



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE LAS REACCIONES
DE HIPERSENSIBILIDAD A
MEDICAMENTOS AUTO
REPORTADA EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO EN
PACIENTES DE 0-18 AÑOS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ALERGIA E INMUNOLOGÍA
CLÍNICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dr. Salvador Ruvalcaba García

TUTORES:

Dra. Blanca Estela del Río Navarro

Dra. Nayely Reyes Noriega



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

ASESOR ACADÉMICO:



**DRA. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

ASESOR METODOLÓGICO:



**DRA. NAYELY REYES NORIEGA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

Dedicatoria

Agradezco enormemente a Dios por la oportunidad de vida, porque cada amanecer es una oportunidad para ser mejor y superarse.

A mis padres por su apoyo incondicional y siempre ser el pilar de mi vida.

AI HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DR. FEDERICO GOMEZ SANTOS por haberme permitido crecer personalmente, profesionalmente, ética y moralmente. Haberme permitido realizar el sueño de una subespecialidad médica.

A mis maestros: Dra. Blanca Estela Del Rio Navarro Jefa del Servicio de Alergia e Inmunología (Director de Tesis), Dra. Nayely Reyes Noriega (Asesor metodológico) y resto de mis maestros, por sus enseñanzas, dedicación, ejemplo y paciencia.

A Adriana Briceño pilar fundamental en estos 2 años, quien se ha convertido en mi confidente, apoyo incondicional, gracias por ser la persona que eres, no hubiera sido lo mismo sin ti.

A cada uno de mis compañeros del servicio de Alergia e Inmunología, por su apoyo y confianza, hemos tenido días buenos, malos y pésimos; sin embargo nunca ha me ha faltado su apoyo.

A nuestros niños, el motor de nuestros días, y por quienes estamos en este camino, por permitimos aprender día con día.

Índice

I.	Antecedentes.....	4
II.	Marco teórico.....	5
III.	Planteamiento del Problema.....	18
IV.	Pregunta de investigación.....	19
V.	Justificación.....	20
VI.	Hipótesis.....	20
VII.	Objetivos.....	21
VIII.	Métodos	21
IX.	Plan de análisis estadístico.....	22
X.	Descripción de variables.....	23
XI.	Resultados.....	38
XII.	Discusión.....	39
XIII.	Conclusión.....	41
XIV.	Cronograma de actividades.....	42
XV.	Referencias bibliográficas.....	43
XVI.	Limitación del estudio.....	49
XVII.	Anexos.....	50

I. Antecedentes

Historia de las reacciones adversas a medicamentos.

El primer evento adverso que se reportó fue 174 años cuando una joven de 15 años, procedente de Inglaterra, falleció a consecuencia de un procedimiento anestésico de rutina para retiro de uña enterrada, aparentemente debido a cloroformo, un anestésico introducido poco tiempo antes por James Simpson. En 1893 en la revista *The Lancet*, se publicó el primer reporte de eventos adversos fatales relacionados con anestésicos¹. Posterior a ello, se realizaron varios reportes de eventos adversos relacionados con medicamentos, por lo que en 1966 se instauró el *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, el cual fue el primer grupo que cuantificó el número de eventos adversos en los hospitales y que, actualmente continúa reportando casos provenientes de Estados Unidos de América y el Reino Unido con fines epidemiológicos(1). En 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS) instauró el “Programa Internacional de Monitorización a medicamentos” en el que participaron 10 países(2). A partir de estos acontecimientos, se han instaurado múltiples sociedades y agencias que vigilan los eventos adversos de los medicamentos en los pacientes.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) fueron definidas por la OMS en 1968 como “cualquier efecto nocivo y no intencionado en respuesta a un fármaco que ocurre en los hombres a dosis normalmente utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o por modificación de una función fisiológica”(3). Existe en la literatura diversos términos ambiguos en torno a las reacciones a los medicamentos, por lo que es necesario diferenciarlos. Un “efecto secundario” está directamente relacionado con las propiedades del fármaco⁵, e incluyen los efectos que pueden indirectamente beneficiar al paciente más que perjudicarlo; ejemplo de ello es al utilizar los beta bloqueadores en un paciente con hipertensión, lo cual también puede aliviar secundariamente lo síntomas de angina(4). Los términos “efecto adverso” y “reacción adversa” son intercambiables,

pero es necesario diferenciar de “evento adverso”, el cual es un desenlace no deseado que ocurre cuando un paciente ingiere un medicamento pero no es necesariamente atribuible a éste, por ejemplo, puede ser desencadenado por un error en la dosis calculada(5).

II. Marco teórico

Clasificación de RAM

La clasificación actual de las reacciones adversas a fármacos ha sufrido varias adecuaciones. Inicialmente fueron llamadas RAM tipo A relacionadas con la dosis administrada y RAM tipo B las reacciones no relacionadas con la dosis, documento publicado por la Universidad de Oxford en 1977(6). en la segunda edición del mismo documento se denominaron las reacciones tipo B como de “efecto aumentado” o reacciones “bizarras”(6). Posteriormente, 2 tipos de reacciones fueron agregadas: tipo C (también llamadas crónicas, relacionadas con el tiempo y dosis administrada) y tipo D (retardadas, relacionadas con el tiempo administrado)(7). La reacción E se definió como el efecto de fin de uso (retiro del medicamento)(7), y recientemente se agregó la categoría F para denominar a la falla inexplicada de la terapia(8) Ver tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos

Tipo de reacción	Otra denominación	Característica	Ejemplo
A. Dosis relacionada	Aumentada	<ul style="list-style-type: none"> - Predecible. - Baja mortalidad. - Relacionada con el mecanismo acción del medicamento. - Comunes 	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto tóxico Ej. Toxicidad por la digoxina - Efecto secundario. Ej. Efecto anticolinérgico de los antidepresivos tricíclicos
B. No relacionada con la dosis	Efecto bizarro	<ul style="list-style-type: none"> - No predecible. - Alta mortalidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones inmunológicas

		<ul style="list-style-type: none"> - No relacionada con el mecanismo de acción. - Poco comunes. 	<ul style="list-style-type: none"> Ej. Hipersensibilidad a cefalosporinas o penicilinas - Reacciones idiosincráticas Ej. Hipertermia maligna
C. Dosis y tiempo relacionada	Crónico	<ul style="list-style-type: none"> - Relacionado con la dosis acumulada. - Poco común. 	<ul style="list-style-type: none"> - Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por los corticoides
D. Relacionada con el tiempo	Retardada	<ul style="list-style-type: none"> - Regularmente dosis relacionada. - Poco común. - Inicia o comienza aparentemente poco tiempo después del uso del fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> - Focomelia con talidomida
E. Retiro	Fin de uso	<ul style="list-style-type: none"> - Poco común. - Ocurre poco tiempo después del retiro del medicamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de supresión de opioides.
F. Falla inesperada del tratamiento.	Falla	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuentemente causada por interacciones farmacológicas. - Poco común. - Relacionada con la dosis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de absorción de hierro con el uso de inhibidores de bomba de protones.

Tabla modificada de referencia 6.

Prevalencia de las reacciones adversas a medicamentos.

Históricamente se ha reportado una prevalencia de RAM de 3 a 6 % de las admisiones hospitalarias y se presenta en 10-15 % de los pacientes hospitalizados(9).

En el 2021, se publicó un estudio retrospectivo de RAM en Barcelona, España (hospital de tercer nivel con 511 camas censables), durante el periodo 01 enero de 2010 - 31 de Diciembre de 2020; se reportaron 1787 reacciones adversas a medicamentos al comité de Farmacovigilancia; de ellas el 5.8% ($n=103$) correspondieron a la población pediátrica. La edad media de los pacientes fue 8.4 años y el 57.3 % (59 casos) fueron en hombres. Las reacciones tipo A correspondieron a 46 casos (44.7%) y las reacciones tipo B fueron 57 casos (55.3%). En total, sospecharon de 139 medicamentos como causantes de 103 RAM y los grupos farmacológicos que mayormente generaron estas reacciones fueron los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores en 45 casos (32.4%), medicamentos con acción en el sistema nervioso central en 30 casos (21.6%), fármacos con acción antiinfecciosa de uso sistémico en 22 casos (15.8%) y con acción en el sistema respiratorio en 12 casos (8.6%). El medicamento que más causó reacciones fue ibuprofeno en 8 casos (5.8%), metotrexate en 7 casos (5%); adalimumab, azatioprina y salbutamol en 5 casos (3.6%)(10).

Reacciones adversas tipo A.

Alrededor del 80 % de las reacciones están relacionadas con la farmacología del medicamento, son dosis dependiente, predecibles y probablemente respondan a la reducción de la dosis del medicamento culpable(11). Dentro de estas reacciones se encuentran: reacciones desencadenadas por efecto terapéutico excesivo, efectos secundarios e intolerancia del medicamento. El efecto terapéutico aumentado puede ser causado por interacciones farmacológicas o por factores inherentes al paciente (edad, género, comorbilidades, factores genéticos); ejemplo de ello es la warfarina cuyo efecto aumentado causa hemorragia (11). Los efectos secundarios son atribuidos a las acciones farmacológicas conocidas de los medicamentos fuera de sus efectos terapéuticos; por ejemplo, el salbutamol ocasiona relajación del músculo liso en la vía respiratoria por estimulación de los receptores β_2 , sin embargo, puede causar taquicardia debido a estimulación del mismo receptor en el músculo cardiaco(12).

