

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**EFFECTOS DEL MONTELUKAST EN LAS PRUEBAS EPICUTANEAS  
PARA AEROALERGENOS MÁS COMUNES EN SUJETOS CON  
ASMA Y/O RINITIS ALERGICA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL  
Dr. Gabriel Uribe Padilla**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE  
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA**



**ASESOR DE TESIS  
Dr. Javier Gómez Vera**

**No. De registro de Protocolo: 210.2006**

**AÑO 2007**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# **AGRADECIMIENTOS**

**A :**

**MI NOVIA:** Por sus palabras de animo, su apoyo en momentos difíciles y paciencia para mantenerse a mi lado. Simplemente por estar a mi lado.

**MIS PADRES Y HERMANOS:** Por el apoyo y la confianza otorgada, por mantenerse siempre a mi lado hasta en los momentos mas difíciles.

**MIS PROFESORES Y A MIS COMPAÑEROS:** Por el apoyo y enseñanza otorgados a lo largo de esta residencia medica.

**¡ A TODOS MUCHAS GRACIAS !**

## I N D I C E

<b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>32</b>

## **RESUMEN:**

**Introducción:** Todo alergólogo tiene que aprender dentro de su formación como especialista a realizar e interpretar correctamente las pruebas cutáneas (1). Su importancia radica en que es un procedimiento poco invasivo, reproducible y que ha demostrado buena correlación con cambios nasales y bronquiales al contacto con los alérgenos probados.

Existen numerosos medicamentos que pueden llegar a alterar las pruebas epicutáneas, entre ellos los antihistamínicos, esteroides sistémicos, antidepresivos, neurolépticos y actualmente se ha investigado la interacción con los inhibidores de leucotrienos.

**Objetivo:** Determinar los cambios en la roncha y eritema en las pruebas de prick para aeroalérgenos en sujetos con asma y/o rinitis alérgica posterior a la ingesta de montelukast durante 7 días. Medir la variabilidad de las pruebas de prick con antígenos estandarizados de IPIASAC, para conocer su reproducibilidad.

**Material y métodos:** Estudio clínico controlado aleatorizado, ciego simple. Se incluirán en el estudio aquellos pacientes con previo diagnóstico de asma y/o rinitis alérgica con criterios clínicos según clasificaciones de GINA Y / O ARIA corroborado con pruebas epicutáneas positivas a aeroalérgenos más frecuentes (Polvo doméstico, mezcla de dermatofagoides, mezcla de árboles, Mezcla de hongos, gato). Las cuales se leerán a los 20 minutos después de aplicado el alérgeno y realizar la escarificación con lanceta de 3mm. y posteriormente se repetirán en cada grupo a los 7 días. Asignando al azar cada paciente a grupo de montelukast o grupo placebo. Previa determinación de diferencias en la respuesta cutánea en el mismo individuo con alérgenos estandarizados de IPIASAC, mediante la medición basal y a los 7 días en grupo de pacientes sanos de antígenos comunes por medio de la prueba de prick. Para poder realizar con mayor marco de referencia la comparación entre el grupo piloto (sanos) y los grupos de prueba (asmáticos y riniticos) con placebo y montelukast. Conociendo de antemano la variabilidad de las pruebas con nuestros antígenos.

Se determinaran medidas de tendencia central, y se realizará t de student para grupos con diferente varianza, con el programa SPSS 11, tomando como significativo una p menor o igual a 0.05.

**Resultados:** Se incluyeron según la muestra calculada 40 pacientes adultos con rinitis y / ó asmá y 20 pacientes sanos para determinar la variabilidad de las pruebas de prick dentro del mismo individuo en dos mediciones (basal y 7 días posteriores). Se encontro que la variabilidad intraindividual con antígenos estandarizados de IPIASAC fue menor de 0.3mm de roncha y 0.9mm de eritema entre ambas mediciones (P = 0.6). Los 20 individuos alérgicos asignados al grupo placebo, tampoco mostraron diferencias significativas entre las mediciones basales de roncha y eritema y a los 7 días posteriores (p=0.9). Los pacientes asignados al grupo de montelukast presentaron marcadas diferencias estadísticamente significativas en cuanto a menor respuesta cutánea en sus segundas pruebas realizadas a los 7 días de haber iniciado la ingesta de 10mg de Montelukast (disminución de la medición de la roncha a la histamina del 20.15%, polvo 38.8%, Gato 31.7%, Dermatofagoides mezcla 48.07%, árboles mezcla 32%, Hongos mezcla 33.3%) con una p = 0.01.

**Conclusiones:** Los antígenos estandarizados de IPIASAC muestran una variabilidad mínima en la respuesta cutánea en un mismo individuo, siendo reproducibles y confiables. El uso de montelukast 10 mg diarios por 7 días en pacientes riniticos y o asmáticos puede condicionar una disminución significativa de las pruebas cutáneas por método de prick, pudiéndonos llevar a falsos negativos.

