Universidad San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Estudios de Postgrado

“RELACIÓN ENTRE ATOPIA Y ASMA EN LOS PACIENTES DE 7 A 12 AÑOS DE EDAD QUE CONSULTAN A LA EMERGENCIA”

Alicia Elizabeth López Gressi
Miriam Lissette Osorio Mansilla

Tesis

Presentada ante las autoridades de la

Escuela de Estudios de Postgrado de la

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Pediatría

Para obtener el título de

Maestro en Ciencias de Pediatría

Enero 2014

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

Las Doctoras: **Alicia Elizabeth López Gressi**

Carné Universitario No.: 100019949

Miriam Lissette Osorio Mansilla

Carné Universitario No.: 100019878

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestras en Ciencias en Pediatría, el trabajo de tesis **"Relación entre atopia y asma en los pacientes de 7 a 12 años de edad que consultan a la emergencia".**

Que fue asesorado: Dr. Eugenio Andrés Aragón Molinos

Y revisado por: Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2014.

Guatemala, 20 de noviembre de 2013

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Escuela de Estudios de Postgrado USAC DIRECTOR

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala, 12 de Julio de 2013

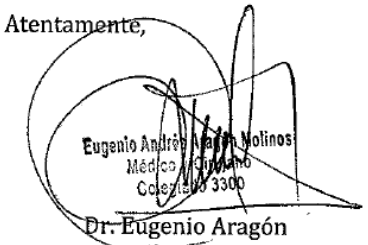
Doctor
Edgar Axel Oliva Gonzalez
Coordinador Específico de los Programas de Posgrado
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Doctor Oliva Gonzalez:

Por medio de la presente, hago de su conocimiento que el contenido del informe final de Tesis titulado: **"RELACIÓN ENTRE ATOPIA Y ASMA EN LOS PACIENTES DE 7 A 12 AÑOS DE EDAD QUE CONSULTAN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN EL AÑO 2011"** presentado por la Dra. Alicia Elizabeth López Gressi, de la Maestría en Pediatría, el cual apruebo por llenar los requisitos requeridos por el Programa de Maestrías y Especialidades de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me suscribo a usted,

Atentamente,



Dr. Eugenio Aragón
Neumólogo Pediatra
HGSJDD
Asesor

Guatemala, 12 de Julio de 2013

Doctor
Edgar Axel Oliva Gonzalez
Coordinador Específico de los Programas de Posgrado
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Doctor Oliva Gonzalez:

Por medio de la presente, hago de su conocimiento que el contenido del informe final de Tesis titulado: **"RELACIÓN ENTRE ATOPIA Y ASMA EN LOS PACIENTES DE 7 A 12 AÑOS DE EDAD QUE CONSULTAN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN EL AÑO 2011"** presentado por la Dra. Miriam Lissette Osorio Mansilla, de la Maestría en Pediatría, el cual apruebo por llenar los requisitos requeridos por el Programa de Maestrías y Especialidades de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me suscribo a usted,

Atentamente,

Eugenio Andrés Aragón Molinos
Médico y Cirujano
Colegiado 3300

Dr. Eugenio Aragón
Neumólogo Pediatra
HGSJDD
Asesor

Guatemala, 18 de septiembre de 2012

Doctor
Edgar Axel Oliva González
Coordinador Específico de los Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Doctor Oliva González:

Por medio de la presente, hago de su conocimiento que el contenido del informe final de Tesis titulado **"RELACIÓN ENTRE ATOPIA Y ASMA EN LOS PACEINTES DE 7 A 12 AÑOS DE EDAD QUE CONSULTAN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN EL AÑO 2011"** presentado por la **Dra. Alicia López Gressi**, de la Maestría en Pediatría, el cual apruebo por llenar los requisitos requeridos por el Programa de Maestrías y Especialidades de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Coordinador de Investigación
Postgrado de Pediatría
Revisor

221

Guatemala, 18 de septiembre de 2012

Doctor
Edgar Axel Oliva González
Coordinador Específico de los Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Presente

Doctor Oliva González:

Por medio de la presente, hago de su conocimiento que el contenido del informe final de Tesis titulado **"RELACIÓN ENTRE ATOPIA Y ASMA EN LOS PACEINTES DE 7 A 12 AÑOS DE EDAD QUE CONSULTAN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN EL AÑO 2011"** presentado por la **Dra. Miriam Osorio Mansilla,** de la Maestría en Pediatría, el cual apruebo por llenar los requisitos requeridos por el Programa de Maestrías y Especialidades de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Coordinador de Investigación
Postgrado de Pediatría
Revisor

Hospital General "San Juan de Dios"
Guatemala, C.A.

Oficio CI-095/2013

8 de julio de 2013

Doctoras
Alicia Elizabeth López Gressi de Morales
Miriam Lissette Osorio Mansilla
EPS-EM DE PEDIATRIA
Edificio

Doctoras:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, les comunica que el Informe Final de la Investigación titulada: **"RELACIÓN ENTRE ATOPIA Y ASMA EN LOS PACIENTES DE 7 A 12 AÑOS DE EDAD QUE CONSULTAN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN EL AÑO 2011"**, ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
COORDINADORA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c. archivo

