

“Diagnóstico de alergia a penicilina en la infancia”

Dra. M.^a Dolores Paloma Ibáñez Sandín. Pablo Rodríguez del Río.
 Servicio de Alergología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.
 Comité Alergia Infantil, SEAIC. ARADyALRD16/0006/0026. FibHNNJ, IIS-IP.

Los antibióticos betalactámicos, especialmente las aminopenicilinas (PNC), son los medicamentos más comúnmente involucrados en las reacciones adversas a los medicamentos en los niños. Aunque frecuentemente los niños tratados con betalactámicos desarrollan exantema maculopapular o urticaria después de la exposición a betalactámicos¹ la alergia a estos medicamentos se confirma en pocos casos².

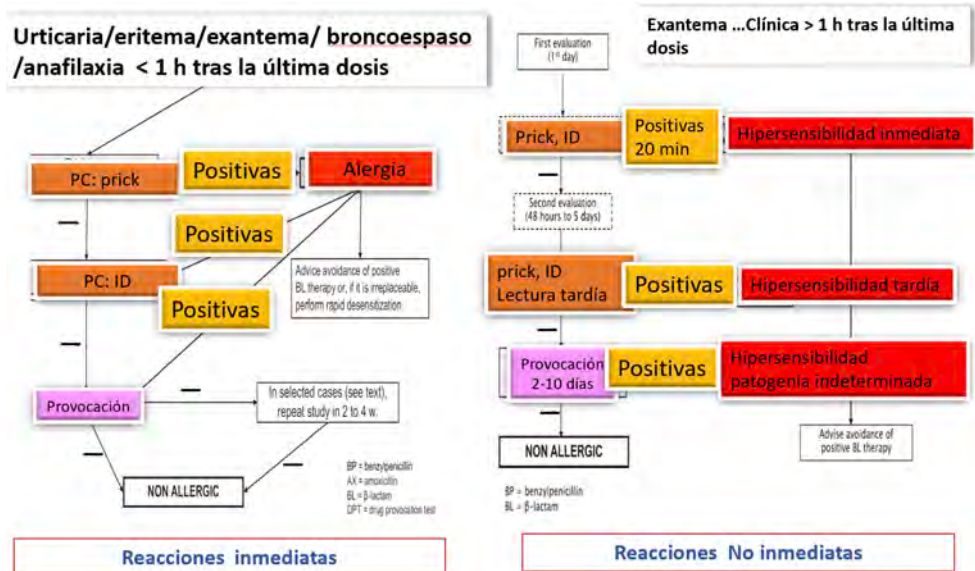


Figura 1: Algoritmo diagnóstico alergia a β -lactámicos en niños de Romano A et al³

A pesar de los esfuerzos de la comunidad científica para crear algoritmos claros, en la práctica clínica, el enfoque diagnóstico adoptado con estos pacientes es altamente inconsistente. Por lo general, en los protocolos diagnósticos se indica que la prueba intraepidérmica o prick test, la prueba intradérmica (ID), o la IgE específica del suero (sIgE) a

la PNC, la amoxicilina (AX), y/o sus reactivos deben ser negativas para realizar una prueba de provocación o de exposición controlada (PEC) con el fármaco, prueba de oro para el diagnóstico de alergia a la PNC³ (Figura 1). Debido a la escasez de estudios realizados en niños, las mismas pautas utilizadas para el diagnóstico de alergia a medicamentos en adultos se aplican generalmente a la población pediátrica. Sin embargo, la evidencia publicada recientemente sugiere la posibilidad de realizar PEC sin pruebas previas cutáneas /séricas en los casos que se hayan manifestado con erupciones cutáneas de inicio tardío y leves debido a la penicilinas⁴ (Figura 2).