Reacciones tipo B o bizarras.

Tradicionalmente se considera que las reacciones tipo B comprenden el 20 % de las RAM y, no se deben a acciones farmacológicas, predecibles o racionales(6). Inicialmente se denominaron “reacciones idiosincrásicas”, ya que se pensaba había cierta predisposición genética para presentarlas. Posteriormente se descubrió que no solo era eso, si no que había mecanismos inmunológicos subyacentes por lo que se denominaron también “bizarras”(6).

La mayoría de las reacciones tipo B involucran activación del sistema inmunológico por lo que son llamadas reacciones de hipersensibilidad a fármacos(13). El término “hipersensibilidad” se refiere para describir los síntomas reproducibles objetivamente iniciados por la exposición de estímulos definidos a dosis normalmente tolerados por personas normales(14). Cuando existe un mecanismo inmunológico claramente involucrado (mediado por IgE, células T y raramente inmunocomplejos o reacción citotóxica), se denomina alergia a fármacos(14). Estas abarcan aproximadamente del 5-10 % de todas las reacciones adversas a medicamentos. Existen RAM que clínicamente simulan las reacciones de hipersensibilidad a fármacos pero que aparentemente no tienen un mecanismo inmune de base, por lo que se llaman “reacciones de hipersensibilidad no mediadas” o “pseudoalérgicas” (15)(11).

Las reacciones de hipersensibilidad pueden clasificarse de acuerdo con *Gell* y *Coombs*, quienes en 1968 propusieron 4 mecanismos(16):

- Tipo I (mediada por anticuerpo IgE). También llamada hipersensibilidad inmediata y las principales manifestaciones clínicas son: urticaria, anafilaxia y asma.
- Tipo II (mediada por IgG). Éstas reacciones se encuentran basadas en las propiedades citotóxicas de la inmunoglobulina G, principalmente por afeción de células sanguíneas. Ejemplo de ello es la anemia hemolítica.
- Tipo III (mediada por IgG y complemento). Característicamente se deben al depósito de complejos inmunes en los diferentes órganos del cuerpo, por ejemplo, las vasculitis.

- Tipo IV (mediada por células). Se conoce también como hipersensibilidad retardada. Originalmente fue atribuida a las células T, sin embargo se ha descubierto que algunas no dependen propiamente de ésta célula, sino, de las citocinas que producen. Por lo que se puede subclasificar en 4 tipos:
 - a) Mediada por células T helper 1 (Th1) que libera interferón gamma (INF γ) activando a los monocitos. Una de las manifestaciones clínicas es el eczema.
 - b) La célula involucrada es Th2 con la consecuente producción de interleucina (IL) 4, IL-5, y cuya célula efectora es el eosinófilo. Por ejemplo, la reacción adversa a medicamentos con sistemas sistémicos (*DRESS* por sus siglas en inglés) Britschgi, M.2001.
 - c) El actor principal es el linfocito T citotóxico con la liberación de sus enzimas (granzimas y perforinas) con la subsecuente destrucción celular, por ejemplo, los keratinocitos en la piel. El cuadro clínico característico es el exantema maculopapular, necrólisis epidérmica tóxica (NET) en el cual la muerte celular es debido a la unión de Fas y Fas ligando (FasL)(18).
 - d) Mediada por células T con producción de IL-8, lo que ocasiona reclutamiento y activación del neutrófilo, la manifestación clínica característica es pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP, en inglés)(19).

Reacciones de hipersensibilidad tipo I, o mediadas por IgE.

Incluyen reacciones leves hasta potencialmente fatales. El tiempo de inicio de la reacción depende de la vía de administración, desde unos pocos segundos en la ruta intravenosa hasta minutos durante la administración oral(11). Tradicionalmente se refiere que éstas reacciones inician dentro de la primera hora de administración del medicamento, pero pueden tardar hasta 6 horas, dependiendo de la vía de administración del medicamento. Para este tipo de reacción es necesario un periodo de “sensibilización” dentro del cual existe un primer contacto de la célula dendrítica, la cual polariza el linfocito T virgen hacia Th2 con la

subsecuente activación del linfocito B para producir un anticuerpo IgE, dirigido contra el estímulo que ocasionó su producción; este anticuerpo se libera para unirse al receptor de alta afinidad en la superficie de basófilos y mastocitos (FcR ϵ 1)(20),(21). En un posterior contacto el fármaco (presumiblemente unido a una proteína transportadora) se une al complejo FcR ϵ 1 – IgE ocasionando la degranulación del mastocito (22). Inicialmente libera sus mediadores preformados que actúan en minutos, (histamina, triptasa, quimasa y factor de necrosis tumoral α) con acciones directas sobre el musculo liso bronquial (broncocostricción) y los vasos sanguíneos (vasodilatación); posteriormente, al cabo de varias horas comienza con la producción de mediadores de síntesis nueva (leucotrienos, prostaglandinas) con efectos similares que perpetúan la reacción y, por último, los de liberación tardía (citocinas)(22).

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas se dividen en 2 categorías(23–25):

1. Reacciones inmediatas: inician de 1-6 horas posterior a la administración del medicamento, dependiendo de la vía de administración. Dentro de ellas se encuentran: urticaria/ angioedema, rinitis, conjuntivitis, espasmo del músculo liso bronquial, síntomas gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea), o incluso puede manifestarse como una reacción alérgica grave, potencialmente mortal, la anafilaxia.
2. Reacciones no inmediatas: comienzan posterior a 6-8 horas de administración del medicamento e incluso pueden tardar varios días en aparecer. Dentro de ellas encontramos dermatosis maculopapular, eritema fijo pigmentado, vasculitis, síndrome de Steven -Johnson, DRESS, y necrólisis epidérmica tóxica.

Diagnóstico.

La tasa de confirmación de RHM es baja posterior a la evaluación por el alergólogo, por ejemplo 10 % en el caso de alergia a penicilina(26), 21 % en la hipersensibilidad a AINE´s(27), la implicación de este problema es el uso de

medicamentos de segunda línea, con disminución de la efectividad del tratamiento, por lo que recientemente se han hecho esfuerzos por establecer un diagnóstico de certeza(27). El clasificar de manera errónea a un paciente pediátrico puede deberse a que algunos síntomas, gastrointestinales o neurológicos (cefalea) son considerados falsamente como “manifestaciones de alergia”; además, existen interacciones entre antibióticos y virus que se expresan mediante lesiones cutáneas. Otra posibilidad es que las manifestaciones clínicas sean parte del cuadro clínico infeccioso(28).

El diagnóstico de alergia a medicamentos se establece a través de una historia clínica detallada, además de pruebas *in vivo* e *in vitro*. Para las reacciones inmediatas las opciones con las que contamos *in vivo* son: prueba cutánea (PC), prueba intradérmica (PID) y pruebas de provocación (PP); en cuanto a las RHM no inmediatas se puede realizar PID con lectura a las 72 horas, pruebas de parche y PP; la limitación más importante de estos estudios es que el procedimiento para realizarlos solo se encuentra estandarizados para algunos fármacos. En cuanto a los exámenes *in vitro* se encuentran: determinación de IgE específica (sIgE) y la prueba de degranulación de basófilos; sin embargo estos exámenes están menos validados y su disponibilidad es escasa(29).

Historia clínica.

En primer paso en la evaluación siempre es realizar una historia clínica detallada, y diferenciar si el evento presentado por el paciente está relacionado con el uso de algún medicamento, con énfasis en la temporalidad de administración del fármaco y la aparición de manifestaciones clínicas; posteriormente evaluar si la reacción cumple las características de una manifestación tipo B o de efecto bizarro de acuerdo con alguno de los siguientes criterios clínicos(30):

1. Los hallazgos clínicos y síntomas son compatibles con una reacción no predecible del medicamento.

2. Existe relación temporal entre la administración del medicamento y la reacción presentada.
3. El medicamento se ha relacionado con reacciones no predecibles.
4. Existe exposición previa del fármaco en al menos una ocasión, en caso de lactantes la sensibilización puede realizarse vía transplacentaria o por alimentación con seno materno
5. No existe otra causa clara de la manifestación clínica presentada en un paciente que recibió medicamentos.
6. Los resultados de pruebas *in vivo* o *in vitro* son compatibles con reacciones con RHM(30).

En 1999 la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (ENEA por sus siglas en inglés) realizó un protocolo para unificar criterios y crear un instrumento para evaluar de forma organizada las reacciones llamado “Drug hypersensitivity questionnaire” disponible en muchos idiomas y que además incluye pruebas objetivas de evaluación(31).

En la actualidad se han desarrollado varias herramientas para valorar la causalidad de los fármacos presuntamente implicados en las RAM, pero ninguna de ellas ha tenido aceptación universal(32). Dentro de las herramientas más utilizadas se encuentra el algoritmo de causalidad de Naranjo, en el cual se evalúan 10 ítems, y las clasifica utilizando variables de tiempo, plausibilidad o evidencia, retiro del medicamento, reexposición o exposición previa. Todos los elementos son sumados y el puntaje total cataloga el medicamento presunto en 4 categorías: improbable, posible, probable y definitivo(33).

Prueba cutánea.