Julia

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN …….. i

I. INTRODUCIÓN ……. 1

II. ANTECEDENTES……..…….. ..2

II.I Asma ……..…….. 2

II.II Atopia ……...……...…… .3

II.II.I Métodos diagnósticos ……..……..... 4

II.III Atopia e Hiperreactividad Bronquial ..……..……..... 6

III. OBJETIVOS…….……10

III.I Objetivo General……..10

III.II Objetivo Especifico…….…10

IV. MATERIAL Y METODOS…….…….....11

IV.I Tipo de Estudio …….. 11

IV.II Población ……11

IV.III Selección y tamaño de la Muestra …… 11

IV.IV Unidad de análisis …….. 11

IV.V Criterios de Inclusión y Exclusión …… 11

IV.VI Variables ……11

IV.VII Operacionalización de las variables …… 12

IV.VIII Instrumento …… 12

IV.IX Procedimiento para recolección de la información …… 13

IV.X Procedimiento para garantizar aspectos éticos ……... 13

IV.XI Procedimiento para análisis de la información ……13

V. RESULTADOS…….....…….…14

Grafico 1 …….. 14

Tabla 1 …… 14

Grafico 2 …….. 14

VI. DISCUSIÓN Y ANAL.ISIS…….…….....16

VII. CONCLUSIONES…..……18

VIII. RECOMENDACIONES ……19

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS……..……..……..20

X. ANEXOS ……..…….…….24

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de sensibilización alérgica a alérgenos inhalatorios en niños con diagnóstico de asma de 7 a 12 años que consultaron a la emergencia de pediatría del Hospital San Juan de Dios durante el año 2011, se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo. Se incluyeron 155 pacientes de ambos sexos, la edad media fue de 11 años, predominó el sexo masculino, el 32.3% presentó antecedente familiar de atopía. Se realizó la prueba de prick test y se demostró que el 52.3% eran atópicos, se incluyeron cinco aeroalérgenos observando que la mayoría de pacientes presentaron sensibilidad al ácaro del polvo con el 59%, seguido de pelo de gato 20%, pelo de perro 15.5%, moho 14.2% y cucaracha 6.5%. La asociación existente entre la presencia de antecedentes familiares y la presencia de atopía a los aeroalérgenos estudiados fue significativa presentando un coeficiente de contingencia con una V de cramer de 0.62. Se concluyó que existe una relación entre los pacientes asmáticos alérgicos y el ácaro del polvo.

I. INTRODUCCION

En años recientes se ha evidenciado que el ambiente tiene un rol importante en la patogénesis y prevalencia de asma y enfermedades alérgicas, la sensibilización de alérgenos ambientales se ha visto más implicada en la susceptibilidad de los niños y ha sido considerada como factor principal que explica las diferencias en la prevalencia de asma. Según el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) la prevalencia de asma en la población pediátrica de varios países de Latinoamérica (incluyendo Guatemala) está cerca del 28%, y aproximadamente el 30% de todos los casos de asma está relacionado con atopia. En un estudio presentado en Estados Unidos en el año 2004, así como en otros estudios realizados en Hong Kong, Bulgaria, Sudáfrica, y el Reino Unido, se demostró que los aero – alérgenos tienen un rol importante en el desarrollo temprano del asma bronquial en niños; sin embargo en Guatemala no se han publicado estudios al respecto hasta la fecha. Siendo el asma y sus exacerbaciones uno de los motivos de consulta frecuentes de la población pediátrica de Guatemala a un Hospital Nacional, y considerando que no existen datos sobre la relación entre atopia y asma en la población pediátrica guatemalteca es de suma importancia crear una base de datos a partir de la cual se establezca la relación entre atopia y asma, y así esto pueda utilizarse como punto de partida para estudios e investigaciones posteriores. (1,2,3,4)

Debido a la importancia de lo antes expuesto, en el presente trabajo se pretende determinar la frecuencia de sensibilización alérgica a alérgenos inhalatorios en niños con diagnóstico de asma de 7 a 12 años que consulten a la emergencia de Pediatría del Hospital San Juan de Dios durante el año 2011, por lo que se escogen cinco alérgenos que se encuentran dentro del hogar, ácaro del polvo, pelo de gato y perro, moho y cucaracha; realizando la prueba de prick test para encontrar la sensibilización de estos pacientes a dichos alérgenos, además se toma en cuenta el antecedente personal y familiar de atopia; de esta forma se genera una base de datos a partir de la cual se describe la presencia de atopia en niños ya diagnosticados con asma bronquial, ya que se ha visto que la relación entre ambos es marcada. (4)

II. ANTECEDENTES

II.I ASMA

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas en la que están implicados una gran cantidad de células y elementos celulares y que en los individuos susceptibles provoca episodios recurrentes de sibilancias, falta de aire al respirar, sensación de opresión de pecho y tos. Estos episodios se asocian habitualmente a una obstrucción del flujo aéreo reversible, espontáneamente o con medicación, y la inflamación de la vía aérea a una hiperrespuesta bronquial a diversos estímulos. Aunque la fisiopatología del asma está lejos de ser comprendida, si parecen existir diferentes fenotipos clínicos de esta enfermedad que han sido bien caracterizados en diversas cohortes en varios países y de las que existen numerosas publicaciones. (6)

Asma transitoria: Se inicia antes de los 3 años y tiende a desaparecer entre los 6 y 8 años. Supone entre el 40 y 50% de todos los casos de asma. No es atópica y la función pulmonar disminuida desde el nacimiento y normal a los 11 años.

Asma persistente precoz: Se inicia antes de los 3 años y persiste más allá de los 6-8 años. Supone del 28 al 30% de todos los casos de asma. La función pulmonar normal al año y disminuida a los 6 años. Se pueden diferenciar dos subfenotipos el atópico donde la IgE total está elevada y/o pruebas cutáneas son positivas, generalmente con estigmas y antecedentes familiares alérgicos, la hiperrespuesta bronquial es positiva, suele persistir a los 13 años, la primera crisis suele apareces después del año y predomina en varones. El subfenotipo no atópico tiene la IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares alérgicos, existe aumento de la hiperrespuesta bronquial que se va recudiendo a lo largo de los años, suele desaparecer a los 13 años y la primera crisis suele ser antes del año y relacionada con una bronquiolitis por virus sinscitial respiratorio, y suele afectar por igual a ambos sexos.

Asma tardía: Se inicia entre los 3 y 6 años, supone entre el 20% y el 30% de todos los casos de asma, la función pulmonar está normal a los 6 años que se deteriora posteriormente, frecuentemente atópica, de predominio en varones y es el asma persistente atópica, pero de inicio tardío.

