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

Frecuencia de alergia a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de diciembre de 2018 a diciembre de 2019.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Adriana Virginia Brio[illegible] Gamboa

TUTORES:

Dra. Elsy Maureen Navarrete Rodríguez
Dr. Juan José Luis Sienra Monge

CIUDAD DE MÉXICO **FEBRERO 2021**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

TUTORES DE TESIS:

DRA. ELSY MAUREEN NAVARRETE RODRÍGUEZ
ADSCRITA DEL DEPARTAMENTO DE ALÉRGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE
SUBDIRECTOR DE PEDIATRÍA AMBULATORIA

DEDICATORIAS:

A Dios, por permitirme tener vida y salud para poder realizar uno de mis propósitos que es ser médico pediatra.

A mis padres, por su amor, dedicación y por que a través de su esfuerzo me han permitido alcanzar esta meta. Gracias por mostrarme el camino hacia la superación.

A mi hermana, gracias por siempre estar ahí y motivarme para seguir adelante.

A mis asesores, por su compromiso y apoyo en la realización de este proyecto.

A mis amigos, a quienes puedo decir que se volvieron parte de mi familia, gracias por siempre apoyarme.

Al HIMFG y a mis maestros por aportarme tantas enseñanzas, por permitirme desarrollarme profesionalmente.

A mis pacientitos, ustedes son la razón de mi esfuerzo diario.

Esto es posible gracias a ustedes.

ÍNDICE

Resumen ……...4
Antecedentes……5
Marco teórico……5
Planteamiento del problema……..……...13
Pregunta de investigación……..……...14
Justificación…….……...14
Hipótesis……..15
Objetivos
- Objetivo general…….....……...15
- Objetivo específico…….……...15

Metodología…….……...15
Plan de análisis estadístico……...……...16
Descripción de variables……...16
Resultados de estudio…….……...……...20
Discusión……21
Conclusión……...23
Cronograma actividades…….……..24
Referencias bibliográficas……..……...24
Limitación del estudio…….……...26
Anexos……..……...27

RESUMEN

Introducción: Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son muy importantes en la práctica médica diaria y pueden contribuir a la morbimortalidad de los pacientes.
Objetivos: Identificar la frecuencia de alergia a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de diciembre de 2018 a diciembre de 2019.
Tipo de estudio: Observacional descriptivo transversal prolectivo.
Metodología: Se realizó el estudio en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de diciembre 2018 a diciembre 2019. Se les aplicó una historia clínica exhaustiva para detectar los signos y sintomas asociados a la administración de un fármaco, una vez presentada una manifestación cutánea. Se aplicó así mismo, el Algoritmo de Naranjo para determinar de forma aproximada el agente causal de dicha reacción.
Resultados: Se hospitalizaron 7920 niños durante este año de los cuales, 49 pacientes presentaron alguna manifestación cutánea secundaria a la administración de un fármaco, y de estos, 46 cumplieron con los criterios de inclusión. La frecuencia de las RAM con manifestaciones cutáneas en nuestra población de estudio fue del 0.58%. Los fármacos más frecuentemente implicados, fueron los antibióticos en 45.65%
Conclusión: Las reacciones adversas en población pediátrica continuan siendo un campo de investigación poco explorado. Se debe trabajar en la cultura de reporte de estas reacciones en el departamento de Farmacovigilancia.

ANTECEDENTES

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son muy importantes en la práctica médica diaria y pueden contribuir a la morbimortalidad de los pacientes. Es una de las principales razones de interconsulta al servicio de Alergología e Inmunología Clínica; sin embargo, se conoce poco sobre el tema y se desconoce en población pediátrica.

La falta de datos clínicos completos y confiables sobre la forma en que los medicamentos influyen en los niños, particularmente en los efectos secundarios, que requiere un monitoreo reforzado y vigilancia de estos mismos.

Los niños son más vulnerables a desarrollar reacciones adversas debido a la falta de dosificaciones pediátricas, exposición de medicamentos por vía prenatal, leche materna, diferencias en la farmacocinética y la farmacodinamia pediatría, polifarmacia, antecedente de prematurez, estancia hospitalaria prolongada y enfermedad crítica. En los niños se reconoce que la hospitalización es un factor de riesgo importante para presentar una reacción adversa, por todo lo que conlleva.

En el año 1998, Lazarou y colaboradores realizaron un estudio para valorar la incidencia de reacciones adversas a los medicamentos, encontrando que aproximadamente se presentan en el 2% de los pacientes hospitalizados y de estos, el 0.19% ponían en riesgo la vida de los pacientes [(1)]. Sin embargo, este estudio se realizó en población adulta y hay pocos datos en población pediátrica.

Varios estudios publicados en adultos reportan hasta 10% de incidencia de reacciones adversas en pacientes hospitalizados y de estos hasta un tercio son probablemente por reacciones de hipersensibilidad[(2)].

MARCO TEÓRICO

Las RAM se definen, según la OMS, como un efecto "nocivo e involuntario, y que ocurre a dosis utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o en la terapia de la enfermedad[(2)].

Estas pueden ser reacciones mediadas inmunológicamente, que a menudo se denominan "alergia a medicamentos" y que involucran a IgE o células T. Por el contrario, las reacciones no mediadas inmunológicamente también se denominan "idiosincráticas" [(3)]. Estas reacciones pueden variar desde leves hasta las que amenazan la vida, lo que resulta en inconvenientes o una gran morbilidad y mortalidad, además de ser una carga económica para la sociedad. Son responsables del 5-7% de los ingresos hospitalarios; ocurren en 10-20% de pacientes hospitalizados, causando la muerte en 0.1% de ellos[(2)].

Un metanálisis de 39 estudios prospectivos realizado por Lazarou et al. (1998) encontraron que las reacciones adversas que resultan durante la atención médica fueron de la cuarta a la sexta causa de muerte en los servicios de emergencia en los Estados Unidos, después de cardiopatía isquémica, cáncer y accidente cerebrovascular [4].

Una revisión de estudios epidemiológicos que cuantifican las RAM en Europa mostró que el porcentaje medio de ingresos hospitalarios por RAM fue del 3,5%, mientras que el porcentaje medio de pacientes que experimentaron RAM mientras estaban hospitalizados fue del 10,1% [5].

La incidencia en México es desconocida. El 5% de adultos pueden ser alérgicos a uno o más fármacos; aunque un 15% de la población general se dice alérgico, e identifica antibióticos y analgésicos como principales responsables[6]. En edad pediátrica, este tema no ha sido muy estudiado.

Se han hecho muy pocos estudios en población pediátrica, existen mediciones establecidas para establecer causalidad como el Algoritmo de Naranjo, la escala de probabilidad de la OMS; la de prevención usando la escala modificada de Shumock y Thornton, y la de gravedad usando la escala modificada de Hatwg y Siegel[7] .

Según un estudio realizado en la India en un hospital de tercer nivel, los medicamentos más frecuentemente relacionados con reacciones adversas fueron los antibióticos, seguidos de los fármacos antiepilépticos. Entre los antibióticos, los más frecuentes fueron amoxicilina + clavulanato (21.87 %), ceftriaxona (13 %), azitromicina(3 %), ciprofloxacina (3.12 %), meropenem (3.12 %) and cefpodoxima (3.12 %) [15]. Entre los anticonvulsivantes, en primer lugar, esta clobazam (7.81 %), valproato de sodio (3.12 %) y carbamazepina (3.12 %) [7] .

