

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

“ASOCIACIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD ALÉRGICA PARA MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS, EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ALERGIA A LOS MARISCOS, REGISTRADOS EN EL SERVICIO DE ALERGOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS FUERZAS ARMADAS N. 1, EN EL PERÍODO DE JULIO 2013- JULIO 2014”

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO

AUTORA: HERRERA MONCAYO MARÍA BELÉN

DIRECTOR: DR. CARLOS PROAÑO

ASESOR METODOLÓGICO: PhD. ENRIQUE GEA

QUITO, MARZO DEL 2015.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer en primer lugar a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por ser mi segunda casa y el lugar en el que tanta dedicación entregué.

A mis maestros y compañeros con quienes compartí tantos conocimientos y experiencias en las aulas.

Al Doctor Carlos Proaño y Doctora Mercedes Morales por ser los autores de esta idea y por brindarme su apoyo incondicional.

Al Doctor Enrique Gea y Doctora Lucila Carrasco por su confianza, tiempo y ayuda.

## **DEDICATORIA**

Dedico este logro, primero a Dios por no dejarme caer nunca.

A Edgar y Sarita por ser los mejores padres, amigos y consejeros durante toda la vida.

A mis hermanos Lucía, Michelle y Daniel por ser un apoyo incondicional y por quererme tanto.

A mis pequeños Nerea, Isaac y Felipe por ser mi fuente de cariño.

A la Reina y su familia por ser mi segundo hogar.

A mis tíos, primos y amigos que tanto cuidaron de mí, por tantas experiencias compartidas, por los buenos y malos momentos.

Y a cada uno de ellos que hicieron de mí, una mujer más fuerte, valiente y decidida.

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS .....	6
LISTA DE TABLAS .....	7
LISTA DE GRÁFICOS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	8
CAPÍTULO I .....	12
1.1 INTRODUCCIÓN.....	12
1.2 JUSTIFICACIÓN.....	14
CAPÍTULO II.....	15
MARCO TEÓRICO .....	15
2.1 REACCIÓN INMUNOLÓGICA .....	15
2.1.1 CLASIFICACIÓN.....	15
2.2 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD ALÉRGICA.....	16
2.2.1 CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA.....	16
2.3 REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I O MEDIADA POR IgE. ....	19
2.3.1 INMUNOGLOBULINA E.....	19
2.3.2 PATOGENIA .....	20
2.3.3 ALÉRGENOS.....	21
2.3.4 HAPTENOS.....	25
2.3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	26
2.3.5 DIAGNÓSTICO.....	28
2.3.6 TRATAMIENTO .....	32
2.3.7 DESENSIBILIZACIÓN PARA USO DE MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS. ....	33
2.4 RELACIÓN ENTRE EL IODO, ALERGIA A LOS MARISCOS Y MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS.....	35
CAPÍTULO III .....	36
3.1 OBJETIVOS .....	36
3.1.1 GENERAL .....	36

3.1.2 ESPECÍFICOS.....	36
3.2 HIPÓTESIS.....	37
CAPÍTULO IV.....	38
METODOLOGÍA.....	38
4.1 TIPO DE ESTUDIO .....	38
4.2 MUESTRA .....	38
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	40
4.4 SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES.....	44
4.5 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN .....	45
4.6 ANÁLISIS DE DATOS .....	45
4.7 ASPECTOS BIOÉTICOS .....	46
CAPÍTULO V.....	47
RESULTADOS .....	47
5.1 ANÁLISIS UNIVARIAL.....	47
5.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	47
5.1.2 ANTECEDENTES PERSONALES .....	49
5.1.3 PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS.....	54
5.2 ANÁLISIS BIVARIAL.....	58
CAPÍTULO VI.....	61
6.1 DISCUSIÓN.....	61
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	61
ANTECEDENTES PERSONALES.....	62
PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS.....	64
FACTORES DE RIESGO Y FUERZA DE ASOCIACIÓN.....	66
6.2 LIMITACIONES.....	69
6.3 CONCLUSIONES.....	69
6.4 RECOMENDACIONES.....	71
ANEXOS.....	72
BIBLIOGRAFÍA.....	76

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

MCY: Medios de Contraste Yodados.

PTC: Prick Test Cutáneo

RAM: Reacción Alérgica Medicamentosa.

IgE: Inmunoglobulina E

LT: Linfocito T.

NK: Células Natural Killer.

SSJ: Síndrome de Steven Johnson

OR: Odds Ratio

IC: Intervalos de confianza

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los tipos de mecanismos de hipersensibilidad de Gell y Coombs 1963, modificada por Pichler 2003.....	17
Tabla 2. Clasificación de los MCY. ....	25
Tabla 3. Signos y síntomas clínicos de las reacciones alérgicas tipo I por localización y tiempo de aparición.....	27
Tabla 4. Severidad de las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas tipo I .....	27
Tabla 5. Fármacos que inhiben la respuesta cutánea .....	30
Tabla 6. Resumen de tratamiento farmacológico y no farmacológico de las reacciones de hipersensibilidad tipo I .....	33
Tabla 7. Esquemas farmacológicos para desensibilización de pacientes alérgicos.	34
Tabla 8. Definición y valor de variables de la fórmula de cálculo de muestra para estudios Caso-Control.....	39
Tabla 9. Operacionalización de variables. ....	44
Tabla 10. Cuadro de contingencia de datos, aplicados a este estudio.....	46
Tabla 11. Características demográficas de la población atendida en el Servicio de Alergología HE-1, julio 2013 -julio 2014. ....	47
Tabla 12. Antecedentes personales de la población atendida en el Servicio de Alergología HE-1, julio 2013 - julio 2014. ....	50
Tabla 13. Pruebas alérgicas cutáneas para medios de contraste yodados en la población atendida en el servicio de Alergológica del HE-1, julio2013-julio 2014....	56
Tabla 14. Factores de riesgo de alergia a los medios de contraste yodados en pacientes atendidos en el servicio de Alergología del hospital HE-1, julio2013-julio 2014. ....	60

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Fórmula de cálculo de tamaño de muestra para estudios Caso-control..	39
Gráfico 2. Distribución por intervalo de edad de la población atendida en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.....	48
Gráfico 3. Distribución por sexo de la población atendida en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014. ....	48
Gráfico 4. Distribución de pacientes con antecedente de alergia a los mariscos atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014. ....	51
Gráfico 5. Distribución de pacientes que presentan antecedente de rinitis alérgica atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014. ....	51
Gráfico 6. Distribución de pacientes con antecedente de dermatitis atópica atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014. ....	52
Gráfico 7. Distribución de pacientes con alergia a otros fármacos atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014. ....	52
Gráfico 8. Distribución de pacientes con exposición previa a medios de contraste yodados atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.....	53
Gráfico 9. Distribución por sexo en pacientes con antecedente de alergia a los mariscos atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014. ....	53
Gráfico 10. Distribución por presencia de reacciones adversas luego del prick test para medios de contraste yodados en pacientes con antecedente de alergia a los mariscos, atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.....	54
Gráfico 11. Distribución de pacientes que presentaron reacción adversa y su severidad luego del prick test cutáneo, atendidos en el servicio de alergológica del HE-1, julio 2013- julio 2014. ....	57
Gráfico 12. Distribución de pacientes por resultados de cuantificación de IgE sérica total, atendidos en el servicio de alergológica del HE-1, julio2013-julio 2014.....	57

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura básica de inmunoglobulinas. ....	19
Figura 2. Fases de la respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE. ....	21
Figura 3. Estructura básica de MCY. ....	24

## RESUMEN

**Introducción:** El estudio se enfoca en patologías de hipersensibilidad a fármacos y alimentos, cuya prevalencia ha aumentado a nivel mundial. Los mariscos son alimentos de consumo regular para la población ecuatoriana, poseen una gran cantidad de yodo en su composición y varias proteínas altamente alergénicas; existe información de que el yodo es la causa principal para desarrollar alergia a los mariscos y que predispone al individuo a presentar una reacción de hipersensibilidad cuando se realizan pruebas alérgicas cutáneas para medios de contraste yodados.

**Objetivo:** Determinar si la alergia a los mariscos constituye un factor de riesgo para presentar hipersensibilidad alérgica a medios de contraste yodados.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles con recolección retrospectiva de datos de historias clínicas de 172 pacientes mayores de 18 años que acuden al servicio de Alergología del Hospital de Especialidades de las FFAA N°1 para realizarse pruebas alérgicas cutáneas intraepidérmicas para medios de contraste yodados. Se determina medidas estadísticas como promedio y moda y medidas de asociación como OR (Odds Ratio), intervalos de confianza 95% y valores de p como prueba de significancia estadística.

**Resultados:** La población estudiada fue de 172 pacientes mayores de 18 años donde predomina el sexo femenino, el intervalo de edad con mayor porcentaje en el grupo de casos fue entre 41 y 64 años y en los controles predominan los adultos mayores de 65 años. Se determina que el 15% de la población estudiada (n=172) es sensible a algún alérgeno del marisco, el 22% de esta población tiene antecedente de dermatitis atópica y finalmente, el 22% de pacientes con antecedente de alergia a mariscos presentan reacciones adversas luego de aplicar

los extractos de los medios de contraste. Se estima el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad a los medios de contraste yodados si el paciente tiene el antecedente de alergia a los mariscos, encontrando un valor de OR menor a 1 (OR = 0,53), con un valor  $p > 0,05$ , por lo que estadísticamente tendría un efecto protector que no es significativo aunque sería adecuado considerar que hay ausencia de asociación entre los mismos. Si tomamos en cuenta los demás factores de riesgo, el más relevante para obtener pruebas positivas para los medios de contraste yodados, es el antecedente de una exposición previa a los mismos (OR=3,52 valor  $p = 0,00$ ), concluyendo que esta asociación estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** La historia de alergia a los mariscos no representa un factor de riesgo para presentar reacciones adversas a los medios de contraste yodados, mientras que la exposición previa a los agentes yodados en más de dos ocasiones si lo es. La urografina presenta mayor cantidad de reacciones adversas y su uso depende del criterio médico.

## **ABSTRACT**

**Background:** This study focuses on pathologies of hypersensitivity to drugs and food, whose prevalence has increased around the world. Seafood is regularly consumed by the Ecuadorian population and it possess a big amount of iodine in their composition and several proteins highly allergenic; there is evidence that iodine consumption is the main cause for developing allergy to seafood, and also this may predispose the individual to have a hypersensitive reaction when being tested with iodinated contrast media.

**Objective:** Determine if seafood allergy is a risk factor for developing allergic hypersensitivity reactions to iodinated contrast media.

**Materials and methods:** This is a case-control study in which research was done gathering retrospective data from medical records of 172 patients over 18 years old who attended the Allergology department of the “Hospital de las Fuerzas Armadas N.1” to be tested with intraepidermic iodinated contrast media. Frequency and association measures as OR (Odds Ratio) were determined, confidence intervals 95% and p value was taken as a test of statistical significance.

**Results:** The population was 172 patients over 18 years old, which is predominantly female, the age range with a higher percentage in the group of cases was between 41 and 64 years old and adults over 65 years predominated in the controls. The 15% of the studied population (n = 172) is sensitive to some seafood allergen, 22% of this population have history of dermatitis atopic and finally 22% of patients with a history of allergy to seafood have adverse reactions after being tested with iodinated contrast media. We estimated the risk of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media if the patient has a history of allergy to seafood, finding a value of less than 1 OR (OR = 0.53), with a value  $p > 0.05$ , producing a protective effect that is not statically significant but it would be appropriate to consider that there is a lack of association between them. Whereas other risk factors, the most relevant factor for positive testing to iodinated contrast media, is a history of a prior exposure to them (OR = 3, 52 p value = 0.00), considering this as the most statistically significant association.

**Conclusions:** The history of allergy to seafood does not represent a risk factor for adverse reactions to iodinated contrast media, while two or more previous exposure does represent a risk factor. The urografine presents a greater number of adverse reactions in the studied population and its use should be evaluated by medical criteria.

# CAPÍTULO I

## 1.1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas y los trastornos por hipersensibilidad son patologías cuya prevalencia se ha incrementado de manera alarmante a nivel mundial. En algunos países, más de la mitad de la población ya está sensibilizada, mientras que más del 30% sufre de una o más enfermedades alérgicas. (1)

Se define como hipersensibilidad a la reacción que ocurre después del contacto con partículas o estímulos específicos que activan de forma inapropiada a uno o más de los mecanismos inmunológicos, ya sea este, celular o humoral, que generalmente dan lugar a daño tisular y alteran la homeostasis del individuo. (2,3)

Se han determinado varios tipos de desencadenantes, los cuales poseen un gran poder alergénico en individuos susceptibles, siendo estos de origen animal, vegetal o químico; para este estudio se hace énfasis en las proteínas presentes en los mariscos -invertebrados comestibles con exoesqueleto rígido como moluscos y crustáceos-, los derivados químicos como sales de yodo presentes en los medios de contraste radiológicos –usados para contrastar estructuras internas, luego de inyectar por vía endovenosa- y la misma molécula de yodo. (4,5)

Las enfermedades alérgicas se expresan debido a una compleja interrelación entre los factores genéticos y ambientales, por lo tanto es útil para el diagnóstico consignar los antecedentes personales en relación con el ambiente, la edad de comienzo de los síntomas y la historia familiar (predisposición hereditaria).(5)

Según publicaciones recientes en Estados Unidos y España, la alergia a mariscos es la más prevalente dentro del gran grupo de alergias alimentarias, su expresividad clínica está ligada directamente al consumo y antecedentes de atopía (5), su prevalencia es significativamente menor para niños que adultos y es mayor para la población femenina(5,6); además se ha determinado que existe mayor sensibilización a dichos alérgenos en población americana que hispana y en familias con ingresos más elevados. Luego de revisiones de sistemáticas se estima que la prevalencia de este tipo de alergia se mantiene con valores entre 0,2% y 3%, sin encontrar datos a nivel de Sudamérica o Ecuador. (6,7)

Por otra parte, los medios de contraste radiológicos poseen distinto número de moléculas de yodo y anillos de benceno, diferente osmolaridad y densidad, lo que permite clasificarlos y así, determinar su capacidad de generar reacciones adversas, desde prurito hasta riesgo inminente de muerte, ya sean estas por toxicidad o hipersensibilidad mediada por IgE(4,6,8–11). Pese a que generalmente son bien tolerados, se ha determinado que las reacciones de hipersensibilidad leves a los medios de contraste yodados iónicos y de alta osmolaridad son mayores que las que se presentan con MCY (medios de contraste yodados) iónicos de baja osmolaridad.(8)

Desde los años 1929, los medios de contraste han revolucionado el diagnóstico de patologías complejas, basándose en rayos X. En la actualidad se convierte en una lucha diaria para el personal médico realizar un estudio contrastado en pacientes con un antecedente personal de alergias alimentarias y que posean alto riesgo de presentar reacciones a los medios de contraste yodados; por lo que se han determinado métodos útiles como pruebas cutáneas con extractos alérgenos

específicos o cuantificación de IgE específica para un diagnóstico precoz y prevención de dichas reacciones adversas. (12–14)

## 1.2 JUSTIFICACIÓN

Los mariscos son alimentos de consumo regular para la población ecuatoriana, poseen una gran cantidad de yodo en su composición y varias proteínas altamente alergénicas; existen datos de que el yodo sea el alérgeno principal en este tipo de alergia, por lo que será necesario fundamentar dicha información con datos bibliográficos adecuados.(15)

Además, con dicho antecedente y conociendo que se describen reacciones alérgicas a los medios de contraste yodados, podría haber una reacción cruzada entre los dos procesos fisiopatológicos, predisponiendo al individuo a presentar una reacción de hipersensibilidad cuando se realizan pruebas alérgicas cutáneas para medios de contraste yodados y presenten un antecedente de alergia a los mariscos; por lo que creemos oportuno que este estudio vaya encaminado a cubrir con evidencia el vacío de conocimientos en este tema tan complejo que es considerado un mito médico.(16–18)

La información de las historias clínicas y los reportes de las pruebas cutáneas para medios de contraste yodados, aportan datos confiables para esta investigación y pueden determinar dicha relación, además de aportar datos epidemiológicos en el ámbito de la alergología, considerando que existe poca bibliografía acerca de dicho tema en nuestro país.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 REACCIÓN INMUNOLÓGICA

Es toda reacción generada por el sistema inmune, cuyo objetivo es mantener la integridad del individuo frente a cualquier elemento antigénico. (19)

##### 2.1.1 CLASIFICACIÓN

Existen dos tipos de respuesta inmune: inespecífica o innata y específica o adquirida.