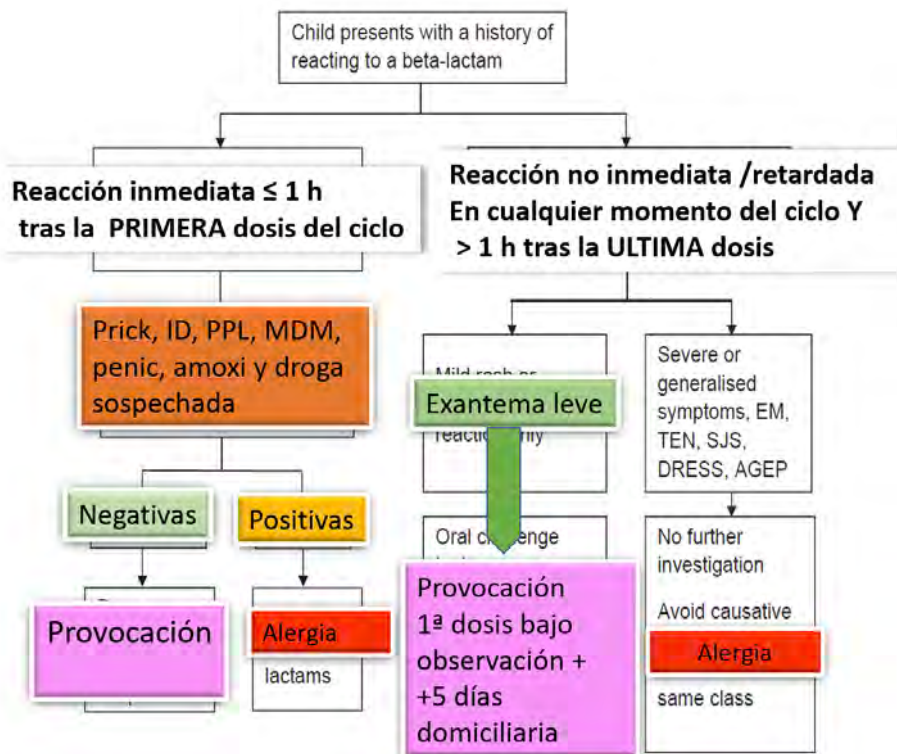


Figura 2. Algoritmo diagnóstico alergia a β -lactámicos en niños propuesta por la sociedad Británica de Alergología e Inmunología Clínica (Mirakian R et al⁴)

Hasta el momento, según nuestro conocimiento, no se han realizado estudios prospectivos con protocolos uniformes de diagnóstico de alergia a PNC en población infantil, para determinar la eficacia de los diferentes procedimientos tanto en reacciones índice (RI) inmediatas, como no inmediata (RI: el evento relacionado con el medicamento objetivo del estudio) en comparación con los resultados de prueba de exposición controlada (PEC). Por este motivo el Comité de Alergia Infantil de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) puso en marcha un estudio multicéntrico de Alergia a Penicilinas en la Infancia (APENIN) en el que colaboraron Servicios de Alergología Españoles en los que se atendía población infantil y adolescente.

El objetivo principal de este estudio fue determinar la eficacia en población infantil de las herramientas de diagnóstico disponibles en la alergia a las PNCs en relación con los resultados de la PEC, considerada prueba diagnóstica definitiva. A todos los sujetos se les realizó PEC con la PNC implicada y en algunos casos con resultado dudoso o intervalos de más de un año desde la RI, se le realizaba una segunda PEC. Las herramientas analizadas fueron la historia clínica, las pruebas cutáneas (PC) (prick e ID) y la IgE específica (slgE) a la PNC y sus determinantes. Los objetivos secundarios fueron i) describir las características de la reacción alérgica a PNC; ii) determinar la PNC más frecuentemente involucrada; iii) evaluar las diferencias entre los pacientes alérgicos a la PNC y los no alérgicos; iv) evaluar las diferencias entre las reacciones inmediatas y no inmediatas; y v) estudiar la tolerancia a cefuroxima en caso de que se confirmara la alergia a la PNC. A falta de un consenso internacional, este estudio puede marcar un paso hacia la optimización del diagnóstico de alergia a la PNC en la población pediátrica.

Los resultados del estudio fueron publicados tras su análisis⁵. En este documento presentamos algunos de los aspectos más relevantes del estudio mencionado.