Factores de riesgo

Se han reconocido como factores de riesgo, el sexo femenino, historia de reacciones adversas a fármacos, exposición recurrente a fármacos, antecedente de atopia, prematurez, administración de múltiples fármacos [8].

Fisiopatología

Al menos existen 3 teorías de como se produce una reacción a un medicamento.

1. La estimulación alérgica (Concepto de Hapteno y Prohapteno): Las moléculas pequeñas de los fármacos o sus metabolitos son demasiado pequeñas para provocar una respuesta inmune específica por sí mismas. Solo si se unen covalentemente a las proteínas, se genera un nuevo

antígeno (complejo Hapteno-portador). Estos son capaces de estimular los linfocitos T y/o respuestas de anticuerpos [9].

2. Estimulación farmacológica de los receptores inmunitarios (Concepto p-i): algunos fármacos que, en su estado original y sin procesos metabólicos, pueden estimular a las células T, incluso sin ser capaces de unirse covalentemente a macromoléculas. Algunos ejemplos de esta capacidad de interacción son el sulfametoxazol, la lamotrigina, la carbamazepina, el alopurinol, el abacavir, la lidocaína y la mepivacaína. Se divide en p-iHLA (un fármaco se une preferentemente a una molécula de HLA-determinado), y p-i TCR (medicamento interacciona con algunos receptores de células T) [7].

3. Pseudoalergia: ya que enfatiza la relación estrecha y la similitud con los síntomas alérgicos sin una sensibilización específica a los medicamentos subyacentes. El mecanismo patogénico de las reacciones pseudoalérgicas no está completamente aclarado y es muy probable que sea heterogéneo[7].

Clasificación

Tipo A: Representan el 85 a 90 por ciento de todas las reacciones adversas [6]. Estos pueden afectar a cualquier individuo, con dosis y exposición suficientes, y son predecibles a partir de las propiedades farmacológicas conocidas de un medicamento. Se incluyen diarrea en respuesta a antibióticos, gastritis asociada con el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideo (AINE) o nefrotoxicidad por aminoglucósidos, etc.

Tipo B: Representan reacciones de hipersensibilidad. Constituyen del 10 al 15 por ciento de las reacciones adversas, ocurren en un subgrupo de pacientes susceptibles y tienen signos y síntomas que son diferentes de las acciones farmacológicas del medicamento[6]. Son no previsibles, debido a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad; a estas últimas pertenecen las reacciones alérgicas a medicamentos.

Reacciones farmacológicas idiosincrásicas o por intolerancia son las reacciones cualitativamente distintas de la toxicidad conocidas del fármaco. Estas reacciones pueden surgir de diferencias genéticas en el paciente, patología de base o alteraciones metabólicas.[10]

Las reacciones de hipersensibilidad son mediadas por estimulación del sistema inmune por parte de un medicamento. Representan entre el 6-10% de todas las reacciones adversas. Se subclasifican en 4 tipos[7]:

- Tipo I: de inicio inmediato y mediada por IgE y mastocitos y / o basófilos.

- Tipo II: inicio tardío y causado por la destrucción de células mediada por anticuerpos (generalmente IgG).
- Tipo III: inicio tardío y causado por la IgG: deposición de complejos inmunes al fármaco y activación del complemento.
- Tipo IV: retraso en el inicio y mediación de células T.

Tabla 1.

Tipo	Descripción	Mecanismo	Clínica
I	Hipersensibilidad de tipo inmediato mediada por IgE	La exposición al antígeno causa la activación mediada por IgE de mastocitos y basófilos, con liberación de sustancias vasoactivas, como histamina, prostaglandinas y leucotrienos.	Anafilaxia Angioedema Broncoespasmo Urticaria Hipotension
II	Citotoxicidad dependiente de anticuerpos	Un antígeno o hapteno que está íntimamente asociado con una célula se une al anticuerpo, lo que lleva a una lesión celular o tisular.	Anemia hemolítica Trombocitopenia Neutropenia
III	Enfermedad del complejo inmune El daño es causado por la formación o deposición de complejos antígeno-anticuerpo en vasos o tejido.	La deposición de complejos inmunitarios provoca la activación del complemento y / o el reclutamiento de neutrófilos mediante la interacción de complejos inmunitarios con	Enfermedad del suero Reacción de Arthus

		receptores de IgG de Fc.	
IV	Hipersensibilidad mediada por células o retrasada La exposición al antígeno activa las células T, que luego median la lesión tisular.	Dependiendo del tipo de activación de las células T y de las otras células efectoras reclutadas, se pueden diferenciar diferentes subtipos (es decir, los tipos IVa a IVd).	Dermatitis de contacto Algunas reacciones morbiliformes. Dermatosis exfoliativas graves (p. Ej., SJS / NET) DRESS Nefritis intersticial Hepatitis inducida por drogas

Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. Clin Allergy 1988; 18:515

La piel es, con mucho, el órgano involucrado con mayor frecuencia en las reacciones de hipersensibilidad con un amplio espectro de tipos de respuestas con morfología, cronología y mecanismos diferentes. Por ejemplo, el exantema fijo medicamentoso (EFM), reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ,síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/ NET) y anafilaxia.

Se usa el término hipersensibilidad para los síntomas o signos reproducibles objetivamente que se inician con la exposición a un medicamento a una dosis tolerada por una persona normal y que se parece clínicamente a una alergia.[11]

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos también se han clasificado de acuerdo con la cronología en inmediatas y tardías:

- Inmediatas: Se desarrollan como resultado de la producción de IgE por linfocitos B específicos de antígeno después de la sensibilización.[12]

Generalmente ocurren durante la primera hora de administración del fármaco. Los anticuerpos IgE se unen a los receptores Fc RI de alta afinidad en la superficie de los mastocitos y basófilos, creando un sitio de unión multivalente para el antígeno farmacológico. Tras la exposición el antígeno, se estimula la liberación de mediadores preformados como Histamina, FNT alfa, etc. y la producción de nuevos mediadores como citoquinas, prostaglandinas, etc. Los mediadores preformados estimulan una respuesta en minutos.

- Tardías: Están mediadas por las acciones de los linfocitos T. se relacionan con distintas presentaciones clínicas, y el mecanismo preciso para cada manifestación no está completamente demostrado.

La extensión de la enfermedad se puede describir como generalizada cuando no hay regiones importantes de la piel exenta de las lesiones, diseminada cuando están involucradas varias regiones de la piel y localizada cuando está limitada a una cierta área del cuerpo.

A continuación, se definirán las diferentes reacciones cutáneas:

- Urticaria: se caracteriza por la aparición repentina de ronchas (áreas circunscritas eritematosas elevadas y edema de la dermis superficial) en número y tamaño variables acompañados o no de angioedema (1%). Es la segunda forma más frecuente de presentación de las reacciones adversas despues del exantema maculopapular. Tiene un aparición fugaz, ya que la piel vuelve a su apariencia normal generalmente en 24 horas, pero la aparición y desaparición de nuevas lesiones es característica [13].
- Angioedema: Es el edema circunscrito de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo; frecuentemente afecta la cara (mejillas, párpados, labios u orejas) y los genitales, pero también la mucosa bucal, la lengua, la laringe y la faringe. A menudo se acompaña de dolor y calor y a diferencia de la urticaria, no produce prurito. Puede durar 1 a 2 horas o persistir 2 a 5 días [12].
- Anafilaxia: La urticaria y el angioedema pueden acompañarse de afectación sistémica que se ha definido como anafilaxia. Resulta de la liberación de mediadores de los mastocitos y los basófilos, mediada o no por IgE. Es una reacción de hipersensibilidad sistémica grave, de inicio brusco y potencialmente mortal. Cualquier sustancia es capaz de causar anafilaxia; sin embargo, la mayoría de los casos de anafilaxia son causados por fármacos, alimentos y picaduras de himenópteros. Otros agentes etiológicos incluyen el látex, el ejercicio físico y el frío.[12]