El principio de esta prueba es la colocación del alérgeno sobre la piel y ocasionar una erosi3n para desencadenar la uni3n del ant3geno con los receptores del mastocito, ocasionar su degranulaci3n, y medirla a trav3s del tama3o de la roncha provocada. Para considerarla positiva debe ser mayor a 3 mm del control negativo (realizado con soluci3n salina al 0.9 %) y debe haber un control positivo (histamina 10 mg/mL)(34).

De ser posible, debe evaluarse tanto el medicamento implicado en la reacción como el excipiente; preferiblemente la presentación del fármaco debe ser intravenosa, en caso de solo encontrarse forma oral, puede disolverse en solución salina al 0.9%(35).

La concentración de las pruebas cutáneas no se encuentran estandarizadas para todos los medicamentos, sin embargo, tienen sensibilidad moderada- alta, y son especialmente útiles para antibióticos (en especial β lactámicos) y bloqueadores neuromusculares, entre otros (36). La principal utilidad de las pruebas cutáneas es el valor predictivo negativo, que, en caso de penicilinas es mayor del 95%(37).

Excepcionalmente las pruebas cutáneas pueden desencadenar reacciones sistémicas graves como anafilaxia, por lo que deben hacerse en un ambiente controlado, con personal entrenado para tratar reacciones potencialmente mortales(35).

Prueba intradérmica (PID).

Fue descrito por Mantoux en 1908, el objetivo es la introducción del alérgeno mediante punción dérmica con aguja de insulina y un calibre de 27 g. La jeringa debe colocarse a menos de 45 ° de la piel con el bisel hacia arriba y se debe penetrar únicamente la capa superficial de la piel; posteriormente se administra 0.02 – 0.05 ml para crear una ampolla de 2 – 4 mm de diámetro MIDDLETON. El objetivo de la prueba es la activación de los mastocitos en reacciones mediadas por IgE (lectura inmediata) y de linfocitos T en reacciones no mediadas por IgE (lectura a las 48- 72 horas)(38). Se debe realizar un control con solución salina al 0.9 % intradérmico y la lectura se realiza posterior a su realización, y cada 5 minutos hasta los 30 minutos, se considera positiva en caso de incremento de 3 mm la ampolla inicial(38).

Determinación de IgE específica (sIgE).

El estudio se basa en la detección de Inmunoglobulina E específica contra los medicamentos, pólenes o alimentos; realizado en una fase sólida con conjugados y al que se une el complejo fármaco-proteína transportadora, el método más empleado es el fluoroimmunoensayo (ImmunoCAP Thermo-Fisher), aunque,

también se puede realizar mediante radioinmunoensayo (RIA) o ensayo inmunoenzimático (ELISA)(39).

La sensibilidad de la sIgE depende del medicamento por el que se realiza y del método empleado, en el caso de beta lactámicos va del 0-50% pero con especificidad alta de 83 -100 %. Estas discrepancias son debidas aparentemente al método empleado para la detección, de la reacción presentada(40).

Prueba de activación de basófilos (BAT).

Es un examen *in vitro*, el cual se basa en la medición de la activación de los basófilos, al emplear el medicamento presuntamente culpable de la reacción, a través de los marcadores de activación CD 63 y CD 203 c, entre otros. La sensibilidad depende del medicamento en cuestión, en el caso de penicilinas varia de 22-55% y la especificidad de 79-96%(41).

Una de las principales limitaciones del BAT, es que, no se encuentra estandarizado en los laboratorios en lo que se refiere a concentración del medicamento, logística y marcadores empleados, además alrededor del 10 % de los pacientes se pueden catalogar como “no respondedores”, por lo tanto, la prueba no puede ser interpretada(42).

Pruebas de parche.

Son pruebas epicutáneas que complementan la historia clínica y los algoritmos de causalidad en las reacciones tardías. Se deben realizar dentro del periodo de 6 semanas – 6 meses posterior a la resolución. Debe evaluarse la presentación comercial del fármaco, y, de ser posible los excipientes y productos “puros”(43).

Para su elaboración se debe utilizar: “Finn Chambers® on Scanpor® Tape”, que son cámaras de aluminio dispuestas individualmente o en bloque de 10 paneles montadas en cinta hipoalergénica (hecha de fibras rayon y poliéster con adhesivo diferente al látex)(44)(43), se debe eliminar la cubierta del medicamento implicado,

molerlo y evaluarlo en su forma natural, además, colocarlo en una concentración de petrolato al 30 % y diluirlo al 30 % en agua(43).

La lectura del resultado debe ser a los 20 minutos, 2 días, 4 días y 7 días idealmente y reportadas de acuerdo con los criterios establecidos por el “Grupo Internacional de Investigación de Dermatitis por Contacto” en negativo, dudoso y positivo (+, ++, +++) (43)(45).

La tasa de reacciones positivas mediante este método de detección en reacciones cutáneas tardías varía de 11-44% dependiendo del fármaco involucrado(Barbaud, 2009).

Prueba de provocación.

El *gold standard* para el diagnóstico de alergia a medicamentos es la prueba de provocación, se puede realizar si el resto de las pruebas *in vivo* o *in vitro* fueron negativas, inconclusas o no estuvieron disponibles(47); siempre que el beneficio supere el riesgo del procedimiento. La exposición al fármaco implicado requiere la consideración de algunos puntos: el riesgo al cual el paciente está sujeto, el tiempo para realización del procedimiento y la necesidad de realizarlo por personal experto(4).

Actualmente no existe consenso sobre la forma de realización de la prueba de provocación, existen diversos protocolos, con diferentes metodologías, aunque la mayoría de ellos divide el procedimiento en 2 o 3 pasos colocando dosis fraccionadas y en aumento, sin encontrar diferencias significativas entre los métodos (47).

Tratamiento.

Debido a la gran variabilidad en cuanto a las manifestaciones clínicas, el tratamiento dependerá de la gravedad de la lesión; la anafilaxia debe ser tratada rápida y apropiadamente con adrenalina(48). En caso de que la reacción de hipersensibilidad no sea anafilaxia se debe evaluar riesgo/ beneficio de continuación del medicamento (49), y retirar el o los fármacos no necesarios, sobre todo en la etapa aguda (50).

En caso de presentar urticaria y /o angioedema el tratamiento de elección son los antihistamínicos H1 de segunda generación, los cuales se prefieren por su menor efecto sedante; la duración en general va de 7 a 14 días, en casos graves o refractarios se pueden utilizar los esteroides sistémicos(51).

La anafilaxia se define como una reacción de hipersensibilidad generalizada y potencialmente mortal(52), el tratamiento se basa en la administración de adrenalina preferentemente intramuscular a dosis de 0.01 mg/kg en vasto lateral de cuádriceps, además de medidas de soporte (manejo de vía aérea, uso de β 2 agonistas, cristaloides, estancia en UTIP)(53).

La desensibilización se define como la inducción de un estado de falta de respuesta inmunológica hacia un compuesto que ocasiona reacción de hipersensibilidad; sin embargo, no es permanente, solo transitoria. Esta terapia está indicada para manifestaciones mediada por IgE cuando: el medicamento es irremplazable (Ej. tratamiento de penicilina para mujer con sífilis), y, cuando el fármaco involucrado tiene mayor eficacia que otras alternativas. Para realizar la desensibilización los beneficios deben superar los riesgos, ya que, con el procedimiento se pueden desencadenar reacciones graves como anafilaxia(54).

TABLA DE EVIDENCIA

Autor, año y lugar	Población	Intervención	Resultados	Comentarios
(55) Mérida, Yucatán México Estudio retrospectivo Enero de 2017 a diciembre de 2018.	Se incluyeron 324 pacientes con RAM, donde 186 fueron hospitalizados de todas las edades.	Reporte de RAM al centro Interinstitucional de Farmacovigilancia del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán. Evaluación de reacciones tipo A y B.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incidencia global acumulada de RAM fue de 20.22%. 2. Mayor frecuencia de reacciones en el sexo femenino 60.8% comparado con el masculino de 39.2 %. 3. Las enfermedades infecciosas tomaron el primer lugar dentro de los diagnósticos de los pacientes estudiados. 4. Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados fueron: antibacterianos de uso sistémico (21.9%); analgésicos (15.1 %); y los agentes antineoplásicos (13.9%). 5. Las reacciones tipo A comprendieron 80.9 % de las estudiadas; mientras que las reacciones tipo B fueron 19.1 %. 	Solo 3 pacientes fueron pediátricos. Solo incluyó pacientes de un centro hospitalario de Mérida por lo que no puede tener validez externa.

