

Características clínicas y epidemiológicas de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos y su rol con la atopía en un hospital del Perú

Clinical and epidemiological characteristics of drug hypersensitivity reactions and its rol with atopy in a Peruvian hospital

Marie A Lazo-Betetta^{1,a}, Diana L Matos-Zegarra^{2,b}, Leslie Luna-Porta^{3,4,c}, William J Araujo-Banchon^{5,e}

RESUMEN

Objetivo: Estudiar las características clínicas y epidemiológicas de las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (RHM) y su rol con la atopía en un hospital de Lima-Perú. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico realizado en personas que acudieron a consulta externa del Hospital Central FAP durante el mes de junio del 2018. Las variables de interés fueron RHM y atopía. Se calculó una muestra y se seleccionaron los participantes mediante muestreo por conveniencia. Se excluyeron gestantes y aquellos con antecedentes de exantema viral o eritema multiforme. Se utilizó regresión de Poisson y razones de prevalencia (RP), con su respectivo intervalo de confianza (IC) al 95 %, considerándose estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. El soporte estadístico utilizado fue STATA versión 12.1. El estudio fue aprobado por comité de ética del Hospital San Bartolomé. **Resultados:** Se estudió a 139 pacientes, siendo el 56,12 % ($n=78$) mujeres. La mediana de la edad fue 41 años (DIC=13,50). El 19,05 % fue alérgico al ibuprofeno y el 14,29 %, a la penicilina. El 30,37 % que tuvieron RHM mencionaron presentar urticaria y el 19,23 %, angioedema. El 23,08% de pacientes que presentaron RHM indicaron que estos ocurrieron entre los 30 a 60 minutos de haber ingerido el medicamento. Se encontró asociación entre el ser atópico y haber tenido alguna RHM (RP = 10,38; IC95% [4,45; 24,21]; $p < 0,0001$). **Conclusiones:** La frecuencia de pacientes con RHM fue 18,71 %, mostrando mayor presencia en mujeres. Aquellos con RHM fueron más frecuentes de presentar antecedentes de atopía.

Palabras clave: Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con Medicamentos; Prevalencia; Reacción alérgica; Perú (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: To study the clinical and epidemiological characteristics of DHR reactions and its role with atopy in a hospital in Lima-Peru. **Material and methods:** An observational, cross-sectional, analytical study carried out in people who attended outpatient consultation at the "Hospital Central FAP" during June 2018. The variables of interest were DHR and atopy. A simple size was calculated and the participants were selected by convenience sampling. Pregnant women and those with a history of viral rash or erythema multiforme were excluded. Poisson regression and prevalence ratios (PR) were used, with their respective 95 % confidence

interval, a p value <0.05 being considered statistically significant. The statistical support used was STATA version 12.1. The study was approved by the ethics committee of the San Bartolomé Hospital. **Results:** A total of 139 patients were studied, 56.12 % ($n = 78$) being women. The median age was 41 years (IQD = 13.50). The 19.05 % were allergic to ibuprofen and 14.29 % to penicillin. The 30.37 % that had DHR mentioned presenting urticaria and 19.23 %, angioedema. The 23.08 % of patients with DHR indicated that they occurred between 30 and 60 minutes after ingesting the medication. An association was found between the atopic being and having had some DHR (PR = 10.38, 95 % CI [4.45, 24.21], $p < 0.0001$). **Conclusions:** The frequency of patients with DHR was 18.71%, showing greater presence in women. Those with DHR were more frequent to present antecedents of atopy.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Prevalence; Hypersensitivity; Peru. (Source: DeCS-BIREME).