- Exantema: Es una erupción aguda, de distribución generalizada conformada por múltiples máculas eritematosas pequeñas, redondas u ovales y / o pápulas con diferentes grados de confluencia. Las lesiones individuales persisten durante varios días a diferencia de la urticaria que desaparecen más rápido. [13]
- Exantema bulloso: Las entidades más graves son el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Comienza con pequeñas ampollas que surgen en máculas de color púrpura y lesiones atípicas planas, generalizadas principalmente en el tronco. Las lesiones bulosas se desarrollan rápidamente, a menudo en 12 horas, con afección a mucosas (oral, nasal, conjuntival, genital, anal). El desprendimiento de piel en SSJ es de menos del 10% de la superficie corporal; Del 10 al 30% se trata de superposición de SSJ y NET. Mayor del 30% se trata de Necrólisis epidérmica tóxica. [12]
- Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP): Pequeñas pústulas estériles no foliculares diseminadas en un exantema confluente generalizado. A menudo en áreas intertriginosas y el tronco. [14]
- Vasculitis: se presenta con púrpura palpable, petequias, ampollas que pueden conducir a necrosis y es indistinguible de la vasculitis de otra etiología.
- Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos: es una afección grave que a menudo comienza con un exantema maculopapular e involucra órganos internos. El edema facial eritematoso es típico. La fiebre, el malestar y la linfadenopatía están presentes en su mayoría. En la sangre periférica, se encuentran a menudo eosinofilia, leucocitosis y linfocitos atípicos. [14]
- Exantema maculopapular: Es la reacción más frecuente. Suelen aparecer entre cuatro y 14 días después de que se haya iniciado un nuevo medicamento. Sin embargo, en un individuo sensibilizado, los síntomas iniciales pueden aparecer en pocas horas y convertirse en un exantema típico después de 1 o 2 días. [13]
- Exantema fijo medicamentoso: placa eritematosa o violácea característica, a veces edematosa. Esta lesión siempre surge en el mismo sitio, menos de 48 horas después de la reexposición al medicamento responsable. La lesión se resuelve característicamente con hiperpigmentación residual. [14]

Estas reacciones son típicamente impredecibles. Pueden ser potencialmente mortales, prolongan la hospitalización y requerieren cambios en la terapia.

Diagnóstico

El principal diagnóstico diferencial en una reacción de hipersensibilidad sobretodo en población pediátrica, son las infecciones virales. Se basa en una historia clínica completa, pruebas cutáneas, laboratorios, y pruebas de exposición controlada.

- La historia clínica debe ser lo suficientemente completa para sospechar una reacción alérgica, descartar otras causas, orientar hacia qué tipo de reacción de hipersensibilidad corresponde. Es importante obtener información sobre el medicamento administrado, marca, vía de administración, cuándo fue la reacción, cuadro clínico, intervalo de tiempo desde inicio de tratamiento al inicio de los síntomas, historia de alergia a medicamentos.
- Pruebas cutáneas: incluyen el Test de Prick, prueba intradérmica, parches. Son considerados relativamente seguros en niños. Sin embargo, sobretodo la prueba intradérmica tiende a ser dolorosa por lo tanto poco tolerada por los niños.
  Informes recientes mostraron que la evidencia hasta la fecha no se inclina claramente a favor o en contra de las pruebas cutáneas en niños. [15] Estas pruebas son más sensibles para diagnosticar reacciones de hipersensibilidad inmediatas, tienen una baja sensibilidad para reacciones tardías.
  Detectan la IgE unida a mastocitos cutáneos, se considera positiva cuando aparece un habón con eritema entre 15 y 20 minutos tras la prueba.
  Los parches son especialmente útiles para detectar reacciones de hipersensibilidad tardías; sobre todo por AINES.
- Las pruebas de exposición controlada se usan cuando el medicamento al cual se produjo la reacción será necesario para futuros tratamientos del paciente. Como regla general, se recomienda comenzar con aproximadamente 1/10 de una dosis única y proceder a la mitad y luego una dosis completa. Un intervalo de 30 minutos a 2 horas es generalmente apropiado para reacciones inmediatas, mientras que, para exantemas no inmediatos, se pueden considerar intervalos más largos.

Tratamiento

Ante la sospecha de una reacción de hipersensibilidad a un medicamento, la primera actitud a tomar es suspender el fármaco sospechoso. El tratamiento específico depende del tipo de reacción de hipersensibilidad que estamos enfrentando. [16]

En reacciones de tipo I como urticaria, angioedema sin compromiso de otros sistemas puede ser suficiente el tratamiento con antihistamínicos de primera o segunda generación.

En caso de estar frente a una reacción anafiláctica se recomienda el uso temprano de Adrenalina. Si la sintomatología sugiere una reacción grave por hipersensibilidad, un tratamiento corto con corticoides puede ser de utilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad graves, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica requieren un tratamiento multidisciplinario, e ingreso en unidades especializadas de cuidados intensivos.

Otras opciones incluyen la desensibilización del fármaco que consiste en la administración gradual del fármaco y se han utilizado otras reacciones a medicamentos tanto inmunológicas como no inmunológicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han hecho varios estudios sobre la frecuencia de reacciones alérgicas en pacientes hospitalizados sin embargo casi todos son en población adulta. Se estima que entre el 10-15% de los pacientes hospitalizados presentarán una reacción adversa al medicamento y de estos, sólo un tercio presentarán una reacción alérgica al medicamento. [17]

En cuanto a la mortalidad, en un metanálisis de 39 estudios prospectivos realizado por Geer, (2016) se encontró que las reacciones adversas que resultan durante la atención médica fueron de la cuarta a la sexta causa de muerte en los servicios de emergencia en los Estados Unidos, después de cardiopatía isquémica, cáncer y accidente cerebrovascular [4].

Se han documentado factores predisponentes a presentar una reacción adversa como, por ejemplo: sexo femenino, exposición recurrente a fármacos, administración múltiple de medicamentos y antecedente de atopia [12].

Las principales manifestaciones de la alergia a medicamentos son las dermatológicas como las erupciones exantemáticas, urticaria, angioedema, eritema multiforme y de forma más rara, síndrome de Stevens Jhonson.

México cuenta con limitados estudios sobre la prevalencia de alergia a medicamentos en general y hablando de población pediátrica, la información con la que se cuenta en la literatura es escasa. En los limitados estudios realizados en

México, se identificó a los antibióticos y entre ellos a la penicilina como el principal fármaco causante de reacciones alérgicas en pacientes hospitalizados sin embargo este dato depende del contexto en que es llevado el estudio. Así mismo, se ha documentado que la principal vía de administración es la oral y luego la intramuscular. Por lo cual no se conoce la prevalencia real, se infiere en que es menor a la de la población adulta sin embargo no hay estudios al respecto.

Los resultados de las reacciones alérgicas en adultos no se deberían extrapolar a las de los niños por las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas relacionadas con la edad.
La falta de datos clínicos completos y confiables requiere un control de seguridad reforzado y una mayor vigilancia de los medicamentos.