(Bedolla-Barajas et al., 2017) Estudio realizado de febrero a mayo de 2014 en la Universidad Autónoma del Estado de México	Analizaron 1200 estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de México, edad entre 18-25 años en el periodo de febrero a mayo de 2014.	Censo de estudiantes de la Universidad Autónoma del Estado de México, se de cuestionario estructurado para patologías alérgicas. Solo se investigaron reacciones tipo B.	1. La frecuencia de hipersensibilidad a medicamentos se encontró en 144 de los 1200 estudiantes, con una una prevalencia de 12%. 2. Dentro de las comorbilidades alérgicas se encontraron: rinitis alérgica en 17.4 %; asma en 6.9%; dermatitis atópica en 6.9%. 3. Dentro de los grupos farmacológicos causantes de las reacciones de hipersensibilidad se encontraron: antibióticos 9.8% (penicilina se encontró en 6.3%, sulfonamidas en 1.8%, y cefalosporinas en 0.4 %); antiinflamatorios no esteroideos 1.6% (dentro de ellos se encontró el ácido acetil salicílico 0.7%, naproxeno 0.5% y metamizol sódico 0.2%); antihistamínicos 0.4% (loratadina 0.4%).	No incluyeron pacientes pediátricos. Fue realizado en un centro universitario por lo que no tiene validez externa. Solo fueron personas en contorno ambulatorio.
(57)	5370 personas de la población general de 2 regiones de Lituania fueron evaluadas, durante un periodo de 7 años. Incluyeron pacientes adultos y pediátricos.	Aplicación de cuestionario de 35 preguntas sobre comorbilidades alérgicas evaluando la presencia o no de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos; incluyeron reacciones inmediatas y no inmediatas.	1. 647 pacientes de los 5370 (prevalencia de 10.3%) reportaron síntomas relacionados con alergia a medicamentos y 123 (2.3%) declararon alergia a múltiples fármacos, 3222 fueron pacientes pediátricos (60%). 2. En la población pediátrica la mediana de edad fue de 8.3 años (RI 3-14), 255 pacientes (7.9 %) reportaron alergia a 1 solo medicamento y 45 (1.4 %) a múltiples. 3. La manifestación clínica más frecuente en la población pediátrica fueron los síntomas cutáneos en 178 pacientes de los 255 (68.9%), seguido de anafilaxia en 27 pacientes (10.6%) y gastrointestinales 1 en 3 (5.1%). 4. En cuanto a los medicamentos culpables de RAM en 144 casos pediátricos fueron los antibióticos (4.5%), antiinflamatorios no esteroideos en 33 pacientes (1%) y anestésicos locales en 6 pacientes (0.2%)	Solo tiene validez interna. Estudio realizado en un solo país. Población diferente a la Mexicana.

Referencias de tabla de evidencia.

1. Arcos-Díaz, A., Soberanis-Monsreal, L. A., Lara-Riegos, J. C., Arana-Argáez, V. E., Marín-Alvarado, C. P., & Ramírez-Camacho, M. A. (2022). Incidencia y características de las reacciones adversas a medicamentos en un hospital de alta especialidad, Mérida. Yucatán, México. *Revista Biomédica*, 33(1), 12–21. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v33i1.920>
2. Bedolla-Barajas, M., Puente-Fernández, C., Flores-Merino, M. v., Morales-Romero, J., & Domínguez-García, Ma. V. (2017). Self-report prevalence and associated factors to drug hypersensitivity in Mexican young adults. *Asia Pacific Allergy*, 7(3), 156. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2017.7.3.156>
3. Kvedariene, V., Sitkauskienė, B., Tamasauskiene, L., Rudzeviciene, O., Kasiulevicius, V., Nekrosyte, G., Gomes, E. R., & Demoly, P. (2019). Prevalence of self-reported drug hypersensitivity reactions among Lithuanian children and adults. *Allergologia et immunopathologia*, 47(1), 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.05.006>

III. Planteamiento del Problema

Desde el primer evento adverso mortal registrado hace 174 años, se han realizado esfuerzos por crear organizaciones que vigilen el comportamiento de los medicamentos en el organismo (farmacovigilancia); en México, la Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) es la encargada de reportar

estos eventos. Sin embargo, existen pocos datos con respecto a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) a nivel nacional y mundial.(58)(59)

Las RAM fueron definidas por la OMS en 1968 como “cualquier efecto nocivo y no intencionado en respuesta a un fármaco que ocurre en los hombres a dosis normalmente utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o por modificación de una función fisiológica”(60); éstas reacciones se pueden clasificar para fines prácticos en Tipo A (relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco involucrado) y tipo B o de efecto “bizarro” (no relacionadas con el mecanismo de acción del medicamento). Aunque no existe consenso con las definiciones, podemos definir las reacciones de hipersensibilidad como aquellas que presentan un mecanismo inmunológico subyacente de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs (mediada por anticuerpos o linfocitos T) y que se encuentran dentro del tipo B(61)(16)(11).

Se desconoce la prevalencia mundial de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos auto reportadas. Un metaanálisis reciente calculó que la prevalencia general de reacciones alérgicas era de 7.1% (rango 4.7-7.9%), con un incremento de hasta en el 16% en el medio hospitalario; las manifestaciones clínicas fueron principalmente cutáneas (72%) y el grupo farmacológico involucrado fue el de los antibióticos (principalmente penicilinas), representando el 43.6% de las reacciones(62).

En México existen 2 estudios recientes publicados: el primero de ellos, realizado en Mérida, Yucatán por *Arcos-Díaz et al*, reportó una incidencia acumulada de reacciones alérgicas del 20.22%, con predominio en el sexo femenino, pacientes con patología infecciosa y con uso de antibióticos sistémicos (Arcos-Díaz et al., 2022). El segundo estudio fue realizado en medio extrahospitalario en estudiantes de una Universidad del Estado de México, donde se reportó una prevalencia del 12 % de reacciones alérgicas a medicamentos; la comorbilidad más frecuente fue rinitis alérgica y el principal grupo farmacológico involucrado fue el de los antibióticos(56).

IV. Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos auto reportados en el Hospital Infantil de México en pacientes de 0 a 18 años al implementar el cuestionario EAACI de reacciones adversas a medicamentos?

V. Justificación

En México existen pocos reportes de prevalencia de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos auto reportadas. La autoclasificación de “alergia” a algún medicamento por parte del paciente, tutores u otros médicos de primer contacto sin un abordaje adecuado obliga al personal de salud a considerar otras opciones de tratamiento, lo cual incrementa los costos hospitalarios y extrahospitalarios. Principalmente, la referencia de los pacientes a síntomas de “alergia” a antibióticos de elección o de primera línea, orilla al cambio de tratamientos antibióticos de segunda línea, los cuales pudieran tener menor eficacia e incrementar la probabilidad de desarrollar resistencia antimicrobiana en los pacientes desde la infancia.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, al ser un centro de referencia de pacientes pediátricos y donde se realizan múltiples intervenciones quirúrgicas y no invasivas, no se ha reportado la frecuencia de auto reporte de hipersensibilidad a medicamentos en pacientes que son abordados en el hospital. Este estudio exploratorio permitirá conocer la frecuencia de RAM en pacientes hospitalarios, reportar los signos y síntomas más frecuentes y el grupo farmacológico más prevalente de acuerdo con reporte de los pacientes. Estos datos serán de mucha utilidad para identificar y dar seguimiento a los pacientes con alto riesgo de anafilaxia y que requieran un abordaje adecuado.

VI. Hipótesis.

Hipótesis nula

Se reportará una frecuencia igual al 12% de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos auto reportada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, similar a lo encontrado por *Bedolla-Barajas et al 2017 (56)*.

Hipótesis alternativa

Se reportará frecuencia de al menos 12% de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos auto reportada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo con lo reportado por *Bedolla-Barajas et al 2017 (56)*.

VII. Objetivos.

Objetivo general.

1. Conocer la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos auto reportada en el Hospital infantil de México en el periodo de enero – marzo 2022 de acuerdo con el cuestionario de reacciones adversas a medicamentos de la EAACI.

Objetivo específico.

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos abordados en el HIMFG
2. Clasificar las reacciones inmediatas y no inmediatas con base al tiempo de inicio de acuerdo con lo auto reportado en el cuestionario de reacciones adversas a medicamentos de la EAACI.
3. Describir las manifestaciones clínicas, los medicamentos implicados y la vía de administración más prevalente de acuerdo con el cuestionario de reacciones adversas a medicamentos de la EAACI.

VIII. Métodos:

Diseño de estudio.

- Se realizó un estudio de tipo transversal analítico durante el periodo de Enero de 2022 a Marzo de 2022, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (Centro de referencia de tercer nivel de atención de población pediátrica en Ciudad de México, México).
- *Unidad de análisis.* Se obtuvo la información de pacientes pediátricos de 0 - 18 años de nacionalidad mexicana que acudieron a los servicios de consulta externa del servicio de Alergia, Urgencias y Hospitalización.
- *Tipo de muestreo.* No probabilístico a conveniencia.
- *Criterios de inclusión:*
 1. Pacientes del Hospital Infantil de México con edad de 0-18 años que acudieron a los servicios de: consulta externa del servicio de Alergia, Urgencias u Hospitalización durante el periodo de enero - marzo 2022 que autoreportaron “ser alérgicos” a algún medicamento.
 2. Deseo participar al contestar cuestionario asistido por parte del padre y/o tutor.
- *Criterios de exclusión.*
 1. Pacientes que al momento de la intervención no se encuentre con padre y/o tutor.
- *Instrumento de intervención.* Se realizó cuestionario asistido de la *EAACI* de reacciones adversas a medicamentos en el servicio de Alergia, Urgencias y Hospitalización del Hospital Infantil de México Federico Gómez con previo consentimiento del padre o tutor para obtener los datos demográficos y clínicos del paciente. Posteriormente, los datos fueron capturados en base de datos en Excel para su análisis. Para el análisis de los datos, se estratificaron los grupos por edad de acuerdo con “International Conference on Harmonisation (ICH) guideline”; y los medicamentos implicados de acuerdo con “Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system”.