Inespecífica o innata: es la primera barrera defensiva del organismo, es inmediata y no requiere sensibilización previa. En este tipo de respuesta participan células presentes en la piel y mucosas como los neutrófilos, macrófagos y NK por mecanismos de fagocitosis y citotoxicidad, el sistema de complemento y citocinas como el interferón. (19,20)

Específica o adquirida: es la más eficaz, se inicia luego de la exposición repetida al antígeno que indujo su iniciación. En este tipo de respuesta se considera un mecanismo humoral (anticuerpos) mediado por los linfocitos B, un mecanismo celular mediado por linfocitos T helper y citotóxicos, y otras células como macrófagos y dendríticas cuya función principal es la presentación de antígenos, mediada por el complejo mayor de histocompatibilidad 1 (MHC-1). (19,20)

## 2.2 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD ALÉRGICA

Las reacciones de hipersensibilidad son procesos patológicos resultantes de una interacción exagerada e inapropiada del sistema inmunológico, tanto celular como humoral, luego de reconocer un agente externo como extraño y así, generar daño celular y tisular. (5,21–23)

### 2.2.1 CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA

Se toma en cuenta la clasificación de Gell y Coombs para determinar los tipos de reacciones de hipersensibilidad, los procesos fisiopatológicos inmersos en ellas y el tiempo que tardan en manifestarse clínicamente. (21)

Tabla 1. Resumen de los tipos de mecanismos de hipersensibilidad de Gell y Coombs 1963, modificada por Pichler 2003. (3,21). Adaptada por el autor.

TIPO DE RESPUESTA	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV			
				IVa	IVb	IVc	IVd
<b>ANTÍGENO</b>	Solubles* (No celulares)	Asociados a células o matriz celular.	Solubles	Estimulación directa célula T ó antígeno presentado por célula presentadora de antígenos (CPA)			
<b>REACTANTE INMUNE</b>	IgE	IgG/ IgM	Inmunocomplejos circulantes	LT h1	LT h2	LT CTX Perforinas granzimas	LT CTX IL-5
<b>EFFECTOR</b>	Mastocitos	Fagocitos Complemento	Complemento	<b>Macrófago</b> IFN y TNF $\alpha$	<b>Eosinófilo</b> IL 4, 5, 13	<b>Linfocito T</b> Perforinas Granzimas	<b>Neutrófilo</b> Quimiocinas
<b>TIEMPO DE REACCIÓN</b>	Respuesta Inmediata (horas o minutos)		Respuesta retardada (>24 h)				
<b>EJEMPLO</b>	Rinitis, asma, alimentos	Citopenias	Lupus	Dermatitis atópica, AR	Asma	Exantema bulloso, SSJ. +	Enf. De Behcet

Hipersensibilidad Tipo I: Es una respuesta mediada por IgE y produce una respuesta inflamatoria alérgica sistémica por mediadores producidos por los mastocitos.

Hipersensibilidad Tipo II: Reacción mediada por anticuerpos (IgG e IgM) contra antígenos endógenos presentes en la superficie y matriz extracelular, o antígenos exógenos acoplados a proteínas; siendo, la activación clásica del complemento, opsonización, fagocitosis y citotoxicidad, las responsables de la reacción.(19,21,24)

Hipersensibilidad Tipo III: Reacción mediada por inmunocomplejos (Ag-Ac) se producen en cantidades elevadas, no tienen capacidad de eliminación y son capaces de activar el sistema de complemento; se diferencia el mecanismo anterior en que dichos complejos están en circulación y el daño tisular no depende antígeno sino donde se depositen los mismos.(21,24,25)

Hipersensibilidad Tipo IV: Reacción mediada por linfocitos T y B, que tarda de 12 a 24 h en activarse, luego de la exposición al antígeno. La sensibilización se produce una vez que se une el antígeno a los HLA I y II y es presentado a los linfocitos T CD4 y CD8. Luego de la activación de los linfocitos T, se producen linfocitos T de memoria y una co-activación de los linfocitos B, los cuales generan respuesta humoral con inmunoglobulinas. Este tipo de reacción se subdivide en 4 subtipos, que se diferencian por la célula efectora presente en el mecanismo, mencionados en la tabla 1. (19,21)

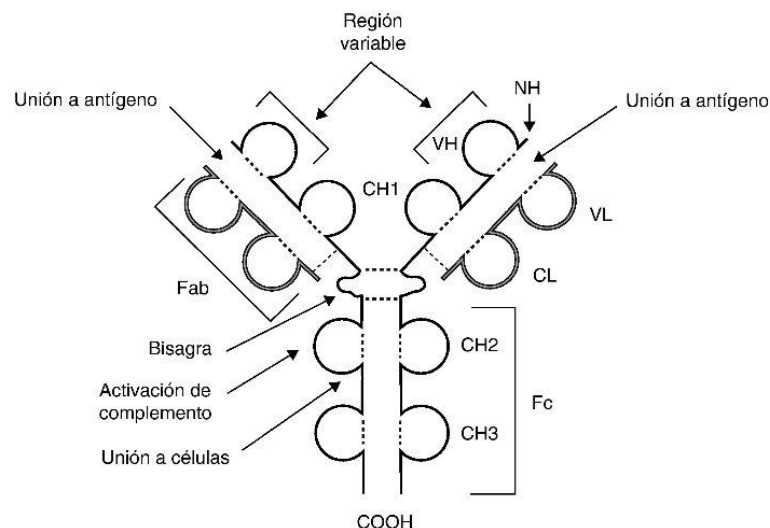
## 2.3 REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO I O MEDIADA POR IgE.

### 2.3.1 INMUNOGLOBULINA E

La IgE es una glicoproteína sintetizada por las células plasmáticas, de aproximadamente 150 kDa. (20,24)

Estructura: compuesta de dos cadenas pesadas tipo  $\epsilon$ , formadas cada una por 4 dominios constantes (Fc o fracción cristalina) y uno variable (Fab o sitio de unión de antígeno); dos cadenas ligeras, ambas unidas por puentes disulfuro como se muestra en la figura 1. (19,20,24)

Función: Reconocimiento de antígenos específicos en la respuesta inmunológica.



**Figura 1.** Estructura básica de inmunoglobulinas.(20)

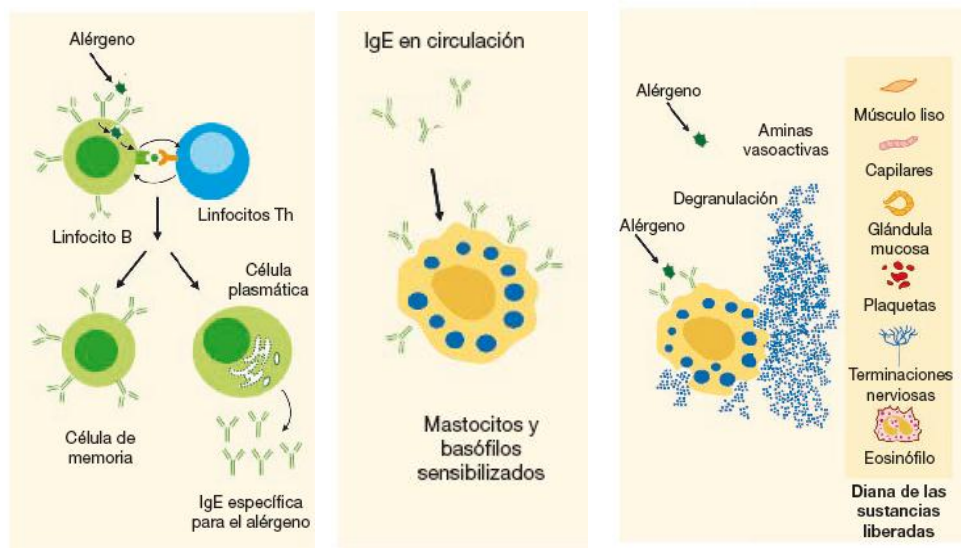
Fuente: Rojas W, Anaya J, Aristizábal B, Cano L, Gomez L. Inmunología de Rojas. 16th ed. Biológicas EC para I, editor. 2012.

### 2.3.2 PATOGENIA

Fase 1: Reconocimiento y captación del alérgeno por células presentadoras de antígenos, los mismos que serán presentados a los linfocitos T CD4 en los linfonodos. Posteriormente se activan los LTh2, producen altas cantidades de interleucinas 4, 5 y 13, las cuales permiten a los linfocitos B maduros cambiar los isotipos de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas y se produzca IgE, activan los eosinófilos y estimulan hipersecreción de mucosa bronquial.(19,21,24)

Fase 2 (silente): Se fija la IgE a la membrana de mastocitos y basófilos por medio del receptor de alta afinidad para su región Fc (FcεRI). En una nueva exposición al alérgeno, la IgE interactúa con el antígeno, se agregan los receptores FcεRI y se activan las células sensibilizadas. Es necesario que se unan a dos moléculas de IgE y el antígeno posea entre 20-25 aminoácidos. (19,21,25,26)

Fase 3: Hay degranulación de los mastocitos, liberando así, mediadores preformados como la histamina y sintetizados de novo como las prostaglandinas y los leucotrienos. Los mediadores inducen una reacción sistémica, generando las diferentes manifestaciones clínicas. (19,20,24)



**Figura 2.** Fases de la respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE. (26)

Fuente: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 6th ed. España: Sanunders-Elsevier; 2008.

### 2.3.3 ALÉRGENOS

Sustancia capaz de desencadenar la producción de inmunoglobulina E específica en un individuo predispuesto genéticamente. Las características como el tamaño, la solubilidad y la estabilidad de la molécula, contribuyen a su potencial alérgeno. Por fines de esta investigación, se enfoca en los mariscos y los medios de contraste yodados.(19,25,26)

#### 2.3.3.1 Mariscos

**Definición:** la palabra marisco significa “*del mar*” y por tanto, incluye a animales invertebrados marinos con exoesqueleto rígido tales como: moluscos y crustáceos.(6)

**Antecedentes:** La extracción, comercialización y consumo de mariscos se produce a lo largo de las regiones costeras y zonas fluviales, a nivel mundial. Debido a sus condiciones climáticas, el Ecuador es un país productor y exportador de camarón "*penaneus vannamei*", siendo éste, la segunda fuente de divisas del país según el INP (Instituto Nacional de Pesca) dentro de los productos de pesca y acuicultura en el 2010. Sin embargo, la pesca artesanal es la que abarca todo el mercado interno de mariscos y según datos de la FAO (food and Agriculture organization) dicho mercado llega a consumir 7,2 kg/persona/año de camarón, lo cual nos mantiene en constante consumo y exposición a sus derivados proteicos. Otros productos de mayor consumo son el cangrejo rojo (*ucides occidentalis*), concha macho (*andara similis*) y langosta (*panulirus*). (6,27)

**Epidemiología alergológica:** Dentro de las alergias alimentarias, la alergia a los mariscos es la menos común en la etapa adulta aunque su prevalencia específica no ha sido determinada. En estudios realizados en EEUU, España y Reino Unido, donde comparan el valor de IgE específica para alimentos y la prueba de provocación, existen reportes de que el 0,2 a 3% de la población estudiada presenta alergia algún tipo de marisco. (6,7,10)

**Factores predisponentes:** exposición a los mariscos y la atopia.(7)

**Compuestos alergénicos:** Los mariscos son netamente proteicos pero no todos sus compuestos son alergénicos. Los más implicados en reacciones alérgicas son el camarón cangrejo y langostino.

El antígeno más estudiado en el camarón es la glicoproteína "Pen a I" específica para *Penaneus Aztecus* I, correspondiente a la tropomiosina del músculo, la cual es ácido-resistente y posee reactividad cruzada con otros crustáceos, ácaros e insectos. Se han estudiado otro antígeno menor como "Pen m I" correspondiente a

la arginin- quinasa del músculo pero no se ha determinado su alergenicidad al igual que el antígeno “Cha f 1” correspondiente al cangrejo *Charybdis feriatus* y varios corridos proteicos de los demás mariscos. (6)

**Reacciones adversas:** Son de origen tóxico (toxinas de microorganismos) y no tóxico o por hipersensibilidad tras el contacto o consumo del alérgeno (tropomiosina) detalladas en la tabla 3. (7,28)

#### 2.3.3.2 Medios de contraste yodados

**Definición:** Sales de yodo hidrosolubles que aumentan la densidad de vasos y de tejidos.(5,8)

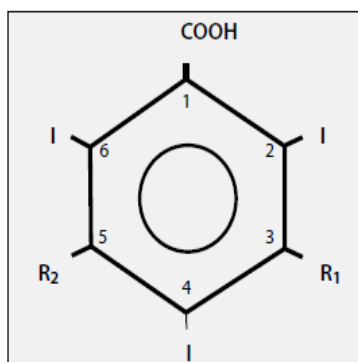
**Antecedentes:** Su introducción para el diagnóstico radiológico por imágenes contrastadas es gracias a Osborne desde 1923.(8)

**Farmacodinamia:** la densidad del yodo es de 4,94 g/cm<sup>3</sup>, mientras que la de los tejidos blandos es similar a la del agua (0,92 a 1,06 g/cm<sup>3</sup>), por tanto al inyectar por vía intravenosa permite contrastar órganos vecinos.