A excepción de la anafilaxia de diferentes etiologías, los estudios epidemiológicos sistemáticos a gran escala solo se han realizado para reacciones adversas cutáneas graves como el síndrome de Steven Johnson o NET que permiten obtener datos confiables sobre incidencia y demografía. Por el contrario, se han realizado y publicado pocos estudios sobre la epidemiología de la RAM cutánea leve sobretodo en población pediátrica. Es por esto que tanto los especialistas en alergología y sobretodo los médicos pediatras deberían conocer los fármacos más frecuentemente implicados en estas reacción.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la frecuencia de alergia a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de diciembre de 2018 a diciembre de 2019?

JUSTIFICACIÓN

La razón de este estudio es para demostrar si las reacciones adversas se presentan con la misma frecuencia en pacientes adultos y pediátricos. Si ciertas características ya detectadas en adultos como factores de riesgo para presentar una RAM también aplican en población pediátrica. Es importante conocer si los fármacos mas frecuentemente asociados a reacciones adversas en adultos, son los mismos en niños. Esto con el fin de tener mejor sospecha clínica y realizar diagnósticos oportunos para reducir la morbi-mortalidad que conllevan estas reacciones. Las reacciones adversas con manifestaciones cutáneas son las más evidentes, es por esto que en este estudio, incluimos únicamente pacientes con reacciones cutáneas sospechosas de reacción a medicamento.

HIPÓTESIS

La frecuencia de alergia a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de diciembre de 2018 a diciembre de 2019 sera de 5% de la población pediátrica.

La hipótesis se realizó con base en el estudio de Kurian (2016) donde la incidencia de reacciones adversas en un hospital pediátrico de la India fue del 5%.

OBJETIVOS:

- Objetivo general:

Identificar la frecuencia de alergia a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de diciembre de 2018 a diciembre de 2019.

- Objetivos secundarios

1. Conocer el tipo de reacción más frecuente implicada en la alergia a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de diciembre de 2018 a diciembre de 2019.
2. Identificar los fármacos más frecuentemente implicados en la alergia a medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de diciembre de 2018 a diciembre de 2019.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Observacional Descriptivo Transversal Prolectivo.

Pacientes y Métodos

Se realizó el estudio en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de diciembre 2018 a diciembre 2019. Se hospitalizaron 7920 niños durante este año de los cuales, 49 pacientes presentaron alguna manifestación cutánea secundaria a la administración de un fármaco, y de estos, 46 cumplieron con los criterios de inclusión. A estos pacientes se les realizó una historia clínica exhaustiva con el fin de detectar la principal vía de administración y principales fármacos implicados. El estudio se diseñó como observacional, descriptivo, transversal y prolectivo. La recolección de datos se realizó con cuestionario (Anexo 1) modificado del Protocolo de datos en casos de sospecha de alergia a fármacos de la European Network on Drug Allergy (ENDA)[10], se modificó debido a que en este estudio, únicamente nos basamos en reacciones adversas con manifestaciones cutáneas; ya que éstas son por mucho las mas evidentes. A cada paciente se le valoró mediante el Algoritmo de Naranjo[18] para evaluar la causalidad de una reacción medicamentosa. El cual consta de un cuestionario (Anexo 2) de 10 preguntas que pueden responderse con

“Si”, “No”, o “No aplica”. Obteniendo un puntaje de 0= Dudosa, 1-4 = Posible, 5-8 = Probable, >9 = Definida. Esta prueba fue desarrollada por Naranjo et al.[18] en 1981, está validada y es una de las herramientas más utilizadas para realizar una evaluación de causalidad. Tiene una alta precisión predictiva para determinar RAM verdaderas entre las RAM sospechosas, que podrían contribuir a las actividades de monitoreo de seguridad por parte de profesionales de la salud o fabricantes farmacéuticos. Cuenta con una especificidad de 94% y sensibilidad de 40%. Se ha usado principalmente en estudios con población adulta, siendo su uso en niños, limitado.

Universo de trabajo

Pacientes hospitalizados durante diciembre 2018 a diciembre 2019 que presenten una reacción adversa de tipo cutánea a medicamentos.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes hospitalizados durante diciembre 2018 a diciembre 2019.
2. Pacientes que presenten una manifestación cutánea secundaria a la administración de un medicamento durante su estancia hospitalaria.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes cuyo motivo de hospitalización sea una reacción a medicamentos.
2. Pacientes cuya patología de base tenga manifestación cutánea.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis univariado con estadística descriptiva, obteniéndose porcentaje, media, mediana, desviación estándar, e intervalo de confianza de 95% de acuerdo al tipo de variable estudiada.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- Edad.
- Sexo.
- Manifestación cutánea sospechosa de alergia a medicamento
    - Exantema maculopapular.
    - Exantema bulloso.
    - Exantema eccematoso.
    - Síndrome de Stevens-Johnson.
    - Vasculitis.

    - Dermatitis de contacto.
    - Urticaria.
    - Angioedema.
- Días de hospitalización.
- Dosis.
- Manifestaciones respiratorias asociadas a reacción cutánea.
- Manifestaciones cardiovasculares asociadas a reacción cutánea.

- Manifestaciones gastrointestinales asociadas a reacción cutánea

A continuación, se definirán cada una de las variables:

Edad:
Definición conceptual y operacional: Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento
Tipo de variable: Cuantitativa continua
Escala de medición: Años.

Sexo:
Definición conceptual y operacional:
Condición orgánica, masculina o femenina, de los seres vivos.
Tipo de variable: Cualitativa nominal.
Escala de medición: Masculino, Femenino.

Manifestación cutánea sospechosa de alergia a medicamento
Definición conceptual: Se refieren a cualquier evento adverso a nivel dérmico no intencionado, que ocurra secundario a la administración de cualquier tipo de fármaco o sustancia química.
Definición operacional: Esta variable esta definida por otras subvariables las cuales se presentan mas adelante. La mediremos con base en si se presenta o no, posterior a la administración de un medicamento ya sea se presente de forma inmediata o tardía.
Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
Escala de medición: Si, no.
Subvariables:
    - Exantema maculopapular: Definición conceptual y operacional: Son erupciones cutáneas de diferente intensidad cromática, que pueden confluir entre sí, puede ser pruriginoso. Las lesiones son simétricas

y consisten en máculas y pápulas. Respeta palmas, plantas y cara y no hay lesiones urticariales [12].

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: Si, no.

- Exantema bulloso: Definición conceptual y operacional: Pequeñas vesículas y pústulas aisladas que pueden desarrollarse en cualquier exantema maculopapular. Las formas más graves son síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis epidérmica toxica. Las lesiones ampollosas se desarrollan rápidamente, a menudo dentro de las 12 horas, tanto en la piel como en las membranas mucosas (oral, nasal, conjuntival, genital, anal)[12].

  Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

  Escala de medición: Si, no.

- Exantema eccematoso: Definición conceptual y operacional: Respuesta inflamatoria de la piel cuya manifestación clínica fundamental es el prurito, acompañado de lesiones visibles polimorfas que, dependiendo de su fase evolutiva, pueden ser: eritema, edema, vesiculización, exudación, costras, descamación o liquenificación[13].

  Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

  Escala de medición: Si, no.

- Síndrome de Stevens-Johnson: Definición conceptual y operacional: Pequeñas ampollas que surgen en máculas púrpuras y lesiones atípicas planas, generalizadas y principalmente en el tronco. El desprendimiento de piel es de menos del 10% de la superficie corporal[6].

  Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

  Escala de medición: Si, no.

- Vasculitis: Definición conceptual y operacional: Púrpura palpable, petequias, ampollas que pueden conducir a necrosis [14].

  Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

  Escala de medición: Si, no.