- *Variables.* Dentro de las variables dependientes se encuentran: tipo de reacción de hipersensibilidad, tiempo de inicio de la reacción, manifestaciones clínicas, medicamentos utilizados, vía de administración.
- En las variables independientes: edad, género, antecedente de alergia en familia, diagnóstico de base, persona quién realiza el diagnóstico de “alergia”.
- *Tamaño de muestra.* El cálculo del tamaño de muestra se realizó de acuerdo con la fórmula para una proporción. Se tomó como proporción observada de reacciones de hipersensibilidad de fármacos la reportada por Bedolla-Barajas et al., 2017 de 12%, con un α de 0.05%, un nivel de precisión de 0.08%, asumiendo un error tipo β del 80 % y contemplando 20% de pérdidas. De acuerdo con lo anterior, se estimó que se requieren al menos 76 pacientes para cumplir con el objetivo del estudio,

IX. Análisis y métodos estadísticos de los datos.

Se realizó el análisis de los datos con SPSS Versión 22.

Análisis univariado: Se evaluó la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilk. Para las variables cualitativas, se calcularon frecuencias y proporciones y para las variables cuantitativas de se calcularon medias/desviación estándar o mediana/rango intercuartil de acuerdo con la distribución. Se analizaron los datos correspondientes a las características sociodemográficas y clínicas de la muestra como edad, sexo, comorbilidades, síntomas clínicos presentadas durante la reacción de hipersensibilidad de medicamentos y los fármacos utilizados durante este periodo, entre otros.

Análisis bivariado. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher (para variables cualitativas) y t de student pareada (para variables cuantitativas) para estimar la frecuencia de pacientes con síntomas sugestivos de hipersensibilidad inmediata y no inmediata por sexo, edad, vía de administración e identificar diferencias entre los grupos. Se tomó en cuenta como significativo una $p < 0.05$.

X.DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variables dependientes				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Tipo de análisis estadístico
Reacción de hipersensibilidad inmediata.	Reacción que ocurre dentro de minutos de exposición al antígeno debido a la liberación de histamina que sigue a la reacción antígeno-anticuerpo, provoca la contracción del músculo liso y aumento de la permeabilidad vascular. MeSH	En el instrumento protocolo de recogida de datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la pregunta “¿qué manifestaciones clínicas presentó el paciente? Si la respuesta fue: eritema conjuntival, rinorrea, prurito nasal, estornudos, tos, sibilancias, disnea, dolor abdominal, náusea, vómito, urticaria, angioedema, anafilaxia” 0=No 1= Si	Cualitativa nominal	Chi-cuadrada
Reacción de hipersensibilidad no inmediata o retardada	Incremento de la reactividad hacia un antígeno específico no mediado por anticuerpos,	En el instrumento protocolo de recogida de datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la pregunta “¿qué manifestaciones	Cualitativa nominal	Chi-cuadrada

	<p>pero sin por células.</p> <p>MeSH</p>	<p>clínicas presentó el paciente? Si la respuesta cumplió las características de:</p> <p>Exantema maculopapular, DRESS, síndrome de Steven-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica”</p> <p>0=No 1= Si</p>		
Tiempo	<p>Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos, estableciendo un pasado, un presente y un futuro, y cuya unidad en el sistema internacional es el segundo.</p> <p>RAE 2022</p>	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Cuánto tiempo transcurrió desde la ingesta del medicamento hasta el inicio de la reacción?”</p> <p>Expresada en horas, minutos o segundos.</p>	Cuantitativa de razón	T de student
Medicamento	<p>Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve</p>	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿A qué medicamento</p>	Cualitativa plurinominal	Chi cuadrada.

	<p>para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta.</p> <p>RAE 2022</p>	<p>es alérgico el paciente?”</p> <p>Se clasificó según el grupo al que pertenece.</p> <p>1=AINE´s</p> <p>2 =Antibióticos</p> <p>3 =Uso en SNC</p> <p>4 =Antineoplásicos</p> <p>5=Uso perioperatorio</p> <p>6=Uso en aparato digestivo</p> <p>7=Uso en aparato cardiovascular</p> <p>8=Otros</p>		
		<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿A qué medicamento es alérgico el paciente?”</p> <p>Se clasificó según el grupo al que pertenece de acuerdo con ATC 2022.</p> <p>1=C=Sistema cardiovascular</p>	<p>Cualitativa plurinominal</p>	<p>Chi cuadrada.</p>

		<p>2=G = Sistema genito-urinario y hormonas sexuales</p> <p>3=J = Antiinfecciosos de uso sistémico</p> <p>4= L= Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores.</p> <p>5= M= Sistema musculoesquelético</p> <p>6= N= Sistema nervioso central</p> <p>7= R= Sistema respiratorio</p> <p>8= A= Metabolismo y tracto alimentario</p>		
Conjuntivitis	Inflamación de la conjuntiva RAE 2022	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta ¿El paciente presentó conjuntivitis posterior a la ingesta del medicamento?</p> <p>0=No 1= Si</p>	Cualitativa nominal	Chi cuadrada
Tos	Movimiento convulsivo y sonoro del aparato respiratorio de	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta</p>	Cualitativa nominal	Chi cuadrada

	las personas y de algunos animales RAE 2022	“¿Él paciente presentó tos, posterior a la ingesta del medicamento?” 0=No 1= Si		
Disnea	Dificultad para respirar RAE 2022	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente presentó dificultad para respirar, posterior a la ingesta del medicamento?” 0=No 1= Si	Cualitativa nominal	Chi cuadrada
Opresión torácica	Sensación molesta de constricción o de peso que oprime, por lo general en el tórax y es acompañada de disnea RANME 2012	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente presentó sensación de opresión en pecho, posterior a la ingesta del medicamento?” 0=No 1= Si	Cualitativa nominal	Chi Cuadrada
Sibilancias	Sonido agudo al paso del aire por	En el instrumento Protocolo de Recogida	Cualitativa nominal	Chi Cuadrada

	los conductos respiratorios, debido a un estrechamiento bronquial RAE 2022	de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente presentó silbido en el pecho, posterior a la ingesta del medicamento?” 0=No 1= Si		
Hipotensión	Reducción de la tensión arterial que produce síntomas como mareos, síncope, fatigabilidad y mala perfusión sanguínea periférica. RANME 2012	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente presentó hipotensión arterial después de la toma del medicamento al que es alérgico?” 0=No 1= Si	Cualitativa nominal	Chi cuadrada
Dolor abdominal	Dolor localizado en el abdomen, síntoma de trastorno de origen muy diverso, que en algunos casos requiere la intervención	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente presentó dolor abdominal posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?”	Cualitativa nominal	Chi cuadrada.

	urgente del médico RANME 2012	0=No 1= Si		
Náusea	Sensación desagradable que suele preceder al vómito y que se percibe como un malestar en el epigastrio y en el cuello. Se acompaña con frecuencia de arcada RANME 2012	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente presentó náusea posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?” 0=No 1= Si	Cualitativa nominal	Chi cuadrada.
Vómito	Arrojar violentamente por la boca el contenido del estómago RAE 2022	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente presentó vómito posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?” 0=No 1= Si	Cualitativa nominal	Chi cuadrada.
Urticaria	Enfermedad eruptiva de la piel, cuyo	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI	Cualitativa nominal	Chi cuadrada.

	<p>síntoma más notable es una comezón parecida a la que producen las picaduras de la ortiga.</p> <p>RAE 2022</p>	<p>modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿El paciente presentó ronchas con comezón posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?”</p> <p>0=No 1= Si</p>		
Angioedema	<p>Edema profundo de la piel y las mucosas, en especial respiratoria y digestiva, debido al aumento de la permeabilidad vascular del tejido celular subcutáneo y la capa submucosa</p> <p>RANME 2012</p>	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿El paciente presentó hinchazón de labio, párpado o sensación de cuerpo extraño en la boca posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?”</p> <p>0=No 1= Si</p>	Cualitativa nominal	Chi cuadrada.
Anafilaxia	<p>Una reacción de hipersensibilidad aguda debido a la exposición a un ANTÍGENO previamente encontrado. La</p>	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿El paciente presentó anafilaxia</p>	Cualitativa nominal	Chi cuadrada.