Desde el punto de vista práctico es importante intentar clasificar el fenotipo de un determinado niño en las primeras crisis. El Indice Predictor de Asma (IPA) describe criterios mayores y menores asociados a la presencia de sibilancias ocurridas a temprana edad, antes de los tres años, como predoctores de asma a la edad de 8 y 12 años. El antecedente de 4 o más episodios de sibilancias, más al menos un criterio mayor o dos menores, resulta en un IPA positivo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos criterios ofrecen una sensibilidad baja (39.3%) pero una especificidad bastante alta (82%).

- Criterios mayores: Diagnóstico médico de asma en los padres, o diagnóstico médico de dermatitis atópica.
- Criterios menores: Diagnóstico médico de rinitis, sibilancias no relacionadas con resfriados y eosinofilia igual o superior a 4%.

El desarrollo de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un índice predictivo de riesgo de enfermedad atópica, siendo el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alérgenos inhalantes y del desarrollo de patología alérgica respiratoria. (7)

II.II ATOPIA

Alergia se refiere a ciertas enfermedades donde las respuestas inmunitarias dirigidas contra antígenos ambientales causan inflamación tisular y disfunción orgánica. Hipersensibilidad y sensibilidad son sinónimos de alergia. Un alérgeno es cualquier antígeno que causa alergia. El término se refiera ya sea a la molécula antigénica en sí o a su fuente, como granos de polen, caspa de animales, veneno de insectos o productos alimenticios. Atopia es la propensión heredada a responder inmunológicamente a tales alérgenos naturales con la producción continua de anticuerpos IgE; la rinitis alérgica y el asma alérgica son las manifestaciones más frecuentes. Estas manifestaciones pueden coexistir en un mismo paciente simultáneamente o en tiempos diferentes. La atopia también puede ser asintomática. (1,7,8)

II.II.I MÉTODOS DIAGNÓSTICOS: PRUEBAS CUTÁNEAS

Se conoce como alérgeno a aquella sustancia capaz de producir anticuerpos (Ac) en un organismo sensibilizado y dar lugar a una reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) al producirse un nuevo contacto del organismo con el alérgeno. El descubrimiento del antígeno (Ag) y su correspondiente (Ac) específico, responsable de la reacción Ag-Ac y por lo tanto de la sintomatología clínica, es la base del diagnóstico etiológico en las enfermedades alérgicas. Una anamnesis detallada nos dará el grado de agresividad del antígeno que buscamos y por lo tanto una pauta para elegir la prueba diagnóstica adecuada, evitando así riesgos innecesarios para el paciente. En muchas ocasiones es difícil sospechar el alérgeno por la historia clínica y tenemos que recurrir a realizar las pruebas diagnósticas con los grupos de alérgenos que más frecuentemente sensibilizan, dependientes en ocasiones del entorno en el que vive el niño. Podríamos clasificar los test cutáneos según el tipo de sensibilización que queramos estudiar.

II.II.I.I SENSIBILIZACIÓN DE TIPO INMEDIATO

Mediada por IgE, para lo cual utilizamos la prueba del Prick o la prueba intracutánea como métodos más habituales. La reacción objetivada con estas pruebas está inducida fundamentalmente por la degranulación de los mastocitos cutáneos al contacto con el alérgeno, con la consiguiente liberación de mediadores como la histamina, triptasa, neuromediadores etc., responsables de la respuesta inmediata. Podemos encontrar una respuesta tardía a las 6-8 horas, como consecuencia de procesos asociados a la respuesta inicial, ya que muchos de los mediadores liberados por los mastocitos activados son mediadores quimiotácticos que actúan atrayendo hacia el lugar de la reacción células inflamatorias como eosinófilos, neutrófilos macrófagos, que contribuyen a perpetuar la inflamación. Los linfocitos CD4+ juegan un papel en la puesta en marcha y regulación de la respuesta tardía, por la generación y liberación de citocinas.

Prick test: Descrita por primera vez por Lewis y Grant en 1924 y modificada por Pepys en 1970, ha sido desde entonces la prueba más utilizada para el diagnóstico *in vivo*. Se realiza colocando gotas de los extractos que queremos estudiar y de la solución control sobre la superficie volar del antebrazo. Posteriormente, con una aguja, siendo las más estandarizadas las derivadas de la aguja Morrow-Brown, o bien con aguja hipodérmica, se hace una puntura a través de la gota y se inserta en la epidermis con un pequeño ángulo. Hay que tener la

precaución de colocar las gotas con una separación adecuada con el fin de evitar reacciones enmascaradas. Es necesario utilizar para cada extracto una aguja diferente. El prick test es una técnica segura, en la que es raro que se desencadenen reacciones sistémicas.

Intracutánea: Era la prueba más difundida y utilizada de las pruebas cutáneas antes de que se estableciese el prick test. Fue introducida por Mantoux en 1908, y adaptada por Schloss en 1912 para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas.

Consiste en la inyección intradérmica de 0,05-0,07 ml de extracto alergénico, formando una pápula de 2-3 mm de diámetro. Las pruebas se pueden realizar en el antebrazo o en la espalda, al igual que con el prick, manteniendo entre los diferentes alérgenos una distancia de al menos 2 cm con el fin de evitar resultados enmascarados en caso de que se produzcan positividades; si se realizan en la espalda, también hay que cuidar la distancia a la línea vertebral ya que se pueden dar falsos positivos debido a los reflejos axónicos. A diferencia del prick test, las pruebas intracutáneas pueden desencadenar reacciones sistémicas, en torno a un 0,5% de los pacientes testados, por lo que en la anamnesis se deben obtener los datos precisos con el fin de realizar las diluciones adecuadas de los extractos, y evitar así posibles reacciones; hay que tener en cuenta que la concentración utilizada en las pruebas intracutáneas es de 1.000 a 10.000 veces menor que la necesaria para una prueba de prick positiva. En el caso de una reacción generalizada se debe aplicar un torniquete por encima de la inyección para disminuir la absorción del antígeno, y en el brazo contrario una dosis de adrenalina 1:1.000, además de las medidas habituales en este tipo de reacciones.