- Dermatitis de contacto: Definición conceptual y operacional: Las lesiones se limitan a la zona donde se produce el contacto con los irritantes. Se presenta en forma de pápulas o placas eritematosas y

edematosas y más tardíamente vesículas, exudación, erosiones y costras[6].
Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.
Escala de medición: Si, no.

- Urticaria: Definición conceptual y operacional: Aparición rápida de elevaciones cutáneas eritematosas o blanquecinas, edematosas, pruriginosas y transitorias denominadas ronchas o habones, que pueden localizarse en cualquier parte de la superficie cutánea o en las mucosas. La lesión típica es el habón o roncha, el cuál cambia de lugar en horas, su forma y tamaño son variables, puede persistir minutos, horas o semanas[12].
  Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.
  Escala de medición: Si, no.

- Angioedema: Definición conceptual y operacional: edema circunscrito de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo; es agudo, evanescente y del color de la piel. Afecta en forma asimétrica los tejidos con mayor distensibilidad como labios, párpados, genitales y mucosas. No produce prurito[13].
  Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.
  Escala de medición: Si, no.

Días de hospitalización:
Definición conceptual: Intervalo de tiempo desde ingreso del paciente hasta que presenta la reacción.
Definición operacional: Período de tiempo comprendido entre admisión al hospital y presentación de la reacción.
Tipo de variable: Cuantitativa continua.
Escala de medición: Si, no.

Dosis:
Definición conceptual y definición operacional: Cantidad de medicamento administrado en miligramo por kilo de peso.
Tipo de variable: Cuantitativa continua.
Escala de medición: mg/kg/do, mg/kg/día.

Manifestaciones respiratorias asociadas a reacción cutánea:
Definición conceptual: Signo y síntomas respiratorios que se presentan en conjunto con una manifestación dérmica posterior a la administración de un medicamento.
Definición operacional: Presentación de tos, disfonía, disnea, sibilancias, broncoespasmo, rinitis y/o rinorrea posterior a la administración de un medicamento.
Tipo de variable: Cuantitativa continua.
Escala de medición: Si, no.

Manifestaciones cardiovasculares asociadas a reacción cutánea:
Definición conceptual: Signo y síntomas cardiovasculares que se presentan en conjunto con una manifestación dérmica posterior a la administración de un medicamento.
Definición operacional: Presentación de taquicardia, hipotensión, colapso o arritmias posterior a la administración de un medicamento.
Tipo de variable: Cuantitativa continua.
Escala de medición: Si, no.

Manifestaciones gastrointestinales asociadas a reacción cutánea:
Definición conceptual: Signo y síntomas gastrointestinales que se presentan en conjunto con una manifestación dérmica posterior a la administración de un medicamento.
Definición operacional: Presentación de náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea posterior a la administración de un medicamento
Tipo de variable: Cuantitativa continua.
Escala de medición: Si, no.

RESULTADOS

Se identificaron un total 46 pacientes que presentaron manifestaciones cutáneas con sospecha de reacción adversa a medicamento durante el periodo de diciembre 2018 a diciembre 2019 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. La muestra incluyó pacientes desde 1 mes hasta 17 años de edad con una mediana de 5 años, (0.08 -17.66 años), 25 fueron de sexo femenino (54.34%) y 21 de sexo masculino (45.65%).

Los tipos de reacción mas frecuentemente presentados fueron el exantema maculopapular en 54.43% de los casos seguido de urticaria en 17.39%, anafilaxia 8.69%, angioedema 6.52%, eritema multiforme 4.34% y síndrome de DRESS en 4.34%.

Con base al tiempo de presentación de la reacción desde el ingreso de los pacientes, las reacciones se presentaron con un mínimo de 1 día y un máximo de 90 de hospitalización con una media de 10.9 días desde el ingreso mediana: 4 años (1-90 dias). Estas reacciones se presentaron desde los primeros 30 segundos de administración del fármaco, siendo el promedio de 25 horas; dominando las reacciones tardías en un 65.21%.

La principal vía de administración implicada fue la intravenosa, presentándose en el 73.91% de las reacciones, seguido de la oral en el 21.73%, 2.17% subcutánea y 2.17% tópica.

Los fármacos más frecuentemente implicados, fueron los antibióticos en 45.65% (Anexo 3.)

Otros fármacos implicados fueron los AINES presentándose en el 10.86% de las reacciones y los fármacos quimioterápicos en 8.69%.
Se detectó que algunos de estos pacientes, presentaban otros sintomas asociados a las manifestaciones cutáneas sin embargo la prevalencia es reducida. Se presentaron manifestaciones respiratorias en un 10%, cardiovasculares 2%, gastrointestinales 6%.

Durante el abordaje se identificaron 25 (54%) fueron tipo A y 21 (46%) tipo B.

Para la evaluación de la relación causa-efecto, se aplicó el algoritmo de Naranjo después de analizar la historia clínica del paciente y las manifestaciones clínicas que presentó el paciente; en este aspecto se obtuvieron 8 reacciones dudosas, 24 posibles y 14 probables.

Discusión

La muestra obtenida fue de 46 pacientes, la cual se compara con la obtenida en el estudio de Kurian et.al. donde registraron 54 pacientes que se presentaron a urgencias con alguna reacción adversa o la presentaron durante la hospitalización, ellos reportan una frecuencia de 5%.
En el presente estudio se registraron 7920 ingresos desde diciembre 2018 a diciembre 2019, de los cuales 46 pacientes presentaron una manifestación cutánea sospechosa de ser una reacción adversa, obteniéndose una frecuencia de 0.58% de reacciones adversas con manifestaciones cutáneas, la cual no se asemeja a la obtenida en la literatura, esto pudo ser debido a que en este estudio únicamente se incluyó a pacientes que presentaron una manifestación cutánea sospechosa de ser reacción adversa durante la hospitalización, excluyendo así a los que su motivo de consulta a urgencias fue una reacción adversa.

De acuerdo a lo observado en este estudio, las mayoría de las reacciones fueron de tipo A. Esto coincide con la reportada en la literatura donde se documenta predominio de las tipo A es decir que son predecibles por el mecanismo de acción del fármaco, sin embargo, en la frecuencia de presentación si difiere de la literatura donde se espera que las tipo A se presenten en más del 85% de las reacciones de hipersensibilidad[20].
En este estudio nos basamos en la sospecha clínica de una reacción de hipersensibilidad al presentar el paciente alguna manifestación cutánea. Se hizo interrogatorio de que medicamentos fueron administrados, tiempos de administración, tiempo desde ultima dosis y presentación de la reacción, tiempo desde inicio de administración y reacción, días de hospitalización, antecedente de atopia; esto con el fin de identificar el fármaco probable de causar dicha reacción.
Se le aplicó el Algoritmo de Naranjo para obtener un puntaje con base a si la reacción fue dudosa, posible o probable de que la reacción de hipersensibilidad pueda deberse a una etiología alérgica. El diagnóstico sigue siendo en gran parte clínico con la ayuda de ciertas pruebas que están disponibles para algunos tipos de medicamentos. Las pruebas de provocación son el estándar de oro, pero requieren experiencia, conllevan cierto riesgo y están limitadas a centros altamente especializados cuando se usan para establecer o descartar un diagnóstico. [19]

Se documentó predominio del sexo femenino (54.34% vs 45.65%) como se reporta en la bibliografía. En estudios con mayor población como el de Domecq, (1980) se ha documentado predominio del sexo femenino en los pacientes que presentaron alguna reacción a medicamentos tal y como se reporta en este estudio; sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual se produce esta predisposición del sexo femenino a presentar estas reacciones. [17].