**Farmacocinética:** Se administra por vía intravenosa, su distribución es amplia, su excreción es renal. La vida media es de 1 hora. (5)

#### **Estructura básica:**

- Anillo de benceno que mantiene la estructura. (figura)
- 3 átomos de yodo.
- Grupo carboxilo o hidroxilo.
- Radicales orgánicos.



**Figura 3.** Estructura básica de MCY. (5,8)

Fuente: García R, Ocantos J, Paganinii R. Medios de contraste radiológicos. Primera. Cañaveral S, editor. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Journal; 2011.

**Clasificación:** Los MCY se pueden clasificar según sus características, como se observa en la tabla. El grado de solubilidad, fuerza iónica y viscosidad son importantes para la generación de reacciones adversas. (Ver tabla 2)

**Reacciones adversas:** Se presentan de un 5%– 8% en la población general, pueden ser por toxicidad o por hipersensibilidad, siendo éstas, producto de la exposición repetida a MCY. (15) Las reacciones por hipersensibilidad leves son las más frecuentes, representan un 12,7% con un MCY de alta osmolaridad, comparada con el 3,1 % con MCY de baja osmolaridad. Las reacciones graves son poco frecuentes. (Ver tabla 3)

<b>GRUPO</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>FÁRMACO</b>	<b>OSMOLARIDAD+++</b>
	<b>MOLECULAR</b>		
	<b>++</b>		
<b>IÓNICOS</b>	Monoméricos	Ioxitalamato	Alta (1710)
<b>(COOH)*</b>		Meglumina (urografina)	
	Diméricos	Ioxaglato	Baja (600)
<b>NO IÓNICOS</b>	Monoméricos	Iopamidol	Baja (616)
<b>(OH)+</b>		Iohexol	Baja (640)
		Ioversol	Baja (630)
		Iopromida	Baja (695)
	Diméricos	Iodixanol	Isosmolar (290)

**Tabla 2.** Clasificación de los MCY.(5,41) Adaptada por el autor.

\* Iónicos: poseen radicales COOH, se disocian en iones, mayor osmolaridad y viscosidad, acción sobre la función de membranas biológicas, mayor número de reacciones adversas.

+ No iónicos: poseen radicales OH, no se disocian, menor osmolaridad, menor inhibición enzimática y menor acción sobre la función membranas biológicas.

++ Depende de los anillos de benceno presentes.

+++ Numero de partículas que generan en solución. Alta (1200-2400 mOsm/kg H<sub>2</sub>O), Baja (290-860 mOsm/kg H<sub>2</sub>O).

#### 2.3.4 HAPTENOS

Es una sustancia química de bajo peso molecular que por sí sola no genera una respuesta inmune específica pero que al unirse a una proteína es inmunológicamente activo. Según la bibliografía el yodo tiene este comportamiento lo que fundamenta los reportes de reacciones de hipersensibilidad.(15)

#### 2.3.4.1 Iodo

**Definición:** Mineral que no sintetiza el cuerpo humano y es necesario para la formación de tiroxina y triyodotironina, encargadas del metabolismo corporal, por lo que se requiere su consumo exógeno. (19)

**Fuentes:** El yodo se encuentra en su forma natural en los lácteos, huevos, alimentos marinos como pescado, camarones y moluscos, además por estrategia de prevención de enfermedades por deficiencia de yodo, se promueve el consumo de sal yodada. Existen fármacos o sustancias químicas con grandes cantidades de yodo como yoduros radioactivos, amiodarona, levotiroxina, antisépticos locales. (19,24)

**Reacciones adversas:** El consumo excesivo de yodo de cualquiera de sus fuentes puede inducir hipertiroidismo o exacerbación del hipotiroidismo. No existen datos sobre alergia o anafilaxia para el yodo, sin embargo se reportan casos aislados de reacción anafiláctica a la yodopovidona, rash secundario al uso de levotiroxina y por último hay un reporte de pacientes con dermatitis de contacto a la yodopovidona que no reaccionaron al estudio del parche para elementos yodados. (15,29)

#### 2.3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas presentes en este tipo de hipersensibilidad varían de acuerdo al lugar de contacto del alérgeno y el tiempo de exposición al mismo. (Tabla 3) La atopia es un factor determinante para presentar reacciones más severas. (6)

---

Tempranas localizadas (histamina, Prostaglandinas)

- Cutáneos: Eritema, edema y prurito, erupciones.
- Respiratorio alto: Estornudos y rinorrea
- Respiratorio Inferior: Tos, broncoespasmo, edema y secreción mucosa.
- Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, cólicos, enteropatía.
- Cardiovasculares: hipotensión, bradicardia, hipertensión, shock.

---

Tardías→ >1 hora hasta días

( Amplificación de respuesta por citosinas de novo)

---

**Tabla 3.** Signos y síntomas clínicos de las reacciones alérgicas tipo I por localización y tiempo de aparición. (5,21,23) Adaptada por el autor.

---

<b>SEVERIDAD</b>	<b>SIGNOS Y SÍNTOMAS</b>
Leves	<ul style="list-style-type: none"><li>• Náuseas</li><li>• Eritema localizado</li><li>• Prurito</li><li>• Sudoración</li></ul>
Moderada	<ul style="list-style-type: none"><li>• Urticaria difusa</li><li>• Edema</li><li>• Broncoespasmo leve</li><li>• Vómitos</li></ul>
Severa	<ul style="list-style-type: none"><li>• Urticaria generalizada</li><li>• Edema de laringe</li><li>• Hipotensión / shock.</li><li>• Pérdida de conciencia.</li></ul>

---

**Tabla 4.** Severidad de las manifestaciones clínicas de las reacciones alérgicas tipo I.(5,21,23) Adaptada por el autor.

### 2.3.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE se establece mediante los datos completos de una buena historia clínica, el examen físico de las lesiones en piel y los métodos de laboratorio para alérgenos específicos, tanto in vivo como in vitro. (7,23,28)

#### 2.3.5.1 PRUEBAS IN VIVO

Pruebas cutáneas intraepidérmicas (prick test): Se basa en simular una reacción de hipersensibilidad tipo I, tras la inserción en la epidermis un extracto alérgico.

**Historia:** El diagnóstico por "prick-test" fue introducido por primera vez por Blackley, su técnica fue descrita por Lewis a inicios de 1950, en 1975 se generaliza su uso luego de varias modificaciones.(28,30)

**Ventajas:**

- Método sencillo y rápido.
- Bajo costo.
- Diagnóstico etiológico de aeroalérgenos, alimentos o para ciertos fármacos.
- Visualización directa y rápida de la reacción alérgica.

**Sensibilidad y Especificidad:** 85-87% y 80-97% respectivamente para alérgenos solubles (polen, polvo, medicamentos y alimentos) y varía según el extracto alérgico estudiado, alcanzando valores más bajos en extractos alimentarios.(18,28,30,31)

### **Preparación del paciente:**

- Firma del consentimiento informado. (Ver anexo 1)
- Valoración de estado general y signos vitales.
- Tener en cuenta antecedentes de asma o el uso de medicamentos mencionados en la tabla 5.
- Indispensable que el examen se realice en un sitio donde el médico cuente con recursos necesarios como se mencionan en la tabla 6 en caso de presentarse reacciones inmediatas severas.
- En caso de tener antecedente de reacción anafiláctica previa a los MCY, se sugiere colocar una vía venosa periférica.

### **Técnica:**

- Extractos preparados en solución fenolada al 0.5%, glicerina y solución fisiológica al 50% o en soluciones estandarizadas en caso de inhalantes.
- Lanceta < 1 mm, la misma que se introduce en ángulo de 90°.
- Control positivo de Histamina a 10 mg/ml, pápula de reacción > 3mm.
  - Falsos negativos: medicamentos que inhiben la respuesta cutánea (tabla 5) o enfermedad concomitante.
- Control negativo con solución fisiológica, no reacciona.
  - Falsos positivos: Dermografismo o prueba traumática.
- Sitio de punción: en antebrazo, zonas sin lesiones previas, a 2-3 cm de la muñeca y de la flexura del codo, señalar zonas de 1-2 cms de separación para la punción del extracto alérgeno. (28)

**Lectura:**

- En 10 - 20 minutos
- Rotulación del habón formado y medición del mismo
- Métodos de gradación:

**Cualitativos:** 0 a 4+, 0 o +; son poco usados por la variabilidad entre observadores.

**Cuantitativos:** Medición del habón formado. (7,28)

- Positivo: >3 mm de diámetro comparado con el control con histamina, indica que hay presencia de IgE.
- Dudoso: <3 mm de diámetro comparado con el control con histamina.
- Negativo: igual al control con solución salina.

<b>Medicamentos</b>	<b>Suspensión (tiempo antes de la prueba)</b>	<b>Inhibición Cutánea</b>
Antihistamínicos H1	2-7 días	+++
Antidepresivos tricíclicos (Imipramina)	10 - 21 días	+++
Corticoides tópicos cutáneos	7 – 21 días	+
Corticoides sistémicos	No es necesario suspender.	0 - +

Tabla 5. Fármacos que inhiben la respuesta cutánea. (18,30) Adaptada por el autor.

**Reacciones adversas:** son leves como prurito y eritema en sitio de punción del control positivo o extractos alérgenos al que hubo reacción; reacciones severas son raras. (30)

Pruebas intercutáneas: método similar al prick test. (28)

- Ventaja: se realiza en prick test negativos.
- Desventajas:
  - Se restringe su uso para alérgenos como medicamentos
  - Son menos específicos que los PTC por mantener concentraciones más bajas del extracto del alérgeno
  - Generan reacciones sistémicas severas.

Otras pruebas: Existen pruebas que son poco utilizadas por no tener tanto valor diagnóstico y generar reacciones adversas severas en los pacientes como la técnica Prick-Prick, que consiste en pinchar el alérgeno (alimento) y luego punzar al paciente; y la prueba de provocación en la cual el paciente ingiere el alérgeno sospechoso en dosis crecientes y el médico observa si presenta reacción. (23,30,32)

#### 2.3.5.2 PRUEBAS IN VITRO

IgE sérica total: Método de cribado muy limitado para enfermedades alérgicas, que consiste en la detección de la IgE en suero por métodos de inmunoensayo. (28,33,34)

- Ventajas: Útil como dato para la historia clínica y como valor para interpretación de IgE específica.

- Desventajas
  - Superposición de valores en pacientes alérgicos y no alérgicos.
  - Menor sensibilidad que los prick test.
  - No determina el alérgeno.

IgE sérica específica: Método de elección para determinar sensibilización a alérgenos específicos como fármacos, medios de contraste, animales o alimentos por métodos de inmunoensayo. (32,33,35)

- Ventajas
  - Una sola prueba para conocer perfil de sensibilización (polen, polvo, alimentos)
  - Pacientes que no pueden ser sometidos a PTC.

- Desventajas
  - Menor sensibilidad que los prick test para fármacos, venenos y químicos.
  - Requieren correlación con la historia clínica. (24)

### 2.3.6 TRATAMIENTO

Este requiere un abordaje integral del paciente, realizado con un equipo multidisciplinario, dependiendo de las manifestaciones que presente cada individuo. Los medicamentos que muestra la tabla están adaptados a las recomendaciones internacionales. (7)

TIPO DE REACCIÓN	MEDIDAS	FÁRMACOS
Reacción inmediata leve		Difenhidramida 25-50 mg VO, IV, IM* Metilprednisolona 32 mg VO por 2 a 3 días.
Reacción inmediata moderada	EVITAR EL ALÉRGENO.	Difenhidramida 25-50 mg VO, IV, IM Hidrocortisona 500 mg. Salbutamol 4 puffs c/ 10 minutos y luego 2 puffs c/4h.
Reacción inmediata severa		Adrenalina (1/1000) 0,3 ml SC Difenhidramida 25-50 mg VO, IV, IM Hidrocortisona 500 mg IV ó Metilprednisolona 1-2 mg/kg en bolo y c/6h. Oxígeno y fluidoterapia. Atropina

\*Difenhidramida: anti H1 con acción central cuando el prurito es excesivo.

Tabla 6. Resumen de tratamiento farmacológico y no farmacológico de las reacciones de hipersensibilidad tipo I.(5,7,21) Adaptada por el autor.

### 2.3.7 DESENSIBILIZACIÓN PARA USO DE MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS.

Los siguientes esquemas de desensibilización se reservan para pacientes que tengan historia previa de reacción alérgica, enfermedad alérgica o atópica confirmada, enfermedades concomitantes crónicas como diabetes, enfermedad cardíaca o renal con el fin de evitar reacciones luego de la administración

intravenosa del MCY, las dosis usadas varían de acuerdo al peso del paciente y el tipo de examen que se realice

<b>FÁRMACOS</b>	<b>DOSIS /ESQUEMA *</b>
<b>Corticoide</b>	Metilprednisolona 32 mg
12 horas antes del examen 2 a 3 ciclos.	Prednisolona 25- 50 mg
	Hydrocortisona en Emergencia IV 200 mg y cada 4 horas.
	Dexametasona en asmáticos o alérgicos a Metilprednisolona. 4 - 8 mg IV/IM dosis única 1 día antes.
<b>Antihistamínico</b>	Difenhidramida 50 mg vía oral
1 hora antes del examen.	++Epinastina 20 mg vía oral
	Cetirizina 10 mg vía oral
	Levocetirizina 5 mg vía oral

\* Esquema recomendado es la combinación entre corticoides y antihistamínicos de segunda generación.

++Epinastina: Anti H1 usado en el servicio de Alergología HE-1.

Tabla 7. Esquemas farmacológicos para desensibilización de pacientes alérgicos.(5,8,10,32,45,46) Adaptada por el autor.

#### 2.4 RELACIÓN ENTRE EL IODO, ALERGIA A LOS MARISCOS Y MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS.

Luego de una breve revisión bibliográfica y conocer aspectos que relacionen el yodo, alergia a los mariscos y medios de contraste, se pueden englobar en dos aspectos: la cantidad de moléculas de yodo presente tanto en los alimentos del mar como en los medios de contraste y el mecanismo de reacción de hipersensibilidad tipo I.

Como se mencionó anteriormente, la molécula de yodo por sí sola no representa un riesgo para generar reacciones mediadas por IgE, sin embargo se comporta como un hapteno y podría estar inmerso este mecanismo, el cuál no tiene suficiente sustento bibliográfico.(15)

Continuando con los mariscos, a pesar de tener gran cantidad de yodo, las proteínas como la tropomiosina y la arginin-quinasa son los desencadenantes más conocidos del proceso alérgico y la producción excesiva de IgE, sin adquirir el yodo un rol en dicha fisiopatología. (6,9)

Con los medios de contraste yodados tampoco se mencionan mecanismos donde este inmerso el yodo, además que el tipo de reacción que predomina en estos pacientes es no mediada por IgE según todos los reportes de la literatura consultada; es importante resaltar que exposiciones previas a medios de contraste yodados en más de dos ocasiones le otorga al individuo más riesgo de presentar reacciones adversas a los mismos que sí son mediadas por IgE. (5,13,36)

Finalmente se puede concluir que el único vínculo sea la reacción de hipersensibilidad tipo I y no se incluya al yodo como mediador para producir IgE.

