en la misma gravedad que se habían expresado en la reacción sospechosa que justificaba el estudio alergológico, demostrado en el análisis de datos apareados.

Sin embargo, un bajo porcentaje de pacientes (11%) tuvo estudio positivo, aunque la historia clínica sugería una baja probabilidad de reacción de hipersensibilidad, según la puntuación de causalidad utilizada (escala de Karch-Lasagna). Esto puede deberse a problemas para obtener una buena historia clínica, debido a

la falta de registros, olvidos o mala descripción de los síntomas por parte del paciente.

La mayor parte de las pruebas positivas fueron por respuesta a los AINE's, seguida de los betalactámicos, puesto que fueron también los fármacos más utilizados. En cuanto a las peculiaridades de hipersensibilidad cruzada por los AINE, cuyo diagnóstico requiere probar varios medicamentos de este tipo, tanto para el diagnóstico como para demostrar la tolerancia a los AINE's alternativos,⁴² se demostró que estos fármacos fueron los más probados (38%) y los que ofrecen más resultados positivos (57%), como lo describe Silva Espinosa.⁴³

Las reacciones desencadenadas por las pruebas de exposición controlada no fueron graves. Descontando los estudios positivos con diagnóstico por pruebas cutáneas, se realizaron un total de 1557 pruebas de exposición controlada, por lo que las reacciones graves supusieron el 0.44%. El estudio de Fransson, que incluyó 1913 PEC con el fármaco sospechoso, reportó solo 1 caso (0.05%) que manifestó hipotensión y síntomas respiratorios severos, y requirió la aplicación de adrenalina.⁴⁴

Se ha sugerido que la gravedad de la reacción positiva durante la PEC puede estar influenciada por el tipo de fármaco utilizado para el estudio.^{45,46} En el caso de los antibióticos betalactámicos, las reacciones suelen ser más leves,^{47,48} quizá porque las pruebas cutáneas previas a la PEC pueden aumentar la seguridad.⁴⁹ En nuestro estudio, las pruebas cutáneas permitieron diagnosticar una alta proporción de pacientes alérgicos a betalactámicos y metamizol, sin necesidad de realizar la PEC, lo que confirma la utilidad de las pruebas cutáneas con estos fármacos.^{50,51} Sin embargo, tres de los casos de anafilaxia registrados en el estudio fueron desencadenados por antibióticos betalactámicos. Como se ha descrito en algunos estudios, 16 (17.9%) pacientes de este estudio manifestaron reacciones con más de un fármaco en las pruebas cutáneas y la PEC, y el 10.1% refirió antecedente de alergia a otros fármacos.⁵²

Los síntomas desencadenados en la PEC fueron predominantemente afectaciones cutáneas inmediatas; la anafilaxia se produjo en un porcentaje menor que en la reacción inicial, lo que puede deberse a la interrup-

ción de la prueba cuando aparecen los primeros síntomas (y, por tanto, al no haber administrado una dosis completa como la que causó la reacción), así como al tratamiento temprano de la reacción, luego de llevarse a cabo en algún servicio médico, impidiendo la evolución a una reacción más grave.

Nuestros pacientes eran más atópicos (36%) que la población general (20%),⁵³ quizá porque se trataba de una muestra más seleccionada, procedente de un servicio de alergia.

Las limitaciones del estudio son su diseño retrospectivo, llevado a cabo en un solo hospital, restringiendo la extrapolación de los datos a la población general, y la falta de PEC en pacientes con antecedente de reacciones muy graves o con pruebas cutáneas positivas, lo que impidió evaluar la reproducibilidad de las reacciones en estos casos.

CONCLUSIONES

La escala de Karch-Lasagna es un método útil para predecir la respuesta de las pruebas de provocación con medicamentos. Los síntomas descritos en la historia clínica y los reproducidos en la prueba de exposición controlada no difieren significativamente, además del tiempo de latencia o gravedad, lo que puede orientar a la toma de decisiones en la conveniencia de realizar la PEC, según los criterios de seguridad.

La mayoría de los pacientes con resultado positivo posiblemente fueron reactivos, según la historia clínica, aunque en un porcentaje no despreciable la sospecha diagnóstica fue baja y hubo 7 reacciones graves entre todos los pacientes estudiados, lo que apoya la necesidad de realizar estas pruebas por personal adiestrado y con los requisitos adecuados para atender una posible reacción grave.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración al personal del servicio de Alergología del Hospital General de Ciudad Real.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Financiamiento

Este artículo no recibió apoyo financiero.