Al igual en el estudio de Demoly, (2014), se observó que los principales fármacos asociados a reacciones fueron los antibióticos (Anexo 3), entre estos predominaron las reacciones por antibióticos de amplio espectro como lo son las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y los glucopéptidos (Anexo 4), esto debido a que el Hospital Infantil de México Federico Gómez es una institución de tercer nivel de atención donde se usan predominantemente este tipo de fármacos por resistencia bacteriana detectada en el hospital y tratar con pacientes con inmunosupresión.

Al igual que se reporta en la literatura [4], el segundo grupo con mas incidencia de fármacos sospechosos de causar reacciones de hipersensibilidad fueron los AINES, observándose en 10.86% de las reacciones de este estudio.

Se observó un porcentaje de las reacciones debido a quimioterápicos (8.69%) esto debido a que este hospital es centro de referencia para pacientes oncológicos.

La principal reacción presentada fue el exantema maculopapular en 54.34% de la muestra, esto correlaciona con lo descrito en el estudio de Brockow [13] (Anexo 5). La segunda mas común fue la urticaria en 17.39%.

Todos los pacientes incluidos en la muestra, se encontraban hospitalizados al momento de presentar la reacción, y ésta se presentó durante primer día de hospitalización y en algunos casos de pacientes con estancia prolongada, se presentaba a las 6 semanas de su ingreso. La media de presentación fue a 10.7 días desde el ingreso. Esto podría deberse a la polifarmacia que presentan la mayoría de los pacientes con estancias hospitalarias prolongadas, siendo esto un factor de riesgo conocido para presentar reacciones adversas a fármacos. [10]

A diferencia de lo que menciona Giner et.al. [9] no se encontró relación importante entre el antecedente de alergia conocida a un fármaco y la presentación de una reacción de hipersensibilidad. Se encontró que, de los 46 pacientes, únicamente 14 (30%) eran conocidos de presentar alergia a un fármaco.

Existe en el hospital un departamento de farmacovigilancia sin embargo, se cuenta con un sub reporte de las reacciones, esto es debido a que probablemente exista una falta de cultura para el reporte por parte del personal de la salud.

Se reconoce como una limitación de este protocolo el tamaño de la muestra, ya que fueron únicamente 46 pacientes esto debido a la pobre notificación que hay de estas reacciones al servicio de farmaco vigilancia y alergologia e inmunología pediátrica.

Este estudio pueden servir como punto de referencia para futuros estudios sobre este tema en niños ya que la literatura sobre esta entidad en población pediátrica es limitada, ya que se cuenta con escasos reportes sobre reacciones adversas cutáneas en pacientes pediatricos hospitalzados sobre todo en población mexicana.

CONCLUSIÓN

La frecuencia de las RAM con manifestaciones cutáneas en nuestra población de estudio fue del 0.58%. Esto puede deberse al sub registro de estas reacciones al departamento de Farmacovigilancia. Se encontró que los antibióticos (45.65%) fueron la clase más común de medicamentos implicados en el desarrollo de RAM con manifestación cutánea lo cual es similar con lo reportado hasta el momento en la literatura.

Del total de las reacciones evaluadas con el Algoritmo de causalidad de Naranjo se clasificaron 8 en dudosas, 24 posibles, 14 probables y 0 definitivas sin embargo esto fue únicamente sospecha clínica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	ACTIVIDAD
NOVIEMBRE 2018	PRESENTACIÓN PROTOCOLO
DICIEMBRE 2018	REALIZACIÓN HOJA DE RECOLECCIÓN INICIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
ENERO 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
FEBRERO 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
MARZO 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
ABRIL 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
MAYO 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
JUNIO 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
JULIO 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
AGOSTO 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
SEPTIEMBRE 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
OCTUBRE 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
NOVIEMBRE 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
DICIEMBRE 2019	RECOLECCIÓN DE DATOS
ENERO 2020	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
FEBRERO 2020	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
MARZO 2020	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
ABRIL 2020	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
MAYO 2020	ENTREGA DE TESIS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D. W. Bates, (1985) “Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group,” Journal of the American Medical Association, vol. 274, no. 1, pp. 29–34.
2. J. Lazarou, B. H. Pomeranz, and P. N. Corey, (1998) “Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta- analysis of prospective studies,” The Journal of the American Medical Association, vol. 279, no. 15, pp. 1200–1205.
3. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al (2004) Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clinical e Immunology pp.113:832–836.
4. M. I. Geer “Frequency, types, severity, preventability and costs of Adverse Drug Reactions at a tertiary care hospital” Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, Volume 81, September–October 2016, 323-334.

5. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA (2015) Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. Drug Saf 38:437–453.
6. Dr. José G. Huerta López, Dra. Edith González Serrano (2015) “Guías Clínicas: Alergia a medicamentos” Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica Vol. 14, Núm. 3 81-84.
7. Kurian, J. (2015). Adverse Drug Reactions in Hospitalized Pediatric Patients: A Prospective Observational Study. Indian Journal of Pediatrics, (10), pp.v1 – 6.
8. Pichler, Werner J. (2016). Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. International Archives of Allergology and Immunology 2016, (171), pp. 166- 179.
9. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY-H (2014). International Consensus on drug allergy. Allergy 2014; 69: pp. 420–437.
10. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, Ott H, Atanaskovic-Markovic M, Kidon M, Caubet J-C, Terreehorst I on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group, 2015 . Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy.
11. Phillips K, Veenstra D, Oren E, Lee Sadee W (2001)Potential role of pharmacogenomics in Reducing adverse drug reaction JAMA 2001; 286: pp. 2271-79.
12. Giner Muñoz MT (2013). Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Protocolo diagnóstico y terapéutico en pediatria;1, pp. 1-24
13. Brockow, Knut. (2018). EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. European Journal of Allergy and Clinical Immunology, (1), pp 1 – 14.
14. Nabaraway, El. (2018). An Epidemiological and Clinical Analysis of Cutaneous Adverse Drug Reactions Seen in a Tertiary Care Outpatient Clinic in Cairo, Egypt. Acta Dermatológica Croata, (26), pp. 233 – 242.
15. Blumenthal, KG. (2019). Antibiotic allergy. Lancet, (393), pp. 183 -198.
16. M. Pirmohamed, B.K. Park (2003) Adverse Drug Reactions: Back to the Future Br J Clin Pharmacol., 55 , pp. 486-492.
17. Domecq C, Naranjo CA, Ruiz I, Busto U. (1980)Sex- related variations in the frequency and characteristics of adverse drug reactions. International Journal of Clinical Pharmacology Toxicology;18:pp. 362-366.
18. Naranjo, C.A., Busto, U., Sellers, E.M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E.A., Janecek, E., Domecq, C. and Greenblatt, D.J. (1981), A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 30: 239-245.

19. Impicciatore, P. (2001). Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. British Journal of Clinical Pharmacology, (52), 77 – 83.
20.Ralph Edwards, (2010). “Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management” The Lancet, Vol 356.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Las reacciones a medicamentos se presentan por varios tipos de mecanismos, lo cual dificulta su abordaje. Las herramientas diagnósticas para corroborar la sospecha clínica son limitadas, en reacciones inmediatas hay pocos métodos in vitro confiiables y sólo para algunos fármacos; asimismo no se dispone de muchas concentraciones de estos aprobadas para las pruebas cutáneas. En las reacciones tardías se cuentan con menos pruebas diagnósticas. Muchas veces la gravedad del paciente limita realizar el abordaje amplio de una reacción siendo postergada, en caso de realizarse, al finalizar el evento agudo.
Las reacciones adversas alérgicas suelen aparecer poco después de tomar un medicamento, pero generalmente no se producen después de la primera dosis siendo ésta una de las causas por las que muchas veces no se sospechan.
La principal limitación encontrada hasta el momento en este estudio es que la mayoría de las reacciones a medicamentos no se reportan al servicio de Alergología ni al departamento de fármaco vigilancia del hospital. Otra limitación presentada, es que no se realizó ninguna prueba confirmatoria, únicamente se usó el algoritmo de Naranjo, el cual es una escala validada para detectar la causalidad de las reacciones adversas.

