



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TÍTULO DE LA TESIS:**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA  
DE HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS A  
LOS QUE SE LES REALIZÓ PRUEBA DE  
PROVOCACIÓN ORAL EN EL SERVICIO DE  
ALERGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO SUB-ESPECIALISTA EN ALERGIA E  
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DR. JOSÉ TONATIUH MENDOZA BECERRIL**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO, 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA DE HIPERSENSIBILIDAD A  
MEDICAMENTOS A LOS QUE SE LES REALIZÓ PRUEBA DE  
PROVOCACIÓN ORAL EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

---

**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

---

**DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD  
EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

---

**DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNÁNDEZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA  
TUTOR DE TESIS**

### Resumen Estructurado

<b>Título de Tesis</b>	Características clínicas de los pacientes pediátricos con sospecha de hipersensibilidad a medicamentos a los que se realizó prueba de provocación oral en el servicio de alergia del Instituto Nacional de Pediatría.
<b>Autor y Tutor</b>	Autor: José Tonatiuh Mendoza Becerril. Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Tutor: David Mendoza Hernández. Médico Adscrito, Servicio de Alergología Pediátrica
<b>Introducción</b>	Los alergólogos e inmunólogos clínicos de todo el mundo se enfrentan cada vez más a la tarea de abordar pacientes con sospecha de alergia a fármacos, debido a un incremento en el número de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, con una prevalencia en adultos de 10% y en niños del 5.1%. Los antibióticos son los medicamentos más relacionados con reacciones adversas, seguidos de los antiinflamatorios no esteroideos y los anestésicos. Generalmente ante una reacción adversa a fármacos, la conducta habitual es la evitación del medicamento sospechoso, sin embargo, algunos de los pacientes que presentan este tipo de reacciones de hipersensibilidad, se encuentran con terapias farmacológicas que son de primera línea o incluso, son la única opción de tratamiento para las patologías que padecen, como antibióticos para pacientes con inmunodeficiencias, agentes quimioterapéuticos para aquellos con cáncer y anticuerpos monoclonales para pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. El abordaje diagnóstico para corroborar la alergia a estos fármacos, incluyen pruebas in vivo e in vitro. Dentro de las primeras tenemos pruebas cutáneas por punción, pruebas intradérmicas y retos de provocación oral. De los métodos in vivo tenemos la posibilidad de realizar pruebas en laboratorios especializados, como son activación de basófilos, determinación de IgE específica para fármacos, etc. Estos últimos, aunque muy seguros para el paciente, no han demostrado la sensibilidad y especificidad necesaria para considerarla como primera alternativa de diagnóstico, además de que aún su disponibilidad es limitada. Hasta el momento se sigue considerando a la prueba de provocación oral como el gold standard diagnóstico para demostrar alergia a fármacos. Sin embargo no hay estudios recientes en los diversos centros que cuentan con servicio de Alergología que hablen sobre la experiencia al realizar este tipo de pruebas como abordaje diagnóstico de hipersensibilidad a fármacos.
<b>Planteamiento del problema</b>	Hay pocos estudios sobre hipersensibilidad a fármacos que se hayan realizado en población mexicana, y menos en pacientes pediátricos, en los resultados de los estudios disponibles, se reporta la frecuencia de los eventos, tipos de reacciones presentadas, fármacos involucrados, las comorbilidades de los pacientes, e incluso el tratamiento brindado. Sin embargo no aporta información sobre el abordaje diagnóstico, no mencionan a cuántos pacientes y en qué casos se les realizó una prueba de provocación oral, y en cuántas ocasiones está prueba corroboró el diagnóstico, tampoco reportan si hubo eventos adversos relacionados con su realización y si consideran sigue siendo una prueba útil dentro del algoritmo para corroborar alergia a medicamentos. El estándar de oro para el diagnóstico de alergia a fármacos, según lo reportado en la literatura mundial, son las pruebas de provocación oral, realizadas bajo vigilancia estrecha en un entorno clínico, ya que tienen una alta sensibilidad y especificidad, un bajo costo y un riesgo relativamente bajo. Sin embargo no contamos con reportes en series mexicanas, ni en pacientes

		pediátricos, que nos den una idea de en qué pacientes, en que contexto clínicos y con qué resultados se están realizando estas pruebas, así como los eventos adversos relacionados con ellas.
<b>Justificación</b>		La utilidad de un estudio de este tipo nos permitirá hacer una evaluación sobre la utilidad de estas pruebas en el diagnóstico de alergia a medicamentos en pacientes pediátricos, sobre si están siendo aplicadas en el contexto clínico adecuado y si son lo seguras que esperamos, con lo cual podríamos hacer recomendaciones sobre su utilización, tanto en nuestro centro como en otras instituciones en donde se realiza abordaje diagnóstico de alergia a fármacos. Esto también puede dar pie a futuras investigaciones en donde puedan compararse este tipo de pruebas con pruebas in vitro, más nuevas y con menor riesgo para el paciente, pero de las que se sospecha menor sensibilidad diagnóstica.
<b>Objetivo</b>		Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con sospecha de hipersensibilidad a fármacos a los que se realizó prueba de provocación oral en el servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.
<b>Tipo estudio</b>	<b>de</b>	Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.
<b>Criterios Selección</b>	<b>de</b>	Paciente de 0 a 17 años 11 meses en abordaje de alergia a fármacos en el servicio de alergia del Instituto Nacional de Pediatría, a los cuales se les realizó prueba de provocación a fármacos.
<b>Análisis Estadístico</b>		Se realizará el análisis descriptivo de acuerdo al tipo de variable, para las variables cualitativas utilizaremos proporciones y razones y para las variables cuantitativas utilizaremos medias o medianas, con sus respectivas medidas de dispersión, de acuerdo a su distribución. Se usaran gráficas circulares para representar las proporciones y razones, y gráficas de barras y de dispersión para representar las medias o medianas con sus medidas de dispersión.

# Índice de contenidos

## Contenido

1. Título	8
2. Autores	8
3. Marco teórico	8
Historia	8
Epidemiología	9
Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos	11
Factores de riesgo	12
Presentación clínica	13
Reacciones inmediatas	13
Reacciones retardadas	13
Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad	16
Fármacos frecuentemente relacionados con RHM	17
Penicilinas	17
AINES	18
Diagnóstico de RHM	19
Pruebas cutáneas	20
Prueba de triptasa	21
Prueba de IgE específica para alergeno	21
Prueba de activación de basófilos	21
Prueba de provocación oral	22
4. Planteamiento del problema	25
5. Pregunta de Investigación	26
6. Justificación	26
7. Objetivos	26
Objetivo General	26
Objetivos específicos	26
8. Materiales y métodos	27
Clasificación de la investigación	27
Universo de estudio	27
Criterios de inclusión	27
Criterios de exclusión	27

Tabla de variables	27
Tamaño de la muestra	31
Análisis estadístico	31
Consideraciones éticas	31
9. Resultados	32
10. Discusión	37
11. Conclusiones	41
12. Anexos	42
13. Referencias	43

## **DEDICATORIAS:**

A mi cada uno de los integrantes de mi familia, ya que cada uno a su medida ha contribuido siempre en cada uno de mis proyectos.

A mis padres y a mi hermana Mayahuel, ya que de toda la vida, han estado detrás de mí, animándome, aconsejándome y contribuyendo de mil maneras en mis logros de vida y académicos.

A mis hijas, Isis y Camila, por siempre ser la fuerza y motivación para seguir adelante, ser el origen de muchos de mis mejores momentos y por ser sin duda, no importa lo que haga, mi mayor éxito.

Y sobre todo a mi esposa, Silvia, ya que sin su apoyo diario no hubiera sido posible culminar esta meta, este logro, que realmente es de ambos. Además de hacerme sentir siempre, que para ella soy el mejor.

A todos los médicos adscritos y enfermeras de los servicios de Alergia e Inmunología, destacando al Dr. David Mendoza Hernández, tutor de este trabajo, siempre comprometido con la formación y enseñanza de los residentes, y en general a todos los profesionales de la salud que contribuyen todos los días a lograr que el Instituto Nacional de Pediatría siga siendo uno de los mejores hospitales pediátricos del país, manteniéndolo a la vanguardia, tanto en el tratamiento de las enfermedades de nuestros niños, como en la formación de médicos pediatras y especialistas.

Especial mención a mis compañeros residentes de alergia e inmunología. Los de años superiores siempre dispuestos a dar una enseñanza, a los de años subsecuentes siempre dispuestos a aprender y trabajar, y sobre todo a mis compañeros de generación, que de muy diversas maneras me hicieron posible culminar con éxito la residencia.



## 1. Título

Características clínicas de los pacientes pediátricos con sospecha de hipersensibilidad a medicamentos a los que se realizó prueba de provocación oral en el servicio de alergia del Instituto Nacional de Pediatría

## 2. Autores:

Dr. José Tonatiuh Mendoza becerril <sup>1</sup>, Dr. David Alejandro Mendoza Hernández <sup>2</sup>

- 1) Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México.
- 2) Médico Adscrito, Servicio de Alergología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México.

## 3. Marco teórico

### Historia

La investigación y las pruebas inmuno toxicológicas han evolucionado desde los primeros estudios de anafilaxia hasta el amplio campo de estudio de alergia a fármacos tal como lo conocemos hoy. Los primeros estudios que relacionaron la disfunción inmunitaria con la exposición a agentes exógenos se centraron en las reacciones adversas a los agentes inmunogénicos presentes en las vacunas. Con el tiempo, el trabajo realizado por inmunólogos y patólogos condujo a la descripción de las características de los agentes inmunogénicos, así como a los mecanismos por los cuales se produce la anafilaxia y a la comprensión del concepto de inmunosupresión. Estos innumerables logros mejoraron en gran medida la salud pública y lideraron el campo de alergología, que aborda todos los aspectos de las respuestas inmunológicas adversas después de la exposición a agentes exógenos, que se encuentran en nuestro medio, así como el desarrollo de pruebas para comprender las respuestas inmunológicas de agentes diseñados, como medicamentos y productos biológicos. (1)

Los orígenes del estudio de las reacciones alérgicas a medicamentos son paralelos a la evolución de la ciencia de la inmunología. En 1902, se promulgó la Ley de Control de Productos Biológicos (BCA) en los EE. UU. después de las muertes en niños debido a la antitoxina diftérica contaminada. El mismo año, Portier y Richet describieron la inmunogenicidad adversa; Portier ganó el Premio Nobel de Fisiología por este trabajo. En un intento de inmunizar a los perros inyectándoles material de anémona de mar ("profilaxis"), de hecho se indujo una reacción de tipo shock ("anafilaxia"). Este fenómeno se vio asociado con vacunas y otros productos biológicos. Un punto importante establecido en el estudio de la anafilaxia fue que las reacciones inmunitarias adversas requerían dos exposiciones separadas: una para la inducción y otra para la provocación. (1)

La anafilaxia se convirtió en un fenómeno importante de comprender cuando se descubrió la penicilina, ya que el uso generalizado de penicilina se asoció anafilaxia, sin conocerse la razón. Landsteiner y sus colegas encontraron la respuesta: demostraron que ciertas sustancias químicas podían reaccionar con proteínas para formar "enlaces irreversibles" que eran inmunogénicos en animales y daban como resultado anticuerpos que eran específicos para el compuesto de bajo peso molecular, que era por sí mismo, necesariamente inmunogénico. Estos "haptenos" (antígenos parciales) se utilizaron para

determinar la especificidad de los anticuerpos, pero también proporcionaron una pista para comprender lo que ahora entendemos como la base de las respuestas inmunitarias a moléculas no inmunogénicas. (1)

La pieza final fue la determinación del mecanismo de la anafilaxia, logrado por Ovary y sus colegas. En una serie de experimentos, se demostró que la inmunoglobulina responsable de la anafilaxia poseía un peso molecular diferente a las producidas en respuesta a infecciones y que había demostrado ser protectora (profiláctica). Además, se demostró que esta respuesta inmune podría ser iniciada tanto por proteínas como por haptenos, lo que explica la reacción a la penicilina.

Un paso importante en la inmunotoxicología fue el desarrollo de una descripción sistemática de los mecanismos relacionados con reacciones inmunológicas, realizada por Gell y Coombs. Que demostró ser una herramienta valiosa a pesar de que en ese momento los mecanismos subyacentes a los cuatro tipos de respuesta inmune eran poco conocidos. Por ejemplo, se sabía que el mecanismo tipo I, era una respuesta inmunitaria inmediata que provocaba anafilaxia y urticaria, y que estaba asociada con anticuerpos "reagínicos", aunque aún no se había descubierto ni descrito la IgE. Con Gell y Coombs, la descripción cuidadosa de la inmunopatía precedió a la comprensión de los mecanismos subyacentes. (1)

En los sesentas, los trabajos de Teruko y Kimishige Ishizaka en Denver, EUA, culminaron con la caracterización molecular de dicha "reagina", clasificada como una nueva clase de inmunoglobulina. Observaron que la precipitación de los sobrenadantes enriquecidos con reaginas de IgA e IgG produjeron una línea de precipitinas distintas con el antisuero de conejo, con reaginas específicas. Las bandas de precipitinas también mostraron la unión a antígenos de maleza purificados y radioiodinados E (Amb a 1). La línea de precipitinas reagínicas no contenía IgG, IgA, IgM, o IgD, y los Ishizaka lo designaron anticuerpo de globulina E. (2)

La identificación de la IgE como un anticuerpo reagínico, ha tenido un gran efecto en todos los aspectos del diagnóstico clínico y tratamiento de los pacientes con alergia, así como en las investigaciones de las vías inmunoquímicas involucradas en la inducción de los efectos de desgranulación celular y de la presentación de los síntomas alérgicos. (2)

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. Un subconjunto de RAM son las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (RHM), que son reacciones, que por sus características hacen sospechar en una alergia. Las RHM pertenecen a las reacciones tipo B, que la OMS define como la respuesta a medicamentos que es independiente de la dosis, impredecible, no intencionada y nociva a pesar de su uso en dosis habitualmente usadas en humanos. Las reacciones tipo A, incluidas la sobredosis y las reacciones farmacológicas, dependen de la dosis y son predecibles. (3,4) Solo cuando se demuestra un mecanismo inmunológico definido (ya sea un anticuerpo específico del fármaco o un linfocito T), estas reacciones deben clasificarse como alergia al fármaco. Para la comunicación general, cuando se sospecha una reacción alérgica a un fármaco, el término preferido es DHR, porque la verdadera alergia al fármaco y la DHR no alérgica pueden ser difíciles de diferenciar con base únicamente en la presentación clínica, especialmente en casos de DHR aguda grave. Tanto el infradiagnóstico (debido a la infranotificación) como el sobrediagnóstico (debido al uso excesivo del término "alergia") son comunes. (4)

Los alergólogos e inmunólogos clínicos de todo el mundo se enfrentan cada vez más a la tarea de abordar la alergia a los medicamentos debido al aumento de las reacciones a estos. Independientemente del interés en etiquetar o desetiquetar a un paciente como alérgico a un fármaco. A menudo el descartar una alergia es necesario para mantener a los pacientes con terapias de primera línea, como antibióticos para aquellos inmunodeficiencias, agentes quimioterapéuticos para aquellos con cáncer o anticuerpos monoclonales para pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. El esfuerzo asume riesgos variables, desde menores como la urticaria a riesgos mayores que incluyen la anafilaxia y el síndrome de Stevens-Johnson. Muchas de las veces, estos deben abordarse sin algoritmos claros para los mecanismos de reacción. Existen pocas pruebas cutáneas estandarizadas, así como pocas pruebas in vitro para el diagnóstico, por lo que el reto de provocación oral es aún el estándar de oro para corroborar una alergia a fármacos. (5)

## **Epidemiología**

Se estima que las RAM representan del 3% al 6% de todos los ingresos hospitalarios y ocurren en el 10% al 15% de los pacientes hospitalizados, es mayor en mujeres (11,4%) que en hombres (7,2%), y en adultos (10%) que en niños (5,1%). Las RHM comprenden hasta el 15% de todas las RAM. (3,6) Los medicamentos referidos como la primera causa de RAM fueron los  $\beta$ -lactámicos (40%), seguidos de anti-neoplásicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron urticaria (18%) y angioedema. Los tipos de reacción probable más frecuentes fueron de hipersensibilidad tipo I y los efectos colaterales. (5) Si bien las erupciones urticarianas y maculopapulares son las manifestaciones más frecuentes, existen muchas otras presentaciones clínicas. Las RHM afectan a más del 7% de la población general y por tanto representan un importante problema de salud pública. (3)

En población mexicana encontramos lo reportado por Becerril-Angeles y col. en el Centro médico, La Raza, en el IMSS, en donde encontraron que 81(24.69%) de los 328 pacientes analizados en el curso de una hospitalización, refirieron reacciones adversas a un medicamento. De estos pacientes 61.7% eran mujeres, con una edad promedio de 48.2 años y 80% tenían antecedentes familiares de atopia. Los medicamentos referidos como la primera causa de RAM fueron los  $\beta$ -lactámicos (40%), seguidos de anti-neoplásicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron urticaria (18%) y angioedema. Mencionan a la hipersensibilidad tipo I en un 38% de los casos e hipersensibilidad tipo IV en un 13.58%, como el mecanismo relacionado más probable. (7) No se menciona si en alguno de estos pacientes se realizó un abordaje diagnóstico para corroborar alergia a fármacos.

