

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**DESCRIPCIÓN DEL PERFIL DE SENSIBILIZACIÓN A ALÉRGENOS DE  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ASMA Y SOSPECHA CLÍNICA DE  
FENOTIPO ALÉRGICO EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, DE ENERO A  
DICIEMBRE DEL AÑO 2015**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado para optar por el grado y el título de Especialista en Medicina Interna

DRA. MICHELLE RUDIN HERNÁNDEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

## DEDICATORIA

A mis papás, por su apoyo incondicional.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia.

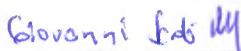
A mis amigos.

Al Dr. Giovanni Sedó, por su ayuda y consejos en la elaboración de este trabajo.

A mis tutores y profesores que contribuyeron en mi formación.

A mis compañeros.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna”



---

Dr. Giovanni Sedó Mejía

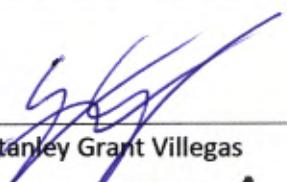
**Director de tesis**



---

Dr. Daniel Murillo Castro

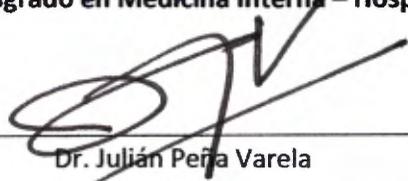
**Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna – Hospital San Juan de Dios**



---

Dr. Stanley Grant Villegas

**Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna – Hospital Calderón Guardia**



---

Dr. Julián Peña Varela

**Coordinador local del Posgrado en Medicina Interna – Hospital México**



---

Dr. Carlos Araya Fonseca

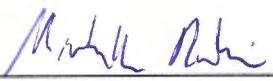
**Director Programa de Posgrado en Medicina Interna**



---

Dr. Andrés Romero Polini

**Lector de tesis**



---

Dra. Michelle Rudin Hernández

**Candidata**

## TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos .....	iii
Tabla de contenidos.....	v
Resumen .....	vii
Abstract .....	viii
Lista de cuadros .....	ix
Lista de gráficos.....	xi
Lista de abreviaturas.....	xii
Capítulo 1. Introducción .....	1
1.1. Fisiopatología .....	2
1.2. Estudios y analítica.....	3
1.3. Seguimiento del paciente con asma alérgica .....	5
1.4. Manejo.....	7
1.5. Estudios internacionales .....	9
1.6. Estudios nacionales .....	11
Capítulo 2. Materiales y métodos.....	14
Capítulo 3. Resultados.....	17
Capítulo 4. Discusión .....	32
4.1. Limitaciones.....	44

4.2. Recomendaciones .....	45
Capítulo 5. Conclusiones .....	46
Capítulo 6. Bibliografía.....	48
Capítulo 7. Anexos.....	53
7.1. Anexo 1: Hoja de recolección de datos .....	53
7.2. Anexo 2: Carta de aprobación de la investigación .....	55
7.3. Anexo 3: Carta de revisión filológica .....	57

## RESUMEN

**Antecedentes:** el asma alérgico se define como la presencia de sensibilización a alérgenos ambientales y la correlación clínica entre la exposición a estos y los síntomas de asma. Los pacientes con asma alérgica, como parte de un fenotipo particular, tienen características demográficas y clínicas definidas. En el ámbito internacional, estudios han documentado que la sensibilización a alérgenos de ácaros del polvo y de distintos tipos de polen son los más prevalentes. El presente estudio tiene como objetivo identificar y describir los principales alérgenos a los cuales los pacientes con sospecha clínica de asma alérgica están sensibilizados, así como describir las características demográficas y clínicas de dicha población y determinar si existen asociaciones entre estas y los alérgenos a los que están sensibilizados.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal en 111 pacientes con diagnóstico de asma y sospecha clínica de fenotipo alérgico que fueron referidos al Servicio de Alergología del Hospital San Juan de Dios, para realización de pruebas de punción cutánea entre enero y diciembre del año 2015. Se revisaron los expedientes de dichos pacientes, se tabularon variables relevantes de aspectos demográficos y clínicos, así como los hallazgos de la prueba de punción cutánea de distintos alérgenos y niveles de IgE específica. Se realizaron análisis univariados y multivariados para determinar la presencia de asociaciones entre dichas variables.

**Resultados:** se encontró una mayor proporción de participantes de sexo femenino, provenientes de zonas urbanas, con edad promedio de 36 años y diagnóstico de asma realizado en la infancia. En su mayoría, los participantes tuvieron buen control de la enfermedad y uso de polifarmacia. Se encontró mayor prevalencia de sensibilización a alérgenos de ácaros del polvo casero y cucaracha. Hubo asociación entre la sensibilización a algunos alérgenos particulares y enfermedades como obesidad y pólipos nasales y entre la dosis utilizada de esteroides y el control de síntomas.

**Conclusiones:** determinar el perfil demográfico y clínico de los pacientes con asma alérgica es importante para la sospecha y diagnóstico de la enfermedad y conocer los alérgenos que generan sensibilización con mayor magnitud es relevante para el manejo de esta.

## ABSTRACT

**Background:** Allergic asthma is defined by the presence of sensitization to environmental allergens and the clinical correlation of exposure to these allergens and asthma symptoms. Patients with allergic asthma compose a phenotype with specific demographic and clinical characteristics. International studies have established sensitization to house dust mite and pollen allergens as the most prevalent. This investigation has as its objective to identify and describe the main allergens that cause sensitization in patients with clinical suspicion of allergic asthma, as well as to describe the demographic and clinical characteristics of this population, and to determine if there is any association between those and the different allergens studied.

**Materials and methods:** This is a retrospective, observational and transversal study on 111 patients diagnosed with asthma, and with clinical suspicion of allergic phenotype, that were sent to the Department of Allergology of Hospital San Juan de Dios for skin prick tests between January and December 2015. After an investigation of the files of these patients, data regarding different variables of demographic and clinical aspects was analyzed, as well as results from the skin prick test and specific IgE levels. Univariate and multivariate analyses were made to determine the presence of associations between the variables.

**Results:** A larger rate of female patients, from urban areas, with a mean age of 36 years, and diagnosis of asthma during childhood was one of the main findings. Most patients had well controlled symptoms and used multiple medications. The most prevalent allergens found were house dust mites and cockroach. There was association between the sensitization to some of the allergens and diseases such as obesity and nasal polyps, and between the dose of inhaled corticosteroids and the quality of symptom control.

**Conclusions:** The knowledge of the demographic and clinical characteristics of patients with allergic asthma is important for the diagnosis of this disease, and information about the allergens that frequently cause sensitization is necessary for the adequate management of allergic asthma.

## LISTA DE CUADROS

<b>Cuadro 1:</b> Criterios de inclusión y exclusión de los sujetos para el estudio de descripción del perfil de sensibilización a alérgenos de pacientes con diagnóstico de asma y sospecha clínica de fenotipo alérgico a quienes se les realizó prueba de punción cutánea entre enero y diciembre del año 2015 en el Hospital San Juan de Dios .....	16
<b>Cuadro 2.</b> Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de asma, a quienes se realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....	17
<b>Cuadro 3.</b> Otras patologías atópicas y comorbilidades presentes en los pacientes con diagnóstico de asma, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....	20
<b>Cuadro 4.</b> Características del manejo del asma en los pacientes con este diagnóstico y sospecha clínica de fenotipo alérgico, a quienes se les realizó prueba por punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....	21
<b>Cuadro 5.</b> Evaluación del FEV 1 pre y posbroncodilatador de pacientes con asma a quienes se les realizó pruebas de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....	24
<b>Cuadro 6.</b> Distribución, según sensibilización a los alérgenos estudiados y presencia de otras patologías atópicas, en los pacientes con diagnóstico de asma alérgico, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....	26
<b>Cuadro 7.</b> Distribución, según sensibilización a los alérgenos estudiados y presencia de otras comorbilidades, en los pacientes con diagnóstico de asma alérgico a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....	27

<b>Cuadro 8.</b> Distribución, según sensibilización a los alérgenos estudiados y calidad del control del asma, en los pacientes con diagnóstico de asma alérgico a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....	28
<b>Cuadro 9.</b> Análisis multivariado de la asociación entre las características de los pacientes con asma alérgica y la sensibilización a los alérgenos estudiados, en los pacientes con este diagnóstico, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....	30
<b>Cuadro 10.</b> Análisis multivariado de la asociación entre pacientes con asma no alérgica y características clínicas de los mismos, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 ....	30
<b>Cuadro 11.</b> Análisis multivariado de la asociación entre la dosis de esteroides inhalados utilizada y características clínicas de los pacientes asmáticos a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....	31

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Distribución por grupo de edad de los pacientes con diagnóstico de asma alérgico, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 ..... 18
- Gráfico 2.** Distribución, según cantón de domicilio de los pacientes asmáticos con sospecha clínica de fenotipo alérgico a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios de enero a diciembre 2015..... 19
- Gráfico 3.** Distribución, según medicamento utilizado para el tratamiento del asma y comorbilidades atópicas en los pacientes con este diagnóstico, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....23
- Gráfico 4.** Distribución, según sensibilización a los alérgenos estudiados en los pacientes con diagnóstico de asma alérgico, según pruebas de punción cutánea realizadas en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015 .....25

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACT Asthma Control Test – prueba de control de asma, en inglés

BID Bis in die – dos veces al día, en latín

FEV 1 Forced expiratory volume in 1 second – Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

GINA Global Initiative for Asthma – Iniciativa Global para el Asma, en inglés

HSJD Hospital San Juan de Dios

IC Intervalo de confianza

IgE Inmunoglobulina E

IL-4 Interleucina 4

IL-5 Interleucina 5

IQR Interquartile range – Rango intercuartil, en inglés

SPT Skin Prick Test – Prueba de punción cutánea, en inglés

## Capítulo 1. Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea con inflamación crónica de la vía aérea, síntomas respiratorios definidos que varían en intensidad a lo largo del tiempo y limitación de flujo aéreo espiratorio. Tiene una prevalencia variable, según la población estudiada, que puede ir desde 1 a 18 %<sup>1</sup>. Se considera que el asma es un síndrome con varios fenotipos. El término fenotipo se refiere a un subgrupo de los pacientes asmáticos con características clínicas y fisiopatológicas específicas en común<sup>2</sup>.

El asma alérgico es el fenotipo identificado con más frecuencia. Se define como la presencia de sensibilización a alérgenos ambientales y la correlación clínica entre exposición a dichos alérgenos y síntomas respiratorios compatibles con el asma<sup>3</sup>.

Típicamente, los pacientes con asma alérgica son diagnosticados a menor edad. Se asocian tanto a antecedentes heredofamiliares como antecedentes personales patológicos de otras entidades clínicas sugestivas de alergia, como la rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis y alergia a alimentos o fármacos. Este fenotipo tiene mayor prevalencia en hombres que en mujeres. No hay diferencia en cuanto a la prevalencia de tabaquismo en esta población al compararla con la de otros fenotipos<sup>4</sup>.

El espectro de manifestaciones clínicas de estos pacientes es variable. Entre los síntomas comunes se encuentran la disnea, sensación de opresión torácica y tos. La severidad puede ir desde leve hasta severo, sin embargo, en general, se asocia a menor severidad que en pacientes con asma no alérgico<sup>3</sup>.

En cuanto a estudios analíticos en asma alérgica, se ha documentado eosinofilia en la vía aérea, niveles séricos elevados de inmunoglobulina E (IgE) total y pruebas cutáneas por punción de sensibilización a alérgenos positivas<sup>1</sup>.

## 1.1. Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología del asma alérgica, hay mediación de reacciones de hipersensibilidad tipo I, también conocidas como reacciones inmediatas o mediadas por inmunoglobulina E (IgE). En estos casos, pacientes con predisposición genética generan una reacción al entrar en contacto con un alérgeno específico. Los alérgenos son identificados por células presentadoras de antígenos y presentados a linfocitos Th naive en los ganglios linfáticos. Estos últimos pasan a ser linfocitos Th2, los cuales producen distintas citoquinas<sup>5</sup>.

Algunas de las citoquinas producidas son interleucina 4 (IL-4) e interleucina 5 (IL-5). La IL-4 induce a la producción de IgE específicas contra el antígeno particular por parte de linfocitos B. Además, los linfocitos Th2 producen IL-5, con lo cual se estimula la producción y activación de eosinófilos. La IgE específica al alérgeno en cuestión se une a receptores Fc de los mastocitos. Lo descrito anteriormente corresponde al proceso de sensibilización a alérgenos<sup>6</sup>.

Cuando hay una exposición subsecuente al alérgeno, los mastocitos ya sensibilizados con anticuerpos específicos se unen al antígeno, con lo cual hay activación y degranulación del mastocito, con liberación de mediadores proinflamatorios como la histamina. La histamina se une a receptores de histamina tipo 1 (H1); entre sus efectos está la contracción de músculo liso bronquial, dilatación de vasos sanguíneos y aumento en su permeabilidad, con extravasación y edema intersticial subsecuente. El mastocito también libera proteasas y citoquinas que activan eosinófilos. Este proceso se da en los primeros minutos siguientes a la exposición a un alérgeno<sup>6</sup>.

También hay una reacción tardía, de ocho a doce horas posterior a la exposición a alérgenos, en la que hay presencia de interleucinas 4, 5 y 10 y leucotrienos. Estos últimos perpetúan la quimiotaxis de neutrófilos, mastocitos y eosinófilos al sitio en cuestión, todavía en ausencia del alérgeno<sup>5</sup>.