## CAPÍTULO III

### 3.1 OBJETIVOS

#### 3.1.1 GENERAL

- Determinar si presentan hipersensibilidad alérgica a los medios de contraste yodados, los pacientes del Servicio de Alergología del Hospital de las FFAA N°1, con antecedentes de alergia a los mariscos.

#### 3.1.2 ESPECÍFICOS

- Determinar si la alergia a los mariscos constituye un factor de riesgo para presentar hipersensibilidad alérgica a medios de contraste yodados.
- Determinar si los pacientes con antecedentes de alergia a los mariscos, generan reacciones adversas luego de las pruebas alérgicas cutáneas a los medios de contraste yodados.
- Definir si los pacientes con antecedentes de dermatitis atópica, rinitis alérgica o exposición previa a medios de contraste yodados, son factores de riesgo para generar una respuesta positiva en las pruebas alérgicas cutáneas intraepidérmicas para medios de contraste yodados.

- Definir si una prueba de IgE positiva, es un factor de riesgo para presentar una prueba alérgica cutánea para medios de contraste yodados.
- Describir cual es el medio de contraste yodado que genera mayor número de pruebas positivas alérgicas cutáneas.

### 3.2 HIPÓTESIS

La alergia a los mariscos no es un factor de riesgo para presentar reacción de hipersensibilidad a los medios de contraste yodados en pacientes con una prueba alérgica cutánea positiva.

## CAPÍTULO IV

### METODOLOGÍA

#### 4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de casos y controles con recolección retrospectiva de datos.

#### 4.2 MUESTRA

Se tomó el universo de pacientes adultos que consultan al servicio de Alergología en el hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1, por autorización para un estudio radiológico con medios de contraste yodados, por lo que se les realizó pruebas alérgicas cutáneas usando extractos alérgenos para iopromida, iopamidol, ioversol y urografina, y así descartar hipersensibilización a los mismos. Se determinan dos grupos, teniendo como:

- Casos: Pacientes con prueba alérgica cutánea positiva para medios de contraste yodados.
- Controles: Pacientes con prueba alérgica cutánea negativa para medios de contraste yodados.

**Tamaño de la muestra:**

- Casos: teniendo en cuenta que el estudio es de casos y controles, se usó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{[Z\alpha\sqrt{2\hat{p}\hat{q}} + Z\beta\sqrt{p_1q_1 + p_0q_0}]^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

177 casos

**Gráfico 1.** Fórmula de cálculo de tamaño de muestra para estudios Caso-control.

VARIABLES DE SIGNIFICADO	VALOR PARA ESTUDIO
<b>FÓRMULA</b>	
<b>Zα</b>	Probabilidad de error tipo I de 1% 1,96
<b>Zβ</b>	Probabilidad de error tipo II de 10%. 1,28
<b>P</b>	½ (p1 + p0) 0,41
<b>Q</b>	1-p 0,59
<b>p1</b>	Frecuencia de la exposición entre los casos. p0 R ÷ [1 + p0 (R-1)] 0,33
<b>q1</b>	1 - p1 0,67
<b>p0</b>	Frecuencia de la exposición entre los controles. 0,5
<b>q0</b>	1 - p0 0,5
<b>R</b>	OR estimado. 1

**Tabla 8.** Definición y valor de variables de la fórmula de cálculo de muestra para estudios Caso-Control. (38) Adaptada por el autor.

- **CONTROLES:** Se aplicará una razón de 1:1.

177 controles

Tomando en cuenta que se cumplió con los criterios de inclusión y exclusión en la población hospitalaria finita, no se completó el tamaño de la muestra calculado previamente, teniendo un universo de 212 pacientes con resultados de pruebas alérgicas cutáneas, por lo que se usó el universo de casos encontrados y se aplicó la proporción de 1:1 para determinar el número de controles de manera aleatoria, teniendo:



#### 4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL			
	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA	MODALIDAD	INDICADOR
<b>Edad cronológica</b>	Cualitativa	Ordinal	18-40	Proporción
Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.			41-65	Moda
			>65	Media
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Femenino	Proporción
Conjunto de características diferenciadas que se asigna a hombres y mujeres.			Masculino	Moda

<b>Antecedente de alergias a otros fármacos.</b>	Cualitativa	Nominal	Si	Proporción
Evento de reacción alérgica previa a fármacos como antibióticos, anestésicos inhalantes, analgésicos.		Dicotómica	No	Moda
				Tasas
<b>Antecedente alergia a los mariscos</b>	Cualitativa	Nominal	Si	Proporción
Reacción que ocurre después del contacto con alérgenos presentes en moluscos o crustáceos, que activan de forma inapropiada a uno o más de los mecanismos inmunológicos.		Dicotómica	No	Moda
				Tasas
<b>Antecedente exposición a MCY</b>	Cualitativa	Nominal	Si	Proporción
Evento de uso previo o MCY		Dicotómica	No	Moda
<b>Antecedente de rinitis alérgica.</b>	Cualitativa	Nominal	Si	Proporción
Trastorno asociado a reacción inmune de las membranas de la mucosa de la nariz (nasal) después de una exposición a alérgenos.		dicotómica	No	moda
<b>Antecedente de dermatitis atópica.</b>	Cualitativa	Nominal	Si	Proporción
Trastorno cutáneo crónico que		dicotómica	No	moda

---

consiste en erupciones  
pruriginosas y descamativas

<b>Tamaño de lesión dérmica con IOPROMIDA</b>	Cualitativa	Nominal	DUDOSO	Proporción
Medida del daño tisular producido en piel, secundario a la inserción del medio de contraste radiológico triyodado, hidrosoluble, no iónico, de baja osmolaridad.			< 0 = a 3 mm	Moda
			POSITIVO	Tasa
			>3.1 mm	

<b>Tamaño de lesión dérmica con IOPAMIDOL</b>	Cualitativa	Nominal	DUDOSO	Proporción
Medida del daño tisular producido en piel, secundario a la inserción del medio de contraste radiológico triyodado, no iónico e hidrosoluble, de baja osmolaridad.			< 0 = a 3 mm	Moda
			POSITIVO	Tasa
			>3.1 mm	

<b>Tamaño de lesión dérmica con IOVERSOL</b>	Cualitativa	Nominal	DUDOSO	Proporción
Medida del daño tisular producido en piel, secundario a la inserción del medio de contraste radiológico triyodado, no iónico e hidrosoluble, de baja osmolaridad.			< 0 = a 3 mm	Moda
			POSITIVO	Tasa
			>3.1 mm	

---

<b>Tamaño de lesión dérmica con UROGRAFINA</b>	Cualitativa	Nominal	DUDOSO < O = a 3 mm  POSITIVO >3.1 mm	Proporción Moda Tasa
Medida del daño tisular producido en piel, secundario a la inserción del medio de contraste radiológico iónico de alta osmolaridad compuesto de Amidotrizoato de Meglumina.				
<b>Tiempo de reacción para lectura.</b>	Cualitativa	nominal	10-20 minutos >1 hora (tardía)	Proporción Moda
Tiempo en que se evidencia una lesión dérmica luego de una prueba alérgica cutánea.				
<b>Reacción adversa luego de PTC</b>	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si No	Proporción Moda
Signos y síntomas que se presentan luego de ingresar un fármaco en el organismo.				
<b>Severidad de la reacción adversa*</b>	Cualitativa	Ordinal	Ninguna Leve Moderada Severa	Proporción Moda
Escala de valoración con signos y síntomas presentes luego de ingresar un fármaco en el organismo.				

<b>IgE sérica</b>	Cualitativa	Nominal	NORMAL	Proporción
Glicoproteína implicada en reacciones inmunológicas de tipo I de hipersensibilidad.			<100 kU/l  ELEVADA  >100 kU/l	Moda

**Tabla 9.** Operacionalización de variables. Adaptada por el autor.

\*Severidad de Reacción

**Leve:** náuseas, calor generalizado, enrojecimiento de la cara. **Moderada:** urticaria difusa, edema, broncoespasmo leve y vómitos. **Severa:** urticaria generalizada, edema de laringe, hipotensión, broncoespasmo o shock. (8)

#### 4.4 SELECCIÓN DE CASOS Y CONTROLES.

En este estudio se incluyeron a pacientes mayores de 18 años, masculinos y femeninos, sin diferenciar su etnia, que acudieron al servicio de Alergología del Hospital de Especialidades de las FFAA N°1 para realizarse prueba alérgica cutánea para medios de contraste yodados.

- Criterio de inclusión
  - Casos: Prueba alérgica cutánea positivo para medios de contraste yodados realizado para autorización de procedimiento radiológico.
  - Controles: Prueba alérgica cutánea negativa para medios de contraste yodados realizado para autorización de procedimiento radiológico.

- Criterio de exclusión para casos y controles.
  - Menores de 17 años con 11 meses.
  - No suspender medicamentos (ver tabla 5)

#### 4.5 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN

Se recolectaron los datos de historias clínicas del Servicio de Alergología del Hospital de Especialidades N. 1 tanto del archivo físico como datos incluidos en el Sistema de Gestión Hospitalaria, tomando en cuenta las variables descritas en la tabla 9 y los criterios de inclusión y exclusión tanto para los casos como los controles.

#### 4.6 ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos obtenidos, se usó el programa estadístico SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Se plantea un análisis univariado, determinando medidas de frecuencia y un análisis bivariado entre variables cualitativas-cualitativas para lo que se crean tablas de 2x2 y se calculan medidas de asociación como OR (Odds Ratio), intervalos de confianza 95% y valores de p como prueba de significancia estadística para casos y controles. (37,38)

			PRUEBA ALÉRGICA CUTÁNEA A MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS	
			+	-
FACTOR DE EXPOSICIÓN	+	a	b	
	-	c	d	

**Tabla 10.** Cuadro de contingencia de datos, aplicados a este estudio.(38) Adaptada por el autor.

#### 4.7 ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente estudio, guiado por reglamentos bioéticos internacionales, cuenta con la aprobación el Comité de Bioética del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N°1, para la revisión de historias clínicas de pacientes que acudieron al Servicio de Alergología, donde se encuentran datos de filiación, antecedentes personales y resultados de pruebas alérgicas cutánea realizadas para medios de contraste yodados, tras la firma de un consentimiento informado propio de dicho establecimiento de salud. Al ser este, un estudio con recopilación de información de manera retrospectiva, se exonera del diseño, aprobación y aplicación de nuevos consentimientos a los pacientes, por tanto, el estudio garantiza que se respetará la privacidad e identidad del paciente, la confidencialidad de todos los datos obtenidos; además, el resultado de la investigación será presentado a las autoridades de la Institución Hospitalaria como se acordó en el documento de aprobación.

## CAPÍTULO V

### RESULTADOS

Los resultados obtenidos se resumen en gráficos y tablas cuya fuente es la base de datos del autor.

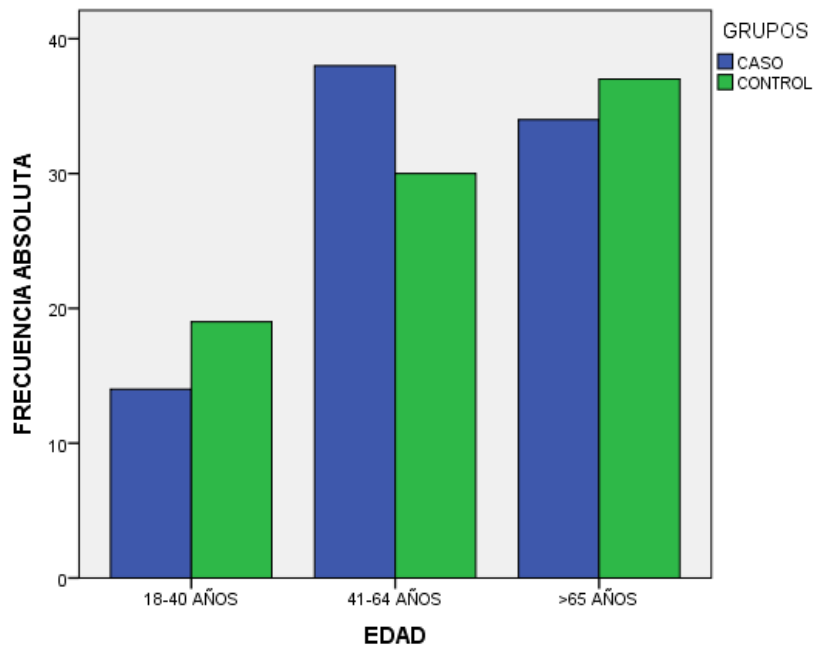
#### 5.1 ANÁLISIS UNIVARIAL

##### 5.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

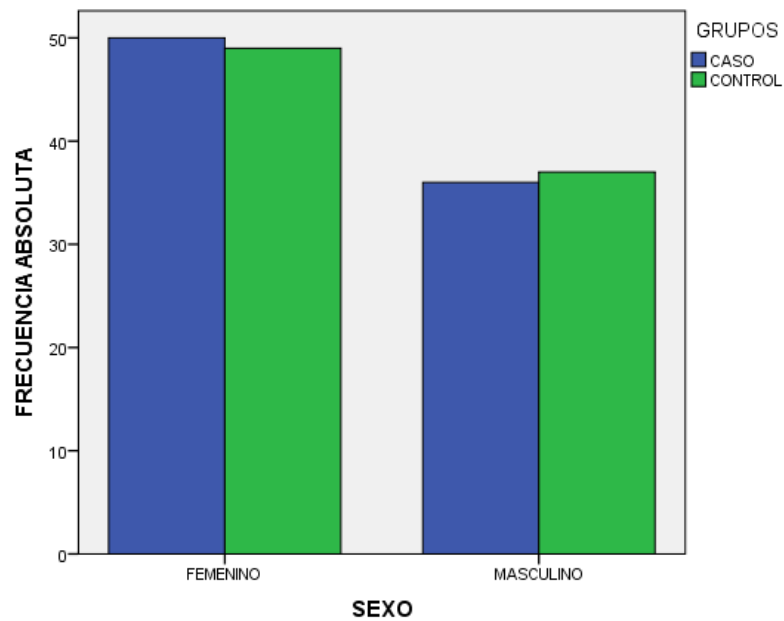
La población estudiada fue de 172 pacientes mayores de 18 años. Como se observa en el gráfico 1, el rango de edad predominante en el grupo de casos fue entre 41 y 64 años, siendo estos, el 44%; en los controles, predominan los adultos mayores de 65 años con el 43% de la población total. Culminando con las variables demográficas, en nuestro universo predomina el sexo femenino, representado por un 58% para los casos y 57% para los controles, demostrado en el gráfico 2. (Ver tabla 11).

**Tabla 11.** Características demográficas de la población atendida en el Servicio de Alergología HE-1, julio 2013 -julio 2014.