Con respecto a la frecuencia de RHM en niños, se reportan 2 trabajos de tesis realizados en el Hospital Infantil de México. En el primero de ellos, realizado entre 2018 y 2019, se reportan durante el año que duró el estudio 46 pacientes con reacción adversa a fármacos, que corresponde al 0.58% de los pacientes que fueron hospitalizados ese año (n=7920). De estos reportan 25 pacientes del sexo femenino (54.34%) y 21 del sexo masculino (45.65%). Los tipos de reacción reportados fueron exantema maculopapular en 54.43% de los casos, urticaria 17.39%, anafilaxia 8.69%, angioedema 6.52%, eritema multiforme 4.34% y síndrome DRESS en 4.34%. La principal vía de administración implicada fue intravenosa en 73.91%. Los fármacos más frecuentemente implicados fueron los antibióticos en 45.65%, seguidos de los AINES en 10.86%. Predominando las reacciones tardías a las tempranas en 65.21%. El abordaje diagnóstico fue realizando el algoritmo de Naranjo que incluye un cuestionario clínico con lo que calificaron las reacciones como

dudosas en 8 pacientes, posibles en 24 y probables en 14 de ellas. No menciona que se hayan realizado alguna otra prueba in vivo o in vitro para confirmar el diagnóstico. Se incluyó manifestación cutánea como único criterio de inclusión, lo que pudo haber disminuido el universo de estudio. (8)

El segundo trabajo realizado de Enero a Marzo 2022, se analizaron reacciones a fármacos auto reportadas por los pacientes que acudieron a la consulta externa de alergia, urgencias o que estaban hospitalizados. A los que refirieron haber presentado alguna reacción, se les aplicó un cuestionario asistido de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI por sus siglas en inglés), de reacción adversa a medicamentos. Reportando los datos obtenidos en sus cuestionarios de 79 pacientes con auto reporte de alergia a fármacos, con una mediana de edad de 11.2 años. El 69.9% de los pacientes era del sexo masculino. El 58.2% de las reacciones fueron calificadas como hipersensibilidad por un médico especialista, 30.4% por un médico general y 11.4% por un familiar de primer grado. Reportan los medicamentos antiinfecciosos como los más implicados en un 59.5%, la vía de administración más reportada fue la oral con 57% de los casos. Los pacientes presentaron manifestaciones cutáneas en 77.2% de los casos, 2.5% manifestaciones bronquiales y 17.7% completo criterios para anafilaxia. (9) No se reporta algún otro medio diagnóstico realizado en estos pacientes para corroborar alergia a fármacos.

### **Clasificación de las Reacciones adversas a medicamentos**

Según el mecanismo farmacológico las RAM pueden clasificarse en predecibles o impredecibles. Las reacciones predecibles son las más frecuentes (70-80%), son dosis-dependiente, consecuencia de efectos farmacológicos directos o indirectos y llegan a afectar a individuos sin historia de alergia. Pueden ser:

1. Alteraciones de LADME (Alteraciones de la liberación, absorción, distribución y eliminación de los medicamentos). Conducen a un aumento en la biodisponibilidad del fármaco y de sus niveles plasmáticos. Se denomina sobredosisificación relativa. Por ejemplo: hemorragia por uso de anticoagulantes orales, hipoglucemia por uso de hipoglucemiantes orales. (10)
2. Efectos colaterales: Derivados de las acciones farmacológicas de un medicamento, no deseables en un determinado contexto clínico. Se producen a dosis terapéuticas. Es el tipo de reacción adversa a medicamentos más frecuente. Ejemplos: sedación por antihistamínicos, estreñimiento por codeína. En ocasiones pueden simular reacciones de tipo alérgico.
3. Efectos secundarios: Fenómenos que suelen tener relación indirecta con la acción farmacológica principal del medicamento y se manifiestan como una nueva enfermedad. Por ejemplo: diarrea por alteración de la flora bacteriana por el uso de antibióticos.
4. Interacciones medicamentosas: Los fármacos pueden interactuar entre sí, produciendo alteraciones en sus farmacocinéticas respectivas. Por ejemplo: disminución del aclaramiento de teofilinas con el uso concomitante de rifampicina. (10)

Las reacciones impredecibles son menos frecuentes (aproximadamente 20%), estas pueden ser independientes de la dosis o vía de administración. Se pueden mencionar:

1. Reacciones idiosincrásicas: Respuesta cualitativamente anormal, diferente de las acciones farmacológicas del medicamento. Se produce en pacientes susceptibles, no por

mecanismo inmunológico, pero pueden parecerlo. Por ejemplo: Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa + oxidantes = anemia hemolítica.

2. Intolerancia: Respuesta cuantitativamente normal, que implica un incremento de un efecto farmacológico característico de la droga y que, a menudo, se produce con pequeñas dosis de la misma en algunos individuos. Por ejemplo: tinnitus tras la administración de salicilatos y quinina.

3. Reacciones pseudoalérgicas: A semejanza de un mecanismo inmediato de tipo I, pero no son mediadas por anticuerpos IgE. Afectan al mismo tipo de células (basófilos y mastocitos), pero el desencadenante inicial es diferente. Ejemplo: contrastes yodados (por liberación inespecífica de histamina).

4. Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad: Respuesta anormal a un medicamento producida por mecanismo inmunológico, humoral o celular. Las características de estas reacciones es que se presentan en una pequeña proporción de pacientes tratados, se desarrollan tras un tiempo de administración continua o intermitente del fármaco (sensibilización), una vez establecida la hipersensibilidad pueden ser desencadenadas por pequeñas dosis del fármaco, recurren ante la re-exposición y en ocasiones la reacción es también reproducible por otra sustancia de estructura antigénica similar (reacción cruzada). (10)

### **Factores de Riesgo**

Algunas enfermedades pueden incrementar la posibilidad de presentar una reacción a fármacos. Se ha notado un incremento de RHM en pacientes con tumores cerebrales tratados con una asociación de radioterapia, anticonvulsivantes y corticoides. El lupus eritematoso sistémico y, de manera más general, las enfermedades vasculares del colágeno aumentan los riesgos de erupciones farmacológicas benignas y también de SJS/NET. Otro factor estudiado son las infecciones virales como posibles factores de riesgo de alergia a medicamentos. Se ha establecido la asociación de infección por VEB con incremento de reacción a betalactámicos. También se ha establecido que la infección por VIH aumenta el riesgo de alergia a medicamentos, principalmente con sulfametoxazol. También se ha demostrado que un tipo especial de reacciones a medicamentos, el llamado "Síndrome de Hipersensibilidad a Medicamentos" o "Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos" (DRESS) a menudo se asoció con la reactivación de los virus del herpes (HHV 6, CMV, VEB). (11)

### **Presentación clínica**

Las RHM pueden clasificarse como inmediatas o tardías, según el tiempo transcurrido desde la exposición hasta el inicio de la reacción clínica. (Tabla 1).

### **Reacciones inmediatas**

Los signos y síntomas de las RHM inmediatas ocurren entre 1 y 6 horas después de la exposición al fármaco y pueden incluir síntomas mucocutáneos (enrojecimiento, prurito, urticaria, angioedema, edema laríngeo), respiratorios (broncoespasmo, rinoconjuntivitis), cardiovasculares (hipotensión, taquicardia), síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos,

diarrea, dolor o calambres abdominales) o cuando se interesan 2 o más de estos órganos integrar el diagnóstico de anafilaxia. A diferencia de la anafilaxia, las reacciones vasovagales se caracterizan típicamente por palidez y bradicardia en lugar de el enrojecimiento y la taquicardia que se observan en la anafilaxia. Los signos y síntomas generalmente se deben a la liberación masiva y repentina de mediadores de los mastocitos y basófilos a través de la inmunoglobulina E (IgE) o mecanismos no mediados por IgE. Los mecanismos que no son mediados por IgE pueden incluir estimulación directa de mastocitos y/o basófilos (p. ej., muchas reacciones de medios de radiocontraste, vancomicina), activación del complemento e inhibición de la ciclooxigenasa (COX-1). (3)

Los anticuerpos IgE se unen a los receptores FcεRI de alta afinidad en la superficie de los mastocitos y basófilos, creando un sitio de unión multivalente para el antígeno farmacológico. Después una nueva exposición al fármaco, el antígeno, presumiblemente un complejo hapteno-proteína, se une a la IgE unida por enlaces cruzados, lo que estimula la liberación de mediadores preformados (p. ej., histamina, triptasa, algunas citocinas como el TNF-α) y la producción de nuevos mediadores (p. ej., leucotrienos, prostaglandinas, cininas, otras citoquinas). Los mediadores preformados estimulan una respuesta en cuestión de minutos, mientras que el componente inflamatorio de citoquinas se desarrolla después de varias horas, el tiempo requerido para la síntesis de proteínas y el reclutamiento de células inmunitarias. La anafilaxia mediada por β-lactámicos es la DHR alérgica inmediata mejor definida. (4)

### **Reacciones retardadas**

Por definición, las RHM de inicio tardío ocurren 6 o más horas después de la exposición al fármaco. Sin embargo, la mayoría de las reacciones de inicio tardío ocurren días o semanas después de la exposición al alérgeno y pueden afectar múltiples órganos. Los mecanismos incluyen reacciones mediadas por células T o desarrollo de metabolitos tóxicos en una persona genéticamente predispuesta.

Las reacciones cutáneas son la manifestación más común de las RHM tardías. Las erupciones medicamentosas generalmente ocurren dentro de los 5 a 14 días posteriores al inicio del medicamento, pero pueden desarrollarse dentro de 1 a 2 días en pacientes previamente sensibilizados. En los pacientes que toman antibióticos, pueden producirse erupciones medicamentosas hasta 2 semanas después de la interrupción del tratamiento. Los exantemas inducidos por fármacos a menudo se presentan con máculas y pápulas eritematosas (erupción morbiliforme) y rara vez con pústulas o ampollas. Las erupciones suelen ser pruriginosas y con un patrón centrífugo, comenzando en el tronco y extendiéndose distalmente a las extremidades de manera simétrica. Las manifestaciones sistémicas incluyen fiebre, linfadenopatía, eosinofilia y disfunción de órganos (principalmente hígado y/o riñones). Las erupciones por fotosensibilidad pueden ser fototóxicas o fotoalérgicas. Las erupciones fototóxicas son más comunes, pueden presentarse en cuestión de minutos o horas tras exposición a la luz solar y se presentan como una quemadura solar exagerada que se descama en varios días. En los casos más graves pueden aparecer vesículas y ampollas. Las tetraciclinas, especialmente la doxiciclina, y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son algunos de los fármacos causales más frecuentes. Por el contrario, las erupciones fotoalérgicas están mediadas por células T. Las reacciones fotoalérgicas suelen desarrollarse de 24 a 48 horas después de la exposición a la luz solar, son eccematosas y pueden ocurrir después de días o meses de exposición al fármaco. Las reacciones fotoalérgicas ocurren con mayor

frecuencia por agentes aplicados tópicamente, como filtros solares o fragancias, pero también pueden ocurrir por fármacos administrados sistémicamente, como sulfonamidas, quinolonas, griseofulvina, ketoprofeno y quinina.

Las reacciones adversas cutáneas graves (SCAR por sus siglas en inglés) a menudo involucran múltiples órganos. Estos síndromes incluyen reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (SHF), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) (Tabla 2). (3)

La mayoría de las RHM alérgicas no inmediatas/tardías están mediadas por las acciones de los linfocitos T. Es importante tener en cuenta que el mismo fármaco puede producir diferentes síntomas y signos clínicos en diferentes individuos, a pesar de que el fármaco se administre a la misma dosis por la misma vía. (4)

Tabla 1 Reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía a medicamentos		
Momento	Signos y síntomas	Mecanismos
Inmediato (que ocurre dentro de 1 a 6 h desde la administración del fármaco)	urticaria angioedema rinitis conjuntivitis broncoespasmo Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) Anafilaxia	Alérgico (mediado por anticuerpos IgE) O No alérgico (ejemplos) Estimulación directa de mastocitos y/o basófilos (opiáceos) Activación del complemento Alteraciones en las vías metabólicas (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos por inhibición de la ciclooxigenasa 1)
Retardado (que ocurre >6 h desde la administración del fármaco)	Afectación de piel ± órganos: Urticaria retardada Erupciones maculopapulares (morbiliformes) Erupciones fijas de drogas vasculitis SSJ/NET SHF/DRESS PEGA Exantemas intertriginosos y de flexión simétricos relacionados con fármacos La participación de órganos internos puede incluir: hepatitis Insuficiencia renal neumonitis anemia Neutropenia Trombocitopenia	Alérgico: inmunológicamente mediado por anticuerpos o células T neutrófilos, eosinófilos, monocitos

Tabla 2 Reacción adversa cutánea grave				
Tipo	Características de la erupción	Periodo latente	Características sistémicas	Hallazgos de laboratorio
PEGA	Pústulas sobre fondo eritematoso, acentuación flexural	Usualmente <3 días	Fiebre alta, edema	Neutrofilia, eosinofilia
DRESS/ SHF	Exantema pruriginoso o pápulas/placas de urticaria, eritrodermia, mucositis no erosiva, >50% de la superficie corporal	2-8 Semanas	Fiebre, edema, linfadenopatía	Eosinofilia, linfocitos atípicos, hepatitis, insuficiencia renal. Biopsia de piel: dermatitis de interfaz, queratinocitos apoptóticos, eosinófilos dispersos
SSJ/NET	Eritema macular oscuro doloroso, ampollas, signo de Nikolsky, mucositis erosiva en $\geq 2$ superficies, eritema sensible palmoplantar	4-21 días	Pródromo de síntomas similares a los de la gripe, fiebre alta, malestar general, rara vez neumonitis	Biopsia de piel: necrosis epidérmica de espesor total
ES y RSES	Placas urticariales que pican, pueden comenzar en el lugar de la inyección, predisposición para manos y pies	1-2 semanas	Fiebre alta, malestar general, poliartralgia o poliartritis	Neutropenia, eosinofilia leve, proteinuria leve, niveles bajos de complemento en casos graves. Histología inespecífica
PEGA, pustulosis exantemática generalizada aguda; SHF/DRESS, síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; SSJ/TEN, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. ES, enfermedad del suero; RSES, reacciones similares a la enfermedad del suero.				