	<p>reacción puede incluir</p> <p>URTICARIA</p> <p>rápidamente progresiva, dificultad respiratoria, colapso vascular,</p> <p>CHOQUE sistémico y muerte.</p> <p>MeSH</p>	<p>posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?”</p> <p>0=No</p> <p>1= Si</p>		
Exantema maculo papular	<p>Se caracteriza por una mácula (mancha) eritematosa y/o pápulas (elevación sólida de la piel sin pus), que se encuentran simétricamente distribuidas en el tronco y extremidades.</p> <p>Hoetzenecker et al 2015</p>	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿El paciente presentó piel de lija o lesiones como de sarampión posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?”</p> <p>0=No</p> <p>1= Si</p>	Cualitativa nominal	Chi cuadrada.
DRESS	<p>Erupción farmacológica</p>	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida</p>	Cualitativa nominal	Chi cuadrada.

	grave caracterizada por fiebre alta, erupción eritematosa e inflamación de los órganos internos MeSH	de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿El paciente presentó reacción en la piel similar a sarampión acompañada de malestar general, fiebre posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?” 0=No 1= Si		
Síndrome de Stevens- Johnson	Necrólisis epidérmica caracterizada por la aparición de lesiones eritematosas concéntricas, que además de encontrarse en localización acra, en las manos, los pies, las extremidades, los codos, las rodillas y la cara, afectan tronco y cuello, son	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿El paciente presentó lesiones en la piel tipo quemadura posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?” 0=No 1= Si	Cualitativa nominal	Chi cuadrada.

	ampollosas y extensas, incluso hemorrágicas. RANME 2012			
Vía de administración del medicamento	Son las diversas formas de administración de un medicamento u otro químico a un sitio en un paciente o animal desde donde el químico se absorbe y se administra al tejido objetivo. MeSH	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Cuál fue la vía de administración del medicamento cuando presento la reacción alérgica?” 1=Vía oral. 2=Vía intramuscular. 3= Vía intravenosa 4= otra vía.	Cualitativa plurinominal	Chi cuadrada.

Variables independientes				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Tipo de análisis estadístico

Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. RAE 2022	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Qué edad tiene el paciente?” De acuerdo con ICH 1= < 27 días 2= 28 días- 23 meses 3= 2 – 11 años 4= 12 – 18 años	Cualitativo plurinominal	Chi cuadrada
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenino de animales y plantas. RAE 2022.	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Qué sexo tiene el paciente?” 0= Hombre 1= Mujer	Cualitativa nominal.	Chi cuadrada
Nacionalidad	Condición y carácter peculiar de los pueblos y habitantes de una nación. RAE 2022	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI se tomó en cuenta la	Cualitativa nominal.	Chi cuadrada.

		<p>respuesta a la pregunta “¿Él paciente tiene nacionalidad mexicana?”</p> <p>0=No</p> <p>1= Si</p>		
Asma	<p>Enfermedad de los bronquios.</p> <p>Caracterizada por accesos ordinariamente nocturnos e infebriles, con respiración difícil y anhelante, tos, expectoración escasa y espumosa, y silbidos respiratorios</p> <p>RAE 2022</p>	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente tiene asma?”</p> <p>0=No</p> <p>1= Si</p>	Cualitativa nominal.	Chi cuadrada.
Dermatitis atópica	<p>Dermatitis de carácter eczematoso liquenoide, aguda, subaguda o crónica, ligada a la atopia, con localización y evolución características.</p> <p>Aparece en niños</p>	<p>En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente tiene Dermatitis atópica?”</p>	Cualitativa nominal.	Chi cuadrada.

	con predisposición genética a procesos alérgicos RANME 2012	0=No 1= Si		
Rinitis alérgica	Inflamación exudativa de la mucosa nasal que aparece en sujetos alérgicos en respuesta a un antígeno RANME 2012	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente tiene rinitis alérgica?” 0=No 1= Si	Cualitativa nominal.	Chi cuadrada.
Alergia alimentaria	Trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas o shock debido a reacciones alérgicas a alérgenos en los alimentos. MeSH	En el instrumento Protocolo de Recogida de Datos de la EAACI modificado se tomó en cuenta la respuesta a la pregunta “¿Él paciente tiene alergia a alimentos?” 0=No 1= Si	Cualitativa nominal.	Chi cuadrada.

XI. Resultados

De acuerdo con los resultados, se obtuvo una muestra de 79 pacientes con una mediana de edad de 11.2 años y rango intercuartílico 25-75% de 7.7-14.7. El 69.6 % de los pacientes (n=55) fueron del sexo masculino y el 30.4% (n=24) fueron del sexo femenino. En cuanto a los diagnósticos de base de los pacientes estudiados, el 30.4 % (n=24) tuvieron un diagnóstico de alergia e inmunología clínica, el 20.3 % (n=16) hemato- oncológico, el 13.9 % (n=11) genitourinario, el 12.7 % (n=10) del sistema nervioso central y el 22.7% (n=18) otros. El 40.5 % (n=32) de la población estudiada, reportó tener un familiar con alergia a medicamentos. El 58.2 % (n=46) de las reacciones fueron clasificadas como “hipersensibilidad” por un médico especialista, 30.4% (n=24) por un médico general y 11.4 % (n=9) por un familiar de primer grado.

En cuanto al tiempo de la reacción, el 63.3 % (n=50) de los pacientes iniciaron con síntomas en un tiempo menor de 60 minutos posterior a la administración del medicamento y el 36.7 % (n=29) en un tiempo mayor a 60 minutos.

Los principales grupos farmacológicos involucrados en reacciones de hipersensibilidad auto reportadas según la clasificación ATC 2022 fueron los antiinfecciosos de uso sistémico en el 59.5 % (n=47), los medicamentos de uso en sistema musculoesquelético 13.9% (n=11), y, en tercer lugar, los medicamentos de para el sistema nervioso central 10.1%. En referencia a la vía de administración, la principal vía implicada en las reacciones de hipersensibilidad fue la vía oral en el 57 % (n=45), seguida de la vía intravenosa en 22.8% (n=18), y, en tercer lugar, la vía intramuscular en 19 % (n=15).

Dentro de las manifestaciones clínicas, el 77.2 % (n=61) incluyeron manifestaciones cutáneas, el 17.7% (n=14) completaron criterios para anafilaxia y únicamente el 2.5 % (n=2) tuvo manifestaciones bronquiales. En cuanto a las reacciones de hipersensibilidad por medicamentos y tiempo de inicio de síntomas: el grupo de AINE´s correspondiente al 78.6 % (n=11) presentaron síntomas dentro de los primeros 60 minutos y 21.4 % (n=3) en más de 60 minutos. De los 46 eventos

presentados en el grupo de antibióticos, el 47.8 % (n=22) presentó reacción dentro de la primera hora de administración y el 52.2% (n=24) posterior a ello.

XII. Discusión

Existen pocos reportes de reacciones de hipersensibilidad auto reportada a medicamentos en el mundo y en México la literatura es aún más escasa. Este es el primer estudio realizado en el Hospital Infantil de México en cuanto a este tema. El conocimiento de las reacciones a medicamentos, la frecuencia de presentación, tiempo de instauración, cuadro clínico instaurado y tratamiento nos ayuda a continuar con la vigilancia de administración de sustancias ajenas al cuerpo humano cuando es necesario para fines de diagnóstico, tratamiento o profilaxis de alguna enfermedad.

En el presente estudio se reclutaron 79 pacientes con auto reporte de alguna hipersensibilidad a medicamentos con una mediana de edad de 11.22 años y un rango intercuartílico de 7.7-14.7. Esto difiere de lo reportado por *Kvedariene et al., 2019* ((57) donde la mediana de edad fue de 8.3 años con un rango intercuartílico de 3-14. El sexo masculino presentó mayor frecuencia de reacciones de hipersensibilidad (69.6%) que el femenino (30.4%), a diferencia de lo reportado por *Kvedariene et al., 2019* donde no se encontró diferencia en este parámetro (50.3% vs 49.7%), y *Arcos-Díaz et al., 2022*(55), donde el sexo femenino fue el más afectado (60.8%); la diferencia con el primer estudio pudo deberse al tamaño de la muestra y en el caso del último estudio, a que prácticamente toda la muestra fueron pacientes adultos, en quienes se ha reportado mayor frecuencia de consumo de medicamentos por el sexo femenino.

Dentro de los diagnósticos de base en este estudio fueron principalmente del servicio de alergia e inmunología (20.3%) a diferencia de lo reportado por *Arcos-Díaz et al., 2022*(55), donde los diagnósticos de base de la población estudiada fue principalmente "obesidad y otros trastornos de hiperalimentación" (30.4%). La explicación a este fenómeno puede deberse a que gran parte de los pacientes reclutados fueron del servicio de Alergia e Inmunología clínica en primera instancia, y que se incluyeron pacientes adultos hospitalizados. De acuerdo con el personal

que realizó el diagnóstico en éste estudio, la mayoría fue por parte de médico especialista (pediatra), y no se han reportado en la literatura quien realiza el diagnóstico en este tipo de estudios.

Se conoce actualmente que el tiempo de inicio de la reacción de hipersensibilidad se modifica de acuerdo con la vía de administración del medicamento. La mayoría de los autores considera que las reacciones inmediatas se presentan dentro de la primera hora posterior a la ministración del fármaco(25). De acuerdo al presente estudio, el tiempo de inicio de la reacción y presentación de síntomas en la mayoría de los pacientes (63.3%) fue en un lapso menor de 60 minutos y no se ha reportado en la literatura algún estudio con esta característica. Llama la atención que a pesar de que la principal vía de administración fue la vía oral, el inicio de síntomas fue inmediato; la causa de estos hallazgos se puede explicar por el hecho de que la mayor frecuencia de ingesta de medicamentos es por vía enteral y quizá por la absorción más rápida en comparación con los adultos(25).