Método

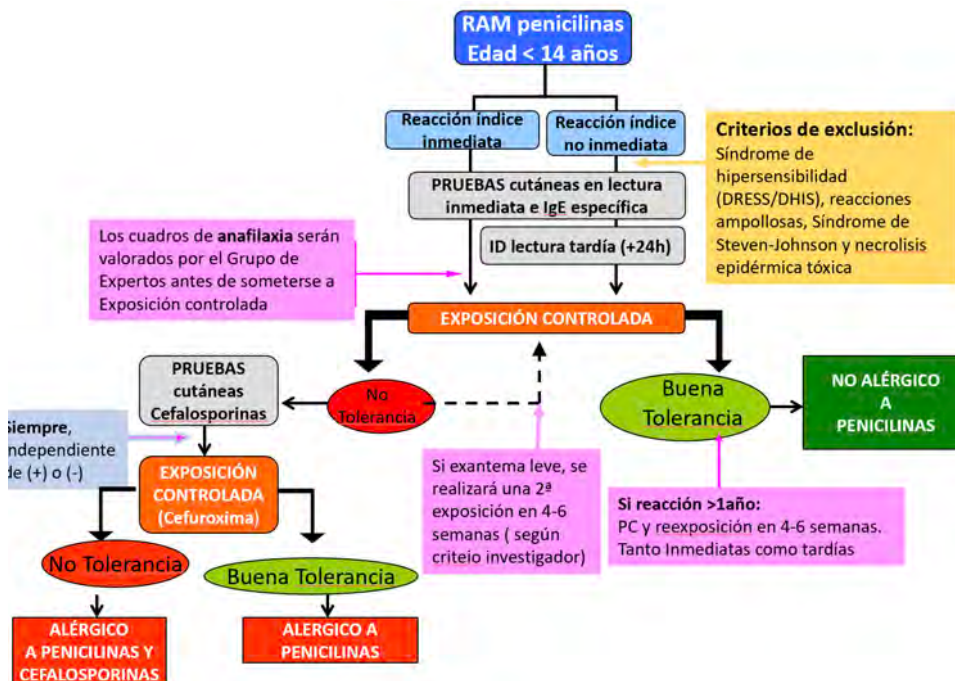


Figura 3. Protocolo de estudio de Alergia a Penicilinas en la infancia (APENIN)

Se incluyeron pacientes consecutivos de 0 a 14 años que acudían a los Servicios de Alergología por una reacción adversa a penicilinas: benzilpenicilina (PNC-G), fenoximetilpenicilina (PNC-V), amoxicilina-ácido clavulánico (AX-C) o cloxacilina. Los

pacientes fueron excluidos en caso de sospecha de grandes síndromes cutáneos (DRESS/DHIS, etc...) o enfermedad del suero, presencia de enfermedades de la piel que no permiten pruebas cutáneas y/o cualquier condición que contraindicase el uso de adrenalina o no firmar el consentimiento informado. La anafilaxia no fue un criterio de exclusión, excepto en caso de reacción grave (hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico) en la RI.

Se utilizó un protocolo uniforme, incluyendo una historia clínica detallada con los datos demográficos, clínicos y resultados de pruebas diagnósticas. La figura 3 muestra el protocolo del estudio APENIN. Las RI se clasificaron como inmediatas si se habían desarrollado durante la primera hora después de la toma de la primera dosis o como no inmediatas en todos los demás casos⁴. Se preguntó al investigador su opinión de experto tras recoger la historia clínica y debía indicar si se trataba de un caso “claro-positivo”, un “caso dudoso”, o un caso “claro-negativo” de alergia a PNC. Después, cada paciente fue sometido a PCs en prick e ID para PPL, MDM, AX, PNC-G y Ac clavulánico, determinaciones de IgE frente penicilina G, penicilina V y amoxicilina (utilizando 0,35kU/L y 0,1kU/L como 2 umbrales diferentes para la positividad) y una PEC con la PNC implicada independientemente de los resultados de las pruebas antes mencionadas. Si la PEC con la PNC implicada fue positiva, se realizó PEC con cefuroxima. Los datos se recogieron en una plataforma electrónica con diferentes hojas de registro.

Se compararon las características clínicas e inmunológicas entre pacientes que finalmente fueron diagnosticados de alergia a PNC y no alérgicos y entre los alérgicos con respuesta inmediata y tardía en la PEC.

Para su análisis, se aplicó el método estadístico adecuado para cada caso.

Resultados

Participantes

Participaron 38 alergólogos de 23 centros de Alergología. En 732 sujetos se llegó a un diagnóstico final basado en PEC. Treinta y cinco (4,8%) niños fueron diagnosticados de alergia a la PNC, 6 de alergia inmediata (17% de los pacientes alérgicos) y 29 de alergia no inmediata (83% de los sujetos alérgicos) (Figura 4). La edad media en el momento del estudio fue de 5,5 años (SD 3,87) y 3,9 años en el momento de la RI (SD 3,1).