## 1.2. Estudios y analítica

El diagnóstico de asma alérgico se hace en un paciente asmático cuando se logra documentar sensibilización a un alérgeno y correlación clínica entre la exposición a dicho alérgeno y clínica de asma<sup>7</sup>.

La sensibilización a alérgenos se puede identificar por medio de pruebas de punción cutánea (SPT por sus siglas en inglés). El SPT se ha considerado el estándar de oro para este fin. Esta prueba permite confirmar sensibilización a alérgenos a través de reacciones mediadas por IgE, es poco invasiva, económicamente rentable, reproducible, con resultados que se pueden obtener en quince a veinte minutos y permite evaluar varios alérgenos de forma simultánea<sup>8</sup>. Además, tiene alta especificidad y sensibilidad: especificidad de 70 a 95 % y sensibilidad de 80 a 97 % para detectar alérgenos inhalados<sup>4</sup>.

Hay contraindicación relativa a la realización de esta prueba en algunos casos particulares: pacientes con eccema, dermografismo o urticaria, en los que será difícil interpretar el resultado en la piel y pacientes que han utilizado antihistamínicos, antiinflamatorios o tratamiento inmunosupresor, ya que estos fármacos pueden modular la reacción esperada en la piel<sup>9</sup>.

El efecto adverso más temido es la aparición de una reacción alérgica que puede ser desde una exacerbación asmática hasta una reacción alérgica sistémica, aunque esto es poco frecuente. En estos casos, se recomienda el manejo con epinefrina. Por este motivo, otra de las contraindicaciones relativas a la prueba es el caso de pacientes embarazadas, ya que hay cierto riesgo de contracciones uterinas y de tener que utilizar epinefrina en caso de reacción alérgica importante<sup>8</sup>.

Cabe destacar que, aunque la prueba SPT documente sensibilización a un alérgeno, la relevancia clínica de este se debe explorar mediante interrogación sobre la historia clínica del paciente y buscar correlación de temporalidad entre exposición al alérgeno en cuestión y presencia de síntomas<sup>6</sup>.

La prueba de punción cutánea consiste en la aplicación de gotas que contienen extractos de alérgenos específicos sobre una superficie de la piel del paciente, por lo general, se realiza en antebrazo o dorso, al menos a dos centímetros de distancia cada gota. Después, con una lanceta especial para el procedimiento, se hace una pequeña punción en la piel, atravesando la gota. Al realizar la prueba se coloca un control positivo, con una gota con histamina y un control negativo que, generalmente, consiste en solución salina o algo similar. Debe verse formación de una roncha mayor a tres milímetros en el control positivo y ausencia de esta en el control negativo para que la prueba sea válida. Luego se observa cuáles alérgenos provocaron reacciones con ronchas mayores a tres milímetros; a estos se les considera alérgenos a los cuales el paciente está sensibilizado<sup>8</sup>.

Durante la prueba de punción cutánea, cuando los alérgenos a los que el paciente está sensibilizado llegan a nivel intradérmico luego de la punción; se genera degranulación de los mastocitos mediada por IgE específica contra el alérgeno en cuestión, con liberación de histamina y otros mediadores proinflamatorios, lo genera la formación de una roncha<sup>8</sup>.

Al realizar pruebas por punción cutánea, se recomienda utilizar un panel de alérgenos estandarizado y escoger los alérgenos específicos, según los perfiles de sensibilidad de la población a estudiar. Los alérgenos a los que los pacientes tienen exposición varían, según zona geográfica. Debido a que la predisposición para generar reacciones de hipersensibilidad tipo I tiene un factor genético, el perfil de sensibilidad a alérgenos varía en distintas poblaciones<sup>6</sup>.

Los niveles séricos de IgE total son un estudio *in vitro* complementario para la detección de reacciones de hipersensibilidad tipo I. Además, se puede cuantificar niveles de IgE específica a distintos alérgenos, lo cual, usualmente, se correlaciona con los resultados de la prueba de punción cutánea. No obstante, a diferencia de esta última, la determinación analítica de IgE requiere de un laboratorio especializado, es más costosa y los resultados no son inmediatos<sup>10</sup>.

Los alérgenos se clasifican en mayores, aquellos con alta prevalencia y menores, los que se encuentran en menor prevalencia. Otra clasificación es la de serodominancia; los alérgenos serodominantes son aquellos que cuantitativamente contribuyen de manera importante a la respuesta de IgE. Algunos alérgenos son específicos de la especie de la que se originan, mientras que otros pueden encontrarse en más de una especie o presentar reacción cruzada con alérgenos de otras fuentes. En general, muchos de los paneles de extractos de alérgenos de distintos fabricantes para la realización de pruebas de punción cutánea o para la cuantificación de niveles de IgE específicos, contienen varios alérgenos de la especie de origen, tanto los específicos para la especie como los que no lo son y los serodominantes<sup>11</sup>.

### **1.3. Seguimiento del paciente con asma alérgica**

Los pacientes con asma alérgica requieren seguimiento y control a largo plazo. Hay varias herramientas para monitorizar el control del asma, se debe considerar tanto la sintomatología como la función pulmonar<sup>12</sup>.

GINA, la Iniciativa Global para el Asma, por sus siglas en inglés, propone evaluar el control del asma de los pacientes en tres categorías: bien controlado, parcialmente controlado y no controlado. Para realizar esta clasificación, se debe preguntar al paciente sobre su evolución durante las últimas cuatro semanas en cuanto a presencia de síntomas de asma diurnos más de dos veces por semana, despertar nocturno debido a síntomas de asma, uso de medicamento de rescate más de dos veces por semana y limitación de actividad debido al asma. Si el paciente no presenta ninguno de estos factores, se considera que está bien controlado. Si presenta una o dos de las características previas, se considera que su control es parcial. El paciente no está controlado en caso de que conteste de manera afirmativa a tres o cuatro de estas preguntas<sup>1</sup>.

El hecho de encontrarse no controlado corresponde a un factor de riesgo importante para exacerbaciones asmáticas. Al valorar el control de la enfermedad, se debe valorar también la adherencia al tratamiento, la técnica adecuada de administración de este, control de otras comorbilidades que pueden contribuir a la sintomatología del asma, como rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, obesidad y exposición relevante a alérgenos o agentes irritantes ambientales<sup>1</sup>.

Entre las herramientas clínicas numéricas para el seguimiento de pacientes asmáticos se encuentra el Asthma Control Test™ (ACT, prueba de control de asma). Se trata de un cuestionario de cinco preguntas sobre limitación funcional por asma, sintomatología a lo largo del tiempo, uso de medicamentos de rescate y percepción subjetiva del paciente de calidad de control. Se le asigna un puntaje a cada respuesta y se suma el total.

Si se obtiene un puntaje entre 20 y 25, se considera que el paciente tiene buen control de la enfermedad. Un puntaje total entre 16 y 19 indica que no hay buen control y el puntaje entre 5 y 15 se traduce como mal control. El cuestionario permite detectar progreso o cambios en sintomatología y, de esta forma, tomar decisiones sobre el tratamiento. Una diferencia en el puntaje de más de tres puntos es clínicamente significativa a lo largo del seguimiento. Este método es común para efectos de investigación<sup>12</sup>.

Es importante diferenciar entre control y severidad del asma. La severidad se determina de manera retrospectiva y depende del nivel de tratamiento, de acuerdo con las etapas de tratamiento de GINA, necesario para controlar síntomas. Asma leve es aquella en la que se logra tener buen control con los pasos uno y dos de tratamiento. Asma moderada se puede controlar con el paso tres de tratamiento y asma severa requiere de los pasos cuatro o cinco, incluso en algunos casos puede no llegar a controlarse con el paso cinco<sup>1</sup>. Más adelante se comentarán estos pasos de tratamiento.

La función pulmonar medida mediante espirometría no siempre se correlaciona con la sintomatología del paciente asmático. Para evaluar control, tiene mayor peso la clínica que los datos de las pruebas de función pulmonar, no obstante, puede ser útil contar con esta información, ya que el volumen espiratorio forzado en primer segundo (FEV1 por sus siglas en inglés) disminuido es un predictor de riesgo de exacerbaciones, sobre todo si es menor de 60 % del valor esperado para el paciente. Además, FEV1 es un factor de riesgo para deterioro de función pulmonar, independientemente de la sintomatología. Se debe documentar el FEV1 más alto para cada paciente para tener como parámetro de comparación durante su evolución clínica<sup>1</sup>.

Algunos pacientes con FEV1 disminuido pueden presentar poca sintomatología, este hecho sugiere que hay limitación de estilo de vida y pobre percepción de limitación al flujo aéreo. Por otra parte, un FEV1 normal o elevado en paciente con síntomas frecuentes, lleva a considerar causas distintas de síntomas respiratorios, como podrían ser cardiopatías, goteo nasal posterior y enfermedad de reflujo gastro esofágico. La reversibilidad persistente posterior al uso de medicamento broncodilatador, definida como un aumento de FEV1 mayor a 12 % y más de 200 mL del basal, en un paciente que ya recibe tratamiento controlador, sugiere asma no controlada<sup>13</sup>.

#### **1.4. Manejo**

El tratamiento del paciente con asma alérgica se define de acuerdo con las etapas de tratamiento propuestas por GINA<sup>1</sup>. Son importantes las medidas preventivas, como evitar la exposición a alérgenos a los que el paciente está sensibilizado. Los pacientes con asma alérgica suelen responder a tratamiento con glucocorticoides inhalados. En casos específicos, se puede considerar inmunoterapia dirigida contra el o los alérgenos particulares a los que el paciente esté sensibilizado<sup>3</sup>.

GINA propone cinco pasos o etapas para el manejo del asma, la sintomatología del paciente y el uso de medicamentos de rescate deben ser evaluados para valorar necesidad de aumentar o disminuir el paso de tratamiento. En todos los pasos, el paciente puede recibir beta-agonistas de acción corta como medicamento de rescate, a partir del tercer paso se puede cambiar el medicamento de rescate por una combinación de formoterol con dosis bajas de corticoesteroides<sup>1</sup>.

La primera etapa de tratamiento corresponde a dosis bajas de corticoesteroides inhalados; la segunda consiste en lo anterior más otro medicamento controlador, como antagonistas de receptores de leucotrienos o teofilina a bajas dosis. La tercera etapa consiste en dosis bajas de esteroides inhalados más un beta-agonista de acción prolongada y se puede dar también inhibidores de receptores de leucotrienos, teofilina o aumentar la dosis de corticoesteroides inhalados a intermedias o altas. La cuarta etapa se trata de dosis intermedias o altas de corticoesteroides inhalados más un beta-agonista de acción prolongada, se puede agregar tiotropio, antagonistas de receptores de leucotrienos o teofilina. Finalmente, en la etapa cinco se puede considerar agregar medicamentos anti-IgE (omalizumab) o anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab o benralizumab, sobre todo en pacientes con asma eosinofílica) e incluso corticoesteroides sistémicos. Estos últimos, cabe resaltar, pueden tener efectos adversos sistémicos importantes<sup>1</sup>.

En cuanto al uso de corticoesteroides inhalados, varios estudios han documentado comparabilidad clínica estimada de distintos medicamentos, categorizándolos por su dosificación como bajas, intermedia o alta. La mayoría de los beneficios clínicos se logran ver a dosis bajas. Por este motivo y al considerar los medicamentos disponibles en nuestro medio, las dosis de 200 a 500 mcg diarios son dosis bajas de beclometasona, 500 a 1000 mcg diarios corresponde a dosis intermedias y más de 1000 mcg diarios sería una dosis alta. Fluticasona a bajas dosis es de 100 a 250 mcg diarios, dosis intermedias entre 250 y 500 mcg diarios y dosis altas más de 500 mcg diarios<sup>14</sup>.

El uso de inmunoterapia alérgeno específica se debe considerar en adultos con asma alérgica documentada, rinitis alérgica, que presentan exacerbaciones a pesar de corticoesteroides inhalados y que, preferiblemente, tengan un FEV1 mayor a 70 % de lo precedido<sup>1</sup>.

La inmunoterapia consiste en la administración de manera gradual de dosis en aumento de extractos del alérgeno causante de la reacción de hipersensibilidad, con intención de generar inmunotolerancia ante ese alérgeno. El objetivo final es reducir la sintomatología, exacerbaciones y requerimiento de medicamentos controladores, mejorar la calidad de vida del paciente e inducir cambios en parámetros inmunológicos<sup>15</sup>. No hay evidencia clara o consistente en cuanto a mejoría de función pulmonar con esta terapia, sin embargo, se ha visto una tendencia a esta<sup>16</sup>.

Esta es la única medida terapéutica que modifica el curso natural de la enfermedad al inducir producción de anticuerpos bloqueadores. La eficacia de la terapia depende de la selección adecuada del paciente, el uso de un extracto de alérgeno de calidad y la administración adecuada del tratamiento<sup>15</sup>.

Existen varias formas de administración de inmunoterapia. Las más comunes y más estudiadas son las administraciones subcutáneas y sublinguales. Esta terapia debe contener extracto del alérgeno específico que desencadena la sintomatología de asma en el paciente, por lo que se debe haber definido previamente el perfil de sensibilización a distintos alérgenos del paciente<sup>15</sup>.

### **1.5. Estudios internacionales**

Debido a la importancia de conocer el perfil de sensibilización a alérgenos en pacientes con asma alérgica, se han realizado estudios en distintas latitudes del mundo para describir patrones y relacionarlos con distintas variables, como localización geográfica, sintomatología, calidad de vida, etc. La mayoría de los estudios revisados concuerdan en que la sensibilización a ácaros del polvo y a distintos tipos de polen son las más comunes<sup>17</sup>. Se describirán algunos de estos, a continuación.