En la mayoría de la literatura se reporta que los antimicrobianos son los principales causantes de reacciones de hipersensibilidad(20). Esto no difiere en cuanto a lo reportado en este estudio, donde el 59.5% de todas las reacciones auto reportadas fueron atribuidas a este grupo de medicamentos. Lo anterior coincide con lo descrito por *Arcos-Díaz et al., 2022*(55), *Bedolla-Barajas et al., 2017*(56) y *Kvedariene et al., 2019*(57), con las frecuencias de reacciones de hipersensibilidad por antimicrobianos de 21.9 %, 9.8%, y 53.4%, respectivamente. En el cuadro clínico, las manifestaciones más frecuentes reportadas en este estudio fueron las cutáneas en el 77.2 % de los pacientes estudiados, similar a lo reportado por *Kvedariene et al., 2019* (68.9%)(57), pero difiere de lo reportado por *Arcos-Díaz et al., 2022*(55); las similitudes con el primer estudio pudieron deberse a que en dicho estudio reportaron únicamente reacciones tipo B, a diferencia del segundo en el cual los pacientes reclutados incluyeron clasificación de reacciones tipo A y B. Llama la atención que, en segundo lugar se reportaron manifestaciones clínicas que se pueden catalogar como anafilaxia (17.7%) por su potencial mortalidad y las

implicaciones terapéuticas que ello conlleva, lo cual es similar a lo encontrado por *Kvedariene et al., 2019* (10.6%)(57). En cuanto al inicio de las manifestaciones clínicas y los medicamentos implicados llama la atención que la mayoría de los AINE's (78.6%) iniciaron con un cuadro clínico de hipersensibilidad dentro de la primera hora tras su administración, a diferencia de los antibióticos (52.2%), que fueron posteriores a los 60 minutos.

XIII. Conclusión.

El trabajo presentado es el primer estudio piloto realizado para conocer la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad auto reportada en el Hospital Infantil de México. La importancia de conocer y catalogar adecuadamente las reacciones adversas a medicamentos en tipo A y tipo B (además de reacciones mediadas por mecanismos inmunes y no inmunes) radica en el riesgo futuro de presentar reacciones potencialmente mortales en subsecuentes administraciones. Aunado a ello, la utilización de medicamentos secundarios en los padecimientos conlleva a la disminución de eficacia de estos. El estudio presentado fue únicamente exploratorio, con la aplicación de un cuestionario, por lo que es necesario la comprobación o refutación las reacciones catalogadas como "alérgicas", y con ello contribuir al tratamiento adecuado de las enfermedades. Aun así, se pudo corroborar que los principales medicamentos involucrados en reacciones de hipersensibilidad en la población pediátrica continúan siendo los antibióticos y quizá esto se deba a el uso indiscriminado en México. Por lo tanto, este estudio permite reafirmar que los antimicrobianos de uso sistémico únicamente se deben emplear cuando se encuentren indicados para infecciones por bacterias.

XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

En esta representación gráfica se representa esquemáticamente los días en que se desarrolló cada una de las actividades para desarrollar el trabajo de investigación.

La planeación del presente proyecto ocurrió desde Mayo 2021 para llevarse a cabo a partir de los meses próximos y su posterior análisis estadístico hasta la entrega final antes del mes de Junio del año 2022.

MESES	MAYO-AGOSTO 2021				SEPTIEMBRE 2021-FEBRERO 2022				ABRIL 2022				MAYO 2022				JUNIO 2022			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
ACTIVIDADES/SEMANA																				
PLANEACIÓN Y ELABORACIÓN DE PROTOCOLO (PRE-PROYECTO)	■	■	■	■																
RECLUTAMIENTO DE PACIENTES Y APLICACIÓN DE CUESTIONARIO ASISTIDO					■	■	■	■												
ANÁLISIS ESTADÍSTICO									■	■	■	■								
RESULTADOS PRELIMINARES Y REDACCIÓN DE ESCRITO FINAL													■	■	■	■				
ENTREGA DEL PROYECTO FINAL																	■	■	■	■

XV. Referencias bibliográficas.

1. History – Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) [Internet]. [cited 2022 Mar 9]. Available from: https://bcdsp.org/?page_id=71
2. Regulation and Prequalification [Internet]. [cited 2022 Mar 9]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance>
3. Bishop JW, Borda IT, Cluff LE, Dettli L, Koch-Weser J. International Drug Monitoring. Gueneva; 1969.
4. Ring J, Brockow K, Ring PJ. Adverse Drug Reactions: Mechanisms and Assessment [Internet]. Vol. 34, Surgical Research and Applied Immunology Eur Surg Res. 2002. Available from: www.karger.comwww.karger.com/journals/esr
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The Lancet. 2000 Oct;356(9237):1255–9.
6. George CF. Textbook of Adverse Drug Reactions. Fourth Edition: Edited by D. M. Davies Published 1991 Oxford University Press, Oxford 879 pages ISBN 0 19 262045 2 £95.00. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2011 Apr 12;44(3):282–282.
7. Royer RJ. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. Pharmacoepidemiol Drug Saf . 1997;6(3):43–50.
8. Aronson LK. Side Effects of Drug Annual. Aronson Jeffrey, editor. Amsterdam: Elsevier; 2011.
9. World health organization. WHO Meeting on International Drug Monitoring: the Role of National Centres (1971: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (1972). International drug monitoring : the role of national centres , report of a WHO meeting. 1972. p. 1–25.
10. López-Valverde L, Domènech È, Roguera M, Gich I, Farré M, Rodrigo C, et al. Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in a Pediatric Population in a Tertiary Hospital. Journal of Clinical Medicine. 2021 Nov 26;10(23):5531.
11. Elzagallaai AA, Greff MJE, Rieder MJ. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2017 Jun 1;101(6):725–35.
12. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. Nurs Stand. 2016 Aug 10;30(50):53–63.
13. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. Vol. 171, International Archives of Allergy and Immunology. S. Karger AG; 2017. p. 166–79.
14. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(5):832–6.
15. Rieder MJ. Immune mediation of hypersensitivity adverse drug reactions: Implications for therapy. Vol. 8, *Expert Opinion on Drug Safety*. 2009. p. 331–43.
 16. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunology Today*. 1997 Jun;18(6):263–6.
 17. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz And J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome.
 18. Hertl M, Bohlen H, Jugert F, Boecker C, Knaup R, Merk HF. Predominance of Epidermal CD8+ T Lymphocytes in Bullous Cutaneous Reactions Caused by β -Lactam Antibiotics. *Journal of Investigative Dermatology*. 1993 Dec;101(6):794–9.
 19. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JPH, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;107(11):1433–41.
 20. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;69(4):420–37.
 21. Siraganian RP. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. Vol. 15, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2003. p. 639–46.
 22. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019 Nov 1;40(6):470–3.
 23. Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy*. 2002 Aug;57(s72):37–40.
 24. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Mar;127(3):S67–73.
 25. Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Jan;129(1):263–4.
 26. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 May 1;5(3):686–93.
 27. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A Proactive Approach to Penicillin Allergy Testing in Hospitalized Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 May 1;5(3):686–93.
 28. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, Toyran M, Tezer H, Catak AI, et al. Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and

Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2018 May 1;176(1):33–8.

29. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate β -lactam allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Jan;62(1):47–52.
30. Joint Task Force on Practice Parameters AA of AA and IAC of AA and I& JC of AA and I. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010 Oct;105(4):259-273.e78.
31. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy*. 1999 Sep 24;54(9):999–1003.
32. Behera SK, Das S, Xavier AS, Velupula S, Sandhiya S. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2018 Aug 1;40(4):903–10.
33. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981 Aug;30(2):239–45.
34. Torres MJ, Romano A, Celik G, Demoly P, Khan DA, Macy E, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: Similarities and differences between Europe and North America. Vol. 7, *Clinical and Translational Allergy*. BioMed Central Ltd.; 2017.
35. Stingeni L, Bianchi L, Tramontana M, Pigatto PD, Patruno C, Corazza M, et al. Skin tests in the diagnosis of adverse drug reactions. Vol. 155, *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. Edizioni Minerva Medica; 2020. p. 602–21.
36. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Jun;68(6):702–12.
37. Macy E, Ngor EW, San Diego M. Safely Diagnosing Clinically Significant Penicillin Allergy Using Only Penicilloyl-Poly-Lysine, Penicillin, and Oral Amoxicillin. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.02.002>
38. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001 Dec;45(6):321–8.
39. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Aug 1;71(8):1103–34.

40. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M, et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate β -lactam allergy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Jan;62(1):47–52.
41. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C, et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002 Feb;32(2):277–86.
42. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Nov 1;70(11):1393–405.
43. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001 Dec;45(6):321–8.
44. 8mm Finn Chambers on Scanpor Tape | SmartPractice Dermatology/Allergy [Internet]. [cited 2022 Apr 10]. Available from: <https://www.smartpractice.com/shop/style?id=DMAL7000&cid=508223&m=SPA>
45. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002 Jan;57(1):45–51.
46. Barbaud A. Skin Testing in Delayed Reactions to Drugs. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2009 Aug;29(3):517–35.
47. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003 Sep;58(9):854–63.
48. Fernandez J, Doña I. Diagnosing and managing patients with drug hypersensitivity. Vol. 14, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 29–41.
49. Bircher AJ. Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005 Apr;209(2):201–7.
50. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Archives of Dermatology*. 2000 Mar 1;136(3).
51. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar 20;77(3):734–66.
52. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*. 2011;4(2):13–37.

53. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*. 2020 Oct;13(10):100472.
54. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - A consensus statement. *Vol. 65, Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. p. 1357–66.
55. Arcos-Díaz A, Soberanis-Monsreal LA, Lara-Riegos JC, Arana-Argáez VE, Marín-Alvarado CP, Ramírez-Camacho MA. Incidencia y características de las reacciones adversas a medicamentos en un hospital de alta especialidad, Mérida. Yucatán, México. *Revista Biomédica [Internet]*. 2022 Jan 1;33(1):12–21. Available from: <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/920>
56. Bedolla-Barajas M, Puente-Fernández C, Flores-Merino M v., Morales-Romero J, Domínguez-García MaV. Self-report prevalence and associated factors to drug hypersensitivity in Mexican young adults. *Asia Pacific Allergy*. 2017;7(3):156.
57. Kvedariene V, Sitkauskiene B, Tamasauskiene L, Rudzeviciene O, Kasiulevicius V, Nekrosyte G, et al. Prevalence of self-reported drug hypersensitivity reactions among Lithuanian children and adults. *Allergologia et Immunopathologia*. 2019 Jan 1;47(1):32–7.
58. Guías, Lineamientos y Requerimientos de Farmacovigilancia | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios | Gobierno | gob.mx [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/guias-lineamientos-y-requerimientos-de-farmacovigilancia>
59. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Vol. 40, International Journal of Clinical Pharmacy*. Springer Netherlands; 2018. p. 744–7.
60. International drug monitoring: the role of the hospital, report of a WHO meeting [held in Geneva from 18 to 23 November 1968] [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40747>
61. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000 Oct;356(9237):1255–9.
62. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2017 Oct 1;119(4):362-373.e2.

XVI. Limitaciones del estudio.

Al ser un estudio observacional únicamente nos detalla el estado basal de la muestra durante en el tiempo de realización del proyecto. Este estudio se realizó en un centro de tercer nivel de atención, por lo que exclusivamente cuenta con validez interna, además la muestra no se obtuvo de todos los servicios de consulta externa del Hospital. Al aplicar un cuestionario asistido al cuidador, puede ocurrir un sesgo de memoria por parte del entrevistado y que ello lleve a alteración en los resultados obtenidos.

El tamaño de la muestra se alcanzó de acuerdo a lo planteado para los objetivos de este estudio, sin embargo, se requiere un tamaño de la muestra mayor para conocer los factores de riesgo, delimitar variables potencialmente confusoras y que pueda ser representativo de la población mexicana. Se deben realizar estudios multicéntricos que incluyan primer y segundo nivel de atención, además de incluir población general y no exclusivamente pacientes pediátricos.

Por último, pero no menos importante, siempre se debe corroborar que las reacciones descritas realmente sean “alérgicas”, con los pasos descritos por la literatura (prueba cutánea, intradérmica, IgE específica y reto directo), y descartar aquellas reacciones que son tipo A.

XVII. Anexos.

Anexo 1. CUESTIONARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de Nacimiento_____ Edad_____

Registro_____ Sexo_____

1. ¿El paciente (hijo, nieto, sobrino, etc.) es alérgico a algún medicamento?
a) Si b) No
2. ¿El niño con alergia tiene algún familiar con alergia a medicamentos?
a) Si b) No
3. ¿Cuál es el diagnóstico por el cual es atendido el niño alérgico en el Hospital Infantil de México?
4. ¿A qué medicamento es alérgico el paciente?
5. ¿Quién realizó el diagnóstico de alergia a medicamentos en el paciente?
6. ¿Cuánto tiempo transcurrió desde la ingesta del medicamento (intravenoso, oral o intramuscular, etc.) hasta el inicio de la reacción?
7. ¿Cuál fue la vía de administración del medicamento cuando presento la reacción alérgica?
a) Vía oral b) inyección intramuscular c) por la vena d) otro
Especifique_____
8. ¿Él paciente presentó conjuntivitis posterior a la ingesta del medicamento?
a) No b) Si
9. ¿Él paciente presentó tos, posterior a la ingesta del medicamento?
a) No b) Si

10. ¿El paciente presentó dificultad para respirar, posterior a la ingesta del medicamento?

a) No b) Si

11. ¿El paciente presentó sensación de opresión en pecho, posterior a la ingesta del medicamento?

a) No b) Si

12. ¿El paciente presentó silbido en el pecho, posterior a la ingesta del medicamento?

a) No b) Si

13. ¿El paciente presentó hipotensión arterial después de la toma del medicamento al que es alérgico?

a) No b) Si

14. ¿El paciente presentó dolor abdominal posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?

a) No b) Si

15. ¿El paciente presentó náusea posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?

a) No b) Si

16. ¿El paciente presentó vómito posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?

a) No b) Si

17. ¿El paciente presentó ronchas con comezón posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?

a) No b) Si

18. ¿El paciente presentó hinchazón de labio, párpado o sensación de cuerpo extraño en la boca posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?

a) No b) Si

19. ¿El paciente presentó anafilaxia posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?

a) No b) Si

20. ¿El paciente presentó piel de lija o lesiones como de sarampión posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?

- a) No b) Si

21. ¿El paciente presentó reacción en la piel similar a sarampión acompañada de malestar general, fiebre posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?

- a) No b) Si

22. ¿El paciente presentó lesiones en la piel tipo quemadura posterior a la toma del medicamento al que es alérgico?

- a) No b) Si

Anexo 2. TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población

Característica	Muestra
Tamaño de la muestra (n)	79
Sexo	
Hombres	55 (69.6%)
Mujeres	24 (30.4%)
Edad	
Mediana	11.2
Rango intercuartílico	7.75- 14.78
Diagnóstico de base	
Alergia e Inmunología	24 (30.4%)
Hemato-oncológico	16 (20.3%)
Genitourinario	11 (13.9%)
SNC	10 (12.7%)
Cirugía	8 (10.1%)
Aparato cardiovascular	4 (5.1%)
Aparato digestivo	3 (3.8%)
Reumatología	2 (2.5%)
Endocrinología	1 (1.3%)
Familiar de primer grado con alergia a medicamentos	
Si	32 (40.5%)
No	47 (59.5%)
Diagnóstico realizado por:	
Médico pediatra	46 (58.2%)
Médico general	24 (30.4%)
Padre o madre	9 (11.4%)
Tiempo de inicio de reacción	
< 60 min	50 (63.3%)
> 60 min	29 (36.7%)
Vía de administración	
Vía oral	45 (57%)
Vía intravenosa	18 (22.8%)
Vía intramuscular	15 (19%)

Otro

1 (1.3%)

Figura 1. Manifestaciones clínicas

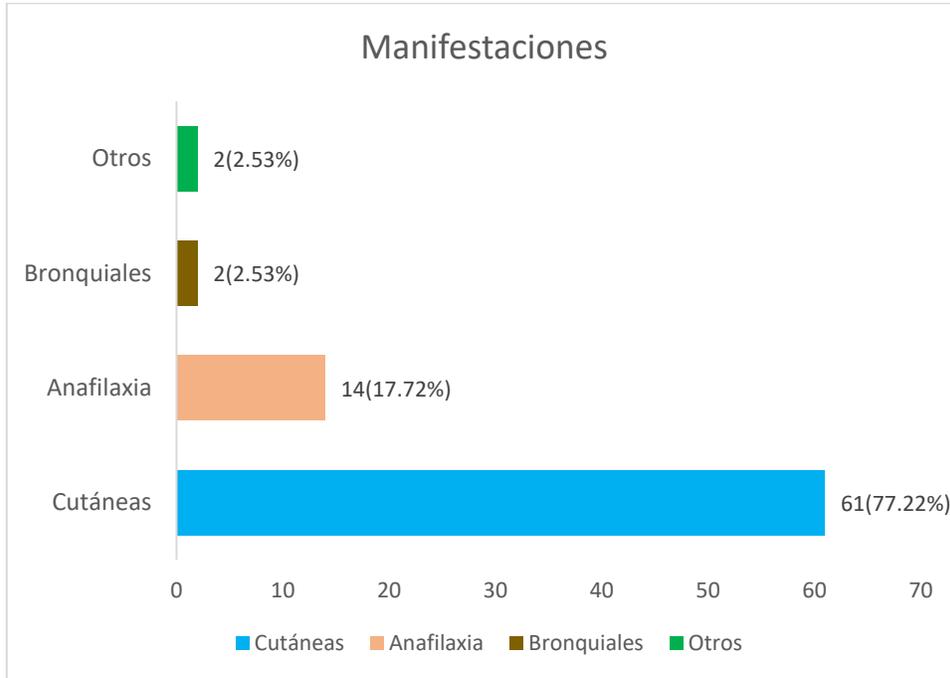


Tabla 2. Inicio de manifestaciones clínicas por medicamentos.

Medicamento	Tiempo de inicio de reacción	
	< 60 min n. (%)	> 60 min n. (%)
Antibióticos	22 (47.8%)	24 (52.2%)
AINE's	11 (78.6%)	3 (21.4%)
Antineoplásicos	5 (100%)	0 (0%)
Uso aparato digestivo	5 (100%)	0 (0%)
Uso perioperatorio	4 (80%)	1 (20%)
Uso de SNC	1 (50%)	1 (50%)
Uso aparato cardiovascular	1 (50%)	0 (0%)
Otros	1 (100%)	0 (%)