### Clasificación de la reacciones de hipersensibilidad

Mecánicamente, los fármacos son capaces de inducir todos los tipos de reacciones inmunológicas descritas por Gell y Coombs, pero las más comunes son las reacciones mediadas por IgE y células T (Tabla 3). Ciertos fármacos, como los fármacos antiepilépticos y el alopurinol, provocan principalmente reacciones mediadas por células T, mientras que otros, como los agentes bloqueantes neuromusculares (NMBA), provocan principalmente reacciones mediadas por IgE. Algunos otros (p. ej., b-lactámicos) pueden provocar ambos tipos de reacción. (3)



Tabla 3. Clasificación de las alergias a medicamentos				
Tipo	Tipo de respuesta inmune	Patofisiología	Síntomas clínicos	Cronología típica de la reacción.
I	IgE	Desgranulación de mastocitos y basófilos	Choque anafiláctico angioedema Urticaria broncoespasmo	Dentro de 1 a 6 h después de la última toma del fármaco
II	IgG y complemento	Citotoxicidad dependiente de IgG y del complemento	Citopenias	5-15 días después del inicio del fármaco desencadenante
III	IgM o IgG y complemento o FcR	Deposición de inmunocomplejos	Enfermedad del suero Urticaria vasculitis	7-8 días para enfermedad del suero/urticaria 7-21 días después del inicio del fármaco desencadenante de vasculitis
IVa	Th1 (IFN- $\gamma$ )	Inflamación monocítica	Eccema	1 a 21 días después del inicio del fármaco desencadenante
IVb	Th2 (IL-4 e IL-5)	inflamación eosinofílica	Exantema maculopapular, DRESS	1 a varios días después del inicio del fármaco desencadenante de MPE 2 a 6 semanas después del inicio del fármaco desencadenante de DRESS
IVc	Células T citotóxicas (perforina, granzima B, FasL)	Muerte de queratinocitos mediada por CD4 o CD8	Exantema maculopapular, SJS/TEN, exantema pustular	1 a 2 días después del inicio del fármaco desencadenante para la erupción farmacológica fija 4-28 días después del inicio del fármaco desencadenante del SJS/TEN
IVd	Células T (IL-8/CXCL8)	inflamación neutrofílica	Pustulosis exantemática aguda generalizada	Por lo general, 1 a 2 días después del inicio del fármaco desencadenante (pero podría ser más largo)

Las reacciones de tipo I tienen un inicio agudo e implican la activación de mastocitos y basófilos mediada por anticuerpos IgE específicos del fármaco. En la exposición inicial, un fármaco o su hapteno-proteína estimula la generación de IgE específica del fármaco por parte de las células plasmáticas de linaje de células B, que luego se unen a los receptores

de IgE de alta afinidad en las superficies de los mastocitos y los basófilos. Esto da como resultado un estado sensibilizado y asintomático. Al volver a exponerse al fármaco o a uno con una región antigénica estructuralmente similar (agente de reacción cruzada), el fármaco se une a las moléculas de IgE, entrecruzándolas y activando mastocitos y basófilos. Esto da como resultado la liberación inmediata de histamina y triptasa, así como la generación rápida de leucotrienos y prostaglandinas, lo que provoca anafilaxia o cualquiera de sus síntomas. Los antibióticos son una causa común de las RHM de tipo I. (3)

Las reacciones de tipo II tienen un inicio tardío (por lo general, al menos 5 a 8 días después de la exposición) e involucran la destrucción celular mediada por anticuerpos IgG o IgM por activación del complemento o eliminación celular por parte de los macrófagos. Aunque las reacciones de tipo II a menudo ocurren después de una exposición frecuente, prolongada o en dosis altas a un fármaco, también pueden ocurrir durante un ciclo de tratamiento. Las secuelas clínicas incluyen granulocitopenia, anemia hemolítica y trombocitopenia. Las causas comunes incluyen antibióticos, anticonvulsivos, sulfonamidas y heparina. (3)

Las reacciones de tipo III tienen un inicio tardío y resultan de la formación de complejos anticuerpo-fármaco (IgG > IgM) que se depositan en los tejidos. Estos complejos activan el complemento y otras células inmunitarias, causando daño tisular. Los signos y síntomas generalmente ocurren una o más semanas después de la exposición al fármaco y pueden manifestarse como enfermedad del suero, vasculitis o fiebre del fármaco. Las causas pueden incluir antitoxinas (rabia, botulismo, veneno) y rituximab. La enfermedad del suero puede ocurrir antes de 1 semana en pacientes con una reacción previa a la enfermedad del suero. Los antibióticos también pueden causar reacciones similares a la enfermedad del suero, siendo la amoxicilina la más común. La vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y el lupus inducido por fármacos son principalmente reacciones de tipo III, pero puede variar tanto en la presentación clínica como en los autoanticuerpos asociados.(3)

Las reacciones de tipo IV tienen un inicio tardío y están mediadas por células T activadas (4 posibles subtipos diferentes) y pueden involucrar eosinófilos, monocitos y neutrófilos. Las reacciones de tipo IV generalmente ocurren al menos 48 a 72 horas y, a veces, días o semanas después de la exposición. La mayoría de las reacciones que involucran a las células T ocurren en la piel, un gran reservorio de células T, y puede presentarse con reacciones cutáneas graves con o sin afectación de órganos o puede afectar a un solo órgano (p. ej., lesión hepática inducida por fármacos). Las reacciones de tipo IV también pueden ir acompañadas de fiebre o presentarse solo como fiebre por fármacos. La dermatitis alérgica de contacto y las reacciones fotoalérgicas también ocurren a través de mecanismos de tipo IV. (3) Los pacientes con eritema fijo y NET tienen la misma fisiopatología, sin embargo en los primeros, el hallazgo de células T CD4 productoras de IL10 en las lesiones de la erupción fijada por el fármaco sugiere el papel de las células T reguladoras en la limitación de la extensión de la reacción. Este concepto de regulación negativa debería integrarse en los modelos teóricos de alergia a medicamentos. (11)

## **Fármacos frecuentemente relacionados con RHM**

### **Penicilinas**

La mayoría de los estudios reporta a los antibióticos, particularmente a los  $\beta$ -lactámicos, como los culpables más comunes de las RHM. Los  $\beta$ -lactámicos, que incluyen penicilinas,

cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos, se documentan como sospechosos de RHM del 5 al 15% de los pacientes. Los antibióticos de sulfonamida son otra alergia a los antibióticos notificada con frecuencia, con RAM documentadas en 2 a 10% de los casos. Otros antibióticos que causan RHM son las fluoroquinolonas, los macrólidos, las tetraciclinas y los glucopéptidos. Aunque estas clases de antibióticos generalmente causan reacciones cutáneas, la vancomicina también es el antibiótico más común implicado en reacciones no mediadas por IgE y hasta en el 40 % de los casos de síndrome de DRESS. (12,13)

Es importante el abordaje de estos pacientes, ya que la realización de pruebas de alergia a la penicilina ha demostrado que aproximadamente el 90 % de los pacientes con antecedentes de penicilina informados no son alérgicos a la penicilina. Esto tiene ramificaciones importantes porque el mayor uso de fármacos no betalactámicos fomenta el desarrollo de organismos resistentes a los antibióticos y el uso de antibióticos alternativos que tienen efectos secundarios graves. (14)

Los antecedentes de bajo riesgo en alergia a la penicilina son síntomas no alérgicos aislados (p. ej., síntomas gastrointestinales) o pacientes con antecedentes familiares de alergia a la penicilina, prurito sin erupción cutánea o reacciones desconocidas remotas (>10 años) sin características que sugieran un Reacción mediada por IgE. La mayoría de los pacientes que tienen una alergia documentada a la penicilina tienen antecedentes de bajo riesgo. Para pacientes con antecedentes de bajo riesgo, se debe realizar una prueba de provocación oral directa con amoxicilina bajo observación médica. (15) Los antecedentes de riesgo moderado incluyen urticaria u otras erupciones pruriginosas o reacciones con características de reacciones mediadas por IgE (p. ej., hinchazón), pero no reacciones anafilácticas.

La prueba cutánea de penicilina da como resultado una mejor elección de antibióticos para pacientes en entornos ambulatorios, hospitalarios, perioperatorios y obstétricos. La prueba es fácil de realizar, y los resultados se pueden leer 15 minutos después. Los pacientes con un resultado positivo de la prueba cutánea son alérgicos a la penicilina y no deben ser desafiados. Los resultados negativos de las pruebas cutáneas con penicilina tienen un valor predictivo que supera el 95 % y se acerca al 100 % cuando se combina con la provocación oral con amoxicilina. (15)

Los pacientes con reacciones de alto riesgo, como anafilaxia, resultados positivos en la prueba cutánea de penicilina, reacciones recurrentes a la penicilina e hipersensibilidad a múltiples antibióticos betalactámicos, deben ser evaluados por especialistas. Si se requiere penicilina de inmediato para una atención óptima del paciente, se puede realizar un procedimiento de desensibilización. No está indicada la prueba de provocación oral.

## **AINEs**

La hipersensibilidad a los AINE entre la población general es frecuente (0,5%-5,7%), superando la alergia a los antibióticos en algunos estudios. Aumenta hasta un 20% en asmáticos con pólipos nasales y hasta un 30% en pacientes con urticaria crónica espontánea. (16)

La aspirina y otros AINE comparten mecanismos antiinflamatorios similares relacionados con la inhibición de las ciclooxigenasas, enzimas responsables de la generación de

prostaglandinas y tromboxanos. Dado que durante décadas la aspirina fue el único AINE, las reacciones de hipersensibilidad a estos, se denominaron reacciones inducidas por aspirina. Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por AINE son provocadas por compuestos antiinflamatorios no esteroideos distintos de la aspirina. (17)

Un historial bien documentado de reacciones previas repetidas a la aspirina y otros AINE predice una respuesta futura a otros AINE. Una prueba de provocación oral con aspirina es el método más sensible (la sensibilidad varía de 89 a 90%) para confirmar la presencia de hipersensibilidad a la aspirina y otros AINE de reacción cruzada. Un resultado negativo de las pruebas orales en un paciente con antecedentes positivos no excluye la hipersensibilidad a los AINE si el paciente está en tratamiento con corticosteroides y/o ha estado bien controlado durante un período de tiempo más prolongado. Aunque se han propuesto y probado varias pruebas de activación celular in vitro, ninguna ha demostrado ser lo suficientemente sensible, específica y reproducible como para recomendarla para la práctica habitual. (17)

### Diagnóstico de RHM

El diagnóstico se basa en la historia, en las manifestaciones clínicas y, si es posible, en pruebas in vivo y algunas pruebas biológicas in vitro. Sin embargo, solo unas pocas herramientas clínicas y biológicas están disponibles y completamente validadas. Además, se prefiere un diagnóstico definitivo de tal reacción para instituir las medidas preventivas adecuadas (Cuadros 5 y 6). (4)

Cuadro 5:

Puntos clave sobre el diagnóstico de RHM

- 1 En muchos casos, se requiere un diagnóstico definitivo de una RHM para instituir las medidas preventivas adecuadas.
- 2 La clasificación errónea basada solo en la historia de RHM puede etiquetar erróneamente a un paciente y alterar las opciones de tratamiento para este, siendo más perjudicial que un estudio completo de alergia a medicamentos.
- 3 Las herramientas clínicas que permiten un diagnóstico definitivo incluyen una historia clínica completa, pruebas cutáneas estandarizadas, pruebas in vitro confiables y pruebas de provocación oral.
- 4 Cuando se realiza correctamente en centros especializados, a menudo es posible un diagnóstico confiable y se pueden administrar medicamentos alternativos seguros.
- 5 No se recomienda el cribado de sujetos sin antecedentes de reacciones alérgicas a medicamentos

Cuadro 6: Diagnóstico de RHM:

¿Cuándo evaluar?

- 1 Cuando hay antecedentes de RHM previa y se requiere el fármaco ya que no hay una alternativa igualmente eficaz, estructuralmente no relacionada, y/o si la relación riesgo/posible beneficio es positiva:
  - Para la mayoría de los pacientes con betalactámicos, AINE, anestésicos locales.
  - Para otros cuando se requieren medicamentos (dependiendo de las necesidades médicas individuales).
- 2 Cuando hay antecedentes de RHM severa sin asociación directa (la mejor manera de proteger al paciente es encontrar a los agentes culpables).

¿Cuándo no evaluar?

1 Casos sin causalidad de alergia a medicamentos:

- Sintomatología no compatible
- Cronología no compatible
- Fármaco tomado desde entonces sin reacción
- Reacción sin haber tomado el fármaco
- Diagnóstico alternativo (p. ej., erupción por herpesvirus, urticaria crónica)

2 Para la provocación oral, cuando la reacción fue demasiado grave: reacción no controlable y reacciones graves que amenazan la vida.

El estudio específico de alergia debe realizarse de 4 a 6 semanas después de la resolución completa de todos los síntomas y signos clínicos. Se desconoce cuán temprano se pueden realizar las pruebas sin que los resultados sean falsos negativos. Por otro lado, después de un intervalo de tiempo de más de 6 a 12 meses, es posible que algunas pruebas de detección de sensibilidad a fármacos sean negativas. Estos podrían ser resultados falsos o verdaderos negativos, dependiendo de los resultados de la prueba de provocación de drogas subsiguiente. (4)

### **Pruebas cutáneas**

Las pruebas cutáneas se utilizan para excluir o confirmar la sensibilidad mediada por inmunoglobulina E (IgE) a aeroalergenos, alimentos, venenos de insectos y ciertos fármacos. Las pruebas cutáneas intentan detectar la presencia de IgE específica de alérgeno unida a los mastocitos provocando la desgranulación de los mastocitos al alérgeno específico analizado. En la práctica clínica se utilizan ampliamente dos tipos de pruebas cutáneas, que incluyen pruebas percutáneas (prick o punción) y pruebas intracutáneas (intradérmicas). La prueba de punción consiste en introducir una aguja en un ángulo de 45° o 60° en las capas superiores de la piel a través de una gota de extracto de alérgeno que se ha colocado sobre la piel y levantar suavemente la epidermis, lo que permite que el extracto penetre a través de la herida en la piel. La prueba intradérmica consiste en inyectar una pequeña cantidad de alérgeno (0,01-0,05 ml) en la dermis. (18)

Las pruebas deben calificarse en 15 a 20 minutos. Existen varios sistemas de calificación diferentes, pero ninguno está estandarizado. En la Tabla 7 se muestra un ejemplo. Los médicos deben cuantificar el tamaño real en la hoja de datos, para que los resultados puedan compararse mejor entre los profesionales y limitar la variabilidad intermédica en la interpretación. Debe prestarse especial atención a la diferencia entre los tamaños de las reacciones de los extractos de alérgenos en comparación con el control negativo, considerándose una reacción positiva una roncha  $\geq 3$  mm en comparación con el control negativo, y asociada con eritema. Los bebés y los ancianos, pueden tener una menor reactividad de la piel y, por lo tanto, un tamaño de roncha más pequeño. Además, la piel con pigmentación oscura puede tener ronchas inducidas por histamina más grandes en comparación con la piel clara; sin embargo, el eritema puede ser más difícil de apreciar. (18)

Cuadro 7. Sistema de calificación para pruebas cutáneas (prick e intradermica).		
Calificación	Lesión de la piel	Interpretación
0	Sin reacción.	Negativas
1	Eritema < de 20 mm de diámetro sin roncha.	Negativas
2	Eritema > 20 mm; roncha < 3 mm con respecto a control negativo. Roncha > 3 mm con respecto a control negativo, con eritema circundante.	Negativas
3	Roncha > 3mm con respecto a control negativo, con seudópodos y eritema	Positivas
4		Positivas

Todas las pruebas deben tener un control positivo (Di-hidrocloruro de histamina) y un control negativo (solución salina isotónica) para considerarse validas.