En un estudio realizado en España por Delgado y colaboradores, se documentó que los pólenes se asocian a asma alérgica con síntomas estacionales, ya que en ciertas estaciones del año hay mayor concentración de polen en el ambiente. La sensibilización a ácaros del polvo doméstico es más frecuente en zonas urbanas y se asocia a sintomatología continua durante todo el año. Los pacientes con sensibilización a polen presentan sintomatología más severa y peor calidad de vida que los pacientes sensibilizados a ácaros del polvo doméstico<sup>17</sup>.

Un estudio realizado en México por Larenas-Linnemann y colaboradores, asoció el perfil de sensibilidad a alérgenos, según la zona geográfica donde habitan los pacientes. Se identificó que los ácaros del polvo doméstico son el alérgeno más común independiente de la geografía o clima, sin embargo, en zonas secas se documentó mayor incidencia de sensibilización a distintos tipos de zacate y en zonas calientes a *Aspergillus sp.* Los alérgenos de cucaracha fueron más relevantes en centros urbanos grandes. La mayoría de los pacientes presentó polisensibilización, es decir, sensibilización a más de un alérgeno<sup>18</sup>.

Farrokhi y colaboradores realizaron un estudio en Irán en el cual se determinó que la sensibilización a ciertos alérgenos se asocia a mayor severidad de las manifestaciones de asma, en particular el polen de *Chenopodium album* y la caspa de animales domésticos<sup>19</sup>.

Hay otros estudios que se han realizado en distintas latitudes sobre este tema. Algunos en regiones geográficas distintas a la nuestra, hacen alusión a alérgenos poco frecuentes en nuestro medio, a los que es poco probable que pacientes que habitan en Costa Rica tengan exposición. Por ejemplo, Domínguez Ortega y colaboradores encontraron en un estudio en España que los alérgenos más frecuentes en pacientes asmáticos eran el polen de oliva, polen de zacate y ácaros del polvo doméstico<sup>20</sup>. El polen de oliva es poco frecuente en nuestro ambiente, por lo que es probable que no sea un alérgeno clínicamente relevante en la población costarricense.

Hay variaciones importantes en perfiles de sensibilización a alérgenos en los estudios epidemiológicos de este tema, tal como se mencionó previamente. Este perfil varía según la región geográfica estudiada, la exposición de los pacientes a los alérgenos particulares y diferencias genéticas entre las poblaciones estudiadas. Se cree que la migración y la globalización pueden llevar a cambios en estos patrones<sup>8</sup>. Es por esta variación que es importante conocer el perfil de sensibilización a alérgenos en nuestro medio.

### **1.6. Estudios nacionales**

Soto Quirós y colaboradores realizaron una investigación en 1998 en la población costarricense, en la que se estudió niños asmáticos y no asmáticos en edad escolar a lo largo del territorio nacional mediante análisis de IgE específico a los alérgenos más comunes. Se documentó una prevalencia de asma en esta población de 23 %. Los pacientes asmáticos tuvieron más IgE positivo a cualquiera de los alérgenos estudiados (57 %) que los no asmáticos (aproximadamente 42 %). En el grupo de pacientes asmáticos con sensibilización a alérgenos, se documentó que había más niños de sexo masculino y que muchos habitaban en zonas con clima templado y alta humedad. No hubo diferencia en cuanto a exposición de los niños a tabaquismo en la familia<sup>21</sup>.

El alérgeno más prevalente fue *Dermatophagoides farinae*, se documentó sensibilización a este en 50 % de los casos<sup>21</sup>. El panel utilizado no incluía prueba contra *D. pteronyssinus*, que es el ácaro que se ha reportado como el más prevalente en Costa Rica, según el estudio realizado en San José por Vargas y Mairena<sup>22</sup>. En segundo lugar, se vio importante sensibilización a la cucaracha, en un 33 % de los niños asmáticos. Soto concluye que los escombros de cucaracha son relativamente frecuentes en ambientes interiores, en grupos socioeconómicos bajos y en países tropicales como el nuestro<sup>21</sup>.

Entre los mohos estudiados, el que presenta mayor sensibilización es *Alternaria*. Aunque algunos estudios sugieren que hay asociación entre esta sensibilización y la severidad del asma, esta no se documentó en el estudio de Soto.

Se identificó, además, mayor sensibilización a alérgenos de perro que de gato. Con respecto a los distintos pólenes, en un país tropical, con alta humedad y mucha diversidad de flora, la exposición prolongada a polen alérgico puede causar sensibilización, sin embargo, esta se asocia más a síntomas de ojos y nariz que a asma. En zonas rurales, se vio mayor sensibilización a gato y cucaracha que en regiones urbanas<sup>21</sup>.

Después, Soto realizó otro estudio en el que buscó identificar alérgenos de ácaros y cucarachas en los hogares de los niños estudiados en la investigación mencionada previamente. Se estudiaron hogares a lo largo de todo el país, en los que se recolectaron muestras de polvo de la cama y del piso del dormitorio y se analizaron para documentar la presencia de alérgenos de ácaros (Der p. 1 de *D. pteronyssinus* y Der f 1 de *D. farinae*), cucaracha (Bla g 2), número de ácaros y guanina. La guanina es un marcador de la presencia de ácaros alérgicos, no específico a especies particulares, que se correlaciona con el número de ácaros<sup>23</sup>.

Se encontraron cantidades importantes de estos alérgenos en los hogares costarricenses estudiados. No hubo diferencia significativa entre los hallazgos de los hogares de niños asmáticos que de los no asmáticos. Se encontró que el polvo de la cama y del piso del dormitorio en hogares en sitios húmedos tenían más guanina, Der p. 1 y Der f 1 al compararlo con regiones más secas. El alérgeno de cucaracha Bla g 2 estuvo presente en dos tercios de las muestras, sin embargo, estuvo ausente de todas las muestras de polvo de cama del área metropolitana y presente en las de zonas costeras<sup>23</sup>.

En 1994 se publicó un estudio de Riggioni y colaboradores en el que se realizó prueba por punción cutánea a 206 pacientes costarricenses con asma alérgica, utilizando extractos de alérgenos de las distintas tribus de la familia de gramíneas *Poaceae*. Se documentó que 51,2 % de los pacientes eran alérgicos a estas, muchos de ellos en particular al polen de la tribu *Oryzaceae*, la cual incluye el arroz. Este hallazgo se observó particularmente en pacientes de la provincia de Guanacaste donde hay cultivos de arroz<sup>24</sup>.

Debido a que los perfiles de sensibilización varían según la población estudiada y región geográfica, resulta útil tener datos propios y actuales de la población adulta costarricense. El presente estudio tiene como objetivo identificar y describir los principales alérgenos a los cuales los pacientes con sospecha clínica de asma alérgica están sensibilizados. Se planea describir demográfica y clínicamente la población en estudio, identificar los alérgenos más prevalentes en dicha población y determinar si hay asociación entre estos y las características demográficas y clínicas de los pacientes.

## Capítulo 2. Materiales y métodos

Esta investigación corresponde a un estudio unicéntrico, retrospectivo, observacional y transversal. Para realizarla, se tomó una lista del Servicio de Alergología del Hospital San Juan de Dios de los pacientes con diagnóstico de asma y sospecha clínica de fenotipo alérgico a quienes se les realizaron pruebas por punción cutánea entre enero y diciembre del año 2015. No se tomó una muestra, sino que se trabajó con la totalidad de la población de pacientes de esta lista. Posteriormente, se revisaron los expedientes de dichos pacientes en el Servicio de Archivo del mismo centro.

Durante la revisión de expedientes, se tomaron datos como sexo, edad, domicilio, comorbilidades como rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis, sinusitis y cualquier otro diagnóstico que los pacientes tuvieran, tratamiento utilizado (salbutamol, beclometasona, beclometasona nasal, montelukast, formoterol, cetirizina, fexofenadina, loratadina, tiotropio, prednisona, teofilina, fluticasona, antihistamínicos de primera generación y omalizumab), uso de inmunoterapia, hospitalizaciones a causa de asma, valores de FEV1 antes y después de uso de broncodilatador, calidad de control y puntaje de ACT. Se corroboraron los datos con las notas de consulta externa del Servicio de Alergología y las del Servicio de Neumología cuando las había. Además, se recaudó información sobre niveles de IgE totales y específicos en caso de que estos se hubieran tomado.

Se revisó el resultado de la prueba de punción cutánea en cada uno de los casos. En el Hospital San Juan de Dios, el equipo utilizado para la prueba de punción cutánea es del fabricante ALK-Abelló® y contiene extractos de alérgenos de las siguientes fuentes: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Felis domesticus*, *Canis familiaris*, mezcla de zacates, mezcla de hongos, mezcla de mosquitos, *Alternaria alternata*, *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* y *Periplaneta americana*. Se tomó como una prueba positiva aquellas que generaran una roncha con diámetros mayores a 3 x 3 centímetros.

En los casos que tuvieron el estudio, se documentaron los niveles de IgE total y específico. Los niveles de IgE considerados como normales son aquellos menores a 87 IU/mL; si son mayores a este límite se consideran elevados.

Los niveles de IgE específico que se realizan en el laboratorio del Hospital San Juan de Dios son aquellos contra alérgenos de las siguientes fuentes: caspa de perro, caspa y epitelio de gato, zacate bermuda, *D. farinae*, *D. pteronyssinus*, acaros sirio, ácaros del polvo, *Blomia tropicalis* (ácaro), *Cladosporium herbarum* (hongo), *Alternaria tenuis* (hongo), *Aspergillus fumigatus* (hongo), *Candida albicans* (hongo), mohos, *Penicillium notatum* (hongo) y un panel de neumoaérgenos que incluye alérgenos de *D. pteronyssinus*, *D. farinae* y cucaracha. Niveles de IgE específico normales son aquellos menores a 0,35 UI/mL, por encima de este número se consideran aumentados.

Con la información recolectada, se organizaron los datos para identificar las características demográficas, clínicas y resultados de la prueba de punción cutánea de la población estudiada. Las variables categóricas se expresaron en forma de porcentajes y las continuas como medias y desviación estándar.

Se identificó la distribución de dichas características en la población estudiada. Se realizó un análisis univariado de las variables documentadas. Se realizó, además, un análisis multivariado de la asociación entre las características clínicas y demográficas de los pacientes y la sensibilización a los alérgenos estudiados, se aplicó una regresión logística en la que se incluyeron las variables que mostraron significancia estadística o una p menor a 0.20 en el análisis univariado. El valor de p establecido como punto de significancia estadística fue aquel menor de 0.05.

Lo anterior se realizó también para comparar las características de los pacientes con asma alérgica documentado con los no alérgicos, es decir, aquellos que tuvieron pruebas de punción cutánea negativa para todos los alérgenos. Además, se compararon las características de los pacientes, según la dosis de esteroides inhalados utilizados de la misma manera.

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético Científico (CEC) del Hospital San Juan de Dios, con número de protocolo asignado CEC-HSJD N.º 16-2018 y Certificado de Recomendación # 15-2018. El estudio se encuentra registrado ante el Consejo Nacional de Investigaciones en Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica.

**Cuadro 1:** *Criterios de inclusión y exclusión de los sujetos para el estudio de descripción del perfil de sensibilización a alérgenos de pacientes con diagnóstico de asma y sospecha clínica de fenotipo alérgico a quienes se les realizó prueba de punción cutánea entre enero y diciembre del año 2015 en el Hospital San Juan de Dios*

<b>Pacientes con diagnóstico de asma alérgico a quienes se les realizó prueba por punción cutánea en el Servicio de Alergología del Hospital San Juan de Dios entre enero y diciembre del 2015</b>	
Rango de edad	Mayores de 13 años, ya que el HSJD recibe pacientes a partir de esa edad
Sexo	Masculino y femenino
Etnia	Todas
Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables	Sin restricción
Pruebas de laboratorio y gabinete	Ninguna
Criterios de exclusión	Pacientes que no tuvieran asma o que no se hubieran realizado prueba de punción cutánea en el periodo definido

### Capítulo 3. Resultados

La lista de pacientes con diagnóstico de asma y sospecha clínica de fenotipo alérgico a quienes se les realizaron pruebas por punción cutánea entre enero y diciembre del 2015 contenía 127 sujetos. Sin embargo, 16 de ellos, a pesar de encontrarse en la lista, no eran asmáticos o no se habían realizado la prueba, por lo que se excluyeron del estudio. Los sujetos incluidos fueron en total 111.

En cuanto a las características demográficas de la población estudiada, 92 eran de sexo femenino, correspondiente a 82.9 % y 19 de sexo masculino, correspondiente a 17.1 %. La mediana de edad fue de 36 años, 63 sujetos tenían domicilio urbano (56.8 %) y 48 domicilio rural (43.2 %).