**Palabras Clave:** prick test, antileucotrienos, montelukast.

## **SUMMARY**

**Background:** Those patients with previous will include themselves in the study I diagnose of asthma and or allergic rinitis with clinical criteria according to classifications of GINA and/Or ARIA corroborated with positive epicutaneous tests to frequent aeroalergenos but (domestic Dust, mixture of dermatofagoides, mixture of trees, Mixture of fungi, cat) Which will reflex mng themselves to the 20 minutes later of applied the alergeno and to make escarificacion with lanceta of 3mm. Which are repetiran in each group to the 7 days. At random assigning to each patient to group of montelukast or group placebo.

**Objective:** Objective: To determine the changes in roncha and eritema in the tests of prick for aeroalergenos in subjects with asthma and or later allergic rinitis to the ingestion of montelukast during 7 days. To measure the variability of the tests of prick with standardized antigenos of IPIASAC, to know its reproducibilidad.

**Material and methods:** Randomized, blind controlled clinical study simple. Those patients with previous will include themselves in the study I diagnose of asthma and or allergic rinitis with clinical criteria according to classifications of GINA and/Or ARYAN corroborated with positive epicutáneas tests to frequent aeroalergenos but (domestic Dust, mixture of dermatofagoides, mixture of trees, Mixture of fungi, cat) Which will \*\*\*reflex mng themselves to the 20 minutes later of applied the alergeno and to make the escarificación with lanceta of 3mm. Which will be repeated in each group to the 7 days. At random assigning to each patient to group of montelukast or group placebo. Previous determination of differences in the cutaneous answer in the same individual with standardized alergenos of IPIASAC, by means of the basal measurement and to the 7 days in group of healthy patients of common antigenos by means of the test of prick. In order to be able to make with greater frame of reference the comparison between the group piloto(sanos) and the groups of prueba(asmáticos and riníticos) with placebo and montelukast. Knowing beforehand the variability the tests with our antigenos.

Measures of central tendency were determined, and t of student for groups with different variance will be made, with smaller or equal program SPSS 11, taking like significant one p to 0.05.

**Results:** 40 riniticos and/or asthmatic adult patients and 20 healthy patients included themselves according to the calculated sample to determine the variability of the tests of prick within the same individual in two measurements (basal and 7 days later Finding that the intraindividual variability with standardized antigens of IPIASAC was smaller of 0.3mm of roncha and 0.9mm of eritema in both measurements (P = 0,6) the 20 assigned allergic individuals to the group of placebo, either did not show significant differences in the basal measurements of roncha and eritema and to the 7 days (p=0.9), the patients assigned to the group of montelukast presented/displayed noticeable statistically significant differences as far as smaller cutaneous answer in his second tests made to the 7 days of to have initiated the ingestion of 10mg of Montelukast (diminution of the measurement of roncha to the histamina of the 20,15%, dust 38,8%, Cat 31,7%, Dermatofagoides mixes 48,07%, trees mixes 32%, Fungi mixes 33,3%) with one p = 0.01.

**Conclusion:**The standardized antigens of IPIASAC show a minimum variability in the cutaneous answer in a same individual, being reproducibles and reliable. The use of montelukast 10 mg daily by 7 days in riniticos patients and or asmaticos can condition a significant diminution of the cutaneous tests by method of prick, pudiendonos to take to false negatives.

**Keys words:** skin prick test, montelukast.



## **INTRODUCCIÓN:**

Todo alergólogo tiene que aprender dentro de su formación como especialista a realizar e interpretar correctamente las pruebas cutáneas (1). Su importancia radica en que es un procedimiento poco invasivo, reproducible y que ha demostrado buena correlación con cambios nasales y bronquiales al contacto con los alérgenos probados. Las pruebas cutáneas fueron descritas por Blackley's (1865) quien afirmaba que la respuesta cutánea reproducía de manera correcta la sensibilidad alérgica en los individuos con cuadros alérgicos (2).

Es muy importante sin embargo conocer cuales son los detalles técnicos que pueden modificar la respuesta cutánea, para realizar una correcta interpretación de las pruebas cutáneas (3).

La variabilidad de las mismas es alta sobre todo por los productos (alérgenos) que se utilizan para su realización, así como los instrumentos para realizar la escarificación (agujas, lancetas, multitest), la porción corporal donde se hacen, y los medicamentos que se ingieren antes de las mismas (4,5).

Otros factores que han sido relacionados a las variaciones en las pruebas cutáneas son la edad, el estado de la piel donde se aplica el reactivo, la calidad de los extractos alérgicos utilizados así como la distancia de aplicación de los mismos (6).

Dentro de las técnicas más utilizadas para la realización de pruebas cutáneas están los métodos por escarificación (PRICK TEST) y las pruebas intradérmicas. En la práctica diaria muchas veces se realizan ambos exámenes, sobre todo cuando se tienen resultados negativos ante un antígeno clínicamente sospechoso del cuadro clínico. En teoría las pruebas intradérmicas aumentan la sensibilidad diagnóstica, sin embargo tienen el inconveniente de ser dolorosas e incrementar el riesgo de reacciones secundarias (7).

La mayor sensibilidad de las pruebas intradérmicas se ha explicado por la profundidad de aplicación del alérgeno en la dermis, al igual que se han relacionado diferencias entre el prick test con diversos instrumentos de dermopunción (Duo tip test, Quintest, Multitest) (8)

La respuesta dérmica al contacto con los alérgenos a los que el individuo alérgico está sensibilizado se considera de mucha importancia, ya que se relaciona al agente etiológico de la sintomatología alérgica, debido a que en la piel se encuentra gran concentración de células cebadas y basófilos los cuales tienen receptores de gran afinidad para IgE en la membrana ( $Fc \epsilon RI$ ).