### Prueba de triptasa

Los niveles séricos de triptasa pueden ayudar a diagnosticar la anafilaxia cuando el diagnóstico no está claro solo por la historia y el examen físico. La triptasa sérica aumenta aproximadamente 30 minutos después del inicio de la anafilaxia, alcanza su punto máximo de 1 a 2 horas después del inicio de la reacción y permanece elevada hasta por 6 a 8 horas. Los ensayos comerciales miden la triptasa total, que es la suma de la triptasa secretada continuamente al inicio y liberada durante la activación de los mastocitos y los basófilos. El nivel de triptasa superior a 11,4 ng/mL o superior a  $\geq 2 + 1.2 \times$  los niveles de triptasa iniciales respalda la anafilaxia. Sin embargo, un nivel negativo de triptasa no descarta la anafilaxia en parte porque la triptasa se libera de diferentes subconjuntos de mastocitos y basófilos, según el desencadenante y la gravedad de la reacción. (3)

### Pruebas de inmunoglobulina E específica para alérgenos

El diagnóstico de una reacción inmediata mediada por IgE requiere la demostración de IgE específica de alérgeno (mediante pruebas cutáneas o pruebas in vitro) y reactividad clínica (ya sea por antecedentes o provocación supervisada). La IgE específica de alérgeno indica sensibilización, pero no todos los pacientes con pruebas cutáneas o in vitro positivas tendrán una reacción clínica al desafío. (3)

En la actualidad, existen múltiples métodos para la cuantificación de anticuerpos IgE específicos, pero los más usados son los inmunoanálisis, como radio inmunoanálisis (RIA), el enzimoimmunoanálisis (ELISA), o el fluoroinmunoanálisis (FEIA), siendo los más validados el RIA, fundamentalmente el radio alérgico-absorbente test (RAST), y el FEIA mediante el método Cap-System (CAP). Todos se basan en la detección de complejos hapteno-molécula transportadora-anticuerpo. La sensibilidad del CAP en el momento actual es inferior en términos generales al 40%. (19)

### Prueba de activación de basófilos

La técnica actual de la PAB se basa en la cuantificación de los cambios en la expresión de marcadores de activación tras la estimulación con el alérgeno específico y la consecuente degranulación del basófilo. Dentro de sus usos se encuentra la evaluación experimental de la alergenidad y el diagnóstico de sensibilización con fines clínicos. (20)

Para lo cual se determinan algunos marcadores como CD63, un miembro de la superfamilia transmembrana 4 o tetraspaninas presente en diferentes tipos de células, como basófilos, mastocitos, macrófagos y plaquetas. Esta es una proteína que en estado de reposo encuentra anclada a la membrana del granulo, pero que cuando se presenta la degranulación anafiláctica, la fusión del granulo con la membrana plasmática causa su expresión en la superficie celular de un basófilo activado. (21)

CD203c se ha estudiado como marcador adicional de activación de basófilos, es una proteína transmembrana de tipo II, miembro de la familia de fosfatasas/fosfodiesterasas de nucleótidos, cuya función en el basófilo es desconocida. (21)

### **Pruebas de provocación oral**

Se debe realizar una prueba de provocación oral a fármacos, con dosis divididas con incremento de las mismas, cuando existe una baja probabilidad de una RHM mediada por IgE. Las indicaciones para una dosis de prueba incluyen la exclusión de alergia a medicamentos en pacientes cuya RHM no es convincente, la exclusión de reactividad cruzada en medicamentos que comparten un elemento estructural similar (p. ej., pacientes con alergia a penicilina que necesitan una cefalosporina de cuarta generación) y la exclusión de alergia para fármacos que no tienen reacción cruzada en pacientes con alergia a múltiples fármacos (AMF).

Se sugiere un enfoque estandarizado de dos pasos. Para el primer paso, administre 1/10 de la dosis final del tratamiento vía oral (10% de dosis ponderal), y observe al paciente durante 30 minutos. Si el paciente tolera este paso, administre la dosis completa restante de tratamiento prevista del fármaco y observe durante otros 60 minutos. La dosis de prueba debe administrarse en un centro con equipo médico y personal adecuados, incluida la supervisión de enfermería, antihistamínicos, esteroides, epinefrina, oxígeno, líquidos intravenosos y acceso a un carro de códigos. (22)

Si la dosis de prueba da como resultado una RHM observable, se confirma una alergia inmunomediada. Sin embargo, la tasa de resultados falsos positivos es alta en pacientes con AMF. Esto puede deberse a su mayor conciencia y ansiedad en torno a las reacciones a los medicamentos. Curiosamente, el sexo femenino y más de 10 alergias a medicamentos notificadas se asocian con síntomas subjetivos, como prurito, durante un procedimiento de dosis de prueba. Por lo tanto, se deben considerar dosis de prueba controladas con placebo para pacientes con AMF. (22)

En pacientes con antecedentes o evaluación que sugiere una alergia mediada por IgE, el medicamento solo debe administrarse mediante un procedimiento de desensibilización o inducción de tolerancia. Esto incluye pacientes con una historia reciente compatible con una RHM mediada por IgE, pacientes con pruebas cutáneas positivas y pacientes que desarrollaron una reacción inmunomediada durante la dosis de prueba. Una prueba de provocación a fármacos (PPF), es el estándar de oro para la identificación de la droga que provoca una RHM. Si bien todas las pautas coinciden en que la PPF se encuentra al final del enfoque gradual en la alergia a medicamentos (debido a sus riesgos inherentes), tiene un significado ligeramente diferente, según las diferentes pautas. Se considera que el procedimiento está destinado a pacientes que, después de una evaluación completa, es poco probable que sean alérgicos al fármaco dado, es decir, PPF realizado para demostrar tolerancia a un fármaco menos probable de provocar. La guía BSACI considera que el

objetivo principal de un PPF es un medio para excluir la RHM, pero también puede usarse para confirmar un diagnóstico (cuadro 8). (4,22)

Cuadro 8: Precauciones y contraindicaciones de la realización de Prueba de Provocación a Fármacos (PPF)

- 1 Los PPF están contraindicados en RHM no controlables y/o graves que ponen en peligro la vida:
  - a Reacciones cutáneas graves como SSJ, NET, DRESS, vasculitis, PEGA
  - b Reacciones sistémicas como DRESS, cualquier afectación de órganos internos, reacciones hematológicas
  - c La anafilaxia puede probarse después del análisis de riesgo/beneficio.
- 2 Los PPF no se indican cuando:
  - a Es poco probable que se necesite el fármaco ofensor y existen varias alternativas estructuralmente no relacionadas
  - b Enfermedad concurrente grave o embarazo (a menos que el medicamento sea esencial para la enfermedad concurrente o se requiera durante el embarazo o el parto)
- 3 Los PPF deben realizarse bajo las más altas condiciones de seguridad:
  - a Personal capacitado: consciente de las pruebas, listo para identificar los primeros signos de una reacción positiva y listo para manejar una reacción potencialmente mortal.
  - b Con equipo de reanimación de emergencia disponible

Los PPF son particularmente necesarios para los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos distintos de los b-lactámicos y los b-lactámicos cuando las pruebas cutáneas son negativas. Deben realizarse después de un determinado intervalo de tiempo posterior a la RHM (al menos 1 mes), utilizando, siempre que sea posible, el mismo fármaco que en la reacción inicial. La vía de administración depende del fármaco sospechoso, que en principio debe administrarse de la misma forma que cuando se produjo la reacción inicial. Sin embargo, todas las guías coinciden en que se prefiere la vía oral siempre que sea posible. En la vía intramuscular no se conoce el grado de absorción y se reserva casi con exclusividad para prueba de exposición/tolerancia a vacunas. La vía subcutánea se utiliza en contadas ocasiones, como en el caso de los anestésicos locales. La vía intravenosa es de elección en antibióticos que no tienen presentación vía oral, como ceftacídima y vancomicina. (4,23)

Las pruebas pueden considerarse positivas o negativas de acuerdo a la escala reportada en cuadro 9. (24) Finalmente, una prueba negativa no demuestra tolerancia a la droga en el futuro, sino que no hay RHM en el momento del desafío y a las dosis desafiadas. No obstante, se encontró un alto valor predictivo negativo (VPN) de las PPF de b-lactámicos de 94 a 98%, y la mayoría de las reacciones informadas por los pacientes fueron reacciones leves y no inmediatas. De manera similar, el VPN de PPF con AINE también parece ser alto (más del 96 %) independientemente del AINE, y ninguno de los pacientes con falsos negativos describió una reacción potencialmente mortal. (4)



<p><b>I. PIEL</b></p> <p>A. Erupción eritematosa: % de área involucrada _____</p> <p>B. Prurito</p> <p>0 = Ausente</p> <p>1 = rascado leve y ocasional</p> <p>2 = Moderado: rascado continuo durante &gt; 2 minutos a la vez</p> <p>3 = Excoriaciones continuas por rascado severas y duras</p> <p>C. Urticaria/angioedema</p> <p>0 = Ausente</p> <p>1 = Leve &lt; 3 urticaria o edema labial leve</p> <p>2 = Moderado &lt; 10 ronchas pero &gt; 3, o edema significativo de labios o cara</p> <p>3 = Compromiso generalizado severo</p> <p>Erupción</p> <p>0 = Ausente</p> <p>1 = Pocas áreas leves de eritema leve</p> <p>2 = Áreas moderadas de eritema</p> <p>3 = Eritema marcado generalizado severo (&gt;50%)</p> <p><b>II. RESPIRATORIO SUPERIOR</b></p> <p>A. Estornudos/picazón</p> <p>0 = Ausente</p> <p>1 = estallidos leves, olfateo ocasional</p> <p>2 = estallidos moderados &lt; 10, frotamiento intermitente de la nariz y/o los ojos u olfato frecuente</p> <p>3 = frotamiento intenso y continuo de la nariz y/o los ojos, hinchazón periocular y/o estornudos prolongados, rinorrea persistente.</p> <p>B. Laríngeo</p> <p>0 = Ausente</p> <p>1 = Leve &gt; 3 episodios discretos de carraspeo o tos, u opresión/dolor de garganta persistente</p> <p>2 = Ronquera moderada, tos seca frecuente</p> <p>3 = estridor severo</p>	<p><b>III. RESPIRATORIO INFERIOR</b></p> <p>A. Sibilancias</p> <p>0= Ausente</p> <p>1 = Sibilancias espiratorias leves a la auscultación</p> <p>2 = Sibilancias inspiratorias y espiratorias moderadas</p> <p>3 = Uso severo de los músculos accesorios, sibilancias audibles</p> <p><b>IV. GASTROINTESTINAL</b></p> <p>A. Quejas Subjetivas</p> <p>0 = Ausente</p> <p>1 = quejas leves de náuseas o dolor abdominal, picazón en la boca/garganta</p> <p>2 = moderado frecuente c/o náuseas o dolor con la actividad normal</p> <p>3 = Grave - notablemente angustiado debido a síntomas gastrointestinales con disminución de la actividad</p> <p>B. Quejas objetivas</p> <p>0 = Ausente</p> <p>1 = Leve 1 episodio de emesis o diarrea</p> <p>2 = Moderado 2-3 episodios de emesis o diarrea o 1 de cada uno</p> <p>3 = Grave &gt;3 episodios de emesis o diarrea o 2 de cada</p> <p><b>V. CARDIOVASCULAR/NEUROLÓGICO</b></p> <p>0 = frecuencia cardíaca o presión arterial normal para la edad/línea de base</p> <p>1 = respuesta subjetiva leve (débil, mareado) o taquicardia</p> <p>2 = disminución moderada de la presión arterial y/o &gt;20 % desde el inicio, o cambio significativo en el estado mental.</p> <p>3 = colapso cardiovascular grave, signos de alteración de la circulación (inconsciente)</p>
<p><b>LEYENDA DE LA TABLA:</b></p> <p>Verde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● No suele ser una indicación para modificar la dosificación.</li> <li>● Generalmente no es suficiente para considerar un reto positivo.</li> </ul> <p>Naranja</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Precaución, la dosificación podría continuar, retrasarse, repetir una dosis en lugar de aumentarla.</li> <li>● Si está clínicamente indicado, se detiene la dosificación.</li> <li>● Los síntomas que se repiten con 3 dosis o persisten (p. ej., 40 minutos) son más probables que indiquen una reacción que cuando los síntomas son transitorios y no reproducibles.</li> <li>● Es más probable que 3 o más áreas de puntuación en naranja representen una respuesta verdadera.</li> </ul> <p>Rojo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Síntomas objetivos que probablemente indiquen una verdadera reacción</li> <li>● Suele ser una indicación para suspender la dosificación.</li> </ul>	

Cuadro 9. Puntaje de desenlace de prueba de provocación oral. Adaptado de: (Sampson et al., 2012). (24)  
**Sampson HA, Wijk RG**

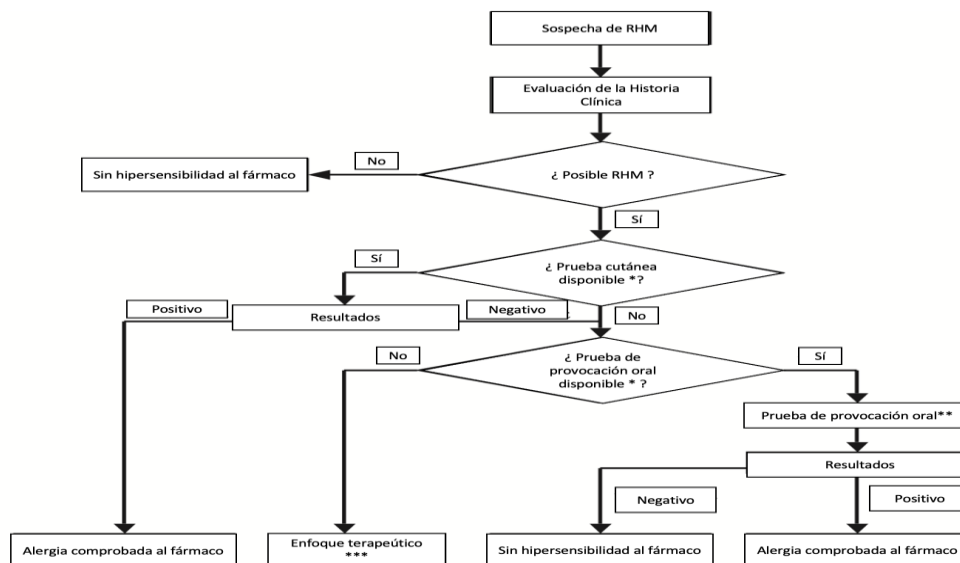


Fig.1 Diagrama de flujo al evaluar RHM. Adaptado de: (Pet Demoly et al., 2014). (4)

## 4. Planteamiento del problema

Hay pocos estudios sobre hipersensibilidad a fármacos que se hayan realizado en población mexicana, y menos en pacientes pediátricos, en los resultados de los estudios disponibles, se reporta la frecuencia de los eventos, tipos de reacciones presentadas, fármacos involucrados, las comorbilidades de los pacientes, e incluso el tratamiento brindado. Sin embargo no aporta información sobre el abordaje diagnóstico, no mencionan a cuántos pacientes y en qué casos se les realizó una prueba de provocación oral, y en cuántas ocasiones está prueba corroboró el diagnóstico, tampoco reportan si hubo eventos adversos relacionados con su realización y si consideran sigue siendo una prueba útil dentro del algoritmo para corroborar alergia a medicamentos. El estándar de oro para el diagnóstico de alergia a fármacos, según lo reportado en la literatura mundial, son las pruebas de provocación oral, realizadas bajo vigilancia estrecha en un entorno clínico, ya que tienen una alta sensibilidad y especificidad, un bajo costo y un riesgo relativamente bajo. Sin embargo no contamos con reportes en series mexicanas, ni en pacientes pediátricos, que nos den una idea de en qué pacientes, en que contextos clínicos y con qué resultados se están realizando estas pruebas, así como los eventos adversos relacionados con ellas.