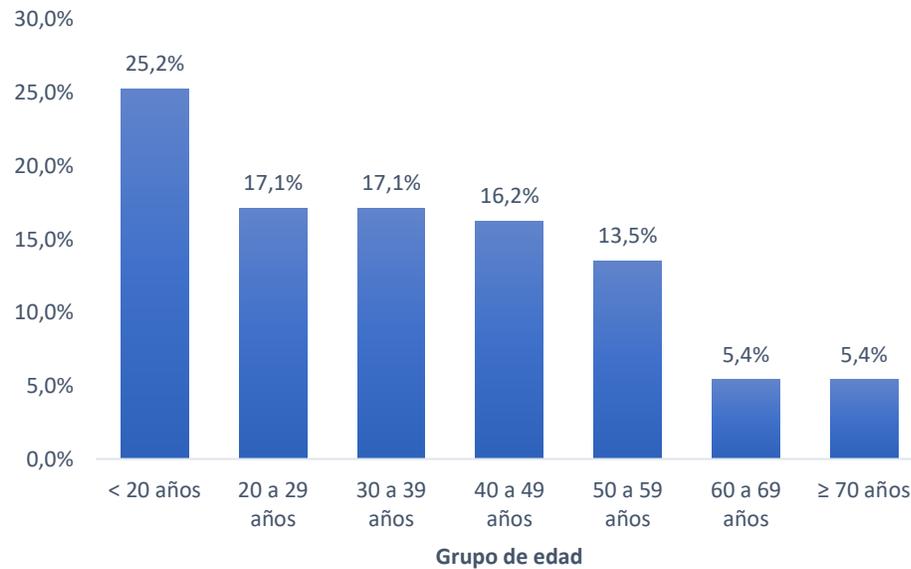
**Cuadro 2.** *Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de asma, a quienes se realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015*

Variable	Cantidad	
	(n=111)	% / IQR
<b>Sexo</b>		
Femenino	92	82,9 %
Masculino	19	17,1 %
<b>Mediana de edad en años (IQR)</b>	36	(19 - 49)
<b>Domicilio</b>		
Urbano	63	56,8 %
Rural	48	43,2 %

IQR: rango intercuartil, por sus siglas en inglés.

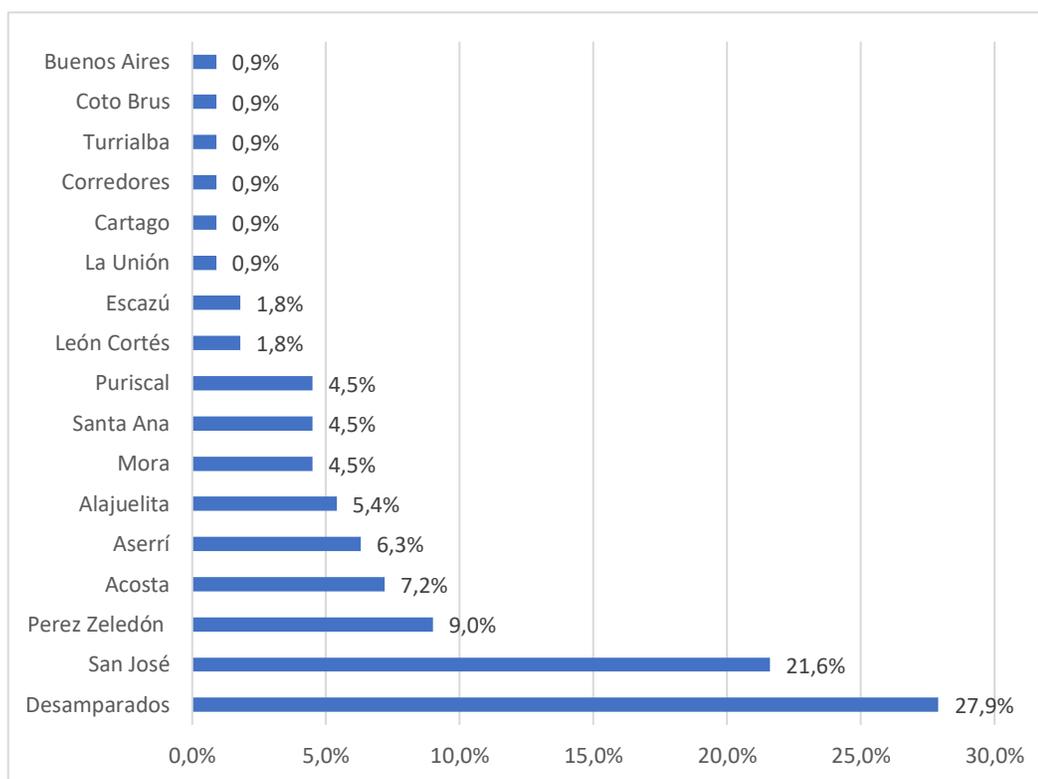
La mayor parte de los pacientes, 25.2 %, tenían menos de 20 años en el momento de realizar la prueba. Además, 59.4 % de la población estudiada era menor de 40 años.

**Gráfico 1.** Distribución por grupo de edad de los pacientes con diagnóstico de asma alérgico, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015



De los participantes del estudio, 27,9 % residen en el cantón de Desamparados y 21,6 % en el cantón de San José, estos son los que representan la mayor parte de la población estudiada. El siguiente gráfico muestra la distribución de los pacientes, según cantón de residencia.

**Gráfico 2.** Distribución, según cantón de domicilio de los pacientes asmáticos con sospecha clínica de fenotipo alérgico a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios de enero a diciembre 2015



La mayor parte de los pacientes estudiados también presentan rinitis alérgica (87,4 %); esta es la más prevalente de las comorbilidades atópicas. En cuanto a otras patologías, fue frecuente encontrar enfermedad de reflujo gastro esofágico, hipertensión arterial y obesidad. Un porcentaje importante (37,8 %) tenía, además, otras patologías variadas, distintas a las ya mencionadas. El Cuadro 3 muestra la cantidad y porcentaje de la prevalencia de dichas comorbilidades.

**Cuadro 3.** *Otras patologías atópicas y comorbilidades presentes en los pacientes con diagnóstico de asma, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015*

<b>Variable</b>	<b>Cantidad (n=111)</b>	<b>%</b>
<b>Presencia de otras patologías atópicas</b>		
Rinitis alérgica	97	87,4 %
Sinusitis	25	22,5 %
Dermatitis atópica	20	18,0 %
Conjuntivitis	7	6,3 %
<b>Otras comorbilidades</b>		
Reflujo gastro esofágico	24	21,6 %
Hipertensión arterial	17	15,3 %
Obesidad	12	10,8 %
Hipotiroidismo	10	9,0 %
Diabetes mellitus	8	7,2 %
Pólipos nasales	5	4,5 %
Otras	42	37,8 %

En cuanto a las características de la evolución y manejo del asma, se concluyó que la mediana de edad a la que se le realizó el diagnóstico fue de tres años. La mediana del tiempo de evolución del asma era de 20 años en el momento del estudio.

Los pacientes utilizan en promedio 6 medicamentos para el control del asma y síntomas de atopia asociados, incluyendo antihistamínicos. Un 13 % de los pacientes no utiliza corticoesteroides inhalados, mientras que 24 % los usa a bajas dosis, 29 % a dosis intermedias y 34 % a altas dosis.

A pesar de que en la población estudiada había sospecha clínica de fenotipo alérgico, motivo por el cual se solicitó la prueba de punción cutánea, 18 % tuvo la prueba negativa a todos los alérgenos, mientras que 82 % fue positivo en al menos uno o más de los alérgenos. El 55 % de la población no recibió inmunoterapia y 45 % si recibió. Además, 16 % han tenido que ser hospitalizados al menos una vez en su vida a causa de asma.

Solo alrededor de dos tercios de los pacientes tenían datos en el expediente sobre el puntaje del ACT; la mayor parte de ellos tenía buen control, según esta herramienta. En cuanto a la valoración médica de la calidad de control, 41.4 % no se encontraba controlado, 11.7 % estaba parcialmente controlado y 46.8 % contaba con buen control de la enfermedad.

**Cuadro 4.** *Características del manejo del asma en los pacientes con este diagnóstico y sospecha clínica de fenotipo alérgico, a quienes se les realizó prueba por punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015*

Variable	Cantidad	
	(n=111)	% / IQR
<b>Mediana de edad del diagnóstico del asma (IQR)</b>	3	(3 - 10)
<b>Mediana de tiempo (años) con el diagnóstico de asma (IQR)</b>	20	(11 - 35)
<b>Mediana de medicamentos utilizados por el control del asma</b>	6	(5 - 8)
<b>Dosis de esteroides inhalados</b>		
Sin uso de esteroides	14	13 %
Bajas dosis	27	24 %
Dosis intermedias	32	29 %
Altas dosis	83	34 %
<b>Alergia documentada con prueba de punción</b>		
No	20	18,0 %
Sí	91	82,0 %

**Uso de inmunoterapia**

No	61	55,0 %
Sí	50	45,0 %

**Hospitalización por asma alguna vez en la vida**

No	93	83,8 %
Sí	18	16,2 %

**Asthma Control Test**

Mal control	4	3,6 %
No tiene buen control	12	10,8 %
Buen control	62	55,9 %
Sin datos	33	29,7 %

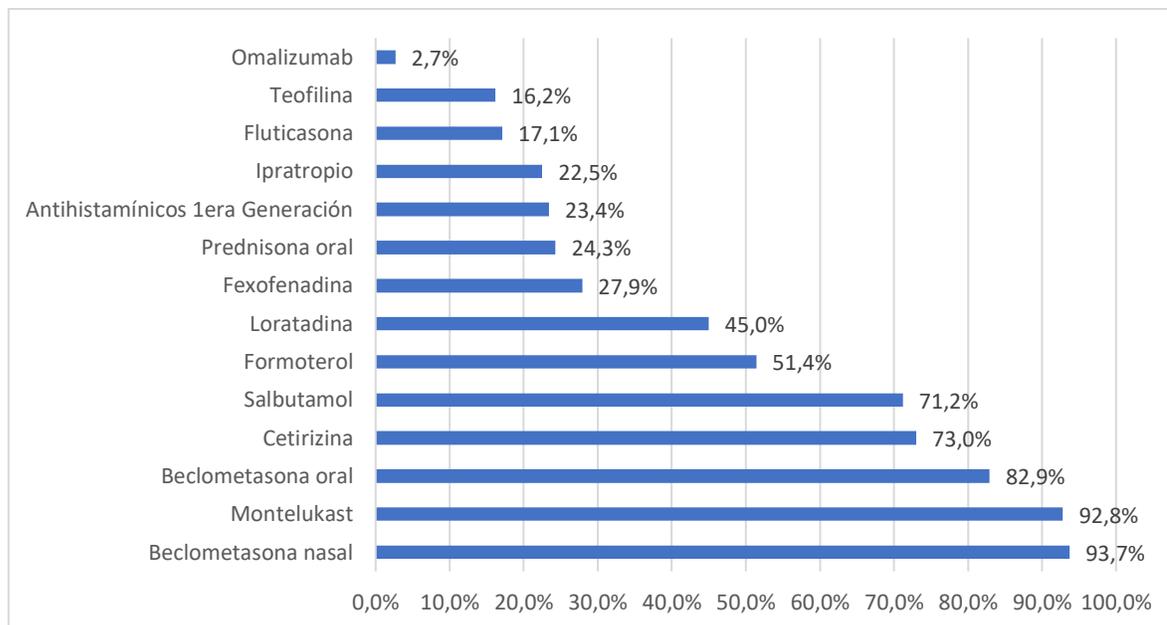
**Control del asma**

No controlado	46	41,4 %
Parcialmente, controlado	13	11,7 %
Bien controlado	52	46,8 %

---

El siguiente gráfico muestra la distribución, según medicamento utilizado para el tratamiento de asma en la población estudiada. Se incluyeron también datos sobre tratamiento de las comorbilidades atópicas. Beclometasona nasal y montelukast son los medicamentos más utilizados en la población estudiada.

**Gráfico 3.** Distribución, según medicamento utilizado para el tratamiento del asma y comorbilidades atópicas en los pacientes con este diagnóstico, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015



En cuanto a la valoración por espirometría del volumen espiratorio forzado en primer segundo, la media previa a uso de tratamiento broncodilatador fue de 80 % de lo esperado para el paciente y posterior a uso de broncodilatador beta-2 agonista, fue 86 % de lo esperado, con una diferencia de aproximadamente 6.57 puntos.

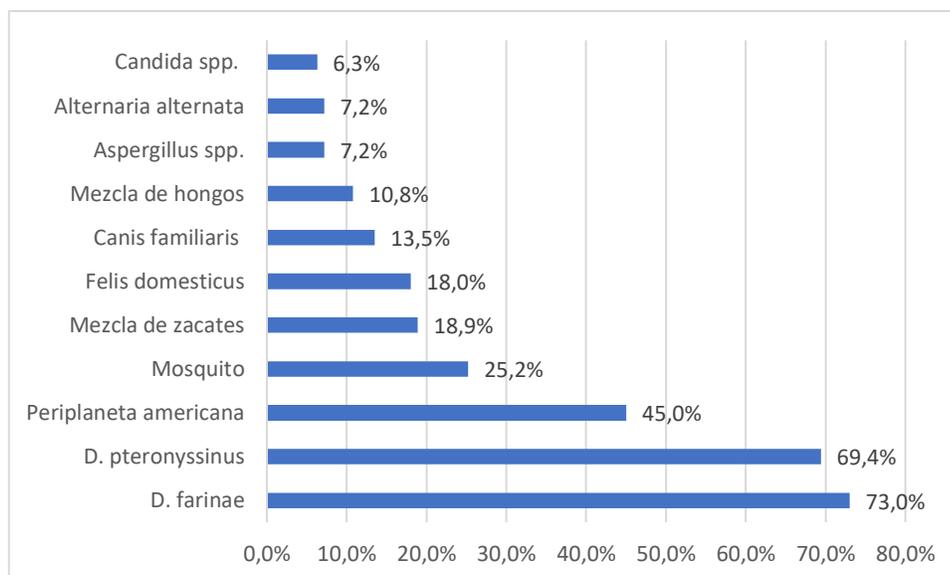
**Cuadro 5.** Evaluación del FEV 1 pre y posbroncodilatador de pacientes con asma a quienes se les realizó pruebas de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015

<b>Medida</b>	<b>FEV 1 inicial</b>	<b>FEV 1 posbroncodilatador</b>	
n	88	88	
Media	80,3	86,8	
Desviación estándar	18,8	17,4	
Mínimo	21,0	22,0	
Máximo	118,0	120,0	
P25	66,3	76,3	
P50	82,5	88,5	
P75	92,0	97,8	
<b>Diferencia de medias</b>		<b>IC95 %</b>	<b>Valor p</b>
6,57	5,39	7,75	< 0,001

IC: intervalo de confianza

De los pacientes estudiados, la mayoría presentaron evidencia de sensibilización a alérgenos extraídos de *D. farinae* (73 %), seguido por alérgenos extraídos de *D. pteronyssinus* (69.4 %) y luego de cucaracha (45 %). La sensibilización al resto de los alérgenos del panel estudiado se documentó en menor proporción. El grafico 4 muestra estos datos.