Cualquier estudio con test cutáneos requiere testificar con un control negativo y un control positivo. **El control negativo** habitualmente es el conservante utilizado para los extractos alérgenicos; esto nos permite valorar que no da reacción inespecífica. Por otra parte, en aquellos pacientes con importante dermografismo, la positividad del control negativo nos sirve para evaluar los resultados con los extractos e interpretar los falsos positivos en estas circunstancias. Para **el control positivo** habitualmente se utiliza la histamina; nos permite valorar la respuesta cutánea y comparar con el resto de positividades. Por otra parte, detecta la supresión de reactividad en aquellos pacientes que se encuentran en tratamientos con fármacos que puedan inhibir la respuesta cutánea, como por ejemplo los antihistamínicos, o pacientes con baja reactividad a la histamina; además nos permite valorar si la técnica está bien realizada.

Medición e interpretación: La respuesta cutánea inmediata frente a extractos alergénicos, caracterizada por la presencia de pápula y eritema en el lugar de la prueba, se obtiene en los primeros 20 minutos, entre 8-10 minutos para la histamina y entre 15-20 para los alérgenos. Habitualmente utilizamos una regla milimetrada y calculamos la media entre el diámetro mayor y menor de la pápula y/o eritema. Con el fin de dejar constancia en la historia clínica del paciente, con un papel cello sobre la reacción se dibuja la pápula con un rotulador y se deja registrado en la historia; sirve para comparar de forma objetiva las respuestas posteriores. Otras mediciones más sofisticadas, como las ultrasónicas o mediante Doppler con láser, nos permiten cuantificar el grosor y volumen de la pápula y poder estudiar la diferente reactividad de las pruebas. Los criterios de positividad de las pruebas han sido estudiados por diferentes autores, valorando la pápula, eritema o ambos. Sabemos que en prick, positividades de más de 3 mm de pápula y 10 mm de mácula eritematosa son susceptibles de sensibilización clínica, pero siempre teniendo en cuenta la reactividad cutánea individual así como la utilización de extractos estandarizados. Para las pruebas intracutáneas seguiremos los criterios de Norman valorando pápula y eritema. Un test intracutáneo lo consideramos positivo cuando es un habón de 5 mm de diámetro,
restando ya el diluyente control.

II.II.I.II SENSIBILIZACIÓN TARDÍA

Es en la que interviene la inmunidad celular (linfocitos T), para lo que utilizamos las pruebas epicutáneas, también conocidas como pruebas del parche. La reacción alcanza su máxima expresión entre las 24-72 horas y las células que participan en el infiltrado son predominantemente linfocitos del tipo Th1 y monocitos. (6,7,9,10)

II.III ATOPIA E HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

La atopia o propensión a producir cantidades anormales de IgE en respuesta a alérgenos ambientales es el factor predisponente de asma más importante. Estudios poblacionales han establecido que la mayoría de los individuos con asma son atópicos y que existe una relación directa entre la prevalencia de asma y los valores de IgE en suero. La prevalencia de atopia, demostrable con pruebas de hiperreactividad cutánea o determinación de anticuerpos específicos en suero, es del 30-50%, cifra muy superior a la de asma, lo que indica que el asma sólo afecta a una pequeña proporción de individuos con atopia. Por otra parte, la hiperrespuesta bronquial precede al asma y es un factor de riesgo de esta enfermedad.

Las personas con historia familiar de asma u otras enfermedades alérgicas (especialmente la historia materna) padecerán con mayor probabilidad esta enfermedad. Sin embargo, esta asociación podría reflejar simplemente estilos de vida y exposiciones similares en los miembros de la familia. La heredabilidad en el asma se ha cuantificado entre el 36 y el 79%. Los estudios familiares sugieren que el riesgo de asma de los hijos de padres asmáticos no atópicos y de padres no asmáticos atópicos es similar al de la población general. En cambio, cuando coinciden asma y atopia en una persona, se incrementa el riesgo de asma en su descendencia. De igual manera cuando coinciden en los padres atopia e hiperreactividad bronquial, la prevalencia de asma en los hijos aumenta.

Se han identificado diferentes regiones cromosómicas susceptibles de contener genes implicados en el desarrollo de asma, atopia e hiperreactividad bronquial. La región 11q13, probablemente el gen para la subunidad B del receptor de alta afinidad para IgE, se ha asociado a atopia. También se ha detectado una asociación entre este gen y la hiperreactividad bronquial en ausencia de atopia. Aunque las evidencias son menores que para el cromosoma 11q, parece existir una asociación entre las bandas q31 y q33 del cromosoma 5, la concentración de IgE total en suero y la presencia de hiperreactividad bronquial. Así mismo, se ha descrito una asociación genética entre la región alfa del locus TCR y los antígenos HLA de clase II y las respuestas IgE específicas frente a determinados alérgenos, así como una serie de polimorfismos en los genes causantes de la síntesis de las citocinas proinflamatorias TNF (factor de necrosis tumoral) y linfotoxina alfa, que se asocian a un incremento en la gravedad de la enfermedad. (1,10)

Diferentes pruebas diagnósticas han permitido conocer algunas de las características de los diferentes factores predisponentes para el desarrollo de enfermedades con origen alérgico, estableciendo, además, la relación entre las infecciones del tracto respiratorio superior y la presencia de enfermedad alérgica subyacente. Con relación a los antecedentes familiares, los hijos de los padres con historia de atopia, muestran una frecuencia 51% mayor de síntomas respiratorios o dermatológicos, frente a un 19% de los niños sin historia familiar de atopia. En Sudáfrica, se encontró que el antecedente de asma en cualquiera de los padres y la presencia de eczema en la lactancia, son fuertes predictores para el desarrollo de asma. Se sabe que el polvo casero es una fuente importante de alérgenos domésticos. Los ácaros de polvo subsisten en las escamas epiteliales y alcanzan una concentración máxima estacional entre septiembre y

octubre. En Gales del Sur se reportó fuerte relación, entre la exposición a altos niveles de polvo casero en los primeros 2 años de vida, y la sensibilización con asma en lactantes.