## 5. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes pediátricos con sospecha de hipersensibilidad a medicamentos a los que se realizó prueba de provocación oral en el servicio de alergia del Instituto Nacional de Pediatría?.

## 6. Justificación

La utilidad de un estudio de este tipo nos permitirá hacer una evaluación sobre la utilidad de estas pruebas en el diagnóstico de alergia a medicamentos en pacientes pediátricos, sobre si están siendo aplicadas en el contexto clínico adecuado y si son lo seguras que esperamos, con lo cual podríamos hacer recomendaciones sobre su utilización, tanto en nuestro centro como en otras instituciones en donde se realiza abordaje diagnóstico de alergia a fármacos. Esto también puede dar pie a futuras investigaciones en donde puedan compararse este tipo de pruebas con pruebas in vitro, más nuevas y con menor riesgo para el paciente, pero de las que se sospecha menor sensibilidad diagnóstica.

## 7. Objetivos

### Objetivo General

- Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con sospecha de hipersensibilidad a fármacos a los que se realizó prueba de provocación oral en el servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

### Objetivos específicos

- Enumerar los fármacos más frecuentes a los cuales se realizó una prueba de reto oral.
- Describir los rasgos clínicos de los pacientes que se someten a una prueba de provocación oral, como edad, género biológico, patología de base, comorbilidades.
- Describir en qué casos se logró corroborar alergia al fármaco sospechoso por este medio.
- Identificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes a los que se les realizó una prueba de provocación oral a medicamentos, y su clasificación de acuerdo al tiempo, en inmediatas y tardías, así como de acuerdo a su gravedad en leves, moderadas o graves.
- Describir el algoritmo diagnóstico usado en el abordaje de los pacientes con reacción de hipersensibilidad a medicamentos (Demoly et al., 2014).
- Proponer recomendaciones sobre el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de hipersensibilidad a fármacos, que puedan validarse en estudios prospectivos con base en nuestra descripción.

## 8. Materiales y métodos

### Clasificación de la investigación

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

### Universo de estudio

Población objetivo: Pacientes pediátricos con sospecha de hipersensibilidad a medicamentos a los que se realizó una prueba de provocación oral.

Población elegible: Población que acudió al servicio de alergia del Instituto Nacional de Pediatría entre enero 2021 y diciembre 2022.

### Criterios de selección.

#### Criterios de inclusión:

- Edad: Menor a 18 años con sospecha de hipersensibilidad a medicamentos, en los que se haya realizado un reto de provocación oral a medicamentos, como abordaje diagnóstico en el servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes que cuenten con expediente completo.
- Aquellos pacientes que se les haya realizado más de un reto de provocación oral se considerará cada reto por separado.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes en los que se haya iniciado un reto de provocación oral a medicamentos, pero que no se haya concluido por causas ajenas al procedimiento en sí.

#### Tabla de variables:

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual
Sexo	Cualitativa, nominal	1. Masculino 2. Femenino	Característica biológica que distingue a hombres de mujeres.
Edad	Cuantitativa, continua	Años	Tiempo transcurridos desde el nacimiento del paciente hasta el ingreso al servicio.
Antecedente familiar de atopia en primer grado	Cualitativa, nominal	1. Sí 2. No	Antecedente de enfermedad alérgica diagnosticada por un médico en familiar de primer grado (Padre, madre, hermanos).
Asma	Cualitativa, ordinal	1. Sí, asma parcialmente controlada 2. Sí, asma controlada 3. Sí, asma no controlada 4. No	Antecedente personal de diagnóstico de asma por un médico.  Evaluar control de asma en base a (GINA 2019). Anexo 1.
Rinitis alérgica	Cualitativa, ordinal	1. Sí, leve intermitente 2. Sí, leve persistente 3. Sí, moderada-severa intermitente 4. Sí, moderada-severa persistente 5. No	Antecedente personal de diagnóstico de rinitis alérgica por un médico.  Clasificación acorde a guías ARIA 2012. Anexo 2.
Dermatitis atópica	Cualitativa, ordinal	1. Sí, Leve 2. Sí, Moderada 3. Sí, Severa 4. No	Antecedente personal de diagnóstico de dermatitis atópica por un médico.  Clasificación de gravedad de dermatitis atópica según Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD). Anexo 3.

Padecimiento concomitante	Cualitativa, nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oncológico</li> <li>2. Hematológico</li> <li>3. Infección crónica</li> <li>4. Inmunológico</li> <li>5. Quirúrgico</li> <li>6. Trauma</li> <li>7. Renal/Urológica</li> <li>8. Cardiovascular</li> <li>9. Neurológica</li> <li>10. Metabólica</li> <li>11. Ninguna</li> </ol>	Padecimiento no alérgico agudo o crónico que presentará el paciente de manera concomitante al momento de la reacción adversa a fármaco.
Infección aguda activa al momento de la reacción	Cualitativa, nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>	Presencia de infección activa documentada o en abordaje al momento de la reacción adversa a fármaco.
Medicamento sospechoso de reacción de hipersensibilidad	Cualitativa, nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antibiótico</li> <li>2. AINES</li> <li>3. Quimioterapéuticos</li> <li>4. Inmunosupresores</li> <li>5. Excipientes</li> <li>6. Otros</li> </ol>	Medicamento asociado a la reacción de hipersensibilidad alérgica.
Síntomas clínicos en piel asociados a la administración del fármaco.	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>	Síntomas en la piel relacionados con la administración del fármaco como urticaria y/o eritema-calor y/o prurito, en sitios distintos de al lugar de la aplicación, y/o hormigueo o picazón en los labios o angioedema.
Síntomas clínicos en sistema respiratorio superior asociados a la administración del fármaco.	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>	Síntomas respiratorios superiores relacionados con la administración del fármaco como síntomas nasales (estornudos, rinorrea, prurito y/o congestión nasal), y/o aclaramiento de garganta (picazón en la garganta), y/o tos no relacionada con broncoespasmo y/o edema laríngeo con estridor.
Síntomas clínicos en sistema respiratorio inferior asociados a la administración del fármaco.	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>	Síntomas respiratorios inferiores relacionados con la administración del fármaco como broncoespasmo, sibilancias, disnea, dificultad para respirar, y/o falla respiratoria.
Síntomas clínicos cardiovasculares asociados a la administración del fármaco.	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>	Síntomas cardiovasculares relacionados con la administración del fármaco como taquicardia/bradicardia, dolor-opresión torácica, hipotensión, choque, colapso.
Síntomas clínicos gastrointestinales asociados a la administración del fármaco.	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>	Síntomas gastrointestinales relacionados con la administración del fármaco como náusea, sabor metálico, dolor abdominal (calambres), vómito, diarrea.
Otros síntomas clínicos asociados a la administración del fármaco.	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ol>	Síntomas relacionados con la administración del fármaco diferentes a los habituales como eritema, prurito o lagrimeo conjuntival, calambres o cólicos uterinos.
Tiempo de inicio de los síntomas de la piel asociados a la administración del fármaco.	Cuantitativa	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Minutos</li> <li>2. Horas</li> <li>3. Días</li> <li>4. No presente</li> </ol>	Tiempo transcurrido desde la administración del medicamento y la presencia de signos y síntomas cutáneos asociados a la sospecha clínica de hipersensibilidad.

Tiempo de inicio de los síntomas respiratorios superiores asociados a la administración del fármaco.	Cuantitativa	1. Minutos 2. Horas 3. Días 4. No presente	Tiempo transcurrido desde la administración del medicamento y la presencia de signos y síntomas respiratorios superiores asociados a la sospecha clínica de hipersensibilidad.
Tiempo de inicio de los síntomas respiratorios inferiores asociados a la administración del fármaco.	Cuantitativa	1. Minutos 2. Horas 3. Días 4. No presente	Tiempo transcurrido desde la administración del medicamento y la presencia de signos y síntomas respiratorios inferiores asociados a la sospecha clínica de hipersensibilidad.
Tiempo de inicio de los síntomas gastrointestinales asociados a la administración del fármaco.	Cuantitativa	1. Minutos 2. Horas 3. Días 4. No presente	Tiempo transcurrido desde la administración del medicamento y la presencia de signos y síntomas gastrointestinales asociados a la sospecha clínica de hipersensibilidad.
Tiempo de inicio de los síntomas cardiovasculares asociados a la administración del fármaco.	Cuantitativa	1. Minutos 2. Horas 3. Días 4. No presente	Tiempo transcurrido desde la administración del medicamento y la presencia de signos y síntomas respiratorios inferiores asociados a la sospecha clínica de hipersensibilidad.
Tratamiento de la sospecha de hipersensibilidad a fármacos	Cualitativa nominal	1. Ninguno 2. Antihistamínicos 3. Beta 2 agonistas 4. Esteroides sistémicos 5. Adrenalina 6. Antihistamínicos y esteroide sistémico 7. Antihistamínico y adrenalina 8. Esteroide sistémico y adrenalina 9. Antihistamínico, esteroide sistémico y adrenalina 10. Antihistamínico, esteroide sistémico, adrenalina y beta 2 agonista 11. Antihistamínico, esteroide sistémico y beta 2 agonista 12. Antihistamínico, adrenalina y beta 2 agonista 13. Se desconoce	Medicamentos utilizados para tratar los síntomas asociados a la administración del fármaco con sospecha de hipersensibilidad
Evaluación por el servicio de dermatología	Cualitativa nominal	1. Sí 2. No	Valoración por dermatología ante la presencia de síntomas cutáneos que apoye el diagnóstico clínico de hipersensibilidad a fármacos o en su caso diagnósticos diferenciales que expliquen dichos síntomas.
Pruebas cutáneas por prick o epicutánea.	Cualitativa, nominal	1. Sí, Positiva 2. Sí, Negativa 3. No se realizó	La prueba cutánea por prick a concentración no irritativa del fármaco sospechoso se considera positiva para sensibilización de acuerdo a Cuadro 7.
Pruebas cutáneas	Cualitativa, nominal	1. Sí, Positiva	La prueba cutánea intradérmica a concentración

intradérmica		2. Sí, Negativa 3. No se realizó	no irritativa del fármaco sospechoso se considera positiva para sensibilización de acuerdo a Cuadro 7.
Pruebas <i>in vitro</i>	Cualitativa, nominal	1. Sí, prueba de activación de basófilo. 2. Sí, prueba de transformación de linfocitos. 3. Sí, ambas pruebas. 4. No.	Prueba de Activación de Básófilo: Determinación de CD63 o CD203 por citometría de flujo para el fármaco sospechoso de hipersensibilidad.  Determinación de perfil de citocinas específicas asociadas a las reacciones de hipersensibilidad a fármacos.  Determinación de la expansión clonal de linfocitos asociados a la exposición al fármaco sospechoso de hipersensibilidad.
Pruebas de laboratorio	Cuantitativa nominal	1. Sí, IgE total 2. Sí, IgE específica para el fármaco sospechoso 3. Sí IgE total y específica para el fármaco sospechoso 4. No	Determinación de IgE total o IgE específica para el fármaco sospechoso en valores de UI/mL.
Prueba de provocación oral	Cualitativa nominal	1. Abierto 2. Ciego simple comparado con placebo 3. Doble ciego comparado con placebo	Administración del medicamento de acuerdo al tipo de prueba de provocación.  Abierto: Se administra 100% de la dosis en una toma, 10-90% o fraccionada en 4 o 5 pasos con conocimiento del médico y paciente.  Ciego simple: Se administra la dosis del fármaco o de placebo planeada, donde el paciente es el único que desconoce que se administra, para que en una segunda prueba se administre la alternativa pendiente.  Doble ciego: Se desconoce por el médico y el paciente si se administra el fármaco o el placebo, para que en una segunda prueba se administre la alternativa pendiente.
Resultado de la prueba de provocación oral	Cualitativa ordinal	1. Positiva 2. Negativa	Presencia o ausencia de signos y síntomas desencadenados por el fármaco en la prueba de provocación.
Reacciones cutáneas en pruebas de provocación oral	Cualitativa ordinal	1. Ausentes 2. Leves 3. Moderadas 4. Graves	De acuerdo al puntaje de desenlace de prueba de provocación oral presentado en cuadro 9. Adaptado de: (Sampson et al., 2012).
Reacciones respiratorias superiores en pruebas de provocación oral	Cualitativa ordinal	1. Ausentes 2. Leves 3. Moderadas 4. Graves	De acuerdo al puntaje de desenlace de prueba de provocación oral presentado en cuadro 9. Adaptado de: (Sampson et al., 2012).
Reacciones respiratorias inferiores en pruebas de provocación oral	Cualitativa ordinal	1. Ausentes 2. Leves 3. Moderadas 4. Graves	De acuerdo al puntaje de desenlace de prueba de provocación oral presentado en cuadro 9. Adaptado de: (Sampson et al., 2012).