**Gráfico 4.** Distribución, según sensibilización a los alérgenos estudiados en los pacientes con diagnóstico de asma alérgico, según pruebas de punción cutánea realizadas en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015



Se identificó la distribución, según sensibilización a alérgenos estudiados con respecto a otras patologías atópicas, patologías no atópicas y calidad de control de asma. Se identificó que 76 % de los pacientes con rinitis alérgica están sensibilizados a *D. farinae*, mientras que solo 7 % están sensibilizados a *Candida sp.* El Cuadro 6 muestra la distribución de las patologías atópicas y la sensibilización a cada uno de los alérgenos estudiados. El Cuadro 7 muestra la distribución de patologías no atópicas y la sensibilización a los alérgenos en cuestión.

**Cuadro 6.** Distribución, según sensibilización a los alérgenos estudiados y presencia de otras patologías atópicas, en los pacientes con diagnóstico de asma alérgico, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015

Alérgeno	Rinitis	Dermatitis	Conjuntivitis	Sinusitis
	alérgica	atópica		
<i>D. farinae</i>	76 %	65 %	86 %	76 %
<i>D. pteronyssinus</i>	73 %	65 %	86 %	68 %
<i>P. americana</i>	47 %	50 %	0 %	36 %
Mosquito	26 %	30 %	0 %	24 %
Mezcla de zacate	19 %	15 %	14 %	12 %
<i>F. domesticus</i>	20 %	20 %	29 %	16 %
<i>C. familiaris</i>	13 %	20 %	29 %	8 %
Mezcla de hongos	12 %	20 %	0 %	16 %
<i>A. alternata</i>	8 %	10 %	0 %	4 %
<i>Aspergillus spp.</i>	8 %	20 %	0 %	4 %
<i>Candida spp.</i>	7 %	5 %	0 %	4 %

**Cuadro 7.** Distribución, según sensibilización a los alérgenos estudiados y presencia de otras comorbilidades, en los pacientes con diagnóstico de asma alérgico a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015

<b>Alérgeno</b>	<b>Pólipos nasales</b>	<b>Obesidad</b>	<b>Reflujo gastroesofágico</b>	<b>Hipotiroidismo</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>Hipertensión arterial</b>
<i>D. farinae</i>	80 %	42 %	63 %	90 %	75 %	59 %
<i>D. pteronyssinus</i>	80 %	33 %	63 %	70 %	63 %	53 %
<i>P. americana</i>	40 %	42 %	58 %	40 %	38 %	41 %
Mosquito	20 %	17 %	17 %	30 %	13 %	24 %
Mezcla de zacate	40 %	8 %	17 %	10 %	13 %	12 %
<i>F. domesticus</i>	60 %	25 %	17 %	10 %	13 %	12 %
<i>C. familiaris</i>	20 %	17 %	4 %	0 %	13 %	12 %
Mezcla de hongos	40 %	0 %	17 %	0 %	25 %	12 %
<i>A. alternata</i>	20 %	0 %	13 %	0 %	0 %	0 %
<i>Aspergillus spp.</i>	0 %	8 %	13 %	0 %	0 %	12 %
<i>Candida spp.</i>	20 %	0 %	13 %	0 %	0 %	6 %

Además, se observó la distribución, según la sensibilización de alérgenos con respecto a la calidad de control del asma, lo cual se ejemplifica en el Cuadro 8. De los pacientes con asma bien controlada, 76 % estaban sensibilizados a *D. farinae* y solo 6 % a *Candida spp.*

**Cuadro 8.** *Distribución, según sensibilización a los alérgenos estudiados y calidad del control del asma, en los pacientes con diagnóstico de asma alérgico a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015*

<b>Alérgeno</b>	<b>Bien controlado</b>	<b>Parcialmente, controlado</b>	<b>No controlado</b>
<i>D. farinae</i>	75 %	77 %	70 %
<i>D. pteronyssinus</i>	77 %	69 %	61 %
<i>P. americana</i>	48 %	31 %	46 %
Mosquito	31 %	15 %	22 %
Mezcla de zacate	23 %	15 %	15 %
<i>F. domesticus</i>	17 %	23 %	17 %
<i>C. familiaris</i>	13 %	8 %	15 %
Mezcla de hongos	15 %	0 %	9 %
<i>A. alternata</i>	8 %	0 %	9 %
<i>Aspergillus spp.</i>	4 %	8 %	11 %
<i>Candida spp.</i>	6 %	8 %	7 %

En cuanto a los niveles séricos de IgE total y específico, no todos los pacientes tenían los estudios. No obstante, se logró observar que aquellos pacientes con pruebas cutáneas negativas para todos los alérgenos tenían también niveles séricos de IgE específicos negativos en los casos en los que el estudio estaba presente (6 casos de 20 pacientes no alérgicos). De los pacientes no alérgicos que contaban con medición de IgE total, esta se encontraba aumentada 52,6 % (n = 10) de los casos y dentro del rango normal en el restante 47,4 % (n = 9), con un promedio de 243,67 IU/mL y desviación estándar de 110 IU/mL.

De los pacientes con prueba de punción cutánea positiva a un alérgeno o más, que en total fueron 91, 25,4 % (n = 23) no contaba con niveles de IgE total. De los pacientes con prueba de IgE total, 10,3 % (n = 7) estaban dentro del rango normal y 89,7 % (n = 61) se encontraba aumentada, con un promedio de IgE total en 1144,76 IU/mL y una desviación estándar de 2289,23 IU/mL.

Únicamente 16 de los pacientes en quienes se documentó alergia por SPT tenían medición de IgE específica. De estos, a pesar de que no todos tenían IgE específico para todos los alérgenos estudiados en la prueba de punción, en 9 de los casos (56,2 %) se encontró concordancia entre los niveles de IgE específico con los resultados de la prueba de punción cutánea. En los restantes 7 casos (43,8 %) había discordancia entre niveles de IgE y SPT en cuanto a los alérgenos de ácaros (*D. farinae* y *D. pteronyssinus*, 2 casos, equivalente a 12,5 %), perro (n=2, 12,5 %), gato (n=2, 12,5 %), zacate (n=2, 12,5 %), *Candida sp* (n=1, 6,25 %), hongos (n=1, 6,25 %) y *Aspergillus spp* (n=1, 6,25 %).

Visto de otra forma, solo 22 de los pacientes, contando aquellos alérgicos y no alérgicos, tienen tanto datos de SPT como de IgE sérica específica. De estos, 7 tienen resultados no concordantes entre IgE y SPT, lo cual corresponde a 31,8 % y 15, equivalente a 68,2 % si concuerdan.

Mediante análisis multivariado se buscaron asociaciones entre las variables estudiadas. Se encontró asociación entre pacientes sensibilizados a *D. pteronyssinus* y edad de diagnóstico menor a los diez años y presencia de obesidad, con p menor a 0.001 y p=0.009 respectivamente. Hay asociación entre pacientes sensibilizados a *D. farinae* y edad de diagnóstico menor a los diez años con p=0.007 y edad en el momento de la evaluación mayor a 20 años con p=0.026. Hay asociación entre pacientes sensibilizados a alérgenos extraídos de gato y la presencia de pólipos nasales, con p= 0-030. No fue posible encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre la sensibilización a otros alérgenos y las variables estudiadas.

**Cuadro 9.** *Análisis multivariado de la asociación entre las características de los pacientes con asma alérgica y la sensibilización a los alérgenos estudiados, en los pacientes con este diagnóstico, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015*

Alérgeno / variable	p-value	Odds Ratio	IC95 %	
<b><i>D. pteronyssinus</i></b>				
Edad de diagnóstico < 10 años	< 0.001	8,34	2,57	27,12
Obesidad (+)	0,009	0,08	0,01	0,53
<b><i>D. farinae</i></b>				
Edad de diagnóstico < 10 años	0,007	4,97	1,54	16,01
Edad mayor a 20 años	0,026	0,09	0,01	0,75
<b><i>F. domesticus</i></b>				
Pólipos nasales (+)	0,030	7,85	1,22	50,59

Se compararon también las características demográficas y clínicas de los pacientes en los que se documentó alergia mediante la prueba de punción cutánea (positiva al menos a un alérgeno) y aquellos que no son alérgicos, es decir, resultado negativo ante la SPT con todos los alérgenos estudiados. Se encontró en la población no alérgica asociación a la presencia de obesidad ( $p = 0,03$ ), a presencia de otras patologías no atópicas, excluyendo hipertensión arterial, diabetes mellitus, reflujo gastroesofágico, hipotiroidismo y pólipos nasales, con  $p = 0,03$  y al uso de esteroides a bajas dosis con  $p < 0,001$ . Lo anterior se puede ver en el Cuadro 10.

**Cuadro 10.** *Análisis multivariado de la asociación entre pacientes con asma no alérgica y características clínicas de los mismos, a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015*

Variable	p-value	Odds Ratio	IC95 %	
Obesidad	0.030	4.63	1.17	17.92
Otras patologías	0.030	4.63	1.17	17.92
Esteroides a dosis bajas	< 0.001	22.79	4.55	174.8

Se compararon también las características de los pacientes, según el uso de distintas dosis de corticoesteroides y se encontró que, aquellos que utilizan bajas dosis de esteroides tenían buen control del asma ( $p= 0,034$ ) y aquellos que utilizaban dosis intermedias y altas se asociaban a pobre control del asma ( $p = 0,034$ ) y a necesidad de hospitalización por asma ( $p = 0,031$ ). Se puede observar el análisis realizado en el Cuadro 11.

**Cuadro 11.** *Análisis multivariado de la asociación entre la dosis de esteroides inhalados utilizada y características clínicas de los pacientes asmáticos a quienes se les realizó prueba de punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre 2015*

Dosis de esteroide / variable	p-value	Odds Ratio	IC95 %	
<b>Dosis bajas de esteroides inhalados</b>				
			1,0	
Buen control del asma	0,034	2,67	7	6,93
<b>Dosis intermedias y altas de esteroides inhalados</b>				
			1,0	
Pobre control del asma	0,034	2,83	8	8,02
			1,1	156,
Hospitalización por asma	0.031	6,99	5	2

## Capítulo 4. Discusión

El presente estudio permite definir el perfil de sensibilización a alérgenos en población asmática en la que existía previamente sospecha clínica de asma alérgica, para describir las principales características clínicas y demográficas de los pacientes, la prevalencia de los principales alérgenos y asociaciones entre estos. Esto es importante ya que permite mejorar el manejo de pacientes con asma alérgica en cuanto a cuidados para evitar exposición a alérgenos y orientación del manejo farmacológico.

Esta investigación muestra una cantidad considerablemente mayor de sujetos de sexo femenino que de masculino. Esto es contrario a lo que reporta la mayoría de literatura del tema, en la que se documenta mayor prevalencia de asma alérgica en hombres que en mujeres<sup>4</sup>. No obstante, Sattar y colaboradores realizaron un estudio observacional en Catar en el que recopilaron datos de 1106 pacientes asmáticos o con rinitis con sospecha de alergia a quienes se les realizó SPT y documentaron que había mayor prevalencia de asma entre mujeres (32,7 %) que hombres (29,8 %). Además, encontraron que hay mayor exposición a polen, zacate y árboles en pacientes de sexo femenino y mayor exposición a ácaros e insectos en pacientes masculinos<sup>25</sup>.

En el presente estudio, al analizar los datos de sexo de los participantes, según la sensibilización a cada uno de los alérgenos, de acuerdo con las dosis de corticoesteroides utilizados y según la presencia o no de alergia documentada, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres. De esta forma, a pesar de que la población estudiada contiene más mujeres que hombres, no hay asociación entre el sexo y las variables clínicas mencionadas en la actual investigación. La población estudiada corresponde a pacientes atendidos en el Servicio de Alergología del Hospital San Juan de Dios para pruebas de punción cutánea y no necesariamente es representativa de la población nacional.

En cuanto a la edad, la mayoría de los sujetos son pacientes jóvenes, con una edad promedio de 36 años y con diagnóstico de asma realizado durante la infancia. Esto es de acuerdo con lo reportado en la literatura revisada<sup>3</sup>. En promedio, los pacientes estudiados han tenido un tiempo de evolución de la enfermedad de 20 años, lo cual está descrito de manera similar en estudios internacionales, según lo observado por Schatz y colaboradores<sup>3</sup>.