VARIABLES	MODALIDAD	N°	%	N°	%
DEMOGRÁFICAS		CASOS		CONTROLES	
EDAD	18-40	14	16	19	22
	41-64	38	44	30	35
	>65	34	40	37	43
SEXO	FEMENINO	50	58	49	57
	MASCULINO	36	42	37	43



**Gráfico 2.** Distribución por intervalo de edad de la población atendida en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014



**Gráfico 3.** Distribución por sexo de la población atendida en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.

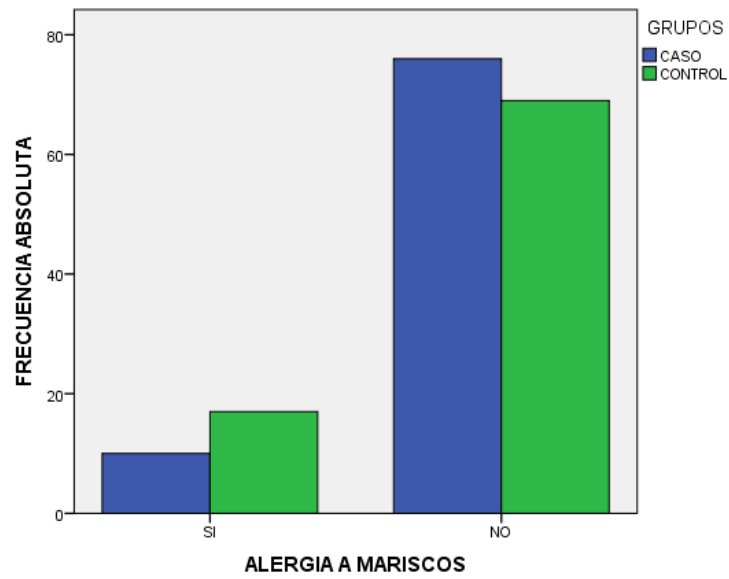
### 5.1.2 ANTECEDENTES PERSONALES

Tomando en cuenta los antecedentes personales relevantes de cada paciente para la investigación (ver tabla 12), se evidencia que dentro del grupo de casos (n=86) 3 individuos no presentan ninguno de los antecedentes, el 54,7% presentan alergia a otros fármacos, el 46,5% tuvieron una exposición previa a medios de contraste yodados, el 11,6 % presentan alergia a los mariscos, el 5,8% sufre dermatitis atópica y datos similares se observan con la rinitis alérgica. Contrastando con el grupo de controles (n=86), 13 pacientes no tienen ningún antecedente de importancia, es relevante mencionar que la variable n. 4 de la tabla 12 (alergia a otros fármacos), presenta valores similares de presentación para los pacientes que sí tienen alergia a otros fármacos y los que no, en el resto de variables predominan los pacientes con ausencia de antecedentes.

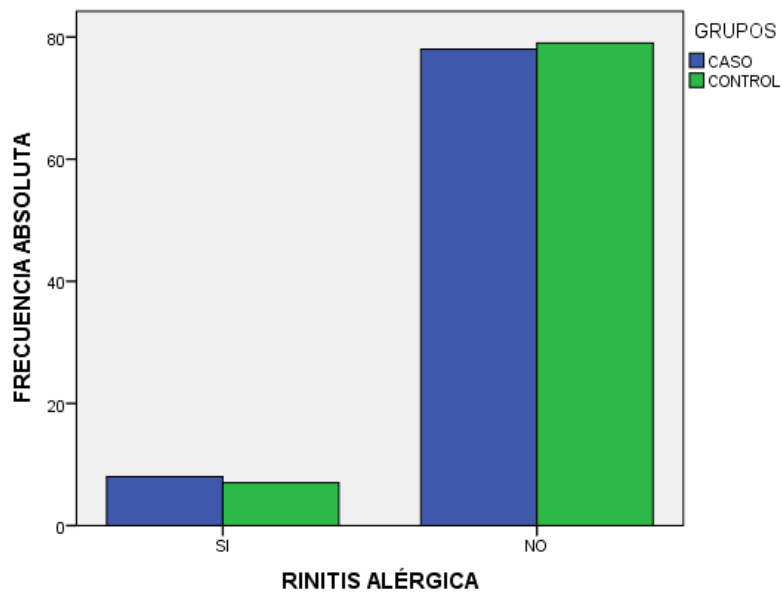
Enfocándonos en el análisis del antecedente de alergia a los mariscos, en este estudio se determina que el 15% de la población estudiada (n=172) es sensible a algún alérgeno del marisco, además que el 63% de los pacientes con dicho antecedente son de sexo femenino (gráfico 9), el 22% refieren tener antecedente de dermatitis atópica y cabe recalcar que no se diferencian entre grupos de casos y controles. Finalmente, el 22% de pacientes con antecedente de alergia a mariscos presentan reacciones adversas luego de aplicar los extractos de los medios de contraste (grafico 10).

**Tabla 12.** Antecedentes personales de la población atendida en el Servicio de Alergología HE-1, julio 2013 - julio 2014.

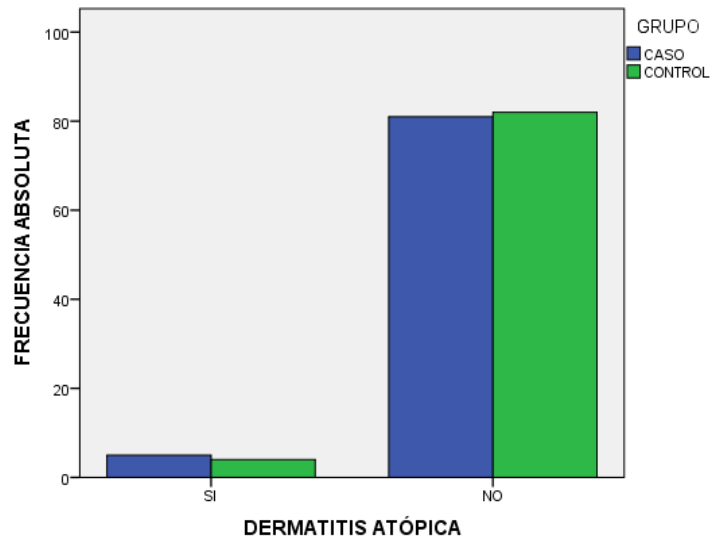
ANTECEDENTES	MODALIDAD	CASOS		CONTROLES	
		Nº	%	Nº	%
<b>1. ALERGIA A</b>	NO	76	88,4	69	80,2
<b>LOS MARISCOS</b>	SI	10	11,6	17	19,2
<b>2. RINITIS</b>	NO	78	90,7	79	91,9
<b>ALÉRGICA</b>	SI	8	9,3	7	8,1
<b>3. DERMATITIS</b>	NO	81	94,2	82	85,3
<b>ATÓPICA</b>	SI	5	5,8	4	4,7
<b>4. ALERGIA A</b>	NO	39	45,3	44	51,2
<b>OTROS</b>	SI	47	54,7	43	48,8
<b>FÁRMACOS</b>					
<b>5. EXPOSICIÓN</b>	NO	46	53,5	69	80,2
<b>ANTERIOR A</b>	SI	40	46,5	17	19,8
<b>MCY</b>					



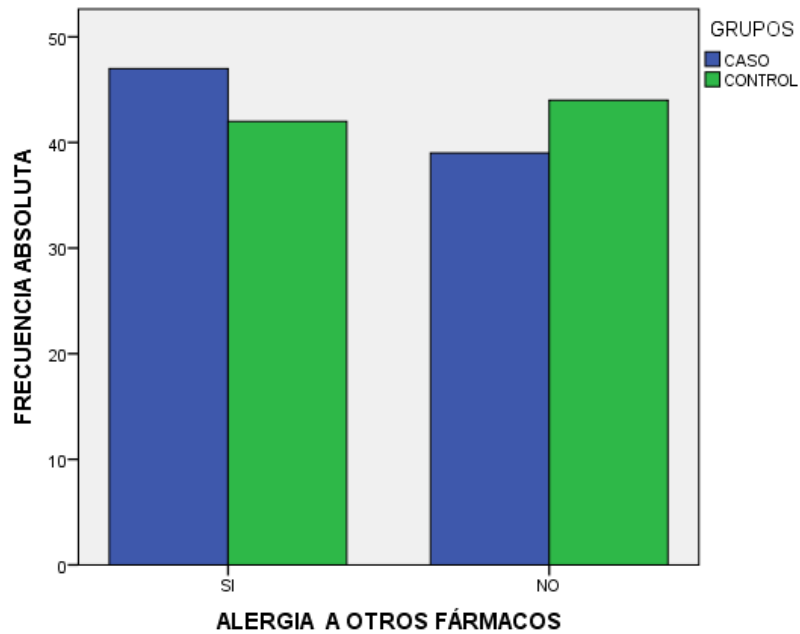
**Gráfico 4.** Distribución de pacientes con antecedente de alergia a los mariscos atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.



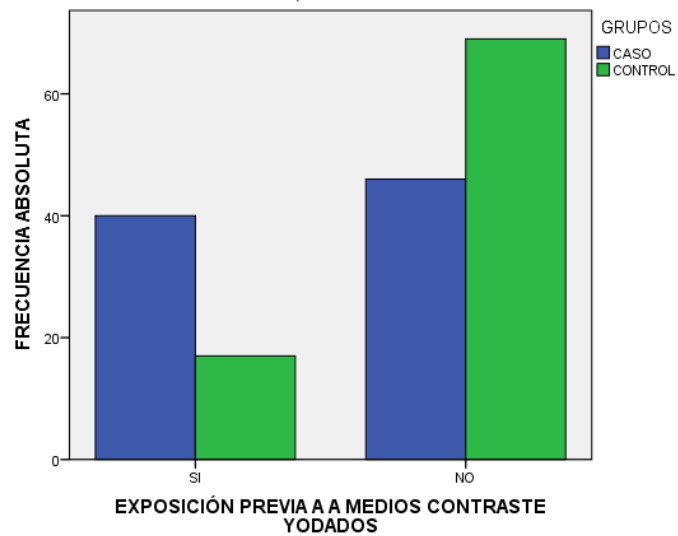
**Gráfico 5.** Distribución de pacientes que presentan antecedente de rinitis alérgica atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.



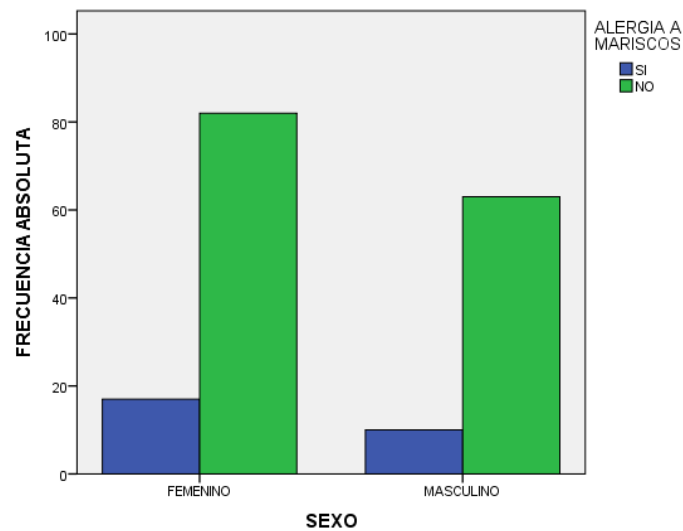
**Gráfico 6.** Distribución de pacientes con antecedente de dermatitis atópica atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.



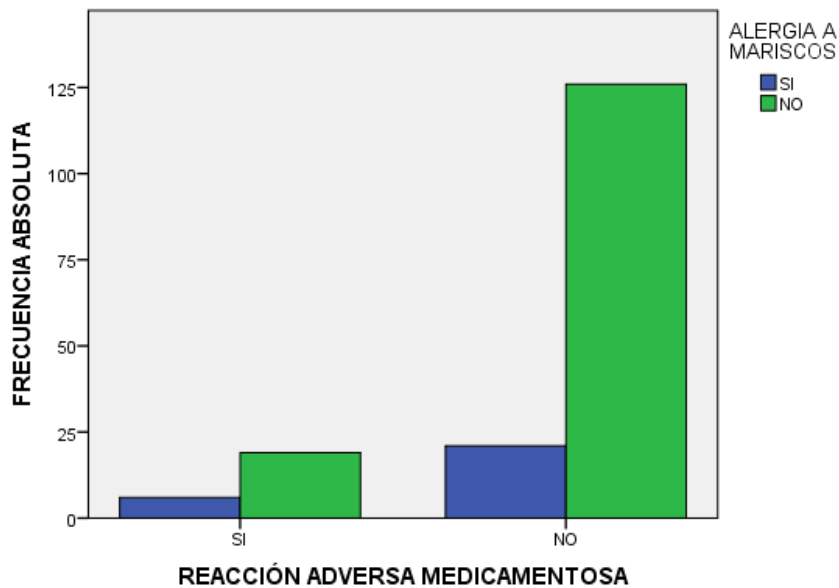
**Gráfico 7.** Distribución de pacientes con alergia a otros fármacos atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.



**Gráfico 8.** Distribución de pacientes con exposición previa a medios de contraste yodados atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.



**Gráfico 9.** Distribución por sexo en pacientes con antecedente de alergia a los mariscos atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.



**Gráfico 10.** Distribución por presencia de reacciones adversas luego del prick test para medios de contraste yodados en pacientes con antecedente de alergia a los mariscos, atendidos en el servicio de Alergología HE-1, julio 2013-julio 2014.

### 5.1.3 PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS.

En el análisis de los resultados de pruebas alérgicas cutáneas en los pacientes del grupo de casos (n=86), encontramos que el MCY más relevante y el cual presenta mayor porcentaje de pruebas alérgicas cutáneas positivas (56% ) es la urografina, -MCY de alta osmolaridad- (ver tabla 2), seguida de un 26% de pacientes que presentan reacción al medio de contraste yodado iopromida, el 12% al ioversol y finalmente, el 6% al iopamidol; mientras que en el grupo de controles el 100% presenta un PTC negativo, corroborando nuestro criterio de inclusión al grupo. Es

importante recalcar que el 23% de los casos se excluyeron por presentar alergia a 2 o más medios de contraste yodados, por lo que los porcentajes de la tabla son de casos únicos.

En cuanto al tiempo de lectura del PTC, el 100% de la población estudiada presentaron la reacción cutánea entre 10 y 20 minutos, tanto para los extractos alérgenos de medios de contraste yodados como para los controles con solución fisiológica e histamina. Dentro del grupo de casos, el 26,7% presentaron reacciones adversas luego de la inserción del alérgeno, predominando las reacciones leves con el 25,6%. Dentro del grupo de controles tan solo el 2,3% presentaron reacciones adversas leves luego del PTC.

Si se toma en cuenta la cuantificación de IgE total en suero de los pacientes, se determina que tanto el 91,5% de los casos y el 93% de los controles presenta una prueba de IgE sérica normal, es decir, están dentro del rango de 0 a 100 kU/L, lo que no determinaría que dichas reacciones de hipersensibilidad sean de tipo I.