De acuerdo a la clasificación de Gell y Coombs la hipersensibilidad tipo uno se caracteriza por presentarse en individuos con sensibilización previa a algún antígeno. Actualmente se conoce que existen más de 11 cromosomas que sintetizan diversos factores proteicos que actúan como factores protectores o de riesgo de diversas enfermedades alérgicas. Una vez que un individuo tiene predisposición genética a un padecimiento alérgico, requiere primero de un primer contacto con un determinado

alergeno, que al estar en contacto con él va a presentarlo por medio de sus células dendríticas a los linfocitos T, los cuales llevarán a una polarización de la respuesta inmunológica, hacia un perfil TH2, con la formación de IL4, IL5, así como activación de linfocitos B que producirán IgE específica hacia dicho antígeno.

La IgE específica se une a los receptores de gran afinidad en células cebadas y mastocitos, los cuales al estar en contacto una segunda ocasión con el mismo antígeno al que les dio origen provocarán una degranulación de dichas células con un aumento de la histaminemia, con reacción local, que en el caso de las pruebas cutáneas corresponderá a eritema y formación de una roncha en el sitio donde se aplicó el antígeno proteico y se realizó una punción o escarificación para poner en contacto dicha sustancia con las células cebadas de la piel ya sea a nivel epicutáneo o bien intradérmico (9).

En general en la literatura se acepta que las pruebas epicutáneas por escarificación tienen un rango de sensibilidad del 79 al 97%, dependiendo de diversas series y resultados de diversos antígenos, y poseen una especificidad que va de un 80-91% en forma comparativa con el RAST (prueba de radioinmuno análisis alergeno específica) que tiene una sensibilidad del 80% con una especificidad del 99 al 100%.(7)

Para la correcta lectura e interpretación de las pruebas cutáneas debe tomarse en cuenta los siguientes factores:

- 1) Utilizar alérgenos con un buen control de calidad, utilizando siempre control positivo (histamina 1:10mg/mL) y control negativo (solución salina).
- 2) El resultado de la roncha en respuesta a la histamina puede leerse después de 8 minutos de aplicado y de preferencia se tiene que realizar un trazo copiando los bordes de la misma en papel transparente.

3) El resultado del control negativo puede leerse hasta los 15 minutos midiendo tanto la roncha como el eritema circundante por medio de su trazo en papel.

4) Se debe tomar en cuenta el diámetro medio de todas las ronchas o respuestas eritematosas, calculando la media del diámetro por medio de la siguiente fórmula  $X = (D+d)/2$ ; donde D: es el diámetro a lo largo y d a lo ancho de la lesión y debe coincidir con una línea perpendicular a la mitad del trazo de D.

5) Debido a la poca estandarización de la histamina se acepta que no deberá de tener un coeficiente de variación mayor del 30%.

6) El control negativo (solución salina), será negativo cuando la roncha sea menor a 3mm y el eritema menor a 10mm. (1).

## **PROBLEMA**

¿Cuáles son los cambios en las pruebas cutáneas con la administración de montelukast en pacientes con rinitis y/o asma alérgica atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos?

## **HIPOTESIS:**

Si el montelukast causa inhibición de los receptores de leucotrienos modifica la respuesta inmediata de hipersensibilidad demostrando una menor respuesta cutánea al realizar pruebas de prick para aeroalergenos en individuos previamente positivos con cuadro

alérgico (rinitis y / ó asma) atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

**HIPOTESIS NULA:** El montelukast no modifica las pruebas de prick para aeroalergenos en pacientes con asma y o rinitis alérgica atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

**HIPOTESIS ALTERNATIVA:** El montelukast modifica las pruebas de prick para aeroalergenos en pacientes con asma y o rinitis alérgica atendidos en el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

#### **OBJETIVOS:**

**Objetivo general:** Determinar los cambios en la roncha y eritema en las pruebas de prick para aeroalergenos en sujetos con asma y o rinitis alérgica posterior a la ingesta de montelukast durante 7 días.

#### **Objetivos Específicos:**

--Identificar la variabilidad en el mismo individuo del las pruebas epicutaneas con lanceta de 3 mm para aeroalergenos más comunes (polvo domestico, árboles mezcla, plantas mezcla, hongos mezcla I, gato), con alergenos estandarizados (IPIASAC) en sujetos con

rinitis y/o asma alérgica antes y después de la administración de 10 mg de montelukast por 7 días. Comparando los resultados con un grupo de sujetos tratados con placebo.

-Reportar la variabilidad en el mismo individuo de las pruebas epicutáneas para aeroalergenos más comunes con alergenios estandarizados (IPIASAC) en sujetos sanos sin antecedentes de enfermedades alérgicas con una medición basal y una 7 días después.

-Registrar cambios en la sintomatología nasal y o bronquial en los pacientes tratados con montelukast y los del grupo control.