No obstante, este último dato llama la atención, ya que implica que los pacientes con asma alérgica han pasado dos décadas desde su diagnóstico inicial hasta la realización de pruebas de punción cutánea. Esto puede tener repercusiones en el manejo de su enfermedad en cuanto a factores no farmacológicos, como prevención de exposición a los alérgenos a los que están sensibilizados y farmacológicas como la necesidad de inmunoterapia en algunos de los casos.

Se debe tomar en cuenta que la presente investigación se realizó con pacientes que fueron atendidos en el Servicio de Alergología del Hospital San Juan de Dios para realización de pruebas de punción cutánea por sospecha clínica de asma alérgica, por lo tanto, las personas estudiadas son de áreas geográficas específicas correspondientes al área de atracción del HSJD y no de todo el territorio nacional. En general, hubo más pacientes de la zona urbana que la rural. Es posible que esto influyera en el hecho de encontrar mayor prevalencia de alérgenos que normalmente se encuentran en espacios cerrados, como los ácaros y cucarachas y menor prevalencia de alérgenos de espacios exteriores, como el zacate.

Otro factor que se debe considerar es que posiblemente las personas provenientes de zonas más cercanas al HSJD, como aquellos que habitan en el cantón de Desamparados y San José, domicilio predominante en la población estudiada, tengan mayor acceso a los servicios de salud del tercer nivel de atención de la Caja Costarricense de Servicio Social que aquellos que habitan en zonas más alejadas, como los cantones de Buenos Aires y Coto Brus.

Se analizaron algunas patologías atópicas asociadas comúnmente al asma alérgico, se encontró una gran proporción de pacientes con rinitis alérgica, seguido por sinusitis, dermatitis atópica y, en última instancia, conjuntivitis. El asma es solo una de las manifestaciones de la patología atópica, por lo que es de esperarse que se encuentre acompañada de otras entidades clínicas. Farrokhi y colaboradores realizaron un estudio en Irán en el cual documentaron aeroalérgenos comunes en pacientes con distintas patologías atópicas. Al describir la distribución de patologías atópicas, encontraron que la más prevalente en la población estudiada es rinitis alérgica, seguida por sinusitis, asma y conjuntivitis<sup>19</sup>.

Las comorbilidades no alérgicas que se documentaron fueron reflujo gastroesofágico, hipertensión arterial, obesidad, hipotiroidismo, diabetes mellitus, pólipos nasales y otras patologías de distintas índoles que se agruparon en la categoría de *otras* por encontrarse en poca proporción de manera individual. Cabe resaltar que la obesidad, el reflujo gastroesofágico y los pólipos nasales son patologías que pueden incidir en la sintomatología del paciente asmático e incluso pueden llegar a dificultar su adecuado control<sup>1</sup>. No hubo asociación estadísticamente significativa entre pacientes con asma alérgico y las patologías mencionadas, sin embargo, la presencia de hipertensión arterial, diabetes, obesidad y reflujo gastroesofágico puede corresponder a la alta prevalencia de estas en la población costarricense.

Los pacientes asmáticos en quienes no se documentó alergia mediante las pruebas de punción cutánea mostraron asociación estadísticamente significativa con obesidad. Es posible que estos pacientes, en lugar de presentar el fenotipo de asma alérgico, pertenezcan al fenotipo de asma con obesidad, en el cual se ve una relación entre estas dos patologías. Este fenotipo se asocia a esputo neutrofílico, asma más severa y de difícil control y, en muchas ocasiones, mejoría de la sintomatología del asma al disminuir el peso<sup>26</sup>.

La asociación clínica de asma y obesidad se ha visto tanto en asma de diagnóstico temprano como tardío y no alérgico y se caracteriza por cambios en la vía aérea inducidos por la obesidad desde el punto de vista mecánico, metabólico e inmunológico. Beuther y colaboradores realizaron un metaanálisis en el cual se estudiaron investigaciones prospectivas epidemiológicas para definir la asociación entre asma y obesidad. Encontraron que el sobrepeso y la obesidad se asocian a un mayor riesgo de asma, que aumenta cuanto mayor sea el índice de masa corporal, tanto en hombres como en mujeres<sup>27</sup>.

En el mismo grupo de pacientes no alérgicos, se encontró también asociación al uso de corticoesteroides inhalados a bajas dosis, sin embargo, no hubo asociación estadísticamente significativa con la calidad de control de la enfermedad. Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones sobre el control y severidad del asma en estos pacientes.

En promedio, los pacientes estudiados requieren de polifarmacia con al menos seis fármacos para el manejo del asma y de sus patologías atópicas. Algunos de estos fármacos son para control del asma, pero también se vio importante uso de antihistamínicos, incluso los de primera generación. Esto sugiere que las comorbilidades alérgicas desempeñan un papel importante en la vida de estos pacientes. Es probable que esto incida en la adherencia al tratamiento, el control de los síntomas, tanto de asma como de otras enfermedades alérgicas y la calidad de vida. La presente investigación no analizó dichas variables, pero sería relevante realizar otro estudio que sí lo haga, ya que son parámetros importantes para el bienestar de la población.

Si se considera que los corticoesteroides inhalados son fármacos fundamentales para el manejo farmacológico y control del asma, llama la atención que un 13 % de la población estudiada (correspondiente a 14 pacientes) no los utiliza. Esto se debe a que algunos de ellos se encuentran en el Paso 1 del abordaje terapéutico propuesto por GINA y que se están manejando únicamente con medidas no farmacológicas o con beta-agonistas de acción corta, según su necesidad.

En un único caso, el paciente sí presentaba sintomatología asmática, pobre función pulmonar y pobre control, sin embargo, se rehusó al manejo farmacológico propuesto por el médico tratante. En otras instancias, la sintomatología que los llevó a la solicitud de pruebas de punción cutánea no fue la asmática, sino las manifestaciones de otras patologías atópicas, como dermatitis atópica o rinitis alérgica principalmente. Entre la población con asma alérgico documentado, más del 70 % utiliza corticoesteroides inhalados a dosis intermedias o altas.

Esto permite documentar un sesgo del presente estudio, ya que la mayoría de los pacientes estudiados habían sido referidos del Servicio de Neumología en el que llevaban control por asma. Sin embargo, hay una proporción de pacientes con otras patologías atópicas, ya sea dermatitis atópica o rinitis alérgica, también asmáticos, que no necesariamente han sido atendidos en el Servicio de Alergología en el periodo estudiado, por lo que no se cuenta con sus datos para esta investigación. Visto de otra manera, el presente estudio no considera la totalidad de pacientes con patologías atópicas, solo aquellos asmáticos con control en tercer nivel de atención del sistema de seguro social de Costa Rica que fueron referidos al Servicio de Alergología.

Se recabaron dos variables con relación al control del asma durante la investigación: el ACT y la herramienta de control de síntomas propuesta por GINA. Según la literatura, esta última se correlaciona con los resultados de la escala numérica de ACT<sup>1</sup>, de hecho, ambas consisten en preguntas similares para el paciente.

El ACT no estaba presente en casi un tercio de los casos estudiados. Por otra parte, todos los expedientes que se revisaron tenían la valoración médica de control de síntomas de GINA, clasificando al paciente como *no controlado*, *parcialmente controlado* o *bien controlado*. Al realizar el análisis de los datos que se recolectaron, se observa que hay gran diferencia entre el resultado del ACT y de la valoración de control. A pesar de que se categorizó 41,4 % (n=46) pacientes como *no controlados*, los resultados del ACT indican que menos de 20 % (n=16) no tiene buen control o tiene mal control.

Estos resultados no difieren tanto en el caso de pacientes catalogados como bien controlados (52 pacientes) al compararlo con el puntaje de ACT que se refiere a buen control (62 pacientes). Es posible que esta diferencia se deba a la falta de información sobre el ACT de un tercio de los casos.

Se encontró asociación entre los pacientes que utilizan dosis bajas de esteroides inhalados y buen control del asma, también hubo asociación entre los que utilizan dosis intermedias y altas de esteroides inhalados y pobre control del asma y hospitalizaciones por asma. Estos datos se deben interpretar con cuidado, ya que no se debe confundir severidad del asma con control. Del grupo con bajas dosis de esteroides y buen control, se puede concluir que tienen asma leve, ya que probablemente se encuentren en el paso uno o dos del abordaje terapéutico propuesto por GINA y han logrado control de síntomas.

Los pacientes con uso de dosis intermedias o altas de esteroides pueden encontrarse entre los pasos tres a cinco. Al evaluar pacientes mal controlados, se debe evaluar la técnica de administración de fármacos, la adherencia al tratamiento, la prevención de factores inductores de síntomas y otros factores que pueden afectar el control. Esto se debe hacer antes de avanzar al siguiente paso de tratamiento.

De tal manera, en este segundo grupo no se puede determinar la severidad del asma; se desconoce si la falta de control es por un factor no relacionado al paso de tratamiento en el que se encuentra y se desconoce exactamente en qué paso se encuentra. Por otra parte, el pobre control de síntomas es un factor de riesgo para presentar exacerbaciones<sup>1</sup>; algunas de estas resultan en hospitalizaciones.

Al valorar individualmente cada caso, se debe dar particular importancia a los pacientes con asma alérgico que, a pesar de dosis altas de esteroides y al controlar los factores mencionados previamente, tengan pobre control de su enfermedad. En estos casos, es posible obtener beneficio de usar tratamiento con fluticasona e incluso Omalizumab en casos en los que se ha definido un perfil de sensibilización a alérgenos y la inmunoterapia esté indicada. Esta terapia puede mejorar el control, disminuir riesgo de exacerbaciones y otros efectos a largo plazo como disminuir el

riesgo de remodelado de la vía aérea.

Se valoró también el FEV1 como parámetro de función pulmonar. El valor que se documentó para este estudio transversal fue aquel de la prueba que se hubiera realizado cercano a la fecha de la ejecución de pruebas de punción cutánea, no el que se hizo en el momento del diagnóstico de la enfermedad. De esta forma, la mayor parte de los pacientes ya contaban con control médico y tratamiento en el momento de realización de la espirometría.

En promedio, el FEV1 inicial fue de 80 % del valor esperado, FEV1 posbroncodilatador fue de 87 % del valor esperado y la diferencia entre uno y otro de casi 7 %. En los casos de pacientes con uso de fármacos controladores del asma o uso de beta-agonistas en las horas previas al estudio, una reversibilidad mayor al 12 % denota pobre control<sup>1</sup>.

En el caso de los pacientes estudiados, en promedio el FEV1 fue mayor a 60 % de lo esperado y la reversibilidad posbroncodilatador menor a 12 %, por lo que se puede pensar, para efectos de la investigación, que los parámetros de función pulmonar no fueron deficientes en promedio. Se debe tomar en cuenta que hubo gran variación entre los valores encontrados. En el seguimiento clínico es importante valorar la función pulmonar de cada paciente a lo largo del tiempo y compararla con parámetros previos.

Hubiera sido provechoso, para fines de la investigación, contar con datos comparativos de control clínico y analítico del asma en un grupo más amplio de pacientes con asma alérgico y no alérgico. Como se mencionó, los pacientes con asma alérgico suelen tener buena respuesta a tratamiento con corticoesteroides inhalados<sup>3</sup>. Los datos de este estudio, en forma general, identifican un buen control en la mayor parte de los pacientes estudiados, no obstante, esto podría tratarse de un sesgo de selección, ya que se está estudiando una población muy particular, con características previamente descritas.

El uso de inmunoterapia es una herramienta importante en pacientes alérgicos. De la población estudiada, 45 % recibió este tratamiento. De acuerdo con las recomendaciones, no se dio inmunoterapia a pacientes que no tuvieran evidencia de alergia o a pacientes que tuvieran buen control de sus síntomas.

El Asma es un síndrome clínico altamente heterogéneo, por lo que se ha intentado agrupar pacientes, según sus características clínicas, fenotipo y severidad, en *clusters* o agrupaciones para optimizar su manejo y definir pronóstico. De momento, no existe una clasificación universal o estandarizada, sin embargo, distintos investigadores han intentado describir las variables que definen una agrupación.

Moore y colaboradores realizaron un estudio en el que clasifican a los pacientes asmáticos en cinco agrupaciones, según las siguientes variables: edad de inicio del asma, tiempo de evolución del asma, sexo, presencia de atopia, síntomas, pruebas de función pulmonar, uso de medicamentos de rescate, dosis de corticoesteroides inhalados y necesidad de uso de servicios de salud. Las agrupaciones denominadas 1, 2 y 4 corresponden a pacientes con fenotipo de asma alérgicos, con severidad de la enfermedad en aumento, de acuerdo con la numeración de la agrupación<sup>28</sup>.

La mayoría de los pacientes con fenotipo alérgico están en los grupos 1 y 2 y se caracterizan por ser pacientes jóvenes, mayor proporción de mujeres que de hombres, inicio de la enfermedad en la infancia, con pruebas de función pulmonar normales o que llegan a la normalidad al recibir tratamiento y severidad leve o moderada. La agrupación 4 corresponde a pacientes con asma alérgica severa, mayor tiempo de evolución de la enfermedad, FEV1 disminuido con reversibilidad posbroncodilatador y con mayor requerimiento de medicamentos y de mayores dosis de esteroides inhalados<sup>28</sup>. Estos datos concuerdan con los hallazgos del presente estudio.

Por otra parte, la agrupación 3 del estudio de Moore está compuesta en su mayoría por mujeres de mayor edad, con obesidad, inicio de la enfermedad en edad adulta, menor prevalencia de atopia documentada por SPT o IgE y sintomatología importante que no corresponde al grado de obstrucción del flujo aéreo documentada en pruebas de función pulmonar<sup>28</sup>. Los pacientes sin alergia documentada en la presente investigación en quienes se encontró asociación con obesidad pueden corresponder a esta agrupación.