**Tabla 13.** Pruebas alérgicas cutáneas para medios de contraste yodados en la población atendida en el servicio de Alergológica del HE-1, julio2013-julio 2014.

<b>PRICK TEST PARA</b>	<b>MODALIDAD</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>MEDIOS DE CONTRASTE</b>		<b>CASOS*</b>		<b>CONTROLES</b>	
<b>YODADOS</b>					
IOPROMIDA	NO	49	74	86	100
	SI	17	26	0	
IOPAMIDOL	NO	62	94	86	100
	SI	4	6	0	
IOVERSOL	NO	58	88	86	100
	SI	8	12	0	
<b>MCY</b> UROGRAFINA	NO	29	44	86	100
	SI	37	56	0	
<b>TIEMPO DE REACCIÓN</b>	10-20 MIN	86	100	86	100
<b>PARA LECTURA</b>	> 1HORA	0		0	
<b>REACCIÓN ADVERSA</b>	NO	63	73,3	84	97,7
	SI	23	26,7	2	2,3
<b>TIPO DE REACCIÓN</b>	NINGUNA	63	73,3	84	97,7
	LEVE	22	25,6	2	2,3
	MODERADA	0	0	0	0
<b>ADVERSA</b>	SEVERA	1	1,2	0	0
<b>IgE SÉRICA TOTAL</b>	NORMAL	79	91,5	80	93
	ELEVADA	7	8,1	6	7

\*Se excluyen pacientes que tengan alergia a 2 o más MCY.

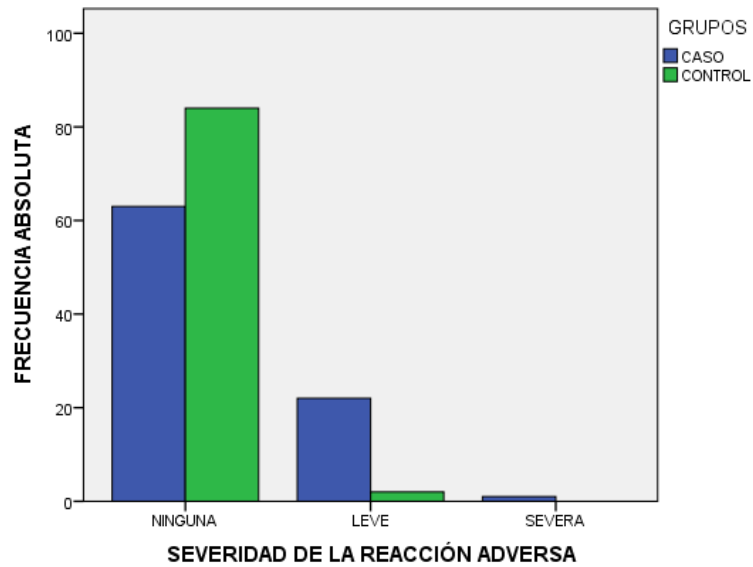


Gráfico 11. Distribución de pacientes que presentaron reacción adversa y su severidad luego del prick test cutáneo, atendidos en el servicio de alergológica del HE-1, julio 2013- julio 2014.

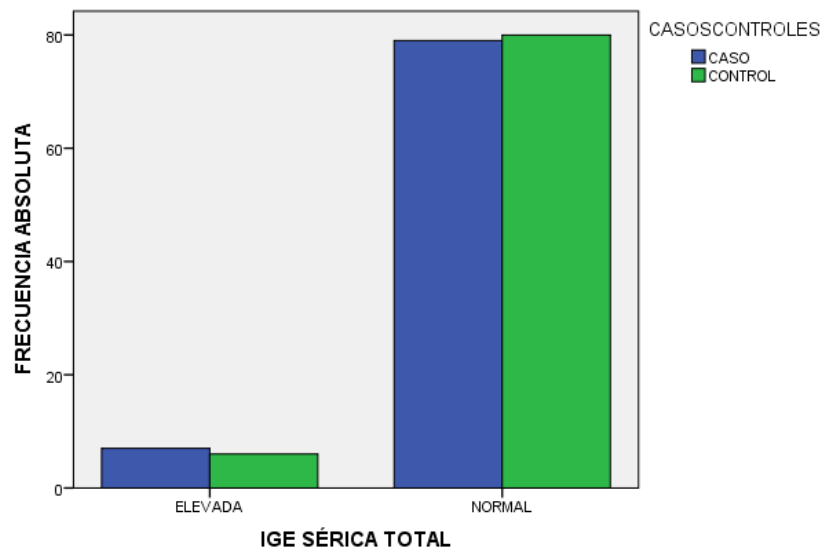


Gráfico 12. Distribución de pacientes por resultados de cuantificación de IgE sérica total, atendidos en el servicio de alergológica del HE-1, julio 2013- julio 2014.

## 5.2 ANÁLISIS BIVARIAL

Se plantea un análisis entre los datos obtenidos de los resultados de PTC para medios de contraste yodados frente a los antecedentes personales y resultados de exámenes de laboratorio de los pacientes, los cuales se consideran como factores de riesgo. Creando las tablas de 2x2, se calcula el Odds Ratio, los niveles de confianza y significancia estadística para un análisis completo del riesgo de cada uno de los factores planteados tanto para los pacientes expuestos como los no expuestos, los mismos que encontramos resumidos en la tabla 14.

De acuerdo a los datos obtenidos y la hipótesis planteada, se estima el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad a los medios de contraste yodados si el paciente tiene el antecedente de alergia a los mariscos, presentando en este estudio un valor de OR menor a 1 (OR = 0,53), con intervalos de confianza adecuados y con un valor  $p > 0,05$ , por lo que estadísticamente dicho antecedente tendría un efecto protector que no es significativo aunque sería adecuado considerar que hay ausencia de asociación entre los mismos.

Considerando los demás factores de riesgo, el más relevante para obtener pruebas positivas para los medios de contraste yodados, es el antecedente de una exposición previa a los mismos, la fuerza de asociación entre las dos variables es la más alta entre las estudiadas (OR=3,52), es decir, los pacientes expuestos a MCY previamente presentan 3 veces más riesgo de reaccionar a los extractos alérgenos para medios de contraste yodados que los no expuestos, cabe recalcar que sus intervalos de confianza (nivel de confianza 95%) son de amplio rango y no ofrecen una estimación precisa pero disminuyen el probabilidad de error, además, presenta

un valor  $p < 0,05$  ( $p= 0,00$ ), considerando esta asociación estadísticamente significativa.

Tomando en cuenta el sexo, se concluye que ser mujer no es un factor de riesgo determinante para presentar reacciones de hipersensibilidad cutánea con MCY, obteniendo un OR= 1,049, con IC95% entre 0,573 y 1,920 y un valor  $p >0,05$ , es decir no determina una asociación exposición-enfermedad estadísticamente significativa; no obstante, al analizar al sexo masculino encontramos que su valor de OR es un tanto menor (OR=0,954) y se podría concluir que es un factor protector, pero que estadísticamente tampoco es significativo.

El resto de factores de riesgo clínicos (antecedente de rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia a otros fármacos) por si solos, no determinan la existencia de asociación con la enfermedad por presentar valores con tendencia de acercamiento al valor de referencia 1 (ver tabla 14) y se puede afirmar con 95% de confianza estadística que dichos antecedentes son producto del azar.

Finalmente, al enfocarse en el único dato de laboratorio disponible en este estudio, la cuantificación de IgE sérica total, se estima que por el valor de OR =1,18, sus intervalos de confianza adecuados y su valor  $p >0,05$ , no representa riesgo absoluto de que pacientes con la IgE sérica elevada puedan presentar PTC positivos para medios de contraste, en este caso se debe considerar los datos de sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica.

	CASOS		CONTROLES		Odds Ratio	IC 95%	Valor p *
	n= 86		n= 86				
FACTORES DE RIESGO	SI	NO	SI	NO			
<b>FEMENINO</b>	50	36	49	37	1,049	0,573 - 1,920	0,87
<b>MASCULINO</b>	36	50	37	49	0,954	0,521 - 1,746	0,87
<b>ALERGIA MARISCOS</b>	10	76	17	69	0,534	0,229 - 1,245	0,12
<b>RINITIS ALÉRGICA</b>	8	78	7	79	1,158	0,400 - 3,346	0,78
<b>DERMATITIS ATÓPICA</b>	5	81	4	82	1,265	0,328 - 4,882	0,73
<b>ALERGIA A OTROS FÁRMACOS</b>	47	39	42	44	1,263	0,693 - 2,299	0,445
<b>EXPOSICIÓN ANTERIOR A MCY</b>	40	46	17	69	3,529	1,790 - 6,960	0,00
<b>IgE SÉRICA TOTAL</b>	7	79	6	80	1,181	0,380 - 3,672	0,773

\*p valor < 0,05 = significancia estadística

**Tabla 14.** Factores de riesgo de alergia a los medios de contraste yodados en pacientes atendidos en el servicio de Alergología del hospital HE-1, julio2013-julio 2014.

## CAPÍTULO VI

### 6.1 DISCUSIÓN

#### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Al analizar la bibliografía, se reporta que las patologías de hipersensibilidad mediadas por IgE tienen mayor prevalencia en adultos que en niños. Enfocándonos en la alergia alimentaria (leche, maní, soya, pescado o mariscos), se plantea que en la población pediátrica dichas reacciones pueden ir desapareciendo después de los 3 años de edad ya que los niños adquieren mayor tolerancia al alimento, no obstante Branum et al. en el año 2008 reporta un aumento de su prevalencia en los últimos 10 años. Hablando de los reacción cutánea en los prick test, ésta es mayor en la tercera década de la vida, razón por la cual, la población estudiada engloba adultos mayores de 18 años. (7,9,28)

Si tomamos en cuenta el género, en nuestro estudio las mujeres representan el 58% en el grupo de casos y 57% en el grupo de controles (ver gráfico 3), coincidiendo con la mayoría de estudios y reportes, siendo así que Pradubpongsa et al. en el año 2013 reporta en su investigación que en el grupo de casos, los cuales presentan reacción alérgica a los medios de contraste, las mujeres representan el 57,8%; en la tesis doctoral de Rico en el 2006, donde se estudia la alergia a los mariscos en la población de un distrito de Coruña, el sexo femenino corresponde al 48,1% y 68,5%, tanto para un grupo de casos y controles; en el reporte de Braum et al. de alergia alimentaria en niños en el 2008, se evidencia que la población femenina es predominantemente mayor y finalmente Freed et al. en su investigación de reacciones adversas a medios de contraste yodados de bajo peso

molecular en el año 2001 en Estados Unidos concluyó que 60% de los casos y 70% de los controles son mujeres.

Aunque estos estudios no son comparables, nos enfocan en que el patrón de distribución alérgico podría ser para el sexo femenino y según la bibliografía correspondería a la presencia del ciclo hormonal, específicamente con la actividad de los estrógenos en el sistema inmunitario pero podría no ser un factor determinante. (6,9,30,36,39)

## ANTECEDENTES PERSONALES

Tomando en cuenta el antecedente personal más relevante para la investigación, en el grupo de casos (n=86) el 11,6 % presentan historia de alergia a los mariscos y en el grupo de controles (n=86), éstos representan al 19,1%, -en este estudio no se diferencia alergia a moluscos o crustáceos-. Al comparar con otros estudios, Rico reporta que el 0,9% de la población investigada esta sensibilizada a alguna proteína de los mariscos y Boyce et al. en la guía de diagnóstico y tratamiento de alergias alimentarias en Estados Unidos en el 2010, refiere que la población adulta estudiada con historia de alergia a mariscos es de 0,5%, cifras que son mucho más bajas que las calculadas en este estudio, ya que en la población total, el 15% aproximadamente presentan dicho antecedente. (6,7)

Al ver esta diferencia tan marcada, probablemente en este estudio el antecedente obtenido de la historia clínica por sí solo no es un dato confiable, en contraste a los datos obtenidos por pruebas alérgicas en el estudio de Rico en el distrito de Coruña en el 2006 y también se podría sospechar que nuestra población al estar expuesta a un mayor consumo de marisco anualmente como reporta la FAO en el 2010 (3,2

kg/persona/año en España y 7,2 kg/persona/año en Ecuador), tenga mayor prevalencia. (6,7,36,40)

En el estudio de Pradubpongsa et al. en Tailandia en el 2013,- estudio similar-, se reporta que el 7,8% de los pacientes que presentaron reacción alérgica a los medios de contraste en un periodo de 3 años (n=579), tienen historia de hipersensibilidad al marisco, esos valores continúan siendo bajos comparados con los de este estudio, ya que el 22% de pacientes con dicho antecedente presentaron reacciones adversas luego de aplicar el prick test para MCY como se muestra en el gráfico 10 , datos con que podrían ser explicados por una mayor exposición al marisco en la región ecuatoriana como se mencionó anteriormente o un periodo de seguimiento mayor, aunque si comparamos con el grupo control, claramente se observa que es mayor la proporción de pacientes con éste antecedente y que no presentan reacción a los medios de contraste por lo que podría excluirse cualquier relación. (36)

Tomando en cuenta la historia de alergia a otros fármacos, ya sean estos antibióticos, anestésicos inhalantes o analgésicos, la población con dicho antecedente representa el 54,7% en el grupo de casos (n=86) de este estudio, lo que nos permite comparar con la investigación de Pradubpongsa et al. antes mencionado, donde su población con alergia a otros fármacos es del 13.1% de un tamaño muestra de 579 individuos; el valor en nuestro estudio es sobreestimado, se puede aclarar que la población es netamente alergológica y al ser un antecedente no comprobado podría existir sesgos de información; mientras que la población con la que comparamos son pacientes que acuden a un examen radiológico aleatoriamente.(36)

## PRUEBAS ALÉRGICAS CUTÁNEAS

Antes de analizar este grupo de pacientes, es necesario recalcar que los extractos alérgenos usados para el prick test fueron 4: iopromida, iopamidol, ioversol y urografina, el 23% de los casos (n=86) se excluyeron por presentar alergia a 2 o más medios de contraste yodados, por lo que los porcentajes calculados son de casos únicos y de esta manera encontramos que el extracto alérgeno más relevante y al cual presentan mayor porcentaje de prick test positivos (56%) es la urografina, resultado que concuerda con los artículos de revisión, ya que al ser un medio de contraste de alta osmolaridad, generan mayor número de reacciones de hipersensibilidad, no obstante es uno de los más usados en el ámbito radiológico por su bajo costo. (5,8,41)