## **JUSTIFICACION**

Las pruebas cutáneas son de gran importancia en la práctica clínica de los alergólogos, ya que por medio de las mismas se puede determinar con una gran sensibilidad y especificidad el antígeno que explica la sintomatología del paciente.

Existen numerosos factores que influyen en la sensibilidad y especificidad de la prueba, entre ellos la edad del paciente, el estado de la piel, el sitio donde se realiza la prueba, la técnica utilizada sobre todo por la profundidad dérmica en la cual se instila el antígeno. Y otros factores ya mencionados como medicamentos, entre los cuales destacan los antihistamínicos de vida media corta y larga, los inhibidores H<sub>2</sub>, antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antipsicóticos (risperidona) que pueden modificar el resultado de las pruebas. Sin embargo existen pocos reportes de los cambios en las pruebas cutáneas cuando se esta administrando montelukast. En general se acepta que la reactividad cutánea no debiera de alterarse ya que no inhibe la degranulación de los mastocitos, y su efecto se ha relacionado más a la etapa tardía de la respuesta alérgica que a la respuesta

inmediata que es la que medimos en las pruebas cutáneas. Pero actualmente se sabe que los leucotrienos también están presentes en las fases iniciales de la respuesta de hipersensibilidad tipo 1 y por lo tanto dichos medicamentos pudieran dar falsos negativos en la reactividad de la piel.

Debido a que los antileucotrienos del tipo del montelukast están indicados como manejo adyuvante en la terapia de la rinitis alérgica y como medicamento de primera línea en algunos grados de asma, debe determinarse si deben ser suspendidos o no días previos a la realización de las pruebas cutáneas para tener resultados fidedignos de las mismas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizará un estudio piloto de 20 pacientes sanos para medir la variabilidad individual del mismo paciente con la histamina de IPIASAC para conocer la reproducibilidad de las pruebas cutáneas con estos antígenos específicos. De estos 20 pacientes, 10 se someterán a un tratamiento con 10 mg de montelukast durante 7 días y los otros 10 se mantendrán sin tratamiento alguno, repitiéndose las pruebas 7 días después, para verificar alteraciones de la medición de las pruebas de prick de manera comparativa.

Se incluirán en el estudio aquellos pacientes con previo diagnóstico de asma y/o rinitis alérgica con criterios clínicos según clasificaciones de GINA Y/O ARIA corroborado con pruebas epicutáneas positivas a aeroalergenos más frecuentes (Polvo doméstico, mezcla de dermatofagoides, mezcla de árboles, Mezcla de hongos, gato). Las cuales se leerán a los 20 minutos posteriores de aplicado el alérgeno y realizar la escarificación con lanceta de 3mm. y se repetirán en cada grupo a los 7 días. Asignando al azar cada paciente a grupo de montelukast o grupo placebo.

Los pacientes incluidos en el presente estudio deberán de tener pruebas de función hepática normales para poder iniciar las dosis de montelukast y no contar con antecedentes de hipersensibilidad a dicha sustancia.

## **TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Diseño clínico controlado aleatorizado, ciego simple, experimental comparativo.

## **GRUPOS DE ESTUDIO**

**Estudio piloto:** 20 sujetos sanos. En 10 de ellos se realizarán las pruebas de prick basales y después de 7 días sin ningún tratamiento, 10 más se prescribirá montelukast 10mg por 7 días y se repetirán las pruebas.



**Ensayo clínico:** Grupo control (pacientes con asma y/o rinitis) con medición basal de pruebas de prick y 7 días después, con ingesta de placebo. Grupo casos de sujetos con rinitis y/o asma, con medición basal y 7 días posterior a la ingesta de 10 mg de montelukast de pruebas de prick.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

La muestra fue calculada en base a la siguiente fórmula

$$N = (z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \frac{P(1-P)(r-1)}{(\delta)^2 r}$$

Siendo la fórmula propuesta para un diseño clínico controlado y tomando en cuenta la variabilidad de las pruebas en el mismo individuo que según la literatura tiene un valor medio del 24% (8), con un valor alfa de 0.05 ( $z_{\alpha/2} = 1.96$ ) y error beta de 0.20 ( $z_{\beta/2} = 0.84$ ) con lo anterior calculamos el valor de P (p ponderada es decir la diferencia entre la proporción de individuos en los que se espera que no se modifique la prueba con la ingesta de montelukast y aquellos que esperamos que sí se modifique). Lo anterior nos da un valor calculado de 0.39, con el cual ya podemos sustituir los valores de la fórmula anterior quedando como sigue:

$$N = (7.849)0.34(1-0.34)(1+1)/(0.3)^2 \times 1 = 3.51/0.09 = 39$$

Muestra calculada para un error alfa 0.05 y beta de 0.20 tomando como significativo una diferencia mayor de 30% de 39 individuos para demostrar una diferencia significativa entre ambas mediciones (pre y posmontelukast) con un valor de  $p = 0.05$ .