Penicilina implicada

Teniendo en cuenta sólo los pacientes con un diagnóstico final de alergia a la PNC (N=35), la AX, ya sea sola (66,8%) o junto con el ácido clavulánico (30,1%), fue el desencadenante más frecuente de la RI. La penicilina V estuvo implicada en el 2,6 % de los casos y la Penicilina G en el 0,5 %.

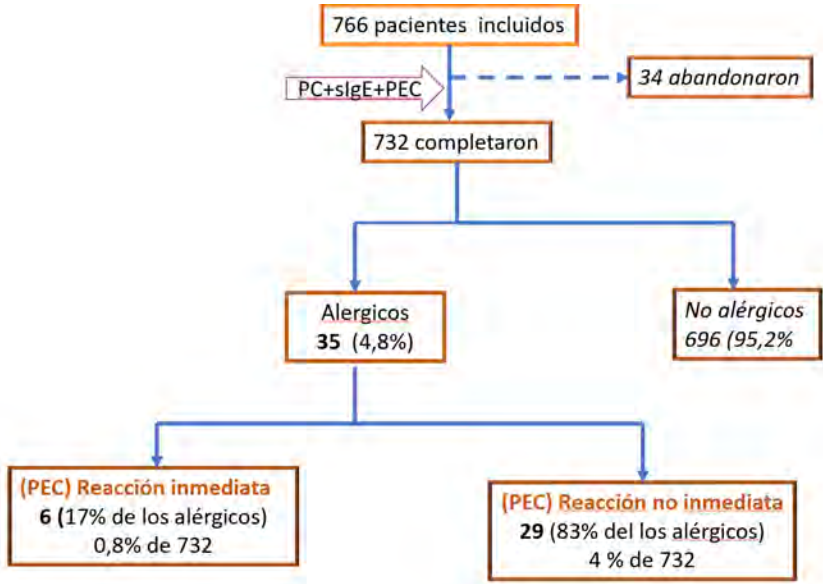


Figura 4. Diagnóstico de los pacientes incluidos en el estudio de Alergia a Penicilinas en la Infancia (APENIN)⁵

PC: prueba cutánea;
slgE: IgE específica;
PEC: prueba de exposición controlada

Características de la reacción del índice

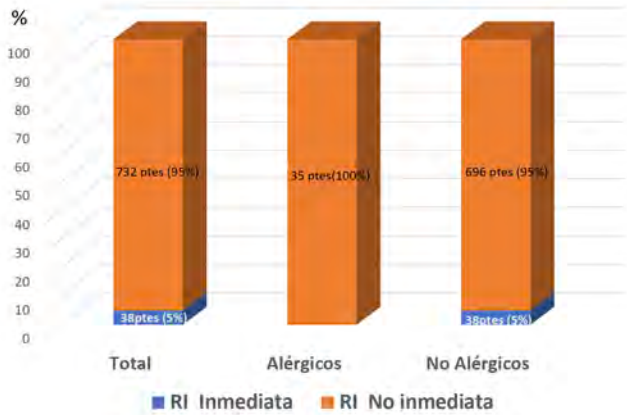


Figura 5. Temporalidad de la RI (1ª dosis del ciclo) en relación con diagnóstico final.

La RI inmediata (primera hora de la primera dosis del ciclo de tratamiento) ocurrió en 38 pacientes (5,2%), y el estudio alergológico demostró que ninguno de estos pacientes era alérgico a PNC (Figura 5). Considerando la temporalidad en cualquier dosis del ciclo,

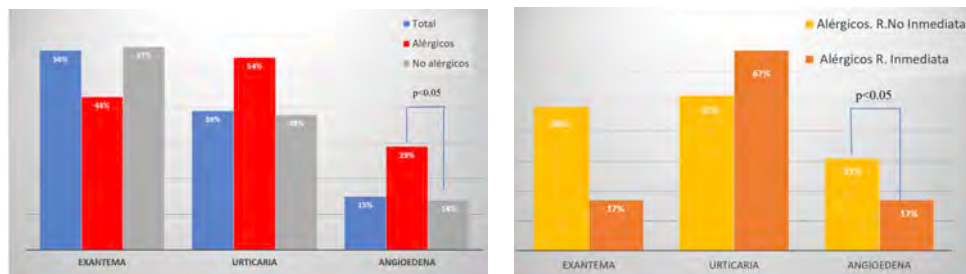
más de la mitad (58%) de los pacientes había presentado la RI entre 1 y 8 horas de la toma del medicamento y el 13 % en la primera hora. Sólo uno de los pacientes que presentaron la clínica durante la primera hora resultó ser alérgico, lo que representó el 3% de los pacientes diagnosticados de alergia a PNC.