La cucaracha doméstica ha sido identificada como un potente alérgeno intradomiciliario, particularmente en climas tropicales, y en zonas urbanas. En EUA se encontró que en los pacientes de estrato socioeconómico bajo, raza afroamericana, y la exposición a las cucarachas son factores significativos en niños que desarrollan asma. Un reporte realizado en Hong Kong revela que la sensibilización a alérgenos caseros es un factor de riesgo significativo para la presencia de asma y enfermedad alérgica.

El lugar de residencia es un factor de riesgo independiente que sugiere un papel importante en la patogénesis de la enfermedad alérgica ya que el estudio de los inmigrantes mostró que la prevalencia de asma y alergia, incrementó al mudarse a diferentes ciudades. Por otro lado, la prevalencia de asma y enfermedad alérgica varió entre poblaciones genéticamente distintas y poblaciones genéticamente similares viviendo en diferentes estratos socioeconómicos.

Aunque pueden considerarse como maleza muchas clases distintas de plantas, las más importantes para la sensibilización alérgica son las pertenecientes a la familia de las compuestas. Dentro de ellas, la más destacada, en Estados Unidos es la Ambrosía, y en México el amaranto. Por otro lado, cualquier caspa animal extraña puede ser responsable, en principio, de una sensibilización, aunque los alérgenos epidérmicos más frecuentes proceden de perros y gatos, así como las pieles y plumas que se emplean en los materiales de tapicería. La sensibilidad es a menudo muy aguda, y basta una exposición breve o inesperada para desencadenar una respuesta alérgica muy intensa. En niños menores de 4 años de edad expuestos a tabaquismo materno se observó un riesgo incrementado de atopias. En otros estudios se relaciona el papel determinante del tabaquismo en los procesos alérgicos (asma), dado el incremento de IgE y la positividad de las

pruebas cutáneas. La exposición pasiva al tabaco (in útero) condiciona la presencia de niveles elevados de IgE específica en cordón umbilical en los productos expuestos de madres fumadoras.

En un estudio realizado en el hospital universitario Sofia-sofia de Bulgaria en el año 2004, se demostró que alrededor del 82% de los pacientes con asma persistente tenían múltiples sensibilizaciones cutáneas a aéreo-alérgenos del ambiente.(5)

En otro estudio presentado en Estados Unidos en el año 2004 se demostró que los aero-alérgenos tienen un rol importante en el desarrollo temprano del asma bronquial, en el cual

demostraron que la identificación de las sensibilaciones alergenas y pronta prevención de las mismas, disminuye la exacerbación de las crisis asmáticas.

En otro estudio realizado en Hong Kong en 1997 sobre los factores de riesgo para asma demostró una relación directa entre asma y sus exacerbaciones, y sensibilización aero alergénica, además de la historia de atopia familiar como factores de riesgo en el aparecimiento de asma y crisis asmática; sugiriendo los factores ambientales tienen una relación directa. (1,2,3,11)

III.OBJETIVOS

III.I General

III.I.I Determinar la frecuencia de sensibilización alérgica a aeroalérgenos en pacientes con diagnóstico de asma de 7 a 12 años que consultan a la emergencia de pediatría del Hospital San Juan de Dios.

III.II Específicos

II.II. Identificar la frecuencia de 5 aeroalérgenos que sensibilizan a los pacientes asmáticos que consultan a la emergencia.

III.II.II Conocer la frecuencia de historia familiar de atopias.

II.II.III Determinar asociación entre la presencia de antecedentes familiares y la presencia de atopía en los pacientes asmáticos que consultan a la emergencia.

III.II.IV Determinar asociación entre el sexo y la presencia de atopía en los pacientes asmáticos que consultan a la emergencia

III.II.V Determinar asociación entre pacientes atópicos y los aeroalérgenos estudiados en los pacientes asmáticos que consultan a la emergencia.

IV. MATERIAL Y METODOS

IV.I Tipo de Estudio

Estudio observacional descriptivo prospectivo en la Emergencia de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios durante el año 2011.

IV.II Población

La población fueron los niños diagnosticados con asma bronquial por médico tratante, que consultaron a la Emergencia del Hospital San Juan de Dios entre los 7 y los 12 años de edad.

IV.III Selección y tamaño de la Muestra

La muestra la constituyen los pacientes que consultaron los días lunes, miércoles y viernes a la Emergencia de Pediatría del Hospital General San Juan de Dios durante el año 2011.

IV.IV Unidad de Análisis

Se utilizó una prueba cutánea para la búsqueda de las sensibilizaciones alérgicas a aeroalérgenos, la cual es la técnica del Prick o punción donde se administraron diferentes alérgenos (ácaros del polvo, pelo de gato, pelo de perro, cucaracha y moho), la técnica consiste en la cara flexora del antebrazo derecho se limpia con alcohol la piel (no debe haber lesión de otro origen) se marcaron 7 círculos en la piel para los 5 alérgenos y control positivo y negativo; se aplicó una gota de alérgeno y sobre la misma se hizo una pequeña punción para asegurar la penetración a la epidermis. Se utilizó un control positivo con histamina y uno negativo con suero fisiológico, se esperó 15 minutos. Se clasificó como una prueba positiva el aparecimiento de una pápula tras la administración de los aeroalérgenos correspondientes. Se dio plan educacional a la familia sobre los datos obtenidos con la prueba.

IV.V Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron niños de 7 a 12 años que consultaron a la Emergencia del Hospital General San Juan de Dios con diagnóstico previo de asma bronquial realizado por médico tratante.