1. Centro de Enfermedades Alérgicas "Dr. Luis E. Beletta" S.A. Lima, Perú.
2. Clínica Ricardo Palma. Lima, Perú.
3. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres.
4. Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.
5. Grupo de Investigación Continental. Universidad Continental. Lima, Perú.
 - a. Médico con maestría en Inmunología.
 - b. Médico especialista en Medicina de emergencias y desastres.
 - c. Interno de medicina.
 - e. Médico en Ciencias en investigación epidemiológica.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), como una respuesta nociva e involuntaria en un ser humano que se produce por la administración de un fármaco a dosis normalmente utilizadas⁽¹⁾. Clínicamente se describen dos tipos de RAM: la tipo A, con efectos predecibles y farmacológicos, y la tipo B, con efectos impredecibles y no farmacológicos⁽²⁾. Según el Consenso Internacional de Alergia a los Medicamentos (ICON, por sus siglas en inglés)⁽³⁾, las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (RHM) y la alergia medicamentosa (AM) son subtipos de RAM tipo B caracterizadas por la presencia de eventos adversos a una dosis tolerada por sujetos normales y que clínicamente se parecen a una alergia⁽³⁾. En la RHM no ha sido posible demostrar un mecanismo inmunológico; en cambio, en la AM sí⁽³⁾.

Son varios los estudios epidemiológicos que investigan a las RAM⁽⁴⁻⁶⁾. Las tipo A representan aproximadamente el 75 % de todas las RAM, mientras que las tipo B se estiman en un 25 % de todas las RAM⁽⁶⁾. Sin embargo, se cuenta con pocos datos epidemiológicos de las AM y de las RHM^(9,10), más aún, que las definiciones de estas últimas se encuentran mezcladas y superpuestas entre sí por diferentes investigadores^(11,12).

Se cree que las RHM representan un tercio de las RAM⁽¹²⁾ y, según la Organización Mundial de la Alergias (WAO, por sus siglas en inglés), las RHM representan el 10 % de las RAM⁽¹³⁾. Se estima una prevalencia de 8,3% de RHM autorreportadas según un meta-análisis de 53 estudios⁽¹⁴⁾, en 12,0 % en un estudio de México⁽⁹⁾ y 13,8 % en uno de Lituania⁽¹⁵⁾. En el Perú no se han encontrado publicaciones al respecto, más que sólo trabajos de tesis⁽¹⁶⁾.

Desde el año 1999, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) del Perú cuenta con el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, cuya finalidad es “identificar, evaluar y prevenir los riesgos asociados al consumo de medicamentos”⁽¹⁷⁾. Consideramos que los estudios epidemiológicos de las reacciones medicamentosas pueden aportar al sistema de farmacovigilancia peruano; además, dada la ausencia de publicaciones acerca de las características epidemiológicas de las RHM en nuestro medio, el objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y epidemiológicas de las RHM y su rol con la atopía en el Hospital Central FAP durante el mes de mayo del 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio y población

Estudio observacional analítico de corte transversal realizado en el mes de mayo del año 2018. Como

criterios de inclusión se consideraron a todas las personas mayores de 18 años y menores de 65 años que acudieron a sala de espera de consulta externa del Hospital Central FAP, previa aceptación a participar del estudio. Se excluyeron a gestantes y aquellos con antecedente de exantema viral o eritema multiforme. Se eliminaron del estudio aquellos pacientes cuyo registro de datos fue incompleto o no se realizó de forma adecuada.

Tamaño de muestra y muestreo.

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra considerándose a todos los pacientes atendidos durante un año en consultorio externo (N = 33 735), una proporción de pacientes que presentaron RHM en 10 % de los casos⁽¹³⁾, un nivel de confianza de 95 % y una precisión del 5 %. Se usó el software Epidat versión 3.1 para el cálculo de la misma y se obtuvo un tamaño de muestra de 139. Considerando un 15 % de pérdidas, el número de pacientes a registrar fueron de 164 (seleccionados mediante un muestreo por conveniencia). Los 25 excedentes se eliminaron del estudio debido a un registro erróneo de los datos.

Procedimientos

El registro de los datos se realizó en una ficha de recolección de uso propio del investigador (previamente evaluada por dos expertos en el tema) a los pacientes que se encontraban en sala de espera de consulta externa del Hospital Central FAP. Los datos fueron exportados a una base de datos en el programa Excel 2015 y luego analizados empleando el programa estadístico STATA versión 12.1.