Responsabilidades éticas

Los procedimientos fueron realizados en apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley general de salud en materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

REFERENCIAS

1. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, et al. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73 (4): 385-398. doi: 10.1007/s00228-016-2170-6
2. Ribeiro MR, Motta AA, Marcondes-Fonseca LA, Kalil-Filho J, et al. Increase of 10% in the Rate of Adverse Drug Reactions for Each Drug Administered in Hospitalized Patients. *Clin Sao Paulo Braz.* 2018; 73: e185. doi: 10.6061/clinics/2018/e185
3. Nivya K, Sri Sai Kiran V, Ragoo N, Jayaprakash B, et al. Systemic review on drug related hospital admissions – A pubmed based search. *Saudi Pharm J.* 2015; 23 (1): 1-8. doi: 10.1016/j.jsps.2013.05.006
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014; 69 (4): 420-437. doi: 10.1111/all.12350
5. Seo B, Yang MS, Park SY, et al. Incidence and Economic Burden of Adverse Drug Reactions in Hospitalization: A Prospective Study in Korea. *J Korean Med Sci.* 2023; 38 (8): e56. doi: 10.3346/jkms.2023.38.e56
6. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73 (6): 759-770. doi: 10.1007/s00228-017-2225-3
7. Köhl J, Bergh B, Laudes M, Szymczak S, et al. Cofactors of drug hypersensitivity-A monocenter retrospective analysis. *Front Allergy.* 2022; 3: 1097977. doi: 10.3389/falgy.2022.1097977
8. Abrams EM, Khan DA. Diagnosing and managing drug allergy. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2018; 190 (17): E532-E538. doi: 10.1503/cmaj.171315
9. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Mechanisms of hypersensitivity reactions induced by drugs. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2019; 90 (3-S): 44-51. doi: 10.23750/abm.v90i3-S.8160
10. Al-Ahmad M, Edin J, Musa F, Rodriguez-Bouza T. Drug Allergy Profile From a National Drug Allergy Registry. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 555666. doi: 10.3389/fphar.2020.555666



11. Yu RJ, Krantz MS, Phillips EJ, Stone CA. Emerging Causes of Drug-Induced Anaphylaxis: A Review of Anaphylaxis-Associated Reports in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (2): 819-829. e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.021
12. Graudins LV, Trubiano JA, Zubrinich CM, Elliott AS, et al. Medication-related anaphylaxis treated in hospital: Agents implicated, patient outcomes, and management lessons. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018; 27 (9): 1029-1033. doi: 10.1002/pds.4587
13. Martínez-Fernández P, Vallejo-de-Torres G, Sánchez-de-León-Robles MS, et al. Medical and pathologic characteristics of fatal anaphylaxis: a Spanish nationwide 17-year series. *Forensic Sci Med Pathol.* 2019; 15 (3): 369-381. doi: 10.1007/s12024-019-00134-1
14. Tejedor-Alonso MA, Martínez-Fernández P, Vallejo-de-Torres G, Navarro-Escayola E, et al. Clinical and demographic characteristics of fatal anaphylaxis in Spain (1998-2011): A comparison between a series from the hospital system and a national forensic series. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2019; 49 (1): 82-91. doi: 10.1111/cea.13272
15. Macy E, Trautmann A, Chiriac AM, Demoly P, et al. Advances in the Understanding of Drug Hypersensitivity: 2012 Through 2022. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (1): 80-91. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.025
16. Jeffres MN, Narayanan PP, Shuster JE, Schramm GE. Consequences of avoiding β -lactams in patients with β -lactam allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (4): 1148-1153. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.026
17. Sacco KA, Bates A, Brigham TJ, Imam JS, et al. Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017; 72 (9): 1288-1296. doi: 10.1111/all.13168
18. Labella M, de Santa María RS, Bogas G, et al. Drug-induced Anaphylaxis. *Curr Pharm Des.* 2023; 29 (3): 196-208. doi: 10.2174/1381612829666221024154951
19. Kyonen M, Folate I, Lagos X, Vargas S. [Comparison of two methods to assess causality of adverse drug reactions]. *Rev Med Chil.* 2015; 143 (7): 880-886. doi: 10.4067/S0034-98872015000700009
20. Khan DA, Banerji A, Blumenthal KG, et al. Drug allergy: A 2022 practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 150 (6): 1333-1393. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.028
21. Banerji A, Solensky R, Phillips EJ, Khan DA. Drug Allergy Practice Parameter Updates to Incorporate Into Your Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (2): 356-368.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2022.12.002
22. Woodruff CM, Botto N. The Role of Patch Testing in Evaluating Delayed Hypersensitivity Reactions to Medications. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022; 62 (3): 548-561. doi:10.1007/s12016-022-08924-2
23. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013; 68 (6): 702-712. doi: 10.1111/all.12142
24. Brockow K. Detection of drug-specific immunoglobulin E (IgE) and acute mediator release for the diagnosis of immediate drug hypersensitivity reactions. *J Immunol Methods.* 2021; 496: 113101. doi: 10.1016/j.jim.2021.113101
25. Dramburg S, Hilger C, Santos AF, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2023; 34 (Suppl 28): e13854. doi: 10.1111/pai.13854
26. Campos L, Galvão VR, Kalil J, Castells M, et al. BAT in the Diagnosis of Drug Allergy: a Novel Tool in Clinical Daily Practice? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019; 19 (4): 20. doi: 10.1007/s11882-019-0852-8
27. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. *J Immunol Methods.* 2021; 493: 113036. doi: 10.1016/j.jim.2021.113036
28. Castells M. Drug allergy biomarkers: Are we there yet? *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2023; 130 (2): 145-146. doi: 10.1016/j.anai.2022.10.017
29. Heremans K, Toscano A, Elst J, et al. Basophil Activation Test Shows Poor Sensitivity in Immediate Amoxicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11 (2): 500-505. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.050
30. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30 (3): 269-276. doi: 10.1111/pai.13034
31. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams - an EAACI position paper. *Allergy.* 2020; 75 (6): 1300-1315. doi: 10.1111/all.14122
32. Torres MJ, Romano A, Celik G, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy.* 2017; 7: 7. doi: 10.1186/s13601-017-0144-0
33. Audicana MT, Ortega N, Lobera T, et al. Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC) Vision of Drug Provocation Tests. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021; 31 (5): 385-403. doi: 10.18176/jiaci.0681
34. Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (7): E1437. doi: 10.3390/ijms18071437

35. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J.* 2023; 16 (3): 100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673
36. Joerg L, Hasler S, Gschwend A, et al. 75% negative skin test results in patients with suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Influencing factors and interpretation of test results. *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (11): 100602. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100602
37. Kitsos N, Cassimos D, Trypsianis G, et al. Drug allergy evaluation in children with suspected mild antibiotic allergy. *Front Allergy.* 2022; 3: 1050048. doi: 10.3389/falgy.2022.1050048
38. Goh SH, Chong KW, Chiang WC, Goh A, Loh W. Outcome of drug provocation testing in children with suspected beta-lactam hypersensitivity. *Asia Pac Allergy.* 2021; 11 (1): e3. doi: 10.5415/apallergy.2021.11.e3
39. Costa MJ, Herdeiro MT, Polónia JJ, et al. Type B adverse drug reactions reported by an immunoallergology department. *Pharm Pract.* 2018; 16 (1): 1070. doi: 10.18549/Pharm-Pract.2018.01.1070
40. Sugizaki C, Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. Analysis of drug-induced anaphylaxis cases using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database - secondary publication. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* 2023; S1323-8930 (23) 00037-0. doi: 10.1016/j.alit.2023.03.006
41. Zhao Y, Sun S, Li X, et al. Drug-induced anaphylaxis in China: a 10 year retrospective analysis of the Beijing Pharmacovigilance Database. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40 (5): 1349-1358. doi: 10.1007/s11096-017-0535-2
42. Minaldi E, Cahill K. Recent Updates in Understanding NSAID Hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023; 23 (3): 181-188. doi: 10.1007/s11882-023-01064-3
43. Silva Espinosa D, Rojas Mejía D, Ramírez Zuluaga L, Olaya Hernández M, et al. Descriptive analysis of a simplified approach to low-risk drug hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (2). doi: 10.1016/j.anai.2020.08.396
44. Fransson S, Mosbech H, Kappel M, et al. The Importance of Prolonged Provocation in Drug Allergy - Results From a Danish Allergy Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (5): 1394-1401. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.024
45. Jörg L, Yerly D, Helbling A, Pichler W. The role of drug, dose, and the tolerance/intolerance of new drugs in multiple drug hypersensitivity syndrome. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1178-1187. doi: 10.1111/all.14146
46. Specjalski K, Kita-Milczarska K, Chełmińska M, Jassem E. Typing safe antibiotics in amoxicillin hypersensitive patients--development of a stepwise protocol. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016; 84 (1): 16-21. doi: 10.5603/PiAP.2016.0001
47. Horodnycha O, Zimenkovsky A. Antibiotic allergy as a cause of hospitalization in adults: a hospital-based study in Ukraine. *Pharm Pract.* 2021; 19 (1): 2055. doi: 10.18549/Pharm-Pract.2021.1.2055
48. Cardoso-Fernandes A, Blumenthal KG, Chiriac AM, et al. Frequency of severe reactions following penicillin drug provocation tests: A Bayesian meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2021; 11 (4): e12008. doi: 10.1002/clt2.12008
49. Chiriac AM, Rerkpattanapipat T, Bousquet PJ, Molinari N, Demoly P. Optimal step doses for drug provocation tests to prove beta-lactam hypersensitivity. *Allergy.* 2017; 72 (4): 552-561. doi: 10.1111/all.13037
50. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* 2016; 71 (12): 1787-1790. doi: 10.1111/all.13032
51. Couto M, Gaspar A, Piedade S, et al. IgE-mediated metamizol allergy and the usefulness of the cellular allergen stimulation test. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012; 44 (3): 113-116.
52. Landry Q, Zhang S, Ferrando L, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome in a Large Database. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (1): 258-266.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.009
53. Pawankar R. It's time for an evolution. *Asia Pac Allergy.* 2021; 11 (1): e11. doi: 10.5415/apallergy.2021.11.e11