IV.VI Variables

Se estudiaron las variables edad, Asma bronquial y atopía.

IV.VII Operacionalización de las Variables

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Referido por el paciente	Cuantitativa	Intervalo	Años
Asma Bronquial	Enfermedad inflamatoria crónica reversible	Diagnóstico ´por neumólogo	Cualitativa	Nominal	Diagnosticada
Atopia	tipo de mecanismo inmunitario que presentan un grupo de trastornos alérgicos mediados por el efecto y acción de anticuerpos IgE sobre las células.	Diagnostico por prick test	Cualitativa	Nominal	Presencia

IV.VIII Instrumento

Nombre: Edad:

Diagnóstico de asma bronquial: médico particular: Médico de consulta externa:

Motivo de Consulta:

Historia Familiar

Padres: Hermanos: tíos: primos: Otros.

1. Rinitis alérgica
2. Dermatitis atópica
3. Asma Bronquial
4. Otros

Antecedentes

Médicos:

IV.IX Procedimiento para la recolección de la información

Para obtener la información se llenó una hoja de recolección con los del paciente y su historia familiar. En la Emergencia de Pediatría se realizó la prueba de prick test a los pacientes asmáticos que consultaron.

IV.X Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la información

Se realizo previo a obtener la información del instrumento y realización de la prueba de prick test una charla informativa del test, sus beneficios y firmando un consentimiento informado y por último se dio los resultados encontrados en el paciente sobre las atopias documentadas a los padres de familia y se dio plan educacional acerca de la prevención de los mismos.

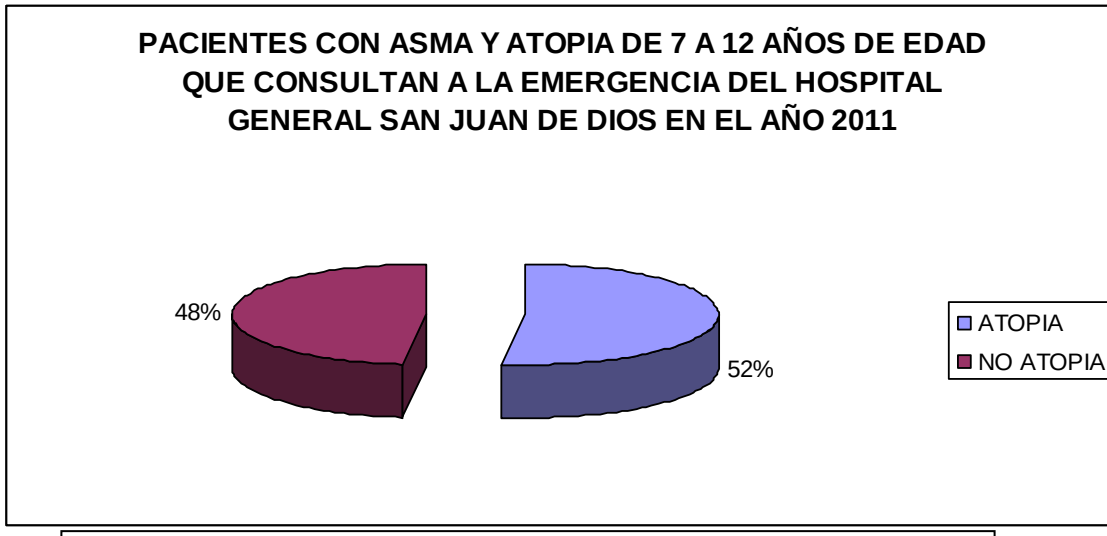
IV.XI Procedimiento de análisis de la información

Para el plan de análisis se relacionó los datos obtenidos en la entrevista acerca de la historia familiar atópica, los resultados obtenidos en el prick test y con el diagnóstico de asma y crisis asmáticas en el paciente. Se determinó los entes atópicos más frecuentes, de los 5 estudiados, en la población de pacientes que asisten a la Emergencia. Se elaboró una base de datos en la cual se realizaron tablas de contingenica para relacionar variables, estableciendo los valores de Phi y V de Cramer para evaluar asociaciones significativas.

V. RESULTADOS

Se presenta a continuación los resultados del estudio realizado buscando la relación entre atopia y asma en los pacientes de 7 a 12 años de edad que consultan a la emergencia del Hospital General San Juan de Dios durante el año 2011. El total de la muestra fue de 155 pacientes, 63 femeninos y 92 masculinos. La edad media fue de 10 años, 50 pacientes mostraron antecedente familiar de atopía, y 81 presentaron atopía.

GRAFICO 1



Fuente: datos recabados en Emergencia Pediatría Hospital General San Juan de Dios 2011

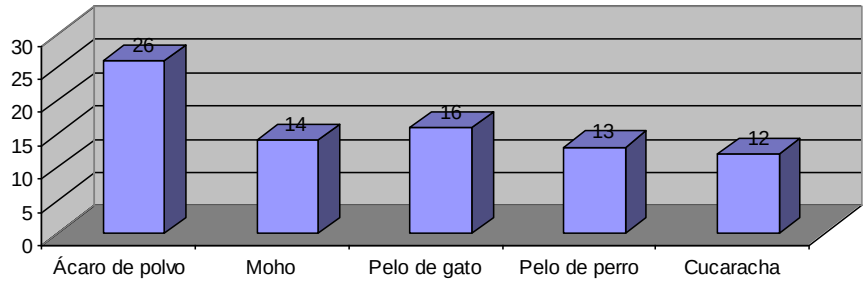
TABLA 1

PACIENTES CON ASMA Y ATOPIA QUE PRESENTARON ANTECEDENTES FAMILIARES ATOPICOS, DE 7 A 12 AÑOS DE EDAD QUE CONSULTAN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN EL AÑO 2011

Pacientes con antecedentes familiares atópicos	Pacientes sin antecedentes familiares atópicos
50 (32%)	105(68%)