El síntoma más frecuente en la RI fue exantema (56,1%). La urticaria fue el segundo síntoma más común (39,1%). Siete pacientes refirieron disnea leve (ninguno fue alérgico) y 6 afectación articular (1 diagnosticado de alérgico en el estudio). El exantema se asoció con la RI no inmediata (58,4% vs 30% de reacción inmediata, $p<0.0001$), y la urticaria se asoció con RI inmediata (55,5% vs 37,6% reacción no inmediata, $p=0,031$). Ninguna de las RI notificadas fue grave.

La aparición de angioedema aumentó el riesgo de alergia a la PNC (OR 2.44; IC del 95%: 1.13–5.24, $p: 0.018$) (Figura 6a) y el angioedema fue más frecuente en los pacientes con el diagnóstico final de alergia no inmediata (Figura 6b).

Las reacciones locales se produjeron con mayor frecuencia en las RI inmediatas que en las no inmediatas (34% frente a 14,3%, respectivamente, $p: 0,012$), aunque este factor no se asoció con el diagnóstico final. Las RI inmediatas se asociaron con una menor duración, ya que el 57,5% de las RI inmediatas, frente al 21,2% de las no inmediatas, se resolvieron en las primeras 24 horas ($p<0.0001$).

Figura 6. Síntomas en la Reacción Índice



a) Total pacientes Alérgicos a PNC vs No Alérgicos a PNC

b) Pacientes con alergia a PNC inmediata vs alergia No Inmediata

Tratamiento de la reacción índice (RI).

Más de la mitad de los pacientes (62,4%) recibió algún tipo de tratamiento, y el 56,8% acudió a urgencias por la RI. Las siguientes variables se asociaron con un mayor riesgo de ser alérgico a la PNC: recibir atención médica en Urgencias (OR 2.67; IC del 95%: 1.19–5.96, $p: 0.013$), recibir antihistamínicos (OR 2.30; IC del 95%: 1.06–4.98, $p: 0.030$) y recibir corticoesteroides (OR 2.77; IC 95%: 1,37–5,59, $p: 0,003$). La asistencia a Urgencias durante el RI fue significativamente mayor en pacientes diagnosticados de alergia inmediata a la PNC que en aquellos diagnosticados de alergia no inmediata.

Cabe señalar que la adrenalina se utilizó sólo una vez para una RI, en un paciente que tras el estudio se demostró que no era alérgico.

Diagnóstico de presunción del investigador.

Treinta y un (4,2%) casos fueron juzgados por el investigador clínico como “claro positivo”, 518 (70,8%) como “claro negativo”, y 183 (25%) como “casos dudosos” de alergia a la PNC. Ninguno de los casos claros positivos resultaron ser pacientes alérgicos a la PNC; 23 casos de los clasificados como claramente negativos y 12 de los llamados casos dudosos fueron diagnosticados de verdaderos sujetos alérgicos a la PNC tras el estudio (Figura 7).

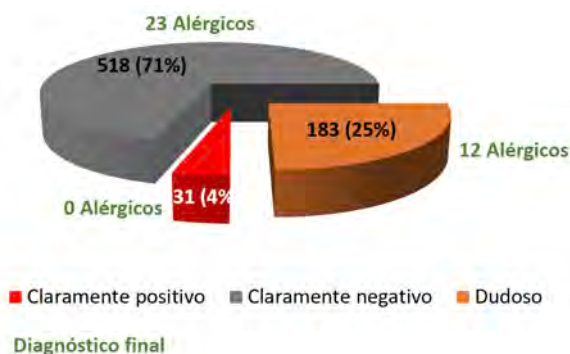


Figura 7. Juicio clínico del investigador

Esta predicción fue claramente influenciada por la temporalidad de la RI, con significativamente más casos de RI sospechosos de ser “claro positivo” en pacientes con RI inmediato que en pacientes con RI no inmediato (26,5% vs 3,4% respectivamente, $p < 0.0001$).