El perfil de sensibilización a alérgenos documentado en este estudio reporta a los ácaros *D. farinae* y *D. pteronyssinus* como los más frecuentes, seguidos por la cucaracha y en menor proporción zacate, animales domésticos y hongos. Esto difiere de perfiles de otras latitudes en el sentido de que, según estos datos, la alergia al polen no es tan prevalente en nuestro medio como en otros sitios. Ejemplo de esto es la investigación realizada por Larenas-Linnemann y colaboradores en México, en la que encontraron que el alérgeno con mayor prevalencia en pacientes a los que se les realizó SPT fue en primera instancia ácaros del polvo casero, seguido por polen de árboles y zacate bermuda<sup>18</sup>.

Los hallazgos del presente estudio son congruentes con el estudio realizado por Soto en 1998 sobre el perfil de alérgenos en niños costarricenses. La proporción disminuida de sensibilización a zacate puede estar en relación con que las alergias a distintos tipos de polen se asocian más a síntomas oculares y nasales que a síntomas de asma<sup>21</sup>.

Estos datos concuerdan también con otro estudio realizado por Soto, en el cual se documenta que los hogares costarricenses tienen alta cantidad de alérgenos de ácaros y cucarachas. Incluso, dicho estudio reporta que los niveles de alérgenos Der p. 1 y Der f 1 (provenientes de *D. pteronyssinus* y *D. farinae* respectivamente) eran 2 a 3 veces mayores que lo que se ha calculado que puede provocar síntomas en pacientes sensibilizados y 10 a 15 veces mayor que el nivel de riesgo para sensibilización. Esto implica que hay exposición importante de las personas a estos alérgenos y riesgo de sensibilización a estos.

En ese estudio se identificó que los alérgenos de cucarachas se encuentran principalmente en zonas costeras y no en los centros metropolitanos<sup>23</sup>. La población estudiada en la investigación actual es predominantemente de zona urbana, no obstante, ha habido importante crecimiento de infraestructura y de centros urbanos en Costa Rica desde 1998, por lo que es posible que la prevalencia de distintos alérgenos en los hogares costarricenses urbanos y rurales haya variado a lo largo de estos veinte años.

El hecho de que los alérgenos más prevalentes sean ácaros del polvo y cucaracha tiene relevancia. Ambos organismos tienen una proteína llamada tropomiosina, la cual es una proteína muy distribuida y muy conservada, instrumental para la contracción muscular y otras funciones celulares. Esta proteína se encuentra tanto en vertebrados como en invertebrados, sin embargo, la de los invertebrados es altamente alergénica. Tiene epítomos compartidos entre distintas especies, que son repetitivos. Se puede encontrar en crustáceos, moluscos, artrópodos como la cucaracha, arácnidos como los ácaros y nemátodos.

Se han reportado casos de pacientes que presentan reacciones alérgicas a organismos a los que nunca han tenido exposición y se cree que la explicación de esta reacción es que han sido sensibilizados previamente por organismos distintos que tienen tropomiosina que hace reacción cruzada a nivel inmunológico<sup>29</sup>.

Hay alta similitud entre la tropomiosina encontrada en el camarón, ácaros y cucaracha, de 80 a 90 %. Se ha documentado significancia clínica de la reactividad cruzada de esta proteína en cuanto a alergias alimentarias<sup>30</sup>. La significancia clínica en el caso de alergias respiratorias todavía no está clara, aunque investigaciones recientes sugieren que sí existe. El alérgeno de *D. pteronyssinus* y *D. farinae* en relación con la tropomiosina se denomina Der p. 10 y Der f 10 respectivamente, mientras que el de cucaracha es Per a 7. Estudios moleculares han determinado que puede encontrarse anticuerpos contra estos alérgenos sin que haya anticuerpos contra otros alérgenos específicos para la especie de ácaros o cucarachas en cuestión, lo cual sugiere que su origen no es de ese organismo<sup>31</sup>.

Los extractos de alérgeno utilizados en nuestro medio para la realización de SPT y los disponibles para medición de IgE contienen varios alérgenos de una fuente particular, incluyendo alérgenos específicos y no específicos a la especie en cuestión. Resultaría muy útil saber cuál o cuáles de los alérgenos son los que causan la reacción positiva en las pruebas realizadas, sin embargo, este no es un dato que se tenga disponible en el presente estudio. Conocer esto sería importante desde el punto de vista clínico sobre todo al dirigir inmunoterapia, ya que es conveniente que esta se dé contra los antígenos que de verdad tienen significancia clínica.

Al analizar el perfil de sensibilización a los distintos alérgenos con respecto a patologías alérgicas y no alérgicas, se vio un patrón similar al patrón general. La excepción fue el hecho de que se encontró asociación inversa entre la presencia de obesidad y sensibilización a *D. pteronyssinus* y que 60 % de los pacientes con pólipos nasales estaban sensibilizados a alérgenos de gato.

Los estudios sobre sensibilización a alérgenos en pacientes con pólipos nasales han tenido resultados contrastantes. Aunque muchos de ellos no reportan asociación entre los dos factores, un estudio en Italia, realizado por Asero en el 2001, reporta que al menos dos tercios de los pacientes con pólipos nasales presentan datos de hipersensibilidad al menos a un alérgeno. En su estudio, Asero encuentra que, entre los pacientes alérgicos hay mayor prevalencia de sensibilización a mohos y ácaros del polvo doméstico, por el contrario, únicamente 9 % mostró sensibilización a alérgenos de gato<sup>32</sup>.

En cuanto a la asociación inversa entre la presencia de obesidad y la sensibilización a *D. pteronyssinus*, es posible que estos pacientes con obesidad correspondan a un fenotipo no alérgico de asma o al fenotipo de asma y obesidad como tal, en la que se pueden encontrar esputos neutrofílicos<sup>32</sup>. Esto explicaría la falta de sensibilización a uno de los alérgenos más prevalentes de la población estudiada.

Otra de las asociaciones encontradas al analizar la sensibilización a distintos alérgenos es que los pacientes sensibilizados a ácaros del polvo han tenido diagnóstico de asma durante la infancia (menores de 10 años) y que, en su mayoría, son adultos jóvenes en el momento del estudio, lo cual también corresponde con lo descrito del fenotipo de asma alérgico<sup>32</sup>.

A pesar de que pocos de los participantes contaban con niveles séricos de IgE específico, se encontró concordancia en cuanto a que los pacientes con prueba de punción cutánea negativa tenían niveles de IgE específico negativos. Además, los pacientes con pruebas de punción positiva tuvieron concordancia en un 56,2 % con el IgE sérico específico. En cuanto a los siete casos en los que los resultados de SPT difirieron de IgE específico, este es un hallazgo que se ha documentado previamente en la literatura.

El SPT se considera el estándar de oro para el diagnóstico de sensibilización a alérgenos y los niveles séricos de IgE específicos un estudio complementario. Se ha visto que los niveles de IgE pueden tener incluso mayor sensibilidad y valor predictivo positivo que el SPT, pero menor especificidad. En algunas ocasiones, IgE puede dar falsos positivos por reactividad cruzada al determinante de carbohidrato, que es una glicoproteína en el extracto del alérgeno capaz de generar reacciones *in vitro*<sup>9</sup>.

En un estudio de pacientes con patologías alérgicas a quienes se les realizó SPT y niveles séricos de IgE específicos, se documentó que solo 58 % de ellos tenían tanto SPT como IgE positivos<sup>33</sup>. En la presente investigación, si se consideran los resultados de IgE específico negativo en los pacientes con SPT negativo, más los IgE específico positivos que sí concuerdan con la SPT, se obtiene un porcentaje de concordancia de 68,2 %, lo cual es incluso mayor a lo encontrado en la literatura.

Algunos factores que explican la discordancia entre las pruebas son: la fuente del alérgeno (puede ser distinta, según el fabricante), la no estandarización de extractos de alérgenos, cantidad de alérgeno, fallos en la técnica de SPT, niveles aumentados de IgE total que pueden dar resultados positivos por una unión no específica, entre otros<sup>9</sup>. Además, se documentó que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada uno de los estudios puede variar, según el alérgeno estudiado<sup>34</sup>.

#### **4.1. Limitaciones**

Una de las limitaciones del presente estudio es que el tamaño de la muestra es pequeño, lo cual disminuye el poder estadístico de las pruebas realizadas. Otra limitación importante fue la ausencia de datos sobre algunas de las variables estudiadas en los expedientes revisados, en particular ACT e IgE específico. Al no tener ACT se dificulta evaluar el control del asma de los pacientes estudiados y compararlo con la valoración de control, según GINA. La ausencia de IgE específico en la mayoría de los casos impide comparar sus resultados con los del SPT, las dos pruebas diagnósticas disponibles en nuestro medio para detección de sensibilización a alérgenos.

El hecho de que este estudio haya sido unicéntrico es otra limitante. La población estudiada no se puede considerar como representativa de la población nacional, ya que corresponde a un área geográfica limitada definida, como el área de atracción del Hospital San Juan de Dios.

Hubiera sido de provecho, para efectos de la investigación, conocer los alérgenos particulares contenidos en los extractos utilizados para SPT y para IgE específico y saber cuáles de estos fueron los que generaron reacciones positivas. Esto es relevante en el caso del alérgeno de tropomiosina de cucaracha y ácaros, ya que el hecho de encontrarlo positivo en ausencia de otros alérgenos específicos de cada una de las especies sugiere reactividad cruzada y no necesariamente sensibilización a la especie en cuestión.

Asociado al diseño del estudio, se encontró poca proporción de pacientes no alérgicos en la población estudiada. En un futuro estudio, sería interesante estudiar ambas poblaciones para comparar sus características clínicas y demográficas.

#### **4.2. Recomendaciones**

A partir de los hallazgos de este estudio, se recomienda evaluar el ACT y anotar su puntaje en los expedientes. Para efectos de investigación se recomienda solicitar niveles de IgE específico en los pacientes con alergia documentada, para poder comprar ambos métodos diagnósticos. Se sugiere también documentar los datos sobre los alérgenos evaluados en SPT e IgE específico y no solo la especie de la cual se originan.

La presente investigación está en desarrollo y se están recolectando datos de pacientes asmáticos con sospecha clínica de fenotipo alérgico a quienes se les realizó SPT en los años 2012 a 2014 en el HSJD, para así contar con una mayor población.

Para futuras investigaciones, se sugiere ampliar la población estudiada, idealmente mediante estudios multicéntricos que abarquen población de las distintas zonas geográficas del país. Además, se recomienda incluir población con asma no alérgico, para comparar sus características con las de pacientes con asma alérgico de mejor manera. Otra posibilidad es la realización de investigaciones que consideren la evolución en el tiempo del paciente con asma alérgico, al comparar el control de síntomas, severidad de asma, uso de medicamentos, FEV 1 y exacerbaciones antes y después de haber recibido educación y recomendaciones sobre prevención de exposición a los alérgenos a los cuales estén sensibilizados y uso de inmunoterapia.

## Capítulo 5. Conclusiones

En el periodo estudiado, en pacientes con diagnóstico de asma y sospecha clínica de fenotipo alérgico a quienes se les realizó prueba por punción cutánea en el Hospital San Juan de Dios, se encontró una población mayoritariamente de sexo femenino, domicilio urbano, edad promedio de 36 años, cuyo diagnóstico de asma fue realizado en la infancia. Además, se documentó la presencia de otras patologías atópicas, predominantemente rinitis alérgica, seguida por sinusitis, dermatitis atópica y urticaria. Se encontraron también otras patologías presentes como reflujo gastroesofágico, hipertensión arterial, obesidad, hipotiroidismo, diabetes mellitus y pólipos nasales. Algunas de estas patologías mencionadas pueden contribuir a la sintomatología del paciente asmático.

En promedio, los valores de FEV1 fueron alrededor de 80 % del valor esperado y presentaron poca reversibilidad con uso de beta-agonistas inhalados, lo que sugiere que los pacientes se encontraban controlados en el momento de la realización de la prueba. En cuanto a la valoración del control, aproximadamente la mitad de la muestra tenía buen control de los síntomas, mientras que la otra mitad se encontraba controlado en forma parcial o mal controlado. Un 16 % de los pacientes requirieron de al menos una hospitalización debido al asma. En cuanto al tratamiento recibido, la mayoría de la población utiliza corticoesteroides inhalados a dosis altas o intermedias y en promedio los pacientes utilizan seis fármacos para el control de su asma y otras patologías atópicas asociadas. El 45 % de la población recibió inmunoterapia.

En cuanto al perfil de alérgenos estudiado, 82 % tuvo evidencia de alergia mediante las pruebas de punción cutánea, mientras que el restante, a pesar de la sospecha clínica del fenotipo alérgico, no lo tuvo. Los alérgenos más prevalentes son los provenientes de *D. farinae* y *D. pteronyssinus*, seguidos por los de cucaracha. Esto es similar a la literatura estudiada, aunque en países europeos tiende a haber más prevalencia de sensibilización a distintos tipos de polen.

Es posible que haya relación entre la prevalencia aumentada de los ácaros del polvo y la de cucaracha, ya que estos organismos contienen alérgenos que pueden generar reacciones cruzadas entre ellos. El SPT se ha utilizado como estándar de oro para la identificación de sensibilización a distintos alérgenos. Los resultados de esta prueba concuerdan en la mayor parte con los resultados de IgE específico en los casos de pacientes que tienen ambas pruebas. La proporción de no concordancia entre estos es similar a lo que se ha reportado en la literatura. De cualquier manera, la importancia de ambos estudios radica en la interpretación en un contexto clínico particular, para determinar la significancia clínica de esta.