Con esa N calculada estudiaremos 40 pacientes, 20 casos (pacientes con rinitis y/o asma alérgica con ingesta de montelukast por 7 días) 20 controles (pacientes con rinitis y/o asma alérgica con ingesta de placebo por 7 días)

Debido a que no encontramos bibliografía que informe acerca de la variabilidad individual con los antígenos estandarizados ocupados (IPIASAC), tomamos de primera instancia 20 individuos sanos sin antecedente de atopia para medir la variabilidad en nuestras pruebas cutáneas.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

**Casos:** todos aquellos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico y comprobado por pruebas epicutáneas de asma alérgica y/o rinitis alérgica que quieran participar en el estudio y que no tengan contraindicación para tomar el montelukast por una semana.(pruebas de función hepática normales, sin antecedentes de hipersensibilidad a montelukast)

**Controles:** Cada caso (paciente alérgico con pruebas epicutáneas positivas) será pareado por sexo y edad con sujetos alérgicos los cuales se realizaran pruebas cutáneas al inicio y posterior a 7 días igualmente que los casos dándoles placebo (tabletas de glucosa).

### **EXCLUSION:**

Se excluirán todos los pacientes quienes tienen alguna enfermedad hepática o renal que contraindique la utilización del montelukast, así como antecedentes de hipersensibilidad al mismo.

Sujetos alérgicos con alguna enfermedad crónica degenerativa como diabetes que no pudieran consumir tabletas con glucosa por una semana.

Sujetos con alergia establecida a los colorantes ya que el placebo lo contiene.

Sujetos con ingesta de esteroides sistémicos.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Aquellos pacientes que hayan ingerido antihistamínicos 10 días antes de sus pruebas de prick. En el caso de los pacientes con ingesta de astemizol, ketotifeno, fueron excluidos por la vida media prolongada, del fármaco e interacción con las pruebas epicutáneas. Así mismo los pacientes con ingesta de antiinflamatorios no esteroideos del tipo del nimesulide, y antidepresivos triciclicos fueron eliminados.

## **CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE DE PACIENTE:

NO. DE EXPEDIENTE:

SEXO:

EDAD:

ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDADES ALERGICAS

ANTECEDENTES PERSONALES DE AFECCIONES DE TIPO ALERGICO

ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES CRONICO DEGENERATIVAS COMO LA DIABETES

ANTECEDENTES DE ALERGIA A COLORANTES

PRUEBAS DE FUNCION HEPATICO(AST, ALT GGT BILIRRUBINAS ALTERADAS)

SEVERIDAD DE ASMA SEGÚN GINA

SEVERIDAD DE LA RINITIS SEGÚN ARIA

INGESTA DE MEDICAMENTOS DURANTE LAS ULTIMAS 72 HRS

REPORTE INICIAL DE PRUEBAS EPICUTANEAS

Histamina roncha( Mm) Eritema(Mm) cálculo de media roncha y eritema

Evans

Polvo doméstico

Mezcla de dermatofagoides

Mezcla de árboles

Mezcla de hongos I

Gato

FECHA DE INICIO Y DOSIS DE MONTELUKAST Y O PLACEBO

SINTOMATOLOGIA A LOS 7 DIAS DE INICIO DEL TRATAMIENTO(MODIFICACION SÍ O NO)

SEGUNDA MEDICION CON INGESTA DE MONTELUKAST (mismos alergenos y mismos

parámetros de la prueba basal). Histamina roncha( Mm) Eritema(Mm) cálculo de  
media roncha y eritema

Evans

Polvo doméstico

Mezcla de dermatofagoides

Mezcla de árboles

Mezcla de hongos I

Gato

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se incluirán 20 sujetos sanos sensibles solo a histamina de IPIASAC aleatoriamente, se separaran en 2 grupos, al primero se le repetirán las pruebas a los 7 días, al segundo grupo se prescribirá 10mg de montelukast cada 24 hrs. y se repetirán las pruebas 7 días después midiendo el diámetro mayor de la roncha en vertical y horizontal, dividiéndolo entre dos, de la misma forma se calculará el diámetro medio del eritema, en las mediciones basales y a los 7 días. Lo anterior con el fin de tener solamente una referencia entre la variación de las pruebas de prick con la lectura del observador, así como con la técnica con la lanceta y antígenos estandarizados ocupados (IPIASAC).

Por otra parte se incluyeron 40 sujetos con asma y/o rinitis y se dividieron aleatoriamente en 2 grupos cada uno de 20 individuos tomándose pruebas de prick a los alergenos más comunes (polvo, gato, dermatofagoides mezcla, árboles mezcla, hongos mezcla 1) repitiéndose a los 7 días, posterior a la ingesta de placebo (tabletas con azúcar) ó montelukast 10mg cada 24 hrs.

La lectura de las pruebas de prick se realizara en todos los casos por el mismo investigador reportando el resultado en Milímetros según fórmula antes establecida.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Por medio del programa SPSS 11 se realizará una comparación de medias aritméticas, t de student a ambos grupos, Se tomará como significativa una  $p = \text{ó} <$  de 0.05.



## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 60 pacientes, 20 sanos quienes cumplían los criterios de inclusión para el presente estudio y además firmaron la carta de consentimiento informado, realizándose estudio piloto primario para corroborar la variabilidad intraindividual de las pruebas de prick con antígenos estandarizados de IPIASAC (10 sujetos asignados a cada grupo, los primeros se les realizó las pruebas de prick basales y a los 7 días y el segundo grupo se les administró montelukast 10mg por 7 días y se repitieron pruebas de prick). Y 40 sujetos con asma y/o rinitis quienes se separaron en 2 grupos de 20 en forma aleatoria y se les prescribió placebo o montelukast por 7 días repitiendo las pruebas cutáneas con los alérgenos más comunes (polvo, gato, dermatofagoides mezcla, árboles mezcla, hongos mezcla I).