Variables

La variable principal fue RHM, la cual definimos como la manifestación clínica similar a un proceso alérgico y que es reportada por el mismo paciente (autorreporte). La variable secundaria más importante fue atopía, definida como el antecedente de padecer de asma bronquial, rinitis alérgica, alergia alimentaria, dermatitis atópica, urticarias o alguna sintomatología propia de un atópico. El resto de variables secundarias evaluadas fueron edad, sexo, si recuerda el nombre del medicamento que le causó la RHM, el nombre del medicamento que le causó la RHM, manifestaciones físicas durante la RHM, el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la manifestación de la RHM, si sólo estuvo recibiendo el medicamento sospechoso de la RHM o más de uno, y el nombre del medicamento que estuvo recibiendo en compañía del medicamento sospechoso de la RHM.

Análisis descriptivo

Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas. Las variables categóricas a describir fueron RHM, paciente con atopía, sexo, si recuerda el nombre del medicamento que le causó la RHM, el nombre del medicamento que le

causó la RHM, manifestaciones físicas durante la RHM, el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la manifestación de la RHM, si sólo estuvo recibiendo el medicamento sospechoso de la RHM o más de uno, y el nombre del medicamento que estuvo recibiendo en compañía del medicamento sospechoso de la RHM.

Las variables numéricas fueron expresadas en mediana y desviación intercuartílica. La distribución de los datos numéricos fue evaluada mediante la prueba de Shapiro Francia. La única variable numérica a describir fue la edad.

Análisis analítico

Se realizó regresión de Poisson robusta, ajustado por edad y sexo, en busca de asociación y razón de prevalencia (RP) entre la presencia de atopía con la RHM, con su respectivo intervalo de confianza al 95 %, considerándose estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. Se utilizó como soporte informático el programa Microsoft Excel 2015 y STATA Versión 12.1.

Ética y confidencialidad

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" (Exp. N° 06970-18). Se garantiza la confidencialidad de los datos recolectados, los cuales se encuentran codificados imposibilitando el futuro reconocimiento de los pacientes en quienes se investigó.

RESULTADOS

Características generales de la población

Se recolectaron los datos de 139 pacientes, siendo la mediana de la edad 41 años (DIC = 13,5). La mayor parte de los participantes fue de sexo femenino (56,12 %). El 25,18 % de los pacientes manifestó ser atópico y el 18,71 % refirió ser alérgico a al menos 1 medicamento (tabla N°1).

Tabla N°1. Características sociodemográficas de los participantes del estudio.

	N=139	%
Edad*	41	13,5
Sexo		
Femenino	78	56,12
Masculino	61	43,88
Pacientes con atopía		
No	104	74,82
Sí	35	25,18
RHM		
No	112	80,58
Sí	26	18,71
Recuerda el nombre del medicamento que causó la RHM	N=26	%
No	5	19,23
Sí	21	80,77

RHM: Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos

*mediana y desviación intercuartílica

El ibuprofeno fue el medicamento que se reportó como el más frecuente en causar RHM (19,05 %). El resto de medicamentos a los que reportó alergia se describen en la tabla N°2.

Tabla N°2. Medicamentos reportados como desencadenantes de procesos alérgicos

	N=21	%
Ibuprofeno	4	19,05
Penicilina	3	14,29
Ácido acetilsalicílico	2	9,52
Amoxicilina	1	4,76
Ceftriaxona	1	4,76
Celecoxib	1	4,76
Clindamicina	1	4,76
Clorfenamina	1	4,76
Dexametasona	1	4,76
Dicloxacilina	1	4,76
Eritromicina	1	4,76
Sulfamida	1	4,76
Tramadol	1	4,76
Clorhidrato de Pargeverina	1	4,76

Hubo 2 pacientes que mencionaron ser alérgicos a determinados medicamentos debido a que en el pasado fueron sometidos a la prueba de la alergia. Uno dio positivo de ser alérgico a la penicilina y otro a ser alérgico a las sulfamidas.

El 23,08 % (n=6) de pacientes que reportaron haber presentado alergia a algún medicamento mencionaron que la manifestación de su reacción alérgica ocurrió entre 30 minutos y 1 hora; lo mismo para los pacientes cuya manifestación alérgica ocurrió luego de las 6 horas de ser administrado con el medicamento. Los tiempos de presentación alérgica y el número de pacientes afectados se reportan en la tabla N°3.