Finalmente, se encontraron algunas asociaciones entre el perfil de sensibilización a alérgenos y las variables clínicas estudiadas. Entre estas, los pacientes con sensibilización a *D. pteronyssinus* se asocian de manera inversa a la presencia de obesidad y aquellos sensibilizados a extractos de alérgenos de gato se asocian a presencia de pólipos nasales. Los pacientes sin alergia documentada por SPT tienden a usar corticoesteroides inhalados a bajas dosis y tener obesidad. Los pacientes con uso de corticoesteroides inhalados tienen buen control, mientras que los que utilizan dichos medicamentos a dosis intermedias o altas tienen mal control de sus síntomas y hospitalizaciones a causa de asma. No es posible, en el presente estudio, determinar la relación de causalidad entre las variables asociadas.

Los datos recabados son importantes para el manejo de pacientes con asma alérgico. Al conocer el perfil demográfico, se puede concientizar a los médicos tratantes para generar sospecha del diagnóstico de asma alérgico en pacientes con estas características. Conocer el perfil de sensibilización de la población estudiada permite hacer recomendaciones en cuanto a medidas no farmacológicas como educación y prevención de exposición a alérgenos particulares, por lo que se mejora el control del asma. El manejo farmacológico y el uso de inmunoterapia deben evaluarse en cada caso particular.

## Capítulo 6. Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.
2. Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, Inlusio MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic and Nonallergic Asthma Have Distinct Phenotypic and Genotypic Features. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2017; 172(3):150-60.
3. Schatz M, Rosenwasser L. The Allergic Asthma Phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. Noviembre de 2014; 2(6):645-8.
4. Cardona V, Garriga T. Asma alérgica. *Medicina Clínica*. Marzo de 2015; 144(5):216-22.
5. Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy and Asthma Proceedings*. 1 de mayo de 2012; 33(3):96-9.
6. Nauta AJ, Engels F, Knippels LM, Garssen J, Nijkamp FP, Redegeld FA. Mechanisms of allergy and asthma. *European Journal of Pharmacology*. Mayo de 2008; 585(2-3):354-60.
7. Cardona V, Garriga T. Asma alérgica. *Medicina Clínica*. Marzo de 2015; 144(5):216-22.
8. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy*. 2013; 3(1):3.
9. Kumar R, Gupta N, Kanuga J, Kanuga M. A Comparative Study of Skin Prick Test *versus* Serum-Specific IgE Measurement in Indian Patients with Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis. :6.

10. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Primary Care Respiratory Journal*. 1 de agosto de 2006; 15(4):228-36.
11. Thomas WR. Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. *Allergology International*. Octubre de 2015; 64(4):304-11.
12. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P. Development of the asthma control test☆A survey for assessing asthma control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Enero de 2004; 113(1):59-65.
13. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax*. Agosto de 2012; 67(8):718-26.
14. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Systematic reviews*. 2003; 178:3.
15. Antolín Américo D, Barbarroja Escudero J, Sánchez González MJ, Rodríguez M. Protocolo de indicaciones de inmunoterapia por tipo de alérgeno y forma clínica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. Abril de 2017; 12(30):1798-803.
16. Asamoah F, Kakourou A, Dhami S, Lau S, Agache I, Muraro A. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clinical and Translational Allergy [Internet]*. Diciembre de 2017 [citado 13 de mayo de 2018];7(1). Disponible en: <http://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-017-0160-0>
17. Delgado J, Dávila I, Domínguez-Ortega J, Quirce S, Martí-Guadaño E, Valero A. Quality of Life in Patients With Respiratory Allergy Is Influenced by the Causative Allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23:6.

18. Larenas-Linnemann DE, Fogelbach GAG, Alatorre A. M., Cruz AA, Colín DDH, Pech JAL. Patterns of skin prick test positivity in allergic patients: usefulness of a nationwide SPT chart review. *Allergologia et Immunopathologia*. Noviembre de 2011; 39(6):330-6.
19. Farrokhi S, Gheybi MK, Movahed A, Tahmasebi R, Iranpour D, Fatemi A. Common Aeroallergens in Patients with Asthma and Allergic Rhinitis Living in Southwestern Part of Iran: Based on Skin Prick Test Reactivity. 2015; 14(2):6.
20. Domínguez-Ortega J, Quirce S, Delgado J, Dávila I, Martí-Guadaño E, Valero A. Diagnostic and therapeutic approaches in respiratory allergy are different depending on the profile of aeroallergen sensitisation. *Allergologia et Immunopathologia*. Enero de 2014; 42(1):11-8.
21. Soto-Quiros M, Gutiérrez I, Calvo N, Araya C, Karlberg J, Hanson LA. Allergen sensitization of asthmatic and nonasthmatic schoolchildren in Costa Rica. *Allergy*. Diciembre de 1998; 53(12):1141-7.
22. Vargas MV, Mairena HA. House dust mites from the Metropolitan area of San José, Costa Rica. *International Journal of Acarology*. Junio de 1991; 17(2):141-4.
23. Soto-Quirós ME, Ståhl A, Calderón O, Sánchez C, Hanson LÅ, Belin L. Guanine, mite, and cockroach allergens in Costa Rican homes. *Allergy*. Mayo de 1998; 53(5):499-505.
24. Riggioni O, Montiel M, Fonseca J, Jaramillo O, Carvajal E, Rosencwaig P. Hipersensibilidad tipo I A polenes de gramíneas (por tribu) en pacientes con asma bronquial. *Revista de Biología Tropical*. 1994; 42(1):65-70.
25. Hisham A. Sattar. The Pattern of Indoor and Outdoor Respiratory Allergens in Asthmatic Adult Patients in a Humid and Desert Newly Developed Country. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*; 2003.
26. Bates JHT, Poynter ME, Frodella CM, Peters U, Dixon AE, Suratt BT.

- Pathophysiology to Phenotype in the Asthma of Obesity. *Annals of the American Thoracic Society*. Noviembre de 2017; 14(Supplement\_5):S395-8.
27. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, Obesity, and Incident Asthma: A Meta-analysis of Prospective Epidemiologic Studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Abril de 2007; 175(7):661-6.
  28. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 de febrero de 2010; 181(4):315-23.
  29. Sokol WN, Wünschmann S, Agah S. Grasshopper anaphylaxis in patients allergic to dust mite, cockroach, and crustaceans. *Annals of Allergy, Asthma y Immunology*. Julio de 2017; 119(1):91-2.
  30. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer SB. Molecular Basis of Arthropod Cross-Reactivity: IgE-Binding Cross-Reactive Epitopes of Shrimp, House Dust Mite and Cockroach Tropomyosins. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2002; 129(1):38-48.
  31. Panzner P, Vachová M, Vlas T, Vítovcová P, Brodská P, Malý M. Cross-sectional study on sensitization to mite and cockroach allergen components in allergy patients in the Central European region. *Clinical and Translational Allergy* [Internet]. Diciembre de 2018 [citado 29 de octubre de 2018];8(1). Disponible en: <https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-018-0207-x>
  32. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. *Annals of Allergy, Asthma y Immunology*. Marzo de 2001; 86(3):283-5.
  33. Bousquet P-J, Chatzi L, Jarvis D, Burney P. Original article: Assessing skin prick tests reliability in ECRHS-I: Assessing skin prick tests reliability in

ECRHS-I. Allergy. 7 de diciembre de 2007; 63(3):341-6.

34. De Vos G. Skin Testing *Versus* Serum-Specific IgE Testing: Which Is Better for Diagnosing Aeroallergen Sensitization and Predicting Clinical Allergy? Current Allergy and Asthma Reports [Internet]. Mayo de 2014 [citado 29 de octubre de 2018];14(5). Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11882-014-0430-z>

## Capítulo 7. Anexos

### 7.1. Anexo 1: Hoja de recolección de datos

Número consecutivo	ACT Control: Pobre Moderado Bueno
Edad	Hospitalizaciones
Sexo	Inmunoterapia
Domicilio	Espirometría: FEV-1
Otras patologías	Tratamiento para Asma
Edad de inicio síntomas	Niveles de IgE
Años de síntomas	Niveles de IgE específico

Prueba de sensibilidad:

<b>Alérgeno</b>	<b>Sensibilización</b>	<b>Alérgeno</b>	<b>Sensibilización</b>
<i>D farinae</i>		Mezcla de árboles	
<i>D pteronyssinus</i>		<i>Periplaneta americana</i>	
<i>Felis domesticus</i>		<i>Candida spp.</i>	
<i>Canis familiaris</i>		<i>Alternaria alternata</i>	
Mezcla de zacate		<i>Penicillium sp.</i>	
Mezcla de hongos			

## 7.2. Anexo 2: Carta de aprobación de la investigación


**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**  
 Tel: 2547-8217/25478830 - Fax: 2256-7603  
 Email: [rgutierc@ccss.sa.cr](mailto:rgutierc@ccss.sa.cr) / [nsotoa@ccss.sa.cr](mailto:nsotoa@ccss.sa.cr)

**FORMULARIO COM-II**  
**CARTA APROBACION DE INVESTIGACION**

06 de setiembre del 2018  
DG-3520-2018

Doctora  
 Michelle Rudín Hernández  
 Residente de Medicina Interna  
 Hospital San Juan de Dios

**Asunto: Aprobación del Protocolo de Investigación: N° HSJD-16-2018: "Descripción del perfil de sensibilización a alérgenos de pacientes con asma alérgica del Hospital San Juan de Dios de enero 2012 a diciembre 2015."**

Estimada doctora:

De conformidad con lo establecido por la "Modificación y adición a la Normativa para la aprobación de estudios observacionales en los Centros Asistenciales de la CCSS" el Comité Ético Científico del *Hospital San Juan de Dios* ha revisado su propuesta de investigación y considera que esta cumple con los requisitos éticos y académicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse, por lo cual esta Dirección General procede a aprobar su desarrollo.

Número de protocolo asignado: **CEC-HSJD-16-2018**  
 Número de sesión en que se aprobó este estudio: **N° CEC-HSJD-14-2018**  
 Fecha de sesión en que se aprobó este estudio: **26 de julio del 2018**  
 Nombre del investigador principal: **Dra. Michelle Rudín Hernández**  
 Nombre de los otros subinvestigadores (si hubiera): **Dr. Giovanni Sedó Mejía**  
 Nombre del tutor(a) (si aplica): **Dr. Giovanni Sedó Mejía**  
 Nombre del centro(s) y el(los) servicio(s) donde se realizará la investigación: **Hospital San Juan de Dios, Servicio de Medicina Interna.**  
 Esta recomendación es válida hasta: **26/07/2019**

Nombre de los miembros del CEC que participaron en el análisis de este estudio: **Dr. Ronald Gutiérrez Cerdas, Dra. Cristina Fernández Barrantes, Dr. Allan Ramos Esquivel, Dra. Elizabeth Rojas Cordero, Dra. Patricia Monge Ortega, Licda. Sue Ellen Sequeira Navarro, Sra. Sonia Cerdas Duarte.**

**FORMULARIO COM-II**  
Revisado 06/01/2012



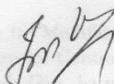
CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL  
 HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS  
 Tel: 2547-8217/25478830 - Fax: 2256-7603  
 Email: [rgutierc@ccss.sa.cr](mailto:rgutierc@ccss.sa.cr) / [nsotoa@ccss.sa.cr](mailto:nsotoa@ccss.sa.cr)

No omito expresarle la obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**, así como un informe anual si su investigación se prolonga por más de un año. El informe trimestral, debe ser presentado al CEC el tercer viernes de los meses de enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar dos copias del trabajo final y dos copias del informe final de resultados en el **Formulario RES-II Presentación de Resultados (Observacional)**. Estos formularios están disponibles en el sitio Web [www.cendeiss.sa.cr](http://www.cendeiss.sa.cr)

Igualmente se le advierte sobre la discreción y ética en el manejo de la información obtenida en el estudio y el deber de cumplir las condiciones que versaron para su aprobación.

Atentamente,

DIRECCION GENERAL  
 HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

  
 Dra. Ileana Balmaceda Arias  
 DIRECTORA GENERAL



C.C

- Dr. Jorge Villalobos Alpizar Jefe Área de Bioética, CENDEISS.
- Dr. Ronald Gutiérrez Cerdas. Presidente CEC-HSJD

Archivo  
 /Dianna

**FORMULARIO COM-II**  
 Revisado 06/01/2012

### 7.3. Anexo 3: Carta de revisión filológica

#### CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

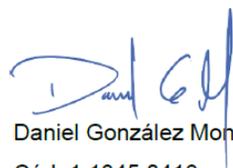
Los suscritos, Elena Redondo Camacho, cédula de identidad número 3 0447 0799 y Daniel González Monge, cédula de identidad número 1 1345 0416, en calidad de filólogos, revisamos y corregimos el trabajo final de graduación que lleva por título *Descripción del perfil de sensibilización a alérgenos de pacientes con diagnóstico de asma y sospecha clínica de fenotipo alérgico en el Hospital San Juan de Dios, de enero a diciembre del año 2015*, sustentado por Michelle Rudin Hernández.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de forma, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.



Elena Redondo Camacho  
Céd. 3 0447 0799  
Bachiller en Filología Española  
Carné ACFIL 0247



Daniel González Monge  
Céd. 1 1345 0416  
Bachiller en Filología Española  
Carné ACFIL 0245