De los 20 pacientes incluidos en el estudio piloto fueron 10 mujeres y 10 varones con una media de edad de 25.3 años, 36.2 años respectivamente. La media de histamina basal fue de 7.1mm de roncha y 20.45mm de eritema en pacientes que no se les prescribió montelukast, a los 7 días se repitió la prueba obteniendo una roncha con una medición media de 6.8mm y 19.55 de eritema, lo cual no tuvo una diferencia estadísticamente significativa  $p=0.6$ . El grupo tratado con Montelukast tuvo un valor de roncha y eritema basal de 8.05/23.55mm y a los 7 días se encontró un valor de roncha y eritema de 5.4/15.95 mm, con una diferencia estadísticamente significativa de  $P = 0.01$  (cuadro 1).

Variable	sanos estudio piloto sin montelukast	sanos estudio piloto con montelukast
<b>Sexo</b>	4 mujeres y 6 varones	6 mujeres y 4 varones
<b>Media de edad</b>	25.3 años mujeres	36.2 años varones
<b>Respuesta basal a la histamina (roncha, eritema)</b>	7.1mm/20.45mm	8.05/23.3mm
<b>Respuesta a la histamina a los 7 días</b>	6.8mm/19.5mm	5.4mm/15.95
<b>Significancia de la diferencia observada</b>	P = 0.3* no significativo (es reproducible)	P = 0.01

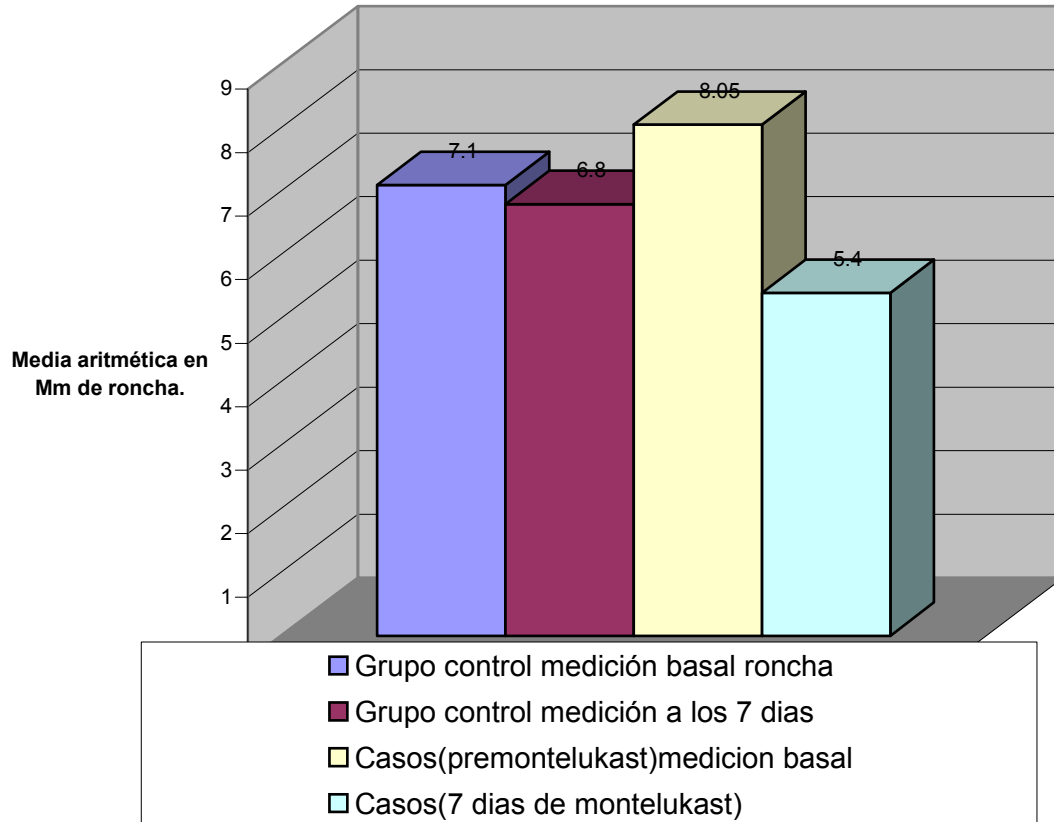
*Cuadro 1.- Datos basales del estudio piloto (sujetos sanos) para conocer la diferencia individual en la respuesta cutánea a la histamina, con o sin montelukast.*

Según la medición anterior encontramos que los sujetos sanos sin administración de montelukast, al realizarles por segunda ocasión la medición de roncha y eritema secundario a la histamina, no hubo diferencias significativas, lo cual nos habla que con la histamina de los antígenos estandarizados (IPIASAC) existe buena reproducibilidad y una diferencia mínima en la respuesta cutánea del mismo sujeto.