ANEXOS

Anexo 1: Cuestionario de recolección de datos.

HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS

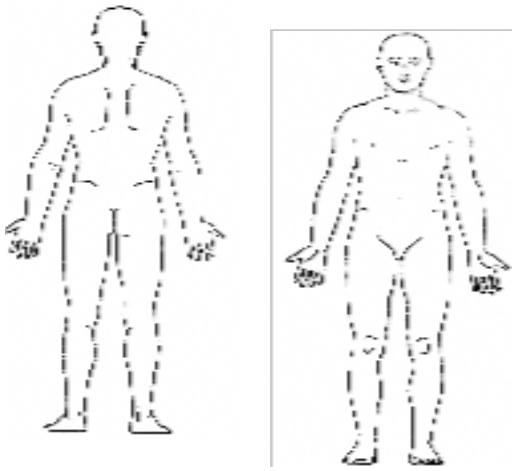
Nombre: Edad: Servicio: Cama:
Registro: Peso: Sexo: Originario:

Historia Actual:

Dx de Base: Dx de Ingreso:

Reacción a fármaco: (Se pueden marcar varias cajas; subraya la reacción si es necesario; la cronología se puede caracterizar con números)

Fecha de la reacción:



MANIFESTACIONES CUTÁNEAS:

- ☐ Exantema maculopapular
- ☐ Pustulosis aguda exantemática generalizada
  Exantema eccematoso
- ☐ Eritema exudativo multiforme
- ☐ Exantema bulloso
- ☐ Síndrome de Stevens Johnson /NET (M. Lyell)
- ☐ Exantema fijo medicamentoso
- ☐ Purpura -> Número de plaquetas:_____
- ☐ Dermatitis contacto
- ☐ Urticaria
- ☐ Vasculitis
- ☐ Sólo Prurito
- ☐ Urticaria
- ☐ Angioedema/Localización:
- ☐ Conjuntivitis
- ☐ Otros/Especificar:_____

Morfología/Localización:

- ☐ Generalizado
- ☐ Diseminado
- ☐ Localizado

Diagnóstico Diferencial:
_____
_____
_____

Duración:

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y RESPIRATORIAS:

- ☐ Náusea/Vómitos
- ☐ Diarrea
- ☐ Cólicos gastrointestinal
- ☐ Tos
- ☐ Disfonía
- ☐ Disnea Sibilancias/Broncoespasmo:
- ☐ Rinitis
- ☐ Rinorrea
- ☐ Estornudos.

MANIFESTACIONES ASOCIADAS:
Edema Localización:
Artralgia/Mialgia_____
_____Localización/s:_____
_____Linfadenopatía:
_____
___
Fiebre:
Otros/Especificar:.....
.....

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES:

- ☐ Taquicardia
- ☐ Pulso: ...../min.
- ☐ Hipotensión:
- ☐ Colapso
- ☐ Arritmia
- ☐ Otros/Especificar: .....

Fármacos

Nombre	Dosis diaria, vía, duración del tratamiento	Intervalo entre dosis y reacción	Tratamientos previos con este fármaco	Sospechoso

TRATAMIENTO RECIBIDO EN LA REACCIÓN AGUDA:

- ☐ No se administró tratamiento
- ☐ Se suspendió el fármaco sospechoso._____
- ☐ Antihistamínicos
- ☐ Corticoides
- ☐ Broncodilatadores
- ☐ Tratamiento shock
- ☐ Se sustituyó el fármaco por otros:
- ☐ Expansores del plasma Otros:
- ☐ Se reduce la dosis del fármaco sospechoso.....
- ☐ Otros / especificar:.....

HISTORIA PERSONAL:

1) HA TENIDO SÍNTOMAS SIMILARES SIN HABER TOMADO EL FÁRMACO SOSPECHOSO? Sí No Desconocido

2) HISTORIA MÉDICA:

- ☐ Asma
- ☐ Poliposis nasal
- ☐ Fibrosis quística
- ☐ Diabetes
- ☐ Autoinmune (Sjögren, Lupus, etc)
- ☐ Alergia:_____
- ☐ Linfoproliferativas (LLA, LLC, Hodgkin, etc.)

CCCCONCLUSIONES:

- ☐ Reacción Tipo I (IgE mediada)
- ☐ Reacción Tipo II (mediada por anticuerpos)
- ☐ Reacción Tipo III (mediada por inmuno-complejos)
- ☐ Reacción Tipo IV (mediada por células, reacción tardía)
- ☐ Reacción citotóxica, mediada por células.