Reacciones gastrointestinales en pruebas de provocación oral	Cualitativa ordinal	1. Ausentes 2. Leves 3. Moderadas 4. Graves	De acuerdo al puntaje de desenlace de prueba de provocación oral presentado en cuadro 9. Adaptado de: (Sampson et al., 2012).
Reacciones cardiovasculares /neuroológicas en pruebas de provocación oral	Cualitativa ordinal	1. Ausentes 2. Leves 3. Moderadas 4. Graves	De acuerdo al puntaje de desenlace de prueba de provocación oral presentado en cuadro 9. Adaptado de: (Sampson et al., 2012).
Tratamiento de los síntomas desencadenados por la prueba de provocación a fármacos	Cualitativa ordinal	1. Ninguno 2. Antihistamínicos 3. Beta 2 agonistas 4. Esteroides sistémicos 5. Adrenalina 6. Antihistamínicos y esteroide sistémico 7. Antihistamínico y adrenalina 8. Esteroide sistémico y adrenalina 9. Antihistamínico, esteroide sistémico y adrenalina 10. Antihistamínico, esteroide sistémico, adrenalina y beta 2 agonista 11. Antihistamínico, esteroide sistémico y beta 2 agonista 12. Antihistamínico, adrenalina y beta 2 agonista 13. Antiheméticos	Medicamentos utilizados para tratar los síntomas asociados a la administración del fármaco desencadenados en la prueba de provocación a fármacos.
Decisión terapéutica tras la prueba de provocación oral	Cualitativa ordinal	1. No amerita intervención 2. Evitación del fármaco 3. Premedicación 4. Desensibilización	Decisión al terminar la prueba de provocación a fármaco sospechoso de reacción de hipersensibilidad.

## Tamaño de la muestra

En el registro del servicio se cuenta con 37 pacientes que han presentado reacción de hipersensibilidad a medicamentos y se les realizó prueba de provocación oral. Debido a que se incluirán todos los pacientes de la población elegible que cumplan los criterios de selección no se utilizará ningún procedimiento de muestreo.

## Plan de análisis

1. Se recopilarán los datos de todos los pacientes atendidos en servicio de alergia por sospecha de reacción de hipersensibilidad a medicamentos en el periodo de Enero 2020 a Diciembre 2022
2. Se extraerán los datos de los pacientes evaluados a los que se les decidió realizar una prueba de provocación oral dentro de su abordaje diagnóstico.



3. Se recabarán los expedientes e informes correspondientes de cada uno de los pacientes a los cuales se les realizó una prueba de provocación oral a fármacos.
4. Se registrarán los datos obtenidos en una tabla de recolección digital Excel.
5. Se depurarán los datos a fin de volverlos homogéneos.
6. Se realizará el análisis descriptivo de acuerdo al tipo de variable, para las variables cualitativas utilizaremos proporciones y razones y para las variables cuantitativas utilizaremos medias o medianas, con sus respectivas medidas de dispersión, de acuerdo a su distribución. Se usarán gráficas circulares para representar las proporciones y razones, y gráficas de barras y de dispersión para representar las medias o medianas con sus medidas de dispersión.

### **Consideraciones éticas**

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud Vigente en Materia de Investigación en Salud, además de que este es un estudio retrospectivo en el cual se recolectarán los datos que obran en los expedientes de los pacientes atendidos en nuestro Instituto, no se requiere de un consentimiento informado. A pesar de que no se llevará a cabo ninguna intervención, se garantizará la privacidad y confidencialidad de todos los pacientes registrados.

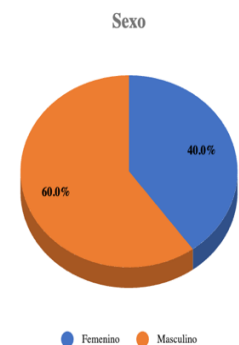
## **9. Resultados**

Durante el periodo de Enero de 2021 a Diciembre 2022 en el servicio de Alergia se recibieron 90 interconsultas de las diferentes áreas médicas dentro del Instituto Nacional de Pediatría, 51 de ellas (56.6%) fueron por reacciones adversas relacionadas con la administración de fármacos. En el mismo periodo, en la consulta externa de Alergia, dentro de los abordajes por sospecha de alergia a fármacos, fueron programados para realización de pruebas cutáneas por prick a 64 pacientes, de las cuales 59 fueron realizadas, 5 paciente no pudieron a su cita, en estas pruebas 40 niños fueron testados a 1 solo fármaco, mientras 19 fueron evaluados para 2 o más medicamentos (en un rango de 2 a 8). De las 40 pruebas en las cuales se evaluó un solo fármaco, 39 de ellas fueron negativas y 1 no reactiva. De las 19 pruebas en las que se evaluaron varios fármacos, 18 fueron negativas, y solo en 1 de ellas se encontró la prueba positiva a 1 medicamento, mientras fue negativa para los demás fármacos testados. De los 59 pacientes anteriormente valorados, en 54 de ellos se decidió dar el siguiente paso y realizar pruebas intradérmicas al medicamento evaluado anteriormente, en las pruebas cutáneas por prick. De estas pruebas se obtuvieron los siguientes resultados: 4 fueron positivas a quimioterapéuticos, en estos pacientes, que por su padecimiento requerían continuar con la administración del medicamento, se decidió realizar una desensibilización, en otros 24 pacientes las pruebas fueron positivas para 1 o más fármacos, decidiéndose evitación de los mismos, al no ser medicamentos indispensables y contarse con otras opciones terapéuticas. En los pacientes con prueba intradérmica negativas, en 2 de ellos testados a polisorbatos relacionados con vacunación, se decidió retar aplicando vacunas en dosis habitual, sin reacciones, en 2 de ellos que

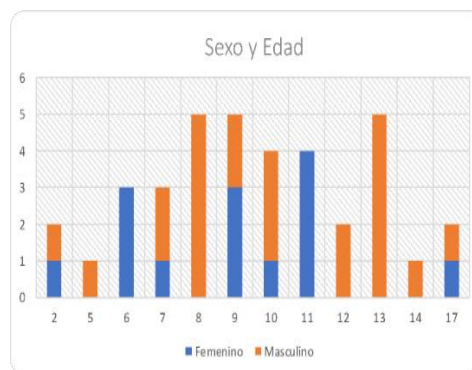
fueron evaluados a gadolinio se decidió premedicar antes de las siguientes aplicaciones. En 3 de ellos se decidió solicitar prueba de activación de basófilos (BAT) y no retar, los medicamentos involucrados fueron polisorbato, ibuprofeno y ceftriaxona. Finalmente en 35 pacientes con pruebas cutáneas negativas, tanto por prick como intradérmicas, se decidió programar un reto de provocación oral.

Se programaron 35 pacientes para realización de prueba de provocación oral a fármacos, sin embargo 7 pacientes perdieron seguimiento y no acudieron a cita programada, en 2 de ellos la prueba fue programada fuera del período evaluado y solo en 1 caso no pudo llevarse a cabo debido a gravedad del paciente bajo evaluación. De los 25 pacientes restantes, a 20 de ellos se les realizó reto oral a un solo fármaco, 2 menores fueron retados a 2 fármacos, a 2 pacientes se les realizó reto oral a 4 fármacos diferentes y finalmente 1 de ellos fue retado a 5 medicamentos. En total fueron realizados 37 retos orales a medicamentos en el periodo evaluado.

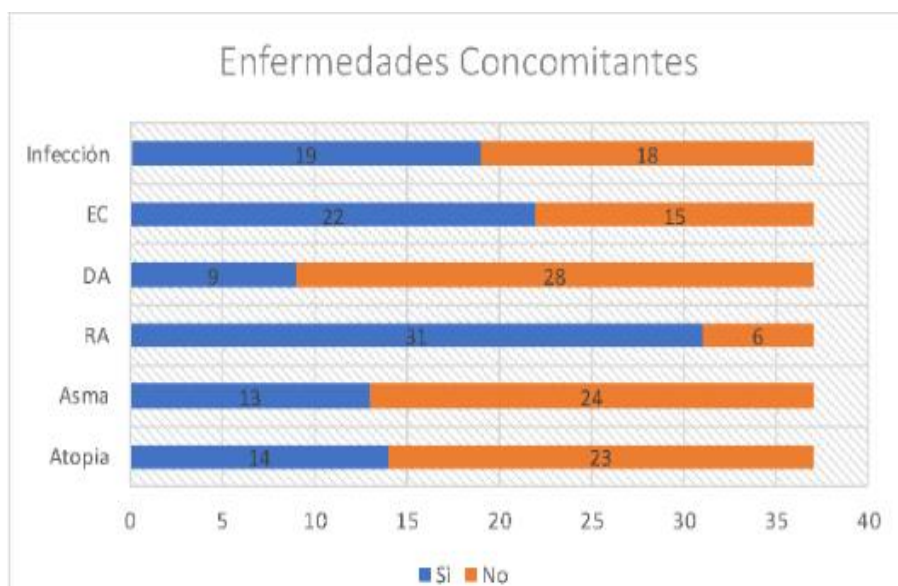
De los pacientes a los cuales se les realizó una prueba de provocación oral (n=25), 23 pacientes (60%) eran del sexo masculino y 14 pacientes (40%) del sexo femenino (Gráfica 1). Los rangos de edad de los pacientes evaluados fueron de los 2 a los 17 años, siendo la edad predominante entre los 8 y los 11 años de edad 52% (n=13), seguidos de los pacientes entre los 12 y 17 años 24% (n=6) y el grupo de los 2 a los 7 años de edad 36% (n=9). (Gráfica 2). De los menores evaluados, 28% (n=7) tenían antecedentes familiares de atopia, mientras 72% (n=18) no los tenían. De ellos 36% tenían antecedente de asma (n=9), 28% asma parcialmente controlada (n=7) y 8% asma controlada (n=2), por otro lado el 64% no tenía antecedente de asma (n=16). En lo que respecta a rinitis alérgica, 76% tenían antecedente de rinitis alérgica (n=19), 36% rinitis leve intermitente (n=9), 24% leve persistente (n=6) y 16% moderada-severa persistente (n=4), mientras que 24% no tenían antecedente de rinitis alérgica (n=6). En cuanto a antecedente de dermatitis atópica 24% de los pacientes lo presentaban (n=6), 20% dermatitis atópica leve (n=5), 4% dermatitis atópica moderada (n=1), 76% no tenían antecedente de dermatitis atópica (n=19). Hablando de enfermedades concomitantes 52% (n=13) tenía alguna, de ellos 8% (n=2) tenían un padecimiento oncológico, 4% (n=1) hematológico, 4% (n=1) un padecimiento infeccioso crónico, 8% (n=2) inmunológico, a 8% (n=2) se les había realizado un procedimiento quirúrgico al momento de presentar la reacción adversa a fármaco, 8% (n=2) tenía un padecimiento renal/urológico, 4% (n=1) metabólico y finalmente 48% (n=12) no tenía ninguna enfermedad asociada. Además en 60% de los menores (n=15) se encontró antecedente de estar presentando un proceso infeccioso agudo cuando se presentó la reacción de hipersensibilidad, mientras en 40% (n=10) no lo había. (Gráfica 3).



Gráfica 1.

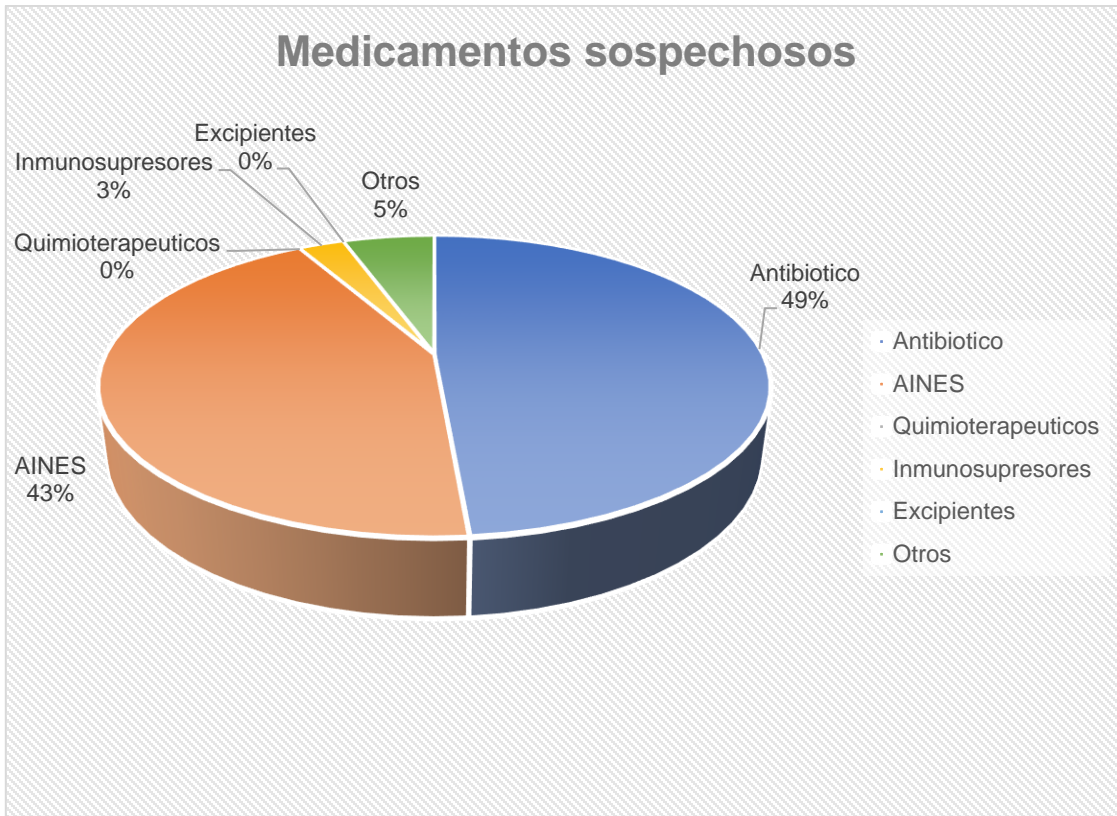


Gráfica 2.

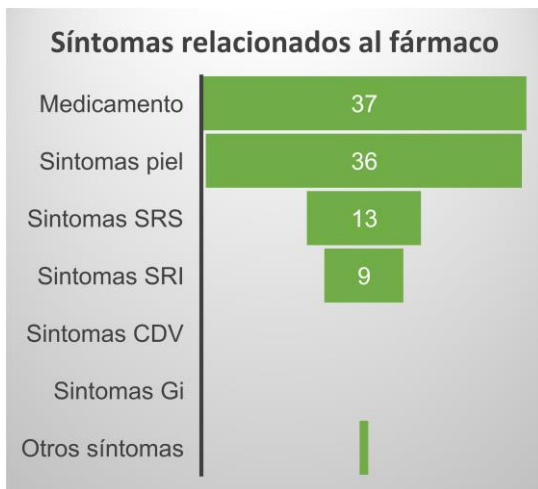


Gráfica 3.