No así en aquellos que fueron prescritos con montelukast encontrando diferencias significativas en la medición de eritema y roncha en respuesta a la histamina a los 7 días. **(Grafica 1 y 2).**

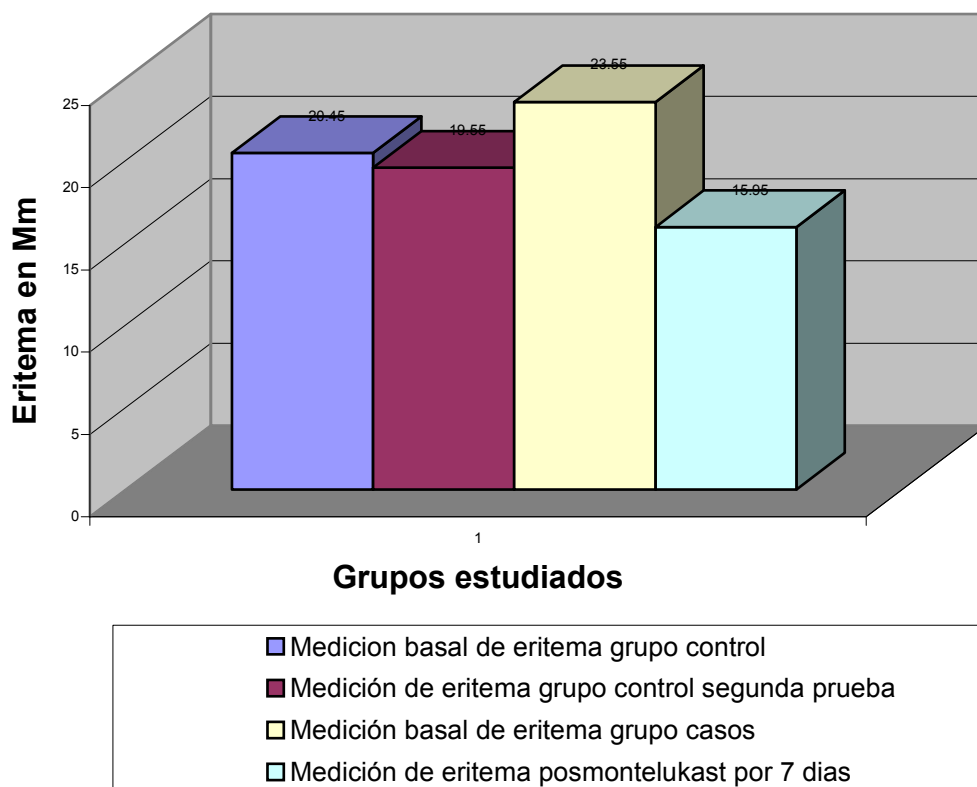


Variabilidad de roncha por PRICK TEST(histamina) con IPIASAC en grupo de sanos sin montelukast y grupo con 7 días de ingesta de Montelukast.



**Gráfica 1** medición de roncha en el prick test como respuesta a la histamina en el grupo de sujetos sanos con y sin montelukast.

## Variabilidad del eritema con Histamina (IPIASAC) Prick test en grupo de sanos sin montelukast y con Montelukast.



**Gráfico 2.**-Variación del eritema en respuesta a la histamina en sujetos sanos con y sin ingesta de 7 días de montelukast.

De los 40 sujetos con asma y/o rinitis incluidos en el presente estudio, todos fueron positivos por lo menos a uno de los siguientes alérgenos en la primera determinación (polvo doméstico, gato, dermatofagoides mezcla, árboles mezcla y hongos mezcla 1). Y todos cumplieron criterios clínicos para asma según GINA así como espirométricos, y / ó criterios para rinitis según la clasificación de ARIA.

Fueron designados aleatoriamente a dos grupos: 20 pacientes al grupo A) placebo durante 7 días y 20 pacientes al grupo B) Montelukast 10 mg cada 24 hrs. durante 7 días.

La medición media de roncha como respuesta a la histamina en el grupo A fue de 6.17mm basal vs. 6.07mm a los 7 días. Existiendo solo 0.1mm de diferencia entre el prick inicial y el final que corresponde a un 1.62% de diferencia lo cual no es significativo, en el cuadro 2 se enlistan los resultados basales de ambos grupos, así como los finales. **(Cuadro 2)**

Antígeno	Grupo A basal	Grupo A final	Grupo B basal	Grupo B final
Histamina	6.17mm	6.07mm	6.6mm	5.27mm
Polvo Doméstico	2.7mm	2.5mm	4mm	2.7mm
Gato	2.8mm	2.6mm	3.37mm	2.3mm
Dermatofagoides	3.1mm	2.9mm	3.37mm	1.75mm
Árboles mezcla	5.35mm	5.2mm	5.6mm	3.8mm
Hongos mezcla 1	0.55mm	0.44mm	1.5mm	1mm

**Cuadro 2** resultados de pruebas de prick basales y a los 7 días en grupo A (placebo) y grupo B (montelukast).

Las variaciones entre la reactividad cutánea basal y a los 7 días posteriores, a la histamina, en el grupo placebo es de 1.62%. En el grupo B (montelukast) esta variación fue mucho mayor registrándose una modificación del diámetro de la roncha de 20.15% en relación al valor basal.