Por otra parte, los porcentajes de pacientes con reacción positiva para los MCY corresponden el 26% a iopromida, el 12% al ioversol y finalmente, el 6% al iopamidol. Estos valores se comparan con los del estudio de Kim et al. realizado en Corea en el año 2014, donde el 65% de los pacientes con shock anafiláctico secundario a MCY fue por iopromida y el 10% por iopamidol; pese a no ser valores estadísticamente significativos según el autor ( $p > 0.05$ ), este MCY de baja osmolaridad sería uno de los más relevantes para presentar reacciones de hipersensibilidad pero Freed et al. en el año 2001 refiere que es uno de los más seguros, ya que en su estudio, solo el 10% de los pacientes a los que se les administró iopromida tuvieron reacción a pesar de la medicación usada previamente (prednisona oral) y en los reportes de Koop et al. en el año 2008 refieren que solo el 2% de una muestra de 74.714 individuos en un estudio retrospectivo presentaron reacciones leves y aproximadamente el 0.02% presentaron reacciones severas.(36,39,42,43)

En cuanto al tiempo de lectura del PTC, el 100% de la población de éste estudio presentaron la reacción cutánea entre 10 y 20 minutos luego de la punción con extractos alérgenos de medios de contraste yodados y con solución fisiológica e histamina; se concluye que todos nuestros pacientes tienen reacción inmediata y según la literatura refieren que podrían ser reacciones no mediadas por IgE y por tanto se podría confirmar con otro tipo de estudios en pacientes que tengan múltiples antecedentes alérgicos, sin embargo hay que tomar en cuenta el antecedente de exposición previa a medios de contraste le otorga al individuo una respuesta de memoria con IgE como menciona la bibliografía y como se discute más adelante.(5,12,15,41)

Orientando el análisis hacia las reacciones adversas presentadas luego de la exposición del individuo a los MCY, solo el 26,7% de los casos presentaron luego de la inserción del alérgeno, predominando las reacciones leves con el 25,6%. Dentro del grupo de controles tan solo el 2,3% presentaron reacciones adversas leves luego del PTC. Se contrasta con el estudio de Pradubpongsa et al. en el año 2013 en el cual el 1% de su población estudiada (n= 579) presentó reacciones adversas y de estos el 95% aproximadamente tuvieron reacciones leves; estas cifras que son relativamente bajas en ambos estudios y los dos autores coinciden en que las reacciones leves son predominantes. (5,8,13,36)

Si se toma en cuenta la cuantificación de IgE total en suero de los pacientes, más del 90% de la muestra calculada (n=172) tienen una prueba de IgE sérica normal, es decir, están dentro del rango de 0 a 100 kU/L, lo que no determinaría que dichas reacciones de hipersensibilidad sean de tipo I pero hay que tener en cuenta que son pruebas poco específicas y poco sensibles y que por sí solas no poseen un valor diagnóstico para alergias. (7,28)

## FACTORES DE RIESGO Y FUERZA DE ASOCIACIÓN

Los antecedentes personales y resultados de exámenes de laboratorio de los pacientes que se consideran como factores de riesgo están resumidos en la tabla 14, para los cuales se calculó la fuerza de asociación exposición-enfermedad para la población estudiada.

De acuerdo a los datos obtenidos y la hipótesis planteada, se estima el riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad a los medios de contraste yodados si el paciente tiene el antecedente de alergia a los mariscos, presentando en este estudio valor de OR = 0,53 y un valor  $p > 0,05$ , por lo que estadísticamente dicho antecedente tendría un efecto protector que no es significativo aunque sería adecuado considerar que hay ausencia de asociación entre los mismos. Si comparamos con estudios previos en los que se toma en cuenta las dos variables, Pradubpongsa et al. en el año 2013 menciona que el riesgo de presentar reacción adversa a los medios de contraste es estadísticamente significativo cuando el individuo tiene historia de alergia a los mariscos (OR=3 y valor  $p < 0,001$ ), fuerza de asociación similar para presentar reacciones leves cuando se tienen el mismo antecedente (OR=3,1 y valor  $p < 0,001$ ). Así también se reporta en el estudio de Freed et al. (2001) que el factor de riesgo estadísticamente significativo para la población que presenta reacciones adversas a los MCY fue la alergia a los mariscos ( $p = 0.017$ ); sin embargo los dos autores, basándose en el artículo de Schabelman et al. en el 2010 “relación de los medios de contraste, yodo y alergia a los mariscos”, concluyen que dicho antecedente no está asociado con un aumento del riesgo para presentar reacción a administración de MCY como si lo están otro

tipo de alergias, coincidiendo con los datos obtenidos en nuestro estudio.  
(16,36,39,44)

Continuando con el análisis, el factor más relevante en este estudio para obtener pruebas positivas para los MCY, es el antecedente de una exposición previa a los mismos, la fuerza de asociación entre las dos variables es la más alta entre las estudiadas (OR=3,52, IC 95% 1,790 - 6,960 y valor  $p= 0,00$ ), es decir, los pacientes expuestos a MCY previamente presentan 3 veces más riesgo de reaccionar a los extractos alérgenos para medios de contraste yodados que los no expuestos y cuya asociación es estadísticamente significativa. Estos parámetros se ajustan a los de estudios internacionales como el de Kim et al. en Corea en el año 2014, donde los pacientes que presentaron shock anafiláctico tuvieron más de 2 exposiciones previas a medios de contraste, variable con un valor  $p$  de 0,004, por lo que es significativa su asociación y como el estudio de Pradubpongsa et al. en Tailandia en el año 2010, que reporta un OR =15.9 con IC 95% 7.8-32.3 y  $p <0.001$  comparando el grupo de casos que presentaron reacción adversa a los MCY administrados y los que no; por lo que se puede interpretar que este antecedente es el que le otorga más riesgo de reacción a un individuo que se expone a MCY en ocasiones previas.(36,43)

Tomando en cuenta el sexo, este estudio concluye que ser mujer no es un factor de riesgo estadísticamente significativo para presentar reacciones de hipersensibilidad cutánea con MCY, obteniendo un OR= 1,049 con IC95% entre 0,573 y 1,920 y un valor  $p >0,05$ , en contraste con el sexo masculino cuyo valor de OR es un tanto menor (OR=0,954) y se podría aclarar que es un factor protector. Esta fuerza de asociación para cada género, concuerdan con otras investigaciones donde los

autores refieren que el sexo de los pacientes no son factores determinantes para presentar reacciones alérgicas y que mencionan valores significativos de OR =1.6, IC 95% 1.3-2.0 y  $p < 0.001$  para el sexo femenino y OR =0.6, IC 95% 0.5-0.7 y  $p < 0.001$  para el sexo masculino comparando los pacientes que presentaron reacción al MCY y los que no. (36,39,43)

El resto de factores de riesgo clínicos (dermatitis atópica, rinitis alérgica y alergia a otros fármacos) por sí solos, no determinan la existencia de asociación con la enfermedad por presentar valores con tendencia de acercamiento al valor de referencia 1 (ver tabla 14) y se puede afirmar con 95% de confianza estadística que sus valores de significancia son producto del azar en este estudio. Freed et al. en el año 2008, tras investigar reacciones adversas luego del uso de MCY de baja osmolaridad afirma que sus valores para alergia a otros fármacos o antecedente de asma tampoco son estadísticamente significativos pero para rinitis alérgica por polen refiere valores de  $p = 0.048$ , valor que se compara con el de éste estudio (OR=1,15 y valor  $p = 0,78$ ) y permite demostrar que pese a ser un dato de gran significancia, no representan un riesgo para presentar reacciones de hipersensibilidad a este tipo de radiocontrastos. (36,39)

Finalmente, al enfocarse en el único dato de laboratorio disponible en este estudio, la cuantificación de IgE sérica total, no representa un riesgo para que pacientes con la IgE sérica elevada puedan presentar PTC positivos para medios de contraste (OR =1,18 y  $p > 0,05$ ). No hay investigaciones científicas prospectivas o retrospectivas que sustenten esta asociación pero según las revisiones sistemáticas sugieren realizar más pruebas diagnósticas ya que existen pacientes que puedan presentar esta prueba positiva y que no sean alérgicos o visceversa.(7,28)

## 6.2 LIMITACIONES

- Población: Por ser de origen hospitalario, no es homogénea y por tanto, sus resultados no puede ser extrapolados a la población general.
- Información: Es un estudio de casos y controles con recolección de datos de manera retrospectiva por lo que se presenta sesgo de observador.
- Historias clínicas: Poseen datos poco específicos que ayudarían para investigaciones epidemiológicas como los tipos de medios de contraste usados previamente, el marisco específico al que presentó reacción.
- Prick test: Su interpretación es dependiente del médico observador tanto por la medición de la lesión como el criterio.
- IgE sérica total: no es específica para el alérgeno estudiado y se realiza en los pacientes que consultan en el servicio de alergología por tanto disminuye su valor diagnóstico.
- Estudios: no existen estudios actuales con objetivos parecidos al de esta investigación.

## 6.3 CONCLUSIONES

- La historia de alergia a los mariscos en un paciente no representa un factor de riesgo para presentar reacciones adversas a los medios de contraste yodados, por tanto este estudio no se sustenta la teoría de que el yodo sea el desencadenante.

- La exposición previa a medios de contraste yodados (> de 2 eventos) con reacción adversa a los mismos es un factor de riesgo para presentar pruebas cutáneas intraepidérmicas positivas.
- El yodo se comporta como hapteno aunque su fisiopatología no está sustentada con investigaciones actuales.
- Los antecedentes de rinitis alérgica, dermatitis o alergia a otros fármacos por si solos no determinan un patrón alérgico para medios de contraste, no obstante hay que determinar el factor de atopia en todos estos pacientes.
- La prueba de IgE sérica total elevada no representa un factor de riesgo para presentar reacción a los medios de contraste tanto por sus valores bajos de sensibilidad y especificidad como por no detectar a un alérgeno específico.
- Las reacciones adversas a los medios de contraste yodados luego de los exámenes radiológicos o de los prick test en su mayoría son no mediadas por IgE, a menos que el paciente tenga antecedente de exposiciones anteriores a los mismos que le otorga un patrón alérgico.
- La urografina es un medio de contraste de alta osmolaridad y de bajo costo, que presenta mayor cantidad de reacciones adversas y su uso depende de cada médico, pudiendo usar medios de contraste yodados de baja osmolaridad o premedicación para desensibilizar al paciente.
- El sexo femenino se considera como factor de riesgo para presentar mayor reacción cutánea, explicada por presencia de mayor cantidad de estrógenos que modulan la respuesta humoral.

#### 6.4 RECOMENDACIONES

- Luego de analizar los resultados de este estudio, se recomienda promover en la casa de salud estudiada, que se maneje un protocolo donde conste que el tener el antecedente de alergia a los mariscos no determina que los pacientes que requieren un procedimiento radiológico contrastado deban realizarse una prueba cutánea para medios de contraste yodados, excepto si presentaron reacción adversa en una exposición anterior a los mismos o tengan historia de atopia.
- Cuantificar la IgE específica para medios de contraste yodados en los pacientes que se realizan pruebas cutáneas intraepidérmicas y así, tener un diagnóstico integral y de mejor calidad.
- Promover e incentivar la publicación de estudios epidemiológicos de patologías alérgicas para conocer la situación actual de nuestra población en el área de Alergología.

ANEXOS

Anexo N. 1

Hoja de consentimiento informado Hospital de Especialidades de las FF.AA  
Nº1.

INSTITUCIÓN DEL SISTEMA		UNIDAD OPERATIVA		COD. UO	COD. LOCALIZACIÓN			NUMERO DE HISTORIA CLÍNICA		
					PARRISIA	CANTON	PROVINCIA			
APELLIDO PATERNO		APELLIDO MATERNO		NOMBRES		SERVICIO	SALA	CAMA	FECHA	HORA
TODA LA INFORMACIÓN ENTREGADA POR LOS PROFESIONALES AL PACIENTE SE HARÁ EN EL ÁMBITO DE LA CONFIDENCIALIDAD										
<b>1 INFORMACIÓN ENTREGADA POR EL PROFESIONAL TRATANTE SOBRE EL TRATAMIENTO</b>										
PROPÓSITOS					TERAPIA Y PROCEDIMIENTOS PROPUESTOS					
RESULTADOS ESPERADOS					RIESGOS DE COMPLICACIONES CLÍNICAS					
NOMBRE DEL PROFESIONAL TRATANTE			ESPECIALIDAD		TELÉFONO		CÓDIGO		FIRMA	
<b>2 INFORMACIÓN ENTREGADA POR EL CIRUJANO SOBRE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA</b>										
PROPÓSITOS					INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS PROPUESTAS					
RESULTADOS ESPERADOS					RIESGO DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS					
NOMBRE DEL CIRUJANO			ESPECIALIDAD		TELÉFONO		CÓDIGO		FIRMA	
<b>3 INFORMACIÓN ENTREGADA POR EL ANESTESIOLOGO SOBRE LA ANESTESIA</b>										
PROPÓSITOS					ANESTESIA PROPUESTA					
RESULTADOS ESPERADOS					RIESGOS DE COMPLICACIONES ANESTÉSICAS					
NOMBRE DEL ANESTESIOLOGO			ESPECIALIDAD		TELÉFONO		CÓDIGO		FIRMA	
<b>4 CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE</b>										
									FIRMAS DEL PACIENTE	
A EL PROFESIONAL TRATANTE ME HA INFORMADO SATISFACTORIAMENTE ACERCA DE LOS MOTIVOS Y PROPÓSITOS DEL TRATAMIENTO PLANIFICADO PARA MI ENFERMEDAD										
B EL PROFESIONAL TRATANTE ME HA EXPLICADO ADECUADAMENTE LAS ACTIVIDADES ESENCIALES QUE SE REALIZARÁN DURANTE EL TRATAMIENTO DE MI ENFERMEDAD										
C CONSIENTO A QUE SE REALICEN LAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS, PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTOS NECESARIOS PARA MI ENFERMEDAD										
D CONSIENTO A QUE ME ADMINISTREN LA ANESTESIA PROPUESTA										
E HE ENTENDIDO BIEN QUE EXISTE GARANTÍA DE LA CALIDAD DE LOS MEDIOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO, PERO NO ACERCA DE LOS RESULTADOS										
F HE COMPRENDIDO PLENAMENTE LOS BENEFICIOS Y LOS RIESGOS DE COMPLICACIONES DERIVADAS DEL TRATAMIENTO										
G EL PROFESIONAL TRATANTE ME HA INFORMADO QUE EXISTE GARANTÍA DE RESPETO A MI INTIMIDAD, A MIS CREENCIAS RELIGIOSAS Y A LA CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN (INCLUSIVE EN EL CASO DE VIH/SIDA)										
H HE COMPRENDIDO QUE TENGO EL DERECHO DE ANULAR ESTE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN EL MOMENTO QUE YO LO CONSIDERE NECESARIO										
I DECLARO QUE HE ENTREGADO AL PROFESIONAL TRATANTE INFORMACIÓN COMPLETA Y FIDELIDAD SOBRE LOS ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE MI ESTADO DE SALUD. ESTOY CONCIENTE DE QUE MIS OMISIONES O DISTORSIONES DELIBERADAS DE LOS HECHOS PUEDEN AFECTAR LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO										
<b>5 CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL</b>										
COMO RESPONSABLE LEGAL DEL PACIENTE, QUE HA SIDO CONSIDERADO POR AHORA IMPOSIBILITADO PARA DECIDIR EN FORMA AUTÓNOMA SU CONSENTIMIENTO, AUTORIZO LA REALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO SEGÚN LA INFORMACIÓN ENTREGADA POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD EN ESTE DOCUMENTO.										
NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL			PARENTESCO		TELÉFONO		CÉDULA DE CIUDADANÍA		FIRMA	

Anexo N. 2

**Autorización del Comité de Bioética del Hospital de Especialidades N. 1 de las Fuerzas Armadas para revisión de base de datos.**

  
**COMANDO CONJUNTO DE LAS FUERZAS ARMADAS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE FF.AA.  
COMITÉ DE BIOÉTICA**

**OFICIO N° 014-036-HB-1 -10 CBE**

Quito, 18 de Septiembre de 2014


**SEÑOR DOCTOR:  
EDISON CHAVES ALMEIDA,  
DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA,  
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR**

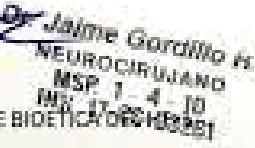
**ASUNTO:** Solicitando recomendación  
Ref: Memoranda N° 14-1574-HE-1-5


En cumplimiento a la disposición emitida mediante el documento de la referencia, me permito informar a usted señor Director, que el Comité de Bioética (CBE) luego de haber revisado el Protocolo de Tesis previo a la obtención de título para médico cirujano, con el tema: "ASOCIACIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD ALÉRGICA PARA MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS, EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ALERGIAS A LOS MARISCOS, REGISTRADOS EN EL SERVICIO DE ALERGOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LAS FUERZAS ARMADAS EN EL PERÍODO DE JULIO 2013- JULIO 2014 ", presentado por el Srta. MARÍA BELÉN HERRERA MONCAYO, estudiante de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador e Interna valiente del HE-1, emite su criterio favorable desde el punto de vista Bioético para la realización del mencionado protocolo.