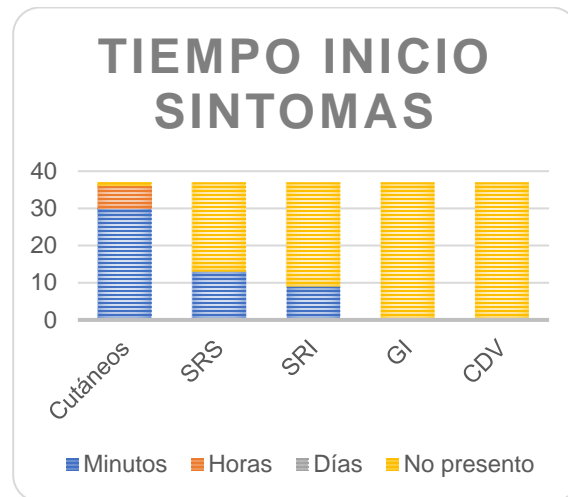
Hablando de los retos de provocación oral a fármacos realizados (n=37), en 48.64 % (n=18) de los casos el medicamento evaluado fue un antibiótico, en 43.24% (n=16) un antiinflamatorio no esteroideo. Solo 8.1% de los casos (n=3) el reto fue realizado a un medicamento diferente a estos grupos, un procinético, un antihistamínico y un fármaco inmunosupresor. (Gráfica 4). En 97.29% de los eventos (n=36) se presentaron síntomas clínicos en la piel asociados a la administración del fármaco, 81.08% (n=30) los presentaron dentro de la primera hora posterior a la administración y 16.2% (n=6) entre la primera y la segunda hora tras el consumo. En cuanto a síntomas clínicos del sistema respiratorio superior, los presentaron 35.1 % (n=13) de los pacientes, todos ellos aparecieron dentro de la primera hora tras ingerir el medicamento sospechoso. En 24.32 % (n=9) se presentaron síntomas clínicos del sistema respiratorio inferior, también todos ellos dentro de la primera hora después de consumir el fármaco. Solo en 2.7% (n=1) se presentaron síntomas neurológicos, dentro de la primera hora. (Gráficas 5 y 6). En esta serie los pacientes no presentaron síntomas cardiovasculares ni gastrointestinales durante las reacciones de hipersensibilidad. El tratamiento que recibieron estos pacientes al presentar esta sintomatología fue con antihistamínicos como monoterapia, en 40.54% de los casos (n=18), 8.1% (n=3) antihistamínicos en conjunto con esteroides sistémicos, 10.81% (n=4) antihistamínicos más adrenalina intramuscular y en 2.7% (n=1), antihistamínicos, esteroide sistémicos y adrenalina. En 37.83% (n=14) desconocemos el tratamiento administrado. En ninguno de los casos que presentaron síntomas cutáneos se consideró valoración por el servicio de dermatología para abordaje de diagnósticos diferenciales. (Gráfica 7).



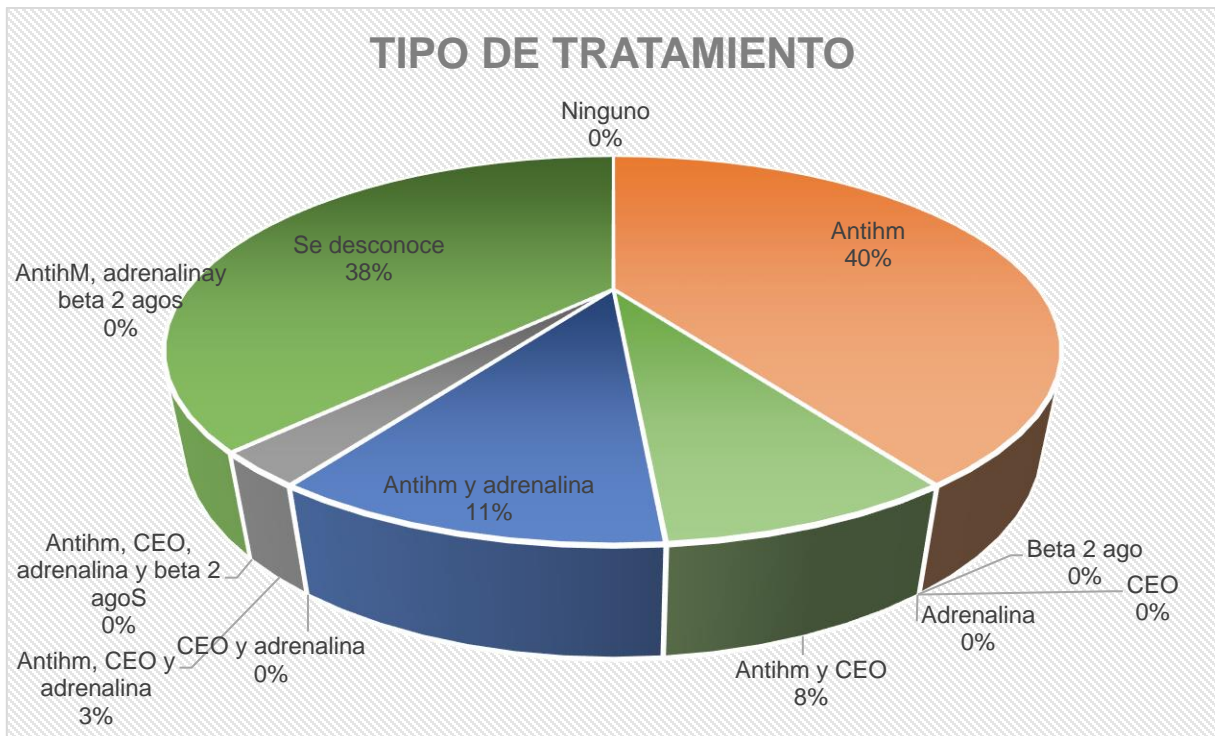
Gráfica 4.



Gráfica 5.

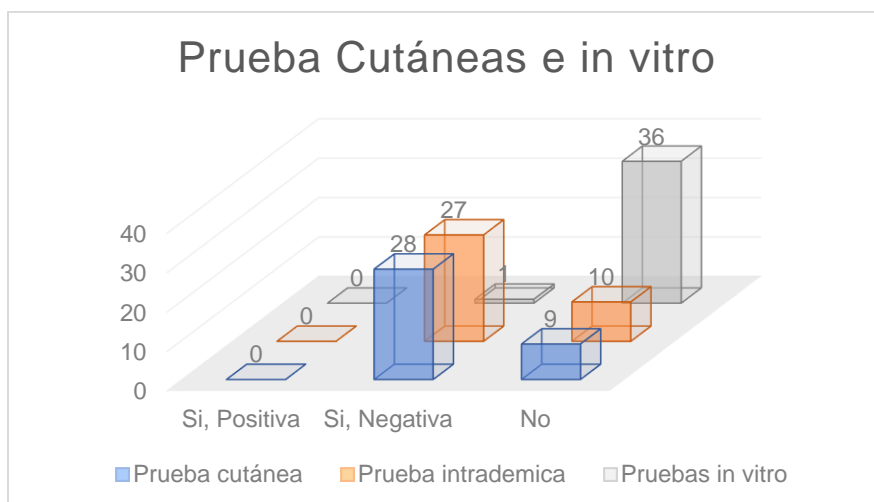


Gráfica 6.

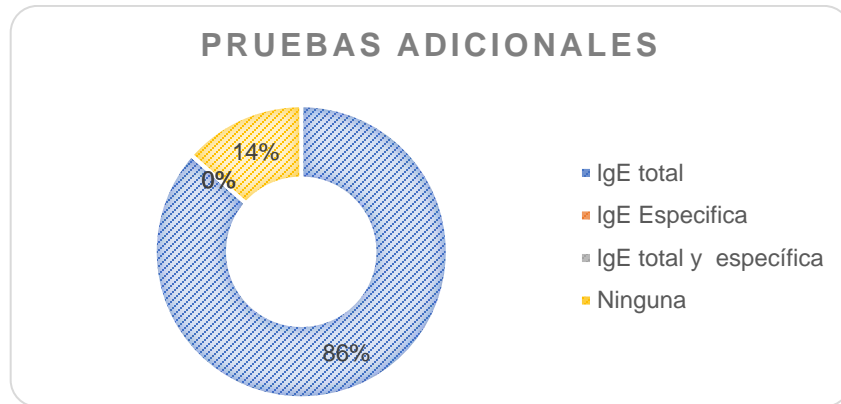


Gráfica 7

Dentro del abordaje diagnóstico 78.37% (n=29) de los fármacos sospechosos fueron testados a través de una prueba cutánea con resultado negativo, 21.62% (n=8) no se realizó una prueba cutánea. En lo que respecta a pruebas intradérmicas, 72.97% (n=27) de los medicamentos bajo escrutinio, fueron evaluados a través de este método con resultado negativo, en 27.02% (n=10) no se realizó una prueba intradérmica. (Gráfica 8) Solamente en 2.7% (n=1) de los medicamentos se solicitó una prueba in vitro, de activación de basófilos con resultados negativos. Dentro de los estudios de laboratorio solicitados, en 86.48% de los casos (n=32) se solicitó una determinación de IgE total, en ningún caso IgE específica al fármaco sospechoso. (Gráfica 9)

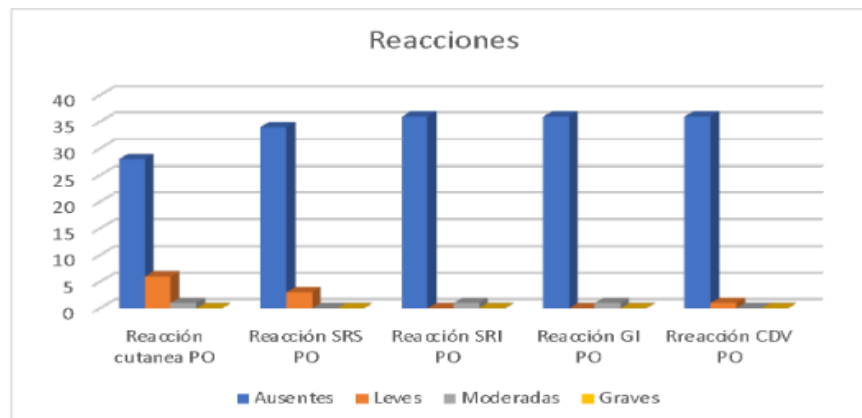


Gráfica 8



Gráfica 9

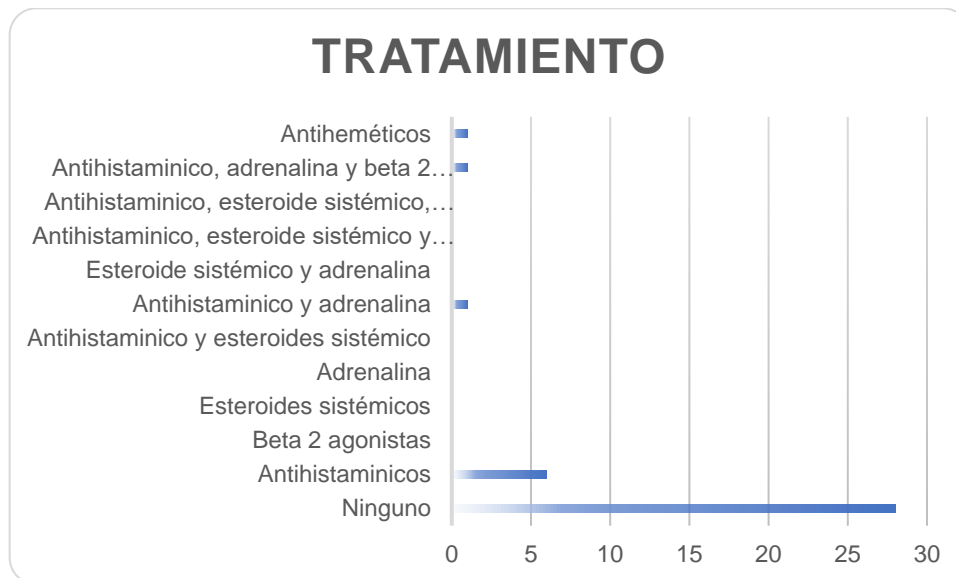
Todos los retos de provocación oral realizados en el período evaluado (n=37) fueron retos abiertos. De estos 78.37% (n=29) resultaron negativos, no presentando los pacientes síntomas ni inmediatos ni tardíos tras su administración, de estas pruebas negativas 48.27% (n=14) correspondieron a antibióticos y 44.82% (n=13) a AINES, 6.89% (n=2) fueron pruebas negativas a otros medicamentos (procinéticos y antihistamínico). En total 21.62% (n=8) de los retos de provocación oral fueron positivos, corroborando la alergia al fármaco evaluado. De estos 50% (n=4) eran antibióticos, 37.5% (n=3) AINES y 12.5% (n=1) un medicamento inmunosupresor. Durante las pruebas de provocación oral 24.32% (n=9) de los pacientes presentaron reacciones clínicas durante el procedimiento, en 8 pacientes estas reacciones determinaron que se consideraran las pruebas como positivas. En 1 ocasión la reacción no fue considerada como relevante para considerar la prueba positiva. De los pacientes que presentaron reacciones cutáneas durante la realización de la prueba de provocación oral 21.62% (n=8) tuvo síntomas cutáneos leves y solo 2.7% (n=1) síntomas cutáneos que fueron considerados como moderados, ninguno tuvo síntomas cutáneos graves. En cuanto a las reacciones del sistema respiratorio superior el 8.1% (n=3) presentó reacciones consideradas como leves, ninguno presentó reacciones moderada ni graves. De las reacciones presentadas del sistema respiratorio inferior el 2.7% (n=1) presentó reacción considerada como moderada, ninguno presentó reacciones leves ni graves. Mismo caso en cuanto a las reacciones del sistema gastrointestinal, solo el 2.7% (n=1) presentó una reacción moderada. Por lo que respecta a síntomas cardiovasculares el 2.7% (n=1) presentó una reacción leve, ninguno presentó reacciones moderadas ni graves. (Gráfica 10).



Gráfica 10

Para revertir o tratar las reacciones mencionadas anteriormente (n=9), el 66.6% (n=6) requirió administración de antihistaminico oral, el 11.1% (n=1) antiéméticos, el 11.1% (n=1) antihistaminico y adrenalina y el 11.1% antihistaminico, adrenalina y beta 2 agonista.

Considerando los resultados de las pruebas en el 78.37% (n=29) de los pacientes se descarto alergia al medicamento, no ameritando ninguna otra intervención diagnóstica o reapeútica. En el 21.62% restante (n=8) se corroboró alergia al fármaco sospechoso, indicandose la evitación del mismo. En ningún caso se indicó premedicación ni desensibilización para estos fármacos.