Pruebas cutáneas

Solo se registró un PT positivo para PPL, y ninguno para MDM, PNC-G, PNC-V, AX o AX-C. Únicamente la ID para la PPL era positiva con más frecuencia entre los pacientes alérgicos que en pacientes no alérgicos ($p < 0.05$) en la lectura temprana y para la PNC-G en la lectura tardía (Tabla1). En general, la sensibilidad fue baja (rango 0-20% para las pruebas por separado y 9.1% para cualquier prueba positiva) y la especificidad alta (rango 97-100%) para las pruebas por separado y para cualquier prueba positiva (98,3%).

	Immediate n=6	Non-Immediate n=29	Allergic n=35	Non-allergic n=697
PPL				
15 min (n=701) †	1 (6.7%)	0	1 (2.9%)†	1 (0.1%)†
24 hours (n= 359)	0	0	0	0
MDM				
15 min (n=702)	0	0	0	0
24 hours (n= 359)	0	0	0	0
Amoxicillin				
15 min (n= 724)	0	0	0	1 (0.1%)
24 hours (n= 355)	0	0	0	0
Penicillin G				
15 min (n= 235)	0	0	0	3 (1.2%)
24 hours (n= 120) †	0	2 (6.9%)	2 (5.7%)†	4 (0.6%)†
Clavulanic acid				
15 min (n= 132)	0	0	0	0
24 hours (n=30)	0	0	0	1 (0.1%)

Tabla 1: Pruebas intradérmicas.

†p <0,05

IgE sérica específica

Utilizando el punto de corte de 0,35 kU/L, no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de IgE entre los diagnosticados de: alérgico/no alérgicos a PNC; y alérgicos a PNC inmediatos/no inmediatos. Para el punto de corte de 0,1 kU/L las diferencias de la IgE entre pacientes alérgicos y pacientes no alérgicos fueron significativas para PNC-V y AX; además, entre los individuos alérgicos, la IgE a AX discriminó entre sujetos con reacciones inmediatas y no inmediatas en la PEC (Tabla 2). El análisis de la IgE de subgrupos en la población con RI de hacía más de un año del estudio (N=492) no proporcionó mejores resultados.

	Immediate (n=6)	Non-immediate (n=29)	Allergic (n=35)	Non-allergic (n=697)
Penicillin G				
0.1 kU/L	1 (16.7%)	2 (6.9%)	3 (8.6%)	26 (3.7%)
0.35 kU/L	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	1 (0.1%)
Penicillin V				
0.1 kU/L †	2 (33.3%)	4 (13.8%)	6 (17.1%)†	35 (5%)†
0.35 kU/L	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	4 (0.6%)
Amoxicillin				
0.1 kU/L *†	3 (50%)*	3 (10.3%)*	6 (17.1%)†	39 (5.6%)†
0.35 kU/L	1 (16.7%)	0	1 (2.9%)	2 (0.3%)

Tabla 2: IgE sérica específica

*†(p<0.05)

Prueba de exposición controlada

El número final de sujetos alérgicos a PNC fue de 35 (4,8%). Las PEC con el antibiótico culpable se llevaron a cabo en 950 ocasiones.

Los 732 pacientes se sometieron a una primera PEC (PEC1), que fue positivo en 34 sujetos. Cinco de estos sujetos se sometieron a una segunda PEC para confirmación, y fueron negativas en 2 de ellos. La primera PEC provocó 6 reacciones inmediatas y 28 no inmediatas. Los síntomas en PEC1 fueron urticaria (67,7%), eritema generalizado (20,5%), prurito generalizado (20,5%), angioedema (11,7%), prurito localizado (8,8%), sensación de malestar (5,8%), vómitos (5,8%), y disnea, dolor abdominal, náuseas y rinitis en 1 paciente cada uno (2,9%). No se produjeron reacciones graves. Los medicamentos de rescate más frecuentes fueron antihistamínicos y corticoesteroide orales (88,2%, 35,2%, respectivamente). Un paciente recibió adrenalina y otro salbutamol.