Tabla N°3. Tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la manifestación de las RHM

	N=26*	%
Menos de 30 minutos	3	11,54
De 30 minutos a 1 hora	6	23,08
Mayor de 1 hora hasta las 2 horas	3	11,54
Mayor de 2 horas hasta las 6 horas	5	19,23
Mayor de 6 horas	6	23,08

RHM: Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos

*Dos personas fueron sometidas a la prueba de la alergia

Manifestaciones clínicas y factores asociados

La manifestación clínica más frecuente reportada por RHM fue la urticaria (30,37%). El resto de

manifestaciones clínicas se reportan en la tabla N°4.

Tabla N°4. Manifestaciones clínicas del medicamento que causó la RHM.

	N=26*	%
Urticaria	8	30,37
Angioedema	5	19,23
Sibilancias	3	11,54
Desvanecimiento	2	7,69
Otros	8	30,77

RHM: Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos

Se encontró que los pacientes atópicos están asociados a presentar RHM 10,38 veces que los no atópicos (IC95 % [4,45; 24,21]; $p < 0,0001$), ajustados por edad y sexo (tabla N°5).

Tabla N°5. Asociación entre la presencia de atopía y RHM

	RHM		RP	IC 95 %	Valor p*
	No	Sí			
Atópico					
No	97	7	--	--	--
Sí	15	19	10,38	4,45; 24,21	< 0,0001

RHM: Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos; RP: Razón de prevalencia; IC: Intervalo de confianza

*Modelo robusto de regresión de Poisson ajustado por edad y sexo

DISCUSIÓN

El presente estudio expone las características clínicas y epidemiológicas de las RHM en población adulta. De esta forma, informamos que la frecuencia de las RHM encontrada es de 18,71 %, con una asociación entre la presencia de atopía con las RHM.

Se tiene en consideración que la literatura es confusa de acuerdo a las definiciones e interpretaciones de las RHM; y muchos de los investigadores la reportan como un sinónimo de AM^(11,12), por lo que no sería sorpresa encontrar publicaciones con posibles resultados epidemiológicos sobreestimados.

Para hacer el diagnóstico de AM es necesario realizar métodos inmunológicos de detección; sin embargo, nuestro diagnóstico de manifestación alérgica fue por autorreporte. De reportar nuestros resultados como AM, el diagnóstico sería por sospecha y poco preciso. Por todo esto, y basándonos en las definiciones del ICON⁽³⁾, preferimos usar el término de RHM.

La frecuencia de RHM informada en el presente estudio es superior a la reportada en estudios previos de autorreporte en población no hospitalizada de Portugal¹⁸, Turquía^(19,20) y México⁽⁹⁾ (prevalencias de 7,8 %, 4,7-11,8 % y 12,0 %, respectivamente). Sin embargo, se tiene que consideración que los estudios por

autorreporte podrían sobreestimar los resultados obtenidos⁽²¹⁾, sobrestimación al cuál estarían afectados los resultados que nosotros reportamos.

En nuestro estudio, el ibuprofeno fue el medicamento que más RHM produjo, seguido de la penicilina y ácido acetil salicílico. De acuerdo a otros estudios, los (antiinflamatorios no esteroideos) AINE y los beta-lactámicos son los fármacos que ocasionan con mayor frecuencia estas reacciones^(14,19,22-27). Es posible que las RHM producidas en una población dependan del de acceso que tengan estos a determinados grupos de medicamentos. En Perú, los fármacos de mayor consumo son los antibióticos y los AINE⁽²⁸⁾, siendo muy fácil el acceso a este tipo de fármacos. La facilidad de obtención de estos medicamentos y su automedicación⁽²⁹⁾ podría ser responsable de los índices elevados RHM a ellos.

El 19,23 % (n=5) de las personas de este estudio no recuerdan el nombre del medicamento con el que experimentaron la RHM, tal vez por la lejanía del episodio o por la levedad de su manifestación que motive su consulta⁽³⁰⁾; esto podría originar que la frecuencia de RHM también pueda estar subestimada. Estos pacientes, por desconocimiento del medicamento generador de la RHM leve, estarían expuestos a un nuevo episodio de RHM que pueden ser más graves que el episodio previo.