Gráfica 11

## 10. Discusión

Como se pudo ver de acuerdo a los resultados presentados, las reacciones adversas que se sospecha sean producto de la administración de un medicamento, es causa frecuente de interconsulta al servicio de Alergia, más de la mitad de las valoraciones solicitadas en el tiempo analizado, es por este motivo. Esto hablando de los pacientes que son atendidos en las diversas áreas de hospitalización, y áreas de críticas del Instituto Nacional de Pediatría. En cuanto a las consultas brindadas en el área de atención externa de Alergopediatría, la alergia respiratoria es por mucho la causa más frecuente de consulta, seguidos de los problemas dermatológicos como dermatitis atópica, urticaria y angioedema. Sin embargo las valoraciones y abordajes para descartar otro tipo de patologías alérgicas, como la alergia alimentaria y a fármacos, son cada vez realizadas de manera más común. Los procedimientos para confirmar una alergia a medicamentos o desetiquetar a un paciente considerado como alérgico, son realizados de manera más habitual, teniéndose abordajes más sistematizados, lo cual es respaldado por el hecho de que prácticamente todos los pacientes que estaban bajo investigación fueron programados para realizar una

prueba cutánea a la droga sospechosa. Hablando de estas pruebas llama la atención que solo en una ocasión de los cerca de 70 medicamentos evaluados, pudo ser confirmada la alergia a fármacos por este método, demostrando que aunque es la técnica diagnóstica preferida para aeroalergenos, la sensibilidad diagnóstica es baja para fármacos, probablemente debido a la falta de extractos estandarizados, para la mayoría de los medicamentos. Continuando con el abordaje de los pacientes evaluados, a una gran proporción de los pacientes con una prueba cutánea negativa, se les realizó una prueba intradérmica, a diferencia de la prueba cutánea por prick, con este método se logró confirmar la alergia a medicamentos en 28 pacientes, al menos para un fármaco, ya que varios de estos pacientes fueron testados para más de un medicamento. A los pacientes en los que no se pudo realizar un diagnóstico de alergia a través de pruebas cutáneas por prick o intradérmicas, se les programó un reto de provocación oral, logrando realizarse 37 retos en 25 pacientes diferentes, logrando comprobarse 8 alergias más a fármacos, y se pudo quitar la etiqueta de alergia a 29 medicamentos sospechosos más. Dentro de estos abordajes fueron utilizadas en muy pocas ocasiones otras alternativas de diagnósticos como las pruebas in vitro, muy probablemente debido a que no se realizan de forma habitual en nuestra institución, no se encuentran estandarizados para muchos de los fármacos evaluados y faltan más estudios prospectivos para determinar su sensibilidad. Como pruebas de laboratorio se documentó IgE total en la mayoría de los pacientes, sin embargo solo 16% (n=4) tenían un valor por arriba de 100 mg/dL y menor de 200 mg/dL, 4% (n=1) arriba de 200mg/dL y menor de 300mg/dL, 4% (n=1) arriba de 400mg/dL y menor de 500mg/dL y solo 4% (n=1) por arriba de 600mg/dL. Estos 2 últimos tuvieron un reto oral positivo. De los otros 6 retos positivos, solo 1 paciente tenía IgE total arriba de 100mg/dL, los otros 5 tenían niveles por debajo de este valor, incluso uno de ellos por debajo de 25mg/dL, con lo que podríamos decir que el valor de IgE total no necesariamente se correlaciona con el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad a fármacos, sin embargo para poder determinarlo se requieren estudios con una mayor población estudiada. Las IgE específicas a medicamentos no fueron prácticamente solicitadas. Sin embargo es casi seguro que en el futuro próximo serán cada vez más utilizadas, así como el resto de las pruebas in vitro, como herramienta diagnóstica.

En cuanto al sexo de los pacientes evaluados hay un predominio del sexo masculino, sin haber una diferencia notable en ese aspecto. El 52% de los pacientes testados se encontraba en el grupo de los 8 a los 11 años de edad, seguido de los pacientes entre los 2 y los 7 años, lo que corresponde con que son los grupos de edad con predominio de atención en nuestro servicio. En cuanto a los medicamentos evaluados las familias predominantes, casi en proporciones iguales fueron los antibióticos y los anti-inflamatorios no esteroideos, que concuerda con lo reportado en la literatura mundial, como los medicamentos más relacionados con alergia a fármacos, siendo medicamentos ampliamente utilizados en los pacientes pediátricos, por lo cual tampoco extraña que en 60% de los pacientes evaluados hayan estado cursando con un proceso infeccioso agudo al presentar la reacción a fármacos. Ya que los medicamentos más involucrados son aquellos utilizados durante estos cuadros infecciosos y también por que está demostrado que durante los cuadros de infección se disminuye el umbral en el que los pacientes pueden responder de forma adversa ante una sustancia a la que se está previamente sensibilizado.



Dentro de los antecedentes el 72% de los pacientes no tenían antecedentes familiares de atopia, lo que nos hace pensar que la predisposición genética probablemente no es tan importante en la alergia a fármacos, como puede ser para otros padecimientos alérgicos, sin embargo esto debe de comprobarse en estudios más amplios. Aunque aparentemente los antecedentes familiares no estuvieron presentes en la mayoría de los menores evaluados, el antecedente personal de enfermedad alérgica si estuvo frecuentemente asociado, principalmente rinitis alérgica, presente en 76% de los pacientes a los cuales se les realizo una prueba de provocación oral. Otros padecimientos regularmente asociados con atopia como asma y dermatitis atópica estuvieron menos presentes, asma en el el 36% y dermatitis atópica en el 24% de los casos respectivamente. Llama la atención que además de problemas atópicos asociados, poco más de la mitad de los pacientes evaluados tenía otra enfermedad concomitante, ya sea algún padecimiento oncológico, inmunológico, hematológico o infeccioso crónico, sin ningún predominio claro de alguno de ellos. Esto puede tener el sesgo de que al ser un centro de referencia nacional, la cantidad de pacientes con este tipo de padecimientos es mucho más grande que en otros centros en los cuales se atienden padecimientos alérgicos, y aunque se requirieron más estudios prospectivos para valorar el incremento en el riesgo que cada uno de estos padecimientos confiere para presentar alergia a medicamentos, es evidente que estos pacientes requieren con mayor frecuencia tratamientos antibióticos prologandos, analgésicos, quimioterapéuticos, etc, lo que provoca una mayor exposición y probabilidad de sensibilización.

De los síntomas clínicos mencionados por los pacientes, y por lo cual fueron etiquetados como alérgicos a fármacos, más del 80% de ellos, presentaron reacciones cutáneas tipo exantema, siendo por mucho el síntoma clínico más presentado, seguido de los síntomas del sistema respiratorio superior y posteriormente del inferior. Casi todos los síntomas fueron presentados dentro de la primera hora posterior al consumo del medicamento. La mayoría de las reacciones fueron leves, siendo tratadas solo con antihistaminico como monoterapia, sin embargo 5 de los pacientes requirieron adrenalina para su manejo, lo que traduce en que presentaron cuadros de anafilaxia con síntomas moderados y/o severos. Hay un sesgo importante para documentar el tratamiento requerido ya que muchos de estos eventos no fueron descritos en el expediente por ocurrir fuera del Instituto, desconociendo los familiares el tratamiento recibido.

Finalmente al evaluar la seguridad de los retos orales, de los 8 pacientes que presentaron síntomas, 6 de ellos fueron leves, limitados a piel, requiriendo antihistaminico oral para su manejo, 1 paciente amerito antihemético, y 2 pacientes adrenalina (5.7%) por reacciones catalogadas como moderadas. Todas las reacciones se resolvieron en el consultorio y ningun paciente ameritó traslado a urgencias ni hospitalización. En cuanto a la sensibilidad diagnóstica se cuenta con un alto valor predictivo positivo para los pacientes con síntomas durante el reto al reproducir los síntomas presentados, todos ellos dentro de la primera hora tras administrar el fármaco bajo estudio, pudiendose atribuir inequívocamente al medicamento consumido. En cuanto al valor predictivo negativo, también se considera alto, ya que los 29 pacientes con un reto considerado negativo fueron evaluados posteriormente, con la indicación de continuar consumiendo el medicamento sospechoso, sin haber presentado ninguno de ellos reacciones tempranas ni tardías. Con estos resultados se pudo quitar la etiqueta de alergia para estos fármacos.

## 11. Conclusiones

Con los datos obtenidos tras evaluar cada uno de los casos de los pacientes a los cuales se les realizó un reto de provocación oral, podemos concluir que este sigue siendo una herramienta útil para el diagnóstico de alergia a medicamentos, con una sensibilidad alta tanto para corroborar una alergia a algún medicamento sospechoso, así como para descartarla. Los riesgos para el paciente que se somete a un reto oral puede considerarse bajos, la mayoría con reacciones leves y muy pocas moderadas, que pueden resolverse dentro de un consultorio, considerándose una prueba segura, siempre y cuando esta se realice en un entorno médico bajo la supervisión de un especialista en alergia, con los medios necesarios para resolver las posibles reacciones adversas.

En casi la totalidad de los casos que fueron abordados en nuestro servicio se siguió con los protocolos diagnósticos, realizando una historia clínica adecuada, posteriormente a través de la realización de pruebas cutáneas e intradérmicas, con lo que se pudo hacer diagnóstico de una proporción importante de pacientes, que no requirieron someterse a un reto de provocación. La recomendación de realizar directamente pruebas intradérmicas debido a la baja sensibilidad de las pruebas cutáneas por prick debe ser evaluada en estudios prospectivos con una población más amplia, que podrían a futuro modificar los protocolos de diagnóstico actuales, en estos, es muy probable que se verán cada vez más incluidas las pruebas in vitro. De momento lo ideal es continuar realizando los abordajes diagnóstico de acuerdo con los protocolos vigentes.

De acuerdo a los reportes de este estudio los antecedentes de atopia y niveles de IgE total no necesariamente se encuentran como factor predisponente de presentar una reacción adversa a fármacos, sin embargo enfermedades alérgicas concomitantes, principalmente la rinitis alérgica se encontró presente de manera frecuente en los pacientes de nuestro grupo de estudio, para poder establecer este padecimiento como un factor de riesgo evidente para presentar reacciones a medicamentos, debe realizarse una línea de investigación a futuro, a este respecto. No se encontró alguna otra enfermedad no alérgica concomitante como factor claro de predisposición para presentar alergia a medicamentos.

La alergia a medicamentos es un campo muy amplio en el que cada vez se conoce nueva información al respecto, y esto ha ido cambiando la idea de solo retirar el medicamento sospechoso sin hacer ningún otro abordaje o investigación, ahora se busca generalmente corroborar la alergia a través de las pruebas mencionadas, y quitar etiquetas innecesarias, en futuro próximo y como siguiente paso, seguramente irá cobrando cada vez más relevancia la endotipificación genética de los pacientes para poder conocer la verdadera predisposición a presentar reacciones, y así relacionarse con la epigenética y los fenotipos clínicos presentados, lo cual seguramente modificara los métodos diagnósticos y de tratamiento, tal como actualmente los conocemos.

## 12. Anexos

Anexo 1. Evaluación del control de los síntomas de Asma. (Adaptado de 2019 GINA guidelines). (25)

Grado de control de los síntomas de asma					
En las últimas 4 semanas ¿Ha tenido el paciente:			Bien controlados	Parcialmente controlados	No controlados
síntomas diurnos más de dos veces/semana?	Sí		Ninguno de estos	1-2 de estos	3-4 de estos
	No				
algún despertar nocturno debido al asma?	Sí				
	No				
necesidad de utilizar medicación para el rescate más de dos veces/semana?	Sí				
	No				
alguna limitación en la actividad debida al asma?	Sí				
	No				

Anexo 2. Clasificación del control y severidad de la rinitis alérgica. (Adaptado de 2008 ARIA guidelines). (26)

Clasificación de la rinitis alérgica.
<p>1. <b>Intermitente</b> significa que los síntomas están presentes &lt;4 días a la semana o durante &lt;4 semanas consecutivas</p> <p>2. <b>Persistente</b> significa que los síntomas están presentes Más de 4 días a la semana y durante más de 4 semanas consecutivas</p> <p>3. <b>Leve</b> significa que ninguno de los siguientes síntomas está presente: Alteración del sueño, deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deporte, o deterioro del rendimiento escolar o laboral. Síntomas presentes pero no molestos.</p> <p>4. <b>Moderado/grave</b> significa que uno o más de los siguientes síntomas están presentes: Alteración del sueño, deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deporte, o deterioro del rendimiento escolar o laboral. Síntomas presentes y molestos.</p>

Anexo 3. Clasificación de control y severidad de dermatitis atópica. (Adaptado de Escarrer Jaume M, et. al 2019). (27)

En el SCORAD se valoran tres parámetros:
A: La extensión del área de dermatitis, que se expresa como porcentaje de superficie corporal afectada por la inflamación. Se emplea la regla de los 9 como instrumento de medida (la sequedad sin otra lesión no contabiliza).
B: La intensidad de las diversas lesiones. Se valoran seis tipos: eritema, edema/pápula, exudado/costra, excoriación, liquenificación y sequedad, puntuándose cada una de 0 a 3.
C: Los síntomas subjetivos en los tres últimos días: prurito y pérdida de sueño, dando a cada uno entre 0 y 10 puntos mediante una escala analógica virtual.
Se obtiene el índice Scorad con la siguiente fórmula: $A / 5 + 7 \times B / 2 + C$ .
Con el resultado se establecen tres grados: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve: puntuación de 0 a 25.</li> <li>• Moderado: puntuación de 25 a 50.</li> <li>• Grave: puntuación mayor de 50.</li> </ul>

### 13. Referencias

1. Hastings KL. Immunotoxicology: A Brief History. DeWitt JC, Rockwell CE, Bowman CC, editores. Immunotoxicity Testing. Springer New York; 2018.
2. Alergia. Enfermedad multisistémica. Historia de la alergia. Mendez J, Huerta JG. 2008. Editorial Panamericana.
3. Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. Med Clin North Am. enero de 2020; pg. 109–28.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. abril de 2014; pg. 420–37.
5. Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. J Allergy Clin Immunol Pract. octubre de 2020; pg.16–116.
6. Román CM, Indurain BV. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. Protoc diagn ter pediatr. 2019; pg. 297-314
7. Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. 2011.
8. Briceño VA, Navarrete EM, Sierra JJ. Frecuencia de alergia a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil Federico Gómez de diciembre 2018 a diciembre 2019 Espinosa. Trabajo de Tesis. Febrero 2021.
9. Ruvalcaba S, Del Río BE, Reyes N. Frecuencia de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos autoreportada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Trabajo de tesis. Febrero 2023.
10. Alergia, asma e inmunología pediátricas. Alergia a medicamentos. Huerta JG, González E, Vol. 14 Núm. 3 pp 81-84. 2005
11. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. Allergy. el 29 de abril de 2019.
12. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. The Lancet. enero de 2019; pg.183–98.
13. Cardones AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. Clin Dermatol. noviembre de 2020; pg. 702–11.
14. Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in  $\beta$ -Lactam Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. enero de 2018; pg. 72-81.
15. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. JAMA. el 15 de enero de 2019.
16. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. marzo de 2020; pg. 561–75.
17. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy. octubre de 2013; pg. 1219–32.
18. Patel G, Saltoun C. Skin testing in allergy. Allergy Asthma Proc. el 1 de noviembre de 2019; pg. 366–8.
19. 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-lactam allergy. Enero de 2007; pag 47–52.

20. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J.* octubre de 2020.
21. Sabogal-Cuadro P, Zakzuk J. Prueba de activación de basófilos: aspectos técnicos, metodológicos y su utilidad clínica. *Rev Fac Med.* 1 de julio de 2018; pg. 447–57.
22. Blumenthal KG, Saff RR, Banerji A. Evaluation and management of a patient with multiple drug allergies. *Allergy Asthma Proc.* el 1 de mayo de 2014; pg. 197–203.
23. Muñoz MTG. Pruebas de provocación bronquial con alergen. Sección de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital San Juan de Dios, Barcelona, España. *Allergo et Immunopathol.* 2009;37(Espec Cong):21-8
24. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology–European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* diciembre de 2012; pg. 1260–74.
25. Mauer Y, Taliercio RM. Managing adult asthma: The 2019 GINA guidelines. *Cleve Clin J Med.* septiembre de 2020; pg. 569–75.
26. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008\*: ARIA: 2008 Update. *Allergy.* abril de 2008; 63:8–160.
27. Escarrer Jaume M, Guerra Pérez MT. Dermatitis atópica. *Protoc diagn ter pediater.* 2019; pg. 161-75.