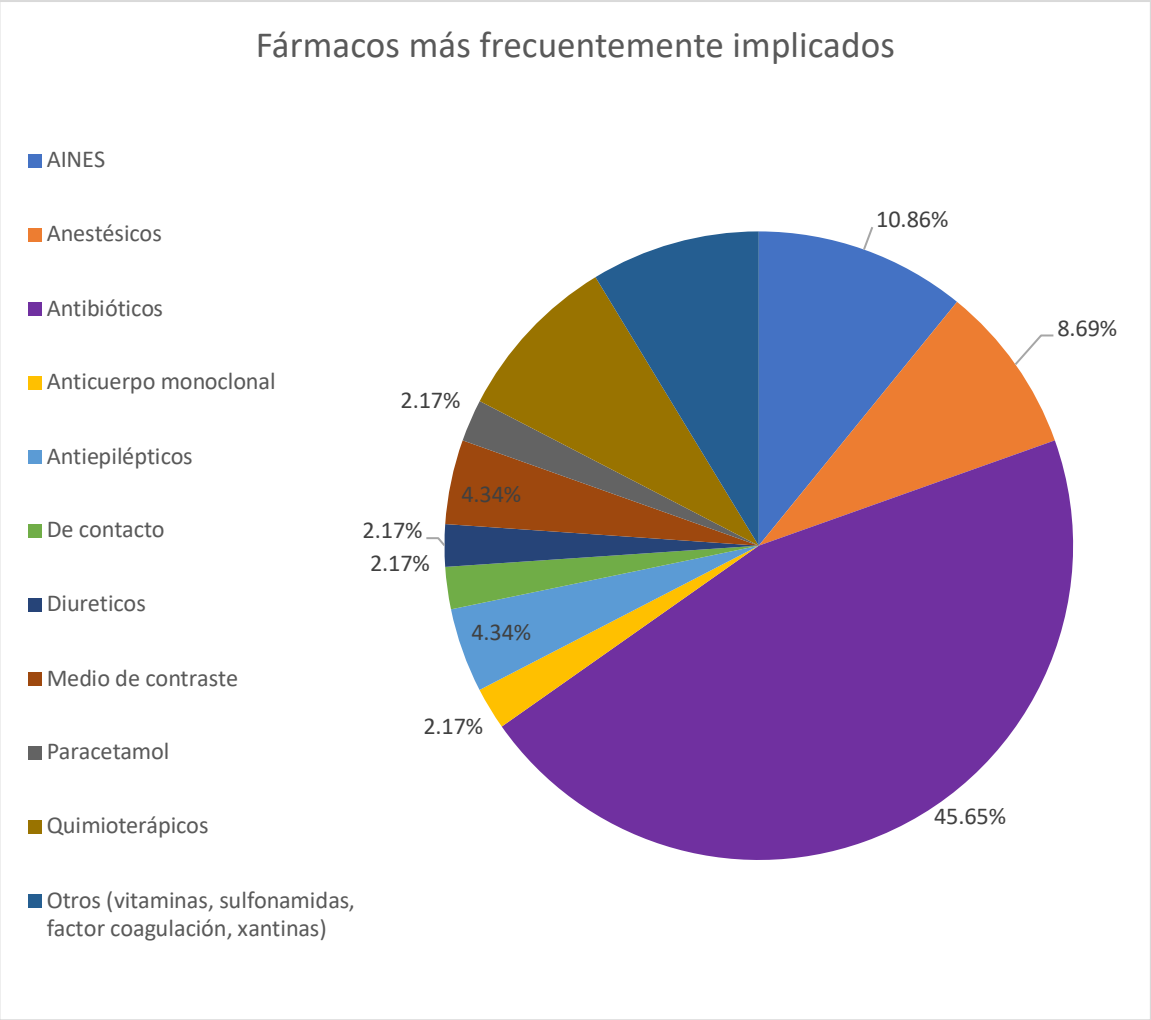
Anexo 2: Algoritmo de Naranjo

ALGORITMO DE NARANJO	si	no	no sabe
Existen estudios previos acerca de esta reacción?	1	0	0
Apareció el efecto adverso despues de la administración del medicamento?	2	-1	0
Mejora el paciente cuado se suspende el medicamento, o bien se administra un antagonista especifico?	1	0	0
Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el medicamento?	2	-1	0
Existen causas alternativas, distintas a medicamentos que podrian haber causado la reacción ?	-1	2	0
Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?	-1	1	0
Se detectó el medicamento en sangre(o otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	1	0	0
La reacción fue de mayor severidad cuando se incremento la dosis o menos severa cuando se la disminuyó?	1	0	0
Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	1	0	0
Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	1	0	0

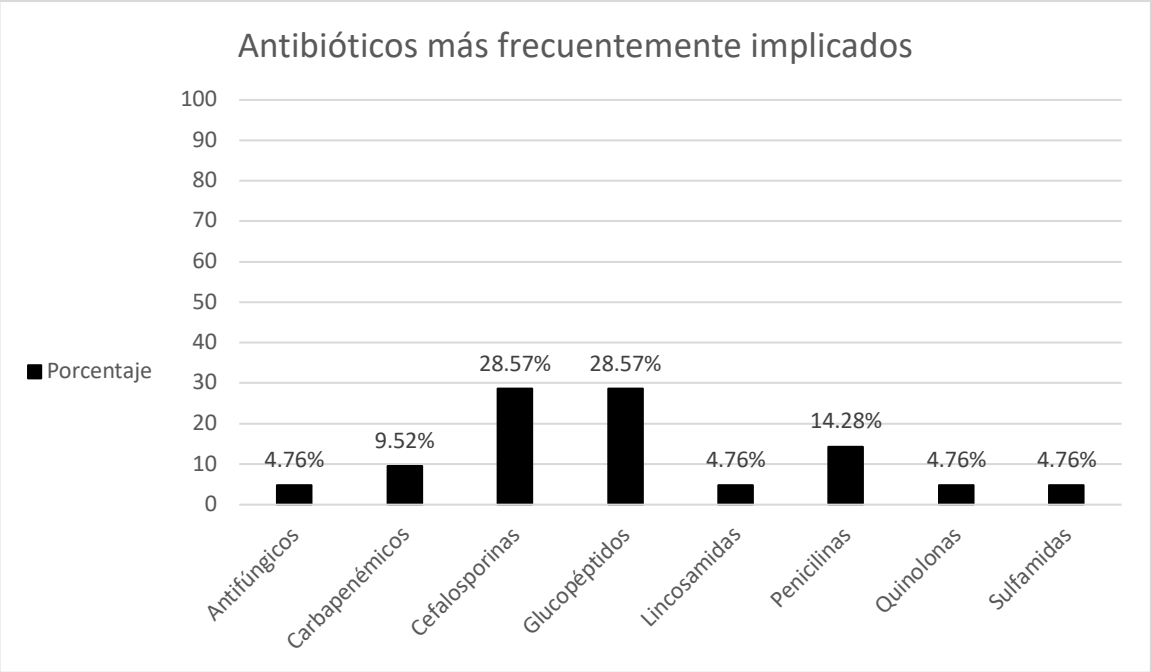
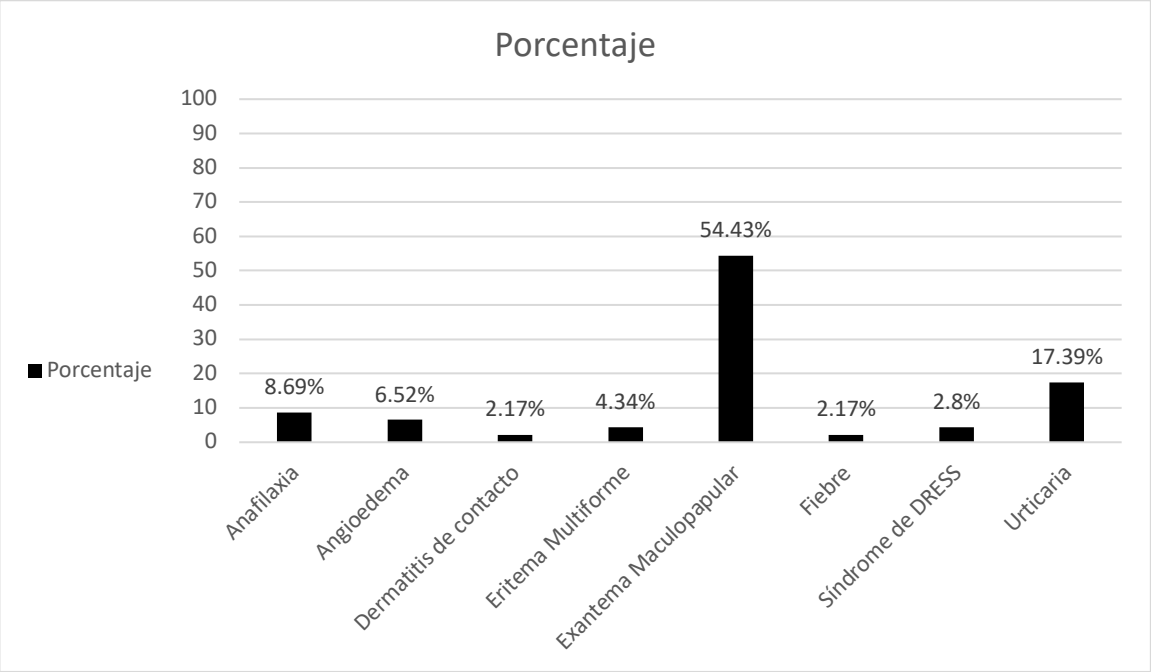
TOTAL:

RAM Definitiva: PUNTUACIÓN >9
RAM Probable: PUNTUACIÓN 5-8
RAM Posible: PUNTUACIÓN 1-4
RAM Dudosa: PUNTUACIÓN < 0

Anexo 3: Fármacos más frecuentemente implicados.



Anexo 4: Antibióticos más frecuentemente implicados.



Anexo 5: Reacciones con mayor frecuencia de presentación