Además, debiendo la interesada realizar la revisión de los documentos solicitados en dicha Casa de Salud, así como también el compromiso del investigador de entregar en el CBE, copias del trabajo realizado, en magnético y en físico para la biblioteca del HE-1.

Atentamente,

  
**DR. JAIME GORDILLO**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA






**Distribución:**  
Org.: Dest.  
Copias: Arch. CBE, Srta. Belén Herrera.

JG/1. Pazo

Anexo N. 3

Hoja de registro de pruebas alérgicas.



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES FFAA No.1  
QUITO-ECUADOR  
SERVICIO DE INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA

Caso N \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_  
 Direccion \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_ Referido \_\_\_\_\_  
 Edad \_\_\_\_\_ Ocupacion \_\_\_\_\_ Nacido \_\_\_\_\_ Residencia \_\_\_\_\_

Queja Principal \_\_\_\_\_  
 Enfermedad Actual: lugar, tiempo y modo del primer ataque \_\_\_\_\_  
 Evolución \_\_\_\_\_  
 Tratamientos Previos \_\_\_\_\_

FACTORES QUE AFECTAN: Clima \_\_\_\_\_ Residencia \_\_\_\_\_  
 Polvo de cuarto \_\_\_\_\_ Humo \_\_\_\_\_ Exposición a agentes \_\_\_\_\_  
 Alimentos \_\_\_\_\_  
 Factor Psicológico \_\_\_\_\_ Menstruación \_\_\_\_\_  
 Otros \_\_\_\_\_  
 Síntomas Sobresalientes \_\_\_\_\_  
 OTRAS INMUNOPATIAS \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES PERSONALES  
 a) Alérgicos, Inmunológicos \_\_\_\_\_  
 b) Otros de interés \_\_\_\_\_

ANTE FAMILIARES	Asma	Rinit	Urtic	Eccema	Conj	Jaqu	Drog	Neop	Reum	Otros
Madre										
F. Mat										
Padre										
F. Pat										
Hermanos										
Hijos										
Nietos										

Examen Físico \_\_\_\_\_

DATOS DE LABORATORIO: Biom. Hemat \_\_\_\_\_ VSG \_\_\_\_\_  
 Quimica de Sangre \_\_\_\_\_  
 Orina \_\_\_\_\_  
 Heces \_\_\_\_\_  
 Inmunidad Humoral: IgG \_\_\_\_\_ IgM \_\_\_\_\_ IgA \_\_\_\_\_ IgAs \_\_\_\_\_ IgE Especifico (RAST) \_\_\_\_\_ IgE Sérica \_\_\_\_\_  
 Inmunidad Celular: Lincoftos B \_\_\_\_\_ Linfocitos T \_\_\_\_\_ Linfocitos N \_\_\_\_\_ Linfocitos NKc \_\_\_\_\_  
 Relacion T/B \_\_\_\_\_ Otros CD \_\_\_\_\_  
 Autoinmunidad: Autoanticuerpos \_\_\_\_\_ Fagocitosis \_\_\_\_\_  
 Complementos \_\_\_\_\_  
 Histocompatibilidad \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico \_\_\_\_\_  
 Tratamiento \_\_\_\_\_

LISTA DE MEDICAMENTOS			
ANTIBIOTICOS	ANALGESICOS	MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS	ANESTESICOS LOCALES Y GENERALES
PENICILINA BENZATINICA	ACETAMINOFEN	UROGRAFINA 10%	LIDOCAINA
PENICILINA CLEMIZOL	ASPIRINA	UROGRAFINA 100%	BUPIVACAINA
AMPICILINA	NIMESULIDE	IOPIROMIDA 10%	MEPIVACAINA
CEFALEFINA	DEXTROROPROFENONO	IOPIRAMIDA 100%	TERTAMIT
CEFUDOXIMA	MELORICAM	IOPIRAMIDA 10%	MIDAZOLAM
IMIPENEM	CELECOXIB	IOPIRAMIDA 100%	PENTOTAL
CLARITRAMINA	PIRAZOLONAS	IOPIRAMIDA 10%	PROPOFOL
AMOXICILINA-CLAVULANICO	ANES	GADOLINO 10%	SEVOFLANE
AMOXICILINA-SULBACTAM	NARCOTICOS DE ACCION CENTRAL	GADOLINO 100%	ISORANE
CLARITROMICINA	TRAMAL		ROCURONIO
ERITROMICINA	PENTAZOCINA		CIATRACURIO
AZITROMICINA			VECURONIO
GENTAMICINA			
AMIKACINA			
CIPROFLOXACINA			
LEVOFLOXACINA			
METRONIDAZOL			
TRIMETOPRIM-SULFAM			

Anexo N. 4

**Lista de materiales usados en el servicio de Alergología, Hospital de Especialidades de las FF.AA.**

**MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS**

- IOPROMIDA 300 mg/ml- solución inyectable.
- IOPAMIDOL 300 mg/ml- solución inyectable
- IOVERSOL (OPTIRAY) 160 mg/ml- solución inyectable.
- DIATRIZOATO MEGLUMÍNICO (UROGRAFINA 76%) 0,66g- solución acuosa.

**CONTROLES**

- HISTAMINA PARA CONTROL POSITIVO DE PRICK TEST 10 mg/ml
- SOLUCION SALINA AL 0,9%.

**JERINGUILLAS DE INSULINA**

**TORUNDAS DE ALGODÓN**

**ALCOHOL**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valdera M. Alergia Alimentaria. BSCP Can Ped. 2005;29(2):119–26.
2. MacPherson G, Austyn J. Exploring Immunology: Concepts and Evidence [Internet]. John Wiley & Sons; 2013 [cited 2014 Dec 5]. Available from: <http://books.google.com/books?id=7WCFAAAAQBAJ&pgis=1>
3. Cuevas-castillejos H, Cuevas-castillejos JE. Alergia e hipersesibilidad: conceptos basicos para el pediatra. Rev Mex Ped. 2012;79(4):192–200.
4. Bumbăcea RS, Petruțescu B, Bumbăcea D, Strâmbu I. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to intravascular iodine based radiocontrast media -- an update. Pneumologia [Internet]. 2013. 62(1):47–51.
5. García R, Ocantos J, Paganinii R. Medios de contraste radiológicos. Primera. Cañaveral S, editor. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Journal; 2011.
6. Rico M. Estudio de alergia al marisco en el área sanitaria de a coruña. 2006.
7. Boyce J, Assa'ad A, Burks A, Jones S, Sampson H, Wood R. Guidelines for the diagnosis and Managment of food allergy in the United States. 2010;
8. Colodenco D, Mendez E. Reacciones adversas a los medios de contraste radiologicos: Criterios y Conductas. Rev Argent Alergol Immunol Clin. 2001;1(34).
9. Branum AM, Lukacs SL. Food Allergy Among U . S . Children : Trends in Prevalence and Hospitalizations. Hyattsville; 2008 p. 1–7.
10. Molinas J, Arduzzo L, Crisci C. Alergia Alimentaria. Invenio. 2004;7(12):133–41.
11. Jackson K, Howie L, Akinbami L. Trends in Allergic Conditions Among Children : 2013 p. 1–8.
12. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker E-B, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? Am J Roentgenol [Internet]. 2008;190(3):666–70.
13. Morales M, Otamendiz O. Reacciones adversas a medios de contraste yodados. Arch Med Camaguey. 2004;4(4).
14. Manouchehr S. Intravenous Radiocontrast Media: A Review of Allergic Reactions [Internet]. US Pharm. 2012 [cited 2014 Dec 4]. Available from: <http://www.uspharmacist.com/content/d/in-service/c/34558/>

15. Coakley F V, Panicek DM. Iodine Allergy: An Oyster without a pearl. *Am J Roentgenol.* 1997;(October):951–2.
16. Beaty A, Lieberman PL, Slavin RG. Seafood allergy and radiocontrast media: are physicians propagating a myth? *Am J Med*;121(2):158.e1–4.
17. Rezaie S. Radiocontrast, Iodine and Seafood Allergies [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 4]. Available from: <http://www.epmonthly.com/features/current-features/aca-offers-chance-to-reinvent-ems/>
18. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Immunol* [Internet]. 2013; 3(1):3.
19. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, et al. Enfermedades por hipersensibilidad. In: McGraw-hill, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. 2011. p. 10374–8.
20. Rojas W, Anaya J, Aristizábal B, Cano L, Gomez L. *Inmunología de Rojas.* 16th ed. Biológicas EC para I, editor. 2012.
21. Salinas J. Mecanismos de daño inmunológico Immune mediated damage. *Rev Med Clin Condes.* 2012;23(458):458–63.
22. Zubeldia J, Baeza M, Jáuregui I, Senent C. *Libro de enfermedades alérgicas.* 1st ed. Editorial N, editor. Bilbao: Fundacion BBVA; 2012.
23. Romero J, Pereira Q, Zini R. Reacciones de hipersensibilidad. *Rev Posgr VI Cat Med.* 2007;52(167):12–6.
24. Bartra J. Enfermedades por Hipersensibilidad e Inmunológicas. In: Harcourt, editor. *Farreras-Rozman's Internal Medicine.* 17th ed. 2012. p. 2504–6.
25. Rios-Yuil J, Rios-Castro M. El concepto P-I: una nueva teoría inmunológica sobre las reacciones cutáneas asociadas a fármacos. *Rev Med cient.* 2011;24(1):20–32.
26. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular.* 6th ed. España: Sanunders-Elsevier; 2008.
27. Arriaga L, Martínez J. *Plan de Ordenamiento de la pesca y acuicultura del Ecuador.* 2002 p. 116.
28. Bernstein L, Li J, Bernstein D, Hamilton R, Spector S, Tan R, et al. Allergy Diagnostic Testing : An Updated Practice Parameter Allergy Diagnostic Testing : An Updated Practice Parameter. 2008;100(3).
29. Choi YH, Choi WY, Kang H-C, Koh Y-I, Bae EH, Kim SW. Drug rash induced by levothyroxine tablets. *J Am Thyroid Assoc* [Internet]. 2012; 22(10):1090.

30. Martínez R, Talamantes S, Zaragoza V, Olaya V. Prick-test en el diagnóstico de alergia cutánea. *Enf Dermatol*. 2012;(17):23–33.
31. Ebruster H. [The prick test, a recent cutaneous test for the diagnosis of allergic disorders]. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 1959; 71:551–4.
32. Shaikh WA, Shaikh SW. Skin prick test--more reliable than estimation of specific IgE in allergy diagnosis. *J Ind Med Assoc* [Internet]. 2006; 104(10):592, 594–5.
33. Williams P, Dolen W, Koepke J, Selner J. Comparison of skin testing and three in vitro assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. *An Allerg* [Internet]. 1992; 68(1):35–45.
34. Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2014; 37(3):155–64.
35. Tomás M, Pineda R, Tornero P, Herrero T, Fuentes V, Zapatero L, et al. Skin Test – Positive Immediate Hypersensitivity Reaction to Iodinated Contrast Media: The Role of Controlled Challenge Testing. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(3):183–9.
36. Pradubpongsa P, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Janpanich S, Thongngarm T. Adverse reactions to iodinated contrast media: prevalence, risk factors and outcome-the results of a 3-year period. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2013; 31(4):299–306.
37. Dantés H. Capítulo 6: Estudios de casos y controles. In: 1, editor. *Epidemiología*. Masson; 2008. p. 607–10.
38. Lazcano E, Salazar E. Estudios epidemiológicos de casos y controles . *Fundamento teórico , variantes y aplicaciones*. S publ Mex. 2001;43(2):135–50.
39. Freed KS, Leder R a., Alexander C, DeLong DM, Kliewer M a. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *Am J Roentgenol*. 2001;176(6):1389–92.
40. FAO. Desarrollo de la acuicultura. Uso de recursos pesqueros silvestres para la acuicultura basada en la captura. Roma; 2013. Report No.: 5.
41. Belle M, Leffa D, Mazzorana D, Andrade V. Evaluation of the mutagenic effect of the iodinated contrast medium Urografi na 292 using the micronucleus test in mouse bone marrow cells. *An Acad Bras Cienc*. 2013;85:737–44.
42. Kopp A, Mortele K, Cho Y, Palkowitsch P, Bettman M, Claussen C. Prevalence of acute reactions to iopromide: postmarketing surveillance study of 74,717 patients. *Acta radiol* [Internet]. 2008; 49(8):902–11.

43. Kim M-H, Lee S-Y, Lee S-E, Yang M-S, Jung J-W, Park CM, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan; 9(6):e100154.
44. Schabelman E, Witting M. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. *J Emerg Med* [Internet]. 2010 Nov; 39(5):701–7.
45. Lozano H, Pérez JA, González N, Ramírez J, Abbud Y. Reacciones indeseables y manejo integral de los medios de contraste usados en imagenología. *Medigraphic*. 2003;1:139–47.
46. Prieto-rayo JC, Varela C. Farmacología clínica y seguridad de los medios de contraste yodados. *Rev Farm Chile*. 2014;7:57–69.