GRAFICO 2

AGENTES ATÓPICOS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON ASMA Y ATOPIA DE 7 A 12 AÑOS DE EDAD QUE CONSULTAN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN EL AÑO 2011



Fuente: datos recabados en Emergencia Pediatría Hospital General San Juan de Dios 2011

V.I DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

De los 155 pacientes incluidos en el estudio 52.3% presentaron atopía. Se observa en este estudio como la atopía o propensión a producir cantidades anormales de IgE en respuesta a alérgenos ambientales es el factor predisponente de asma más importante, a pesar de que en éste no se midieron niveles de IgE y la atopía se demostró únicamente con la positividad de la prueba de prick test a los aeroalérgenos incluidos. (2, 4, 12, 27) Estudios poblacionales han establecido que la mayoría de los individuos con asma son atópicos y que existe una relación directa entre la prevalencia de asma y los valores de IgE en suero. (5, 33, 42)

El 32.3% de los pacientes tuvieron antecedente familiar de atopía, de estos el 98% se les documentó atopía en el estudio con una prueba de prick test positiva. Existe asociación entre antecedentes familiares y atopía en los sujetos de estudio, según los coeficientes de contingencia existe asociación significativa con una V de Cramer de 0.632. Las personas con historia familiar de asma u otras enfermedades alérgicas padecerán con mayor probabilidad esta enfermedad. Sin embargo, esta asociación podría reflejar simplemente estilos de vida y exposiciones similares en los miembros de la familia. (6,11, 19, 28) Cuando coinciden asma y atopía en una persona, se incrementa el riesgo de asma en su descendencia. (9, 15, 23, 36) De igual manera cuando coinciden en los padres atopia e hiperreactividad bronquial, la prevalencia de asma en los hijos aumenta. (2, 4, 9, 13) El riesgo que existe de transmitir de generación en generación este tipo de patologías y su asociación, se pudo evidenciar en este estudio con los datos descritos. (8, 14, 18, 29)

En relación al sexo, 59% fueron sexo masculino y 41% femenino. La asociación entre sexo y atopía no fue significativa con una V de Cramer de 0.028.

En el estudio se incluyeron cinco aeroalérgenos que se consideraron los que más comúnmente se han asociado a la presencia de atopía, tomando en cuenta que son alérgenos del interior del hogar y a los que el paciente asmático y atópico puede estar expuesto con mayor frecuencia, dentro de estos se incluye el ácaro de polvo, moho, pelo de gato, pelo de perro y cucaracha. Es importante mencionar que muchos de los pacientes presentaron sensibilidad a dos y en algunos pocos casos a tres aéreo alérgenos, y se observó que la tendencia fue a que la mayoría de pacientes presentaran sensibilidad al ácaro de polvo con el 38.1%, seguido por el

pelo de gato, luego por el pelo de perro, moho y por último cucaracha, con el 20, 15.5, 14.2 y 6.5% respectivamente. La asociación entre los pacientes atópicos y los diferentes aeroalérgenos fue significativa únicamente con el ácaro del polvo ya que el 38.1% de pacientes presentaron atopía frente al mismo, esto con una V de Cramer de 0.749. Esta tendencia se puede explicar por el hecho de que el estudio se ha enfocado a la población pediátrica que durante el juego y actividades varias tiene mayor exposición a los alérgenos mencionados y menor probabilidad de prevenirlo, ya que esto requiere una supervisión constante por parte de los adultos responsables. (3,18,38)

VII CONCLUSIONES

VIII.I Se concluye que el grupo de estudio presentó sensibilización atópica frente aeroalérgenos intradomiciliarios.

VII.II El ácaro del polvo presentó una asociación significativa en los pacientes asmáticos.

VII.III Existe una asociación significativa entre la presencia de antecedentes familiares y la presencia de atopia en los pacientes asmáticos.

VIII RECOMENDACIONES

VIII.I Concientizar sobre la alta prevalencia de atopía y asma, para su diagnóstico y prevención en el manejo de los pacientes con asma bronquial.

VIII.II Realizar estudios posteriores que incluyan alérgenos extra domiciliarios y su prevalencia con pacientes con asma bronquial.

IX.III Brindar información, educación y grupos de apoyo en salud a las familias con antecedentes atópicos.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.Lai CKW, Douglass C, Ho SS, et al. Asthma epidemiology in the Far East. Clin Exp Allergy 1996;26:5-12.

2. Cookson WOCM, Young RP, Sandford AJ, et al. Maternal inheritance of maternal IgE responsiveness on chromosome llq. Lancet 1992;340:381-4.

3. Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, et al. Association between atopy and variants of the f3-subunito f the high affinityi mmunoglobulinE receptor, Nature Genet 1996;7:125-30.

4. Von Mutius, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann H-H. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:358-64.

5. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: a prospective study. N Engl J Med 1990;323:502-7.

6. Protocolos diagnósticos en asma bronquial. Ibero Iborra, Marcel. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alegia Pediátrica. 2006.

7. Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. R.M. Busquets Monge. An Pediatr (Barc) 2006; 64 (4): 365-78.

8. Asociación entre atopia familiar, exposición a humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y asma en adolescentes. Francisco Vázquez Nava Arch Bronconeumol. 2006;42(12):621-6

9. Perfil clínico de los pacientes alérgicos atendidos en la unidad de pediatría del Hospital General de México. Francisco Mejía-Covarrubias. Alergia, asma e inmunología Pediátricas. Vol. 9, Núm. 5 , Septiembre-Octubre 2000, pp 158-164.

10.European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Health Survey. Eur Respir J 1996;9:687-95.

11. Leung R, Ho P. Asthma, allergy and atopy in three South-East Asian populations. Thorax 1994;49:1205-10.

12. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. Science 1994;264:1152-6.

13. Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. J Allergy Clin Immunol 1994;93:842-6.

13. Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. J Allergy Clin Immunol 1994;93:842-6.
14. Gelber LE, Seltzer LH, Bouzoukis JK, Pollart SM, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. Am Rev Respir Dis 1993;147:573-8.
15, Yazdanbakhsh M, Kiemsmer P, Van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. Science Compass 2000; 296: 490-494.
16. Habbick B, Pizzichini M, Taylor B, Rennie D, Senthilselvan A, Sears R. Prevalence of asthma, rhinitis, and eczema among children in 2 Canadian cities: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood.
Canadian Medical Association Journal 1999; 160(13): 1824-1828.
17. Perzanowski M, Nganga L, Carter M, Odhiambo J, Ngari P, Vanghan J, et al. Atopy, asthma and antibodies to Ascaris among rural and urban children in Kenya. The Journal of Pediatries 2002; 140 (5):582-588.
18. Huang S, Tsai P, Yeh Y. Negative association of enterobius infestation with asthma and rhinitis in primary school children in Taipei. Clin Exp Allergy 2002; 32:1029-1032.
19. Scrivener S, Yazdanbakhsh M, Zebenigus D. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic case- control study. Lancet 2001; 358:1493-1499.
20. Nascimento M, Andrade J, Tavares-Neto J. Asthma and ascariasis in children aged two to ten living in a low income suburb. J Pedriatr (Bio J) 2003; 79(3): 227- 232.
21. Scivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus Z, Tilahunet al D. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Etiopía: A nested case-control study. Lancet 2001; 358: 1493-1499.
22. Lynch N, López R, Di prisco M, Hagel I, Medouze L, Viana G, et al. Allergy reactivity and socio-economic level in a tropical environment. Clin Allergy 1987; 17:199-207.
23. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopic in urban and rural Ethiopia. Lancet 1997; 350:85-90.
24. Lynch N, Palenque M, Hagel I, Diprisco M. Clinical improvement of asthma after anthelminthic treatment in a tropical situation.
Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:50-
25. Zuany-Amorin C, Haile S, Leduc D, Dumarey C, Huerre M, Vargaftig B. Interleukin-10 inhibits antigen-induce cellular recruitment into the airways of sensitized mice. J Clin Invest 1995; 95: 2644-2651.

26. Royer B, Varadaradjalou S, Saas P, Guillosson J, Kantelip J. Arock M. Inhibition or IgE-induced activation of human mast cells by IL-10. Clin Exp Allergy 2001; 31: 694 - 704.

27. Meza J, Mendoza D, Mercado D. Identificación de ácaros del polvo casero en colchones y almohadas de niños alérgicos de Santa Marta, Colombia. Duazary 2008; 5(1): 24-31.

28. Takeuchi H, Zaman K, Takahashi J, Yunus M, Chowdhury HR, Arifeen SE, et al. High titre of anti-Ascaris immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-yearold rural Bangladeshi children. Clin Exp Allergy 2008; 38(2):276-82.

29. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Ávila L, Ly NP, Liang C, Sylvia JS, et al. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood
asthma in Costa Rica. J Allergy Clin Immunol2007; 119 (3):654-61.

29. Medeiros D, Silva A, Rizzo J, Motta M, de Oliveira F, Sarinho E. Total IgE level in respiratory allergy: study of patients at high risk for helminthic infection. J Pediatr 2006; 19 (4): 82.

30. Caraballo L, Mercado D, Vergara C, Fernández A, Gutiérrez M. The prevalence of ige antibodies to áscaris in asthmatic patients living in a tropical environment. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 119
(1): S210-S210.

31. Arruda L. Tropomyosin in parasites: A cross-reactive IgE Binding Protein? Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org 2005; 17(6):243-245.

32. Ayuso R, Reese G, Leong-Kee S, Plante M, Lehrer S. Molecular basis of arthropod crossreactivity: IgE-Binding cross-reactive epitopes of shrimp, house dust mite and cockroach tropomyosins. Int Arch Allergy Immunol 2002; 129:38 - 48

33. Reese A, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. Int Arch Allergy Immunol 1999; 19: 247 - 258.

34. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet 2006;368:763-770.

35. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:84-91.

36. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Bacher V. Risk factors for onset of asthma, a 12-year prospective follow-up study. Chest 2006;129:309-316.

37. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. Paediatr Respir Rev 2004;5:155-161.
38. Respiratory Section of Chinese Pediatric Association. Guideline for prevention and treatment of child asthma (trial). Chin J Pediatr 2004;42:100-106.
39. Sander I, Kespohl S, Merget R, Goldscheid N, Degens PO, Brüning T, et al. A new method to bind allergens for the measurement of specific IgE antibodies. Int Arch Allergy Immunol 2005;136:39-44.
40. Sherriff A, Peters T, Henderson J, Strachan D. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. Int J Epidemiol 2001;30:1473-1483.
41. Ponsonby AL, Gatenby P, Glasgow N, Mullins R, McDonald T, Hurwitz M. Which clinical subgroups within the spectrum of child asthma are attributable to atopy? Chest 2002;121:135-142.
42. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcomes of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1253-1258.
43. Rusconi F, Patria MF, Cislaghi GU, Sideri S, Gagliardi L. Total serum IgE and outcome in infants with recurrent wheezing. Arch Dis Child 2001;85:23-25.

X. ANEXOS

ANEXO 1. Instrumento

Nombre: Edad:

Diagnóstico de asma bronquial: médico particular: Médico de consulta externa:

Motivo de Consulta:

Historia Familiar

Padres: Hermanos: tíos: primos: Otros.

5. Rinitis alérgica
6. Dermatitis atópica
7. Asma Bronquial
8. Otros

Antecedentes

Médicos:

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “RELACIÓN ENTRE ATOPIA Y ASMA EN LOS PACIENTES DE 7 A 12 AÑOS DE EDAD QUE CONSULTAN A LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS EN EL AÑO 2011” Para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.