Se realizaron 218 segundas PEC (PEC2) con el mismo medicamento y fueron positivas en 6 pacientes, 3 de los cuales tenían una PEC1 positiva/dudosa, mientras que en los otros 3 casos la PEC1 había sido negativa (en todos estos pacientes la RIs ocurrió más de 1 año antes). De las PEC2 positivas, 2 fueron reacciones inmediatas y 4 no inmediatas. La urticaria fue también el síntoma más frecuente (83,3%), y todas las reacciones fueron leves.

La tolerancia a Cefuroxima se evaluó con una PEC en 24 de los 35 pacientes alérgicos a la PNC, y solo 1 paciente (4,1%) fue alérgico a este medicamento.

Posibles fallos de diagnóstico

Si el diagnóstico de alergia a PNC se hubiera realizado sólo sobre la base de una historia clínica y una positividad a alguna prueba cutánea o a alguna sIgE (utilizando el umbral de 0,35 kU/L) sólo el 9,1% de los pacientes alérgicos habrían recibido un diagnóstico correcto.

Análisis multivariante de parámetros asociados con alergia a la penicilina

En el modelo de regresión logística, las siguientes variables se asociaron con la alergia a PNC en población infantil: historia familiar de alergia a medicamentos (OR ajustada, 3,03; IC del 95%, 1,33-6,89; $P = .008$), una duración de más de 3 días comparada con una duración de 24 horas o menos (ajustada OR, 8,96; IC 95%, 2,01-39,86; $P = .004$) y haber precisado corticoides en la RI (OR ajustado, 2,68; IC 95%, 1,30-5,54; $P = .007$).

Para más información sobre el estudio consúltese la publicación Ibáñez et al⁵.

Discusión y Conclusiones

En el presente estudio prospectivo multicéntrico con un protocolo homogéneo, el diagnóstico de alergia penicilinas basado en una PEC positiva se estableció en el 4,8% ($N=35$) de los 732 pacientes incluidos. De los pacientes con PEC positiva, 6 tuvieron reacción inmediata y 29 no inmediata (0,8% y 4% de la población total estudiada, respectivamente). Este estudio demuestra, por una parte, que la alergia a penicilinas en población infantil hasta 14 años de edad es muy poco frecuente a pesar de que presente reacciones compatibles con alergia durante el tratamiento con penicilinas y que la mayoría de las reacciones son no inmediatas. Además, se demuestra que las reacciones por las que consultan los niños no suelen ser graves porque aunque la anafilaxia en la RI no era criterio de exclusión, no hubo ningún caso de reacción grave en esta amplia población. La amoxicilina (96,9% de los casos) es la penicilina más frecuentemente involucrada en el RI, reflejando su frecuencia de uso en la vida real en España.

Muchos autores han identificado una mayor probabilidad de hipersensibilidad a betalactámicos si la RI es inmediata^{6,7}. Sin embargo, en el presente estudio no se confirmó la alergia a PNC en ningún paciente con RI inmediata y 6 de los 35 individuos alérgicos que referían una RI no inmediata tuvieron una reacción inmediata en la PEC. Además, ninguno de los 30 pacientes con una evaluación clínica del alergólogo experto “claramente positiva” realizada antes de las pruebas complementarias, fueron alérgicos a la PNC, mientras que 23 de los considerados “claramente negativos” fueron diagnosticados de alérgicos. Esta información sugiere limitaciones significativas en la fiabilidad de la cronología o la “experiencia” del médico experto desafiando la solidez de la temporalidad referida y el juicio clínico como el criterio principal condicionante para aplicar otras pruebas diagnósticas.

La mayoría de los pacientes (95%) tuvieron exantema maculopapular o urticaria durante la RI, y en el 95% de los casos, la RI no fue inmediata lo que proporciona evidencia indirecta de que las reacciones inmediatas también pueden ser causadas por infecciones². Otro resultado notable, es que el único caso que requirió adrenalina en la RI fue un paciente no alérgico.

En general se recomienda realizar la PEC si las pruebas alergológicas previas son negativas⁸. La frecuencia publicada de diagnóstico de alergia a PNC basado en PC positivas o PC negativas +PEC positiva (con PC positivas no se realiza PEC) es del 7,4 al 16%^{6,9,10}. Si se realiza la PEC en los pacientes con reacciones leves no inmediatas¹¹, la frecuencia de diagnóstico de alergia a PNC disminuye al 3,4% y al 6% si son inmediatas y no inmediatas¹². En la población presentada en la que la PEC se realizó sin distinción de temporalidad o clínica en la RI (ningún paciente había presentado anafilaxia o sistémica grave) se confirmó el diagnóstico de alergia a PNC en tan solo el 5% de los sujetos.