Las mujeres fueron las que más experimentaron estas reacciones, lo cual también fue reportado por estudio previos^(23,25,31). Sin embargo, se tiene en cuenta que este resultado fue un hallazgo ya que el cálculo del tamaño de muestra fue con el objetivo de calcular la frecuencia de la RHM, más no el calcular en grupos según sexo.

Las reacciones más comunes estaban relacionadas con la piel, similar a lo reportado por otros estudios^(32,33). Las RHM que aparecieron dentro de la primera hora (RHM de tipo inmediata)³⁴ representan un 34,26 % del total de las reacciones encontradas en nuestro estudio. La urticaria, angioedema, sibilancia de pecho y desvanecimiento son las manifestaciones que ocurrieron dentro de la primera hora. Un estudio realizado por Kurt et al.⁽¹⁹⁾ también reporta a la urticaria, angioedema, sibilancia de pecho y desvanecimientos como las manifestaciones RHM tipo inmediato.

Encontramos que el antecedente de atopía estaba asociado con presentar RHM; similar a lo encontrado en el estudio de Kurt et al.⁽¹⁹⁾ en el del Faitelson et al.⁽³⁵⁾ y en el de Cornejo García⁽³⁶⁾. Por lo que consideramos importante que dentro de la evaluación general que se realice a un paciente atópico, también esté presente la evaluación de descarte de alguna AM mediante métodos inmunológicos.

El estudio concluye que la frecuencia de pacientes con RHM fue 18,71 %, mostrando mayor presencia en mujeres; el medicamento que causó mayor frecuencia de RHM fue el ibuprofeno y, en segundo lugar, la penicilina; la manifestación clínica más frecuente reportada por los pacientes que padecieron de RHM fue la urticaria, seguido del angioedema; y aquellos pacientes con RHM fueron más frecuentes de presentar antecedentes de atopía.

Como limitantes del presente estudio se tiene que no es posible determinar si la atopía precede a las RHM, debido a que al tratarse de un estudio transversal no es posible evaluar la direccionalidad de la asociación. Al tratarse de un estudio por autorreporte, generalizar los resultados de RHM a una AM sería sobreestimarlos, ya que se tiene en cuenta que el mejor indicador de AM es evaluación por anamnesis más marcadores inmunológicos. Sin embargo, luego de realizar los análisis estadísticos correspondientes consideramos que los resultados del presente estudio servirán como base para la realización de estudios similares en diferentes centros hospitalarios del país con miras a dosar los respectivos marcadores inmunológicos.

Declaración de conflictos de interés:

William Javier Araujo Banchón reporta haber recibido aporte económico de parte del Centro de Enfermedades Alérgicas "Dr. Luis E. Betetta" S.A. Lima, Perú. Esto por motivo de realización del presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Formulario Modelo de la OMS 2004: Consejo general a los prescriptores: Efectos adversos e interacciones [Internet]. [citado 4 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html>
2. Hunziker T, Bruppacher R, Kuenzi UP, Maibach R, Braunschweig S, Halter F, et al. Classification of ADRs: a proposal for harmonization and differentiation based on the experience of the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Bern/St. Gallen, 1974-1993. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* marzo de 2002;11(2):159-63.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* abril de 2014;69(4):420-37.
4. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 1 de julio de 2004;329(7456):15-9.
5. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* mayo de 2015;38(5):437-53.
6. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 6 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/389136>
7. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, editores. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* [Internet]. 7.a ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2018 [citado 9 de diciembre de 2018]. (Springer Reference Medizin). Disponible en: <http://www.springer.com/de/book/9783662495438>
8. Möbs C, Pfützner W. [Diagnostics of drug hypersensitivity reactions]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* enero de 2017;68(1):19-28.
9. Bedolla-Barajas M, Puente-Fernández C, Flores-Merino MV, Morales-Romero J, Domínguez-García MV. Self-report prevalence and associated factors to drug hypersensitivity in Mexican young adults. *Asia Pac Allergy.* julio de 2017;7(3):156-62.
10. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* octubre de 2004;34(10):1597-601.
11. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 16 de mayo de 1998;316(7143):1511-4.
12. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* agosto de 2001;1(4):305-10.
13. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Libro Blanco sobre Alergia de la WAO. :26.
14. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):362-373.e2.
15. Kvedariene V, Sitkauskiene B, Tamasauskiene L, Rudzeviciene O, Kasiulevicius V, Nekrosyte G, et al. Prevalence of self-reported drug hypersensitivity reactions among Lithuanian children and adults. *Allergol Immunopathol (Madr).* 20 de septiembre de 2018;
16. Dávila Espinoza CE, Estrada Segura RR. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en la división de medicina del Hospital Nacional de la Policía Nacional del Perú «Luis N. Sáenz». [Tesis de Licenciatura]. Univ Nac Mayor San Marcos [Internet]. 2014 [citado 10 de diciembre de 2018]; Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3622>
17. DIGEMID [Internet]. [citado 6 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=949>

18. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2004;34(10):1597-601.
19. Kurt E, Demir AU, Cadirci O, Yildirim H, Pinar Eser T. Immediate-type drug hypersensitivity and associated factors in a general population. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(1):27-31.
20. Bavbek S, Erkeköl FÖ, Çelik GE, Gönüllü İ, Mısırlıgil Z. Self-reported prevalence of hypersensitivity reactions against drugs among medical students: does awareness cause any difference? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(2):154-61.
21. Pérez-Hernández R, Thrasher JF, Rodríguez-Bolaños R, Barrientos-Gutiérrez I, Ibáñez-Hernández NA. Autorreporte de exposición a publicidad y promoción de tabaco en una cohorte de fumadores mexicanos. *Salud Pública México*. 2012;54(3):204-12.
22. Guglielmi L, Guglielmi P, Demoly P. Drug hypersensitivity: epidemiology and risk factors. *Curr Pharm Des*. 2006;12(26):3309-12.
23. Lang DM, Vogel NM, Jain A. Epidemiology of Medication "Allergy" at a Tertiary Care Center. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):S138.
24. Falcão H, Lunet N, Gomes E, Cunha L, Barros H. Drug allergy in university students from Porto, Portugal. *Allergy*. 2003;58(11):1210.
25. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2011;7(Suppl 1):S10.
26. Doña I, Blanca-Lopez N, Cornejo-García JA. NSAIDs are the most frequent medications involved in hypersensitivity drug reactions. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46(1):63.
27. Cornejo-García JA, Blanca-López N, Doña I, Andreu I, Agúndez JAG, Carballo M, et al. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab*. 2009;10(9):971-80.
28. Mestanza F, Pamo O. Estudio muestral del consumo de medicamentos y automedicación en Lima Metropolitana. *Rev Medica Hered [Internet]*. 17 de septiembre de 2013 [citado 9 de agosto de 2018]; 3(3). Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RMH/article/view/373>
29. Miranda Montero JJ. El mercado de medicamentos en el Perú: ¿libre o regulado? [Internet]. [citado 11 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/pol_econ/documentos/Medicamentos_competencia.pdf
30. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy services: *Alergológica-2005*. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 9 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19530418>
31. Costa MJ, Herdeiro MT, Polónia JJ, Ribeiro-Vaz I, Botelho C, Castro E, et al. Type B adverse drug reactions reported by an immunoallergy department. *Pharm Pract*. 2018;16(1).
32. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S126-137.
33. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):405-18.
34. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int*. 2015;24(3):94-105.
35. Faitelson Y, Boaz M, Dalal I. Asthma, Family History of Drug Allergy, and Age Predict Amoxicillin Allergy in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1363-7.
36. Cornejo-García JA, Guéant-Rodríguez R-M, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Tramoy D, Romano A, et al. Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type allergy to betalactams, in Spain. *Allergy*. 2012;67(9):1181-5.

Correspondencia

William Javier Araujo Banchón.

Dirección: Calle Zaragoza 178 Urbanización Mayorazgo 3era etapa, distrito de Ate, Provincia de Lima, Departamento de Lima, Perú.

Teléfono: +51 957501762

Correo: williamdr_14@hotmail.com

Revisión de pares

Recibido: 10/10/2018

Aceptado: 18/10/2018