En el presente estudio, la especificidad general fue muy alta tanto para ID como para sIgE (98.3% y 99% respectivamente), mientras que la sensibilidad fue extremadamente baja (9.1% y 2.9% para ID y sIgE. Mediante la realización de PEC se evitó un diagnóstico erróneo en 15 sujetos no alérgicos que mostraron resultados positivos en ID y/o sIgE ($\geq 0,35$ kU / L) y en 30 alérgicos que no mostraron ninguna positividad en las pruebas antes mencionadas. Por otra parte, la mayoría de las reacciones en la PEC fueron leves (85% solo afectación cutánea) y se manejaron fácilmente con antihistamínicos. Estos resultados son desalentadores con respecto a la utilización de pruebas cutáneas y de sIgE sistemáticamente, y hacen que sea difícil recomendar que se realicen tales pruebas en todos los pacientes pediátricos, especialmente si se tiene en cuenta la rentabilidad coste/beneficio de las pruebas y el intervencionismo innecesario al que se somete a la población infantil.

Actualmente existe una falta de consenso internacional entre los médicos con respecto al diagnóstico y manejo de la alergia a los betalactámicos en la infancia¹³. La fortaleza del presente estudio es que, si bien no se incluyeron reacciones graves porque no llegaron a las consultas de Alergología, todos los pacientes se sometieron a PEC independientemente de las características del RI y los resultados de las pruebas de alergia anteriores. Además, las reacciones provocadas en las PEC positivas fueron todas de intensidad leve.

A la luz de los datos proporcionados por nuestra gran cohorte prospectiva estudiada siguiendo un protocolo uniforme, y después de identificar varios hechos claves, como la escasa asociación entre la temporalidad de RI y el resultado de PEC, la baja eficiencia de las determinaciones de pruebas cutáneas y sIgE y el buen perfil de seguridad de PEC, los autores proponen que las pruebas de exposición controladas realizadas en centros especializados se utilicen como la primera herramienta de diagnóstico en niños con una reacción índice a penicilina de leve a moderada cuando se han descartado previamente la anafilaxia y los síndromes cutáneos graves, independientemente del tiempo de aparición de los síntomas tras la administración del medicamento. Este estudio representa una contribución significativa hacia la optimización de un protocolo universal para el diagnóstico de alergia a la penicilina en la población pediátrica.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los investigadores⁵ y enfermería del proyecto APENIN, a Laboratorios Diater, a la SEAIC y su Comité de Alergia Pediátrica, al estadístico Pedro Cuesta, y a todos los pacientes y sus familiares por su colaboración.

Bibliografía:

1. Ibáñez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in Alergológica 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:61-8.
2. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:218-22.
3. Romano A, Caubet JC. Antibiotic Allergies in Children and Adults: From Clinical Symptoms to Skin Testing Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:3-12.
4. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, Khan N, Pirmohamed M, Clark AT, Nasser SM; Standards of Care Committee of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015; 45:300-27.
5. Ibáñez ANA Ibáñez MD; Rodríguez Del Río P. 2018. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy, from clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 121-2, pp.235-244.
6. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22:411-8.
7. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, et al.; EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58:961-7.
8. Macy E, Romano A, Khan D. Practical Management of Antibiotic Hypersensitivity in 2017. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (3):577-586.
9. Zambonino MA, Corzo JL, Muñoz C, Requena G, Ariza A, Mayorga C, Urda A, Blanca M, Torres MJ. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:80-7.
10. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic Velickovic T, Tmusic V, Romano A. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children - our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27:533-8.
11. Vezir E, Dibek Misirlioglu E, Civelek E, Capanoglu M, Guvenir H, Ginis T, Toyran M, Kocabas CN Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:50-4.
12. Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, Dery A, Ben-Shoshan M. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Jun 6;170(6):e160033.
13. Foong RX, Logan K, Perkin MR, du Toit G. Lack of uniformity in the investigation and management of suspected β -lactam allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Aug;27(5):527-32.