La respuesta al polvo doméstico en el prick basal y a los 7 días, en el grupo placebo se modifico un 7.4%, en comparación con el grupo de montelukast el cual se modifico un 38.8%.

En el caso del antígeno de gato el grupo A presento una variación en su respuesta de 7.4% y el grupo B de 31.7% en valores basales y finales de pruebas de prick.

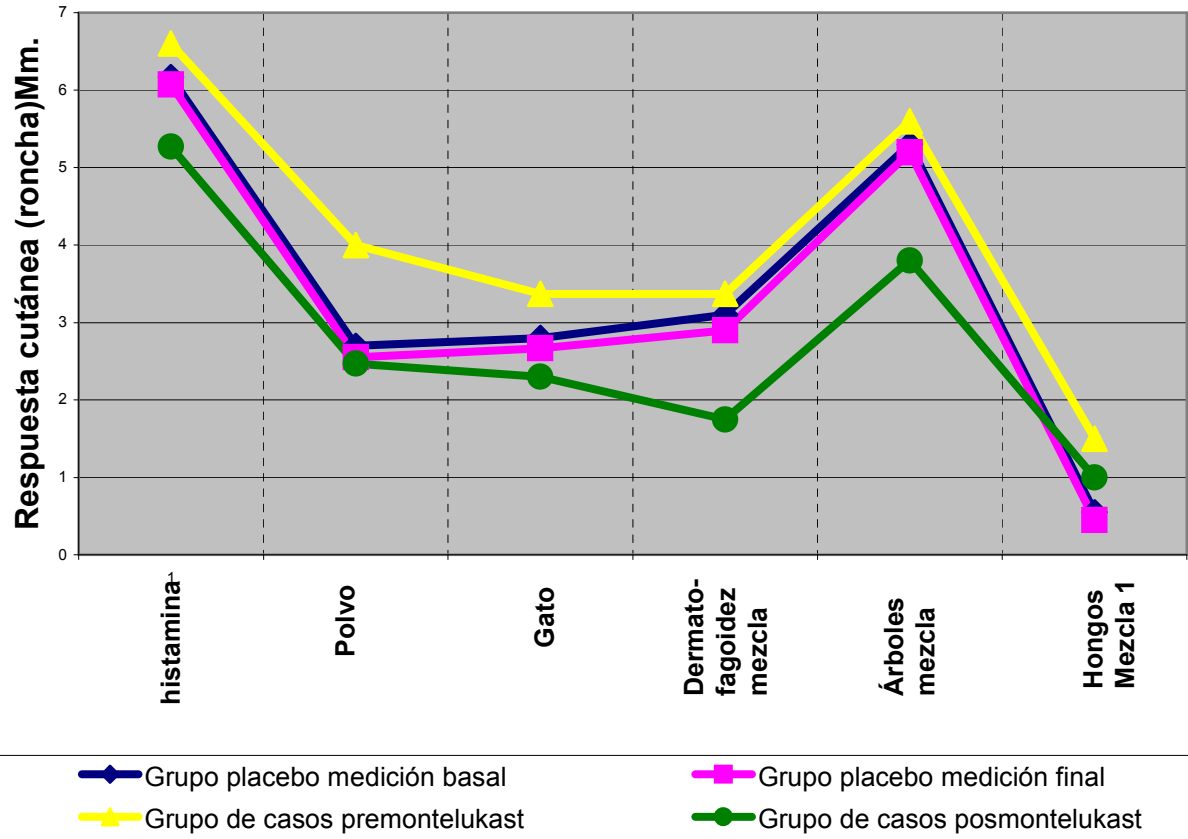
Cuando se midió la reactividad basal a mezcla de dermatofagoides en el grupo placebo encontramos solo una diferencia de 7.4% al resultado final, pero en el grupo asignado a montelukast la diferencia entre una medición y otra fue de 31.7%.

Para la mezcla de árboles la diferencia del grupo placebo entre las dos mediciones fue de 2.8% en comparación con el 32% que se presentó en el grupo tratado con montelukast.

Finalmente existió una respuesta cutánea mucho menor de hasta 33.3% en los pacientes sensibles a la mezcla de hongos 1 y tratados con montelukast en relación al 1.62% de variación en las pruebas de prick en los pacientes con placebo. **(Grafica 3)**

Con todo lo anterior se calculó la T de student para estudios de varianzas distintas, encontramos una diferencia estadísticamente muy significativa en la disminución de la reactividad cutánea inmediata con una  $p = 0.001$  en el grupo tratado con montelukast y no se registro diferencia significativa en el grupo placebo  $p = 0.9$ .

**Variación en pruebas de prick con ingesta de Montelukast Vs Placebo**



**Gráfico 3** respuesta cutánea comparativa en el prick test, grupo A y B.

## DISCUSIÓN

Las pruebas de prick test son fundamentales para el diagnóstico de enfermedades alérgicas y por lo cual es de suma importancia saber cuáles factores pueden modificar o inhibir la respuesta cutánea.

Es bien conocido que la ingesta de antihistamínicos suelen acompañarse falsos negativos en las pruebas cutáneas, así como otros medicamentos (antidepresivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos) o bien esteroides sistémicos ingeridos por tiempo prolongado, lo que interactúa de manera negativa disminuyendo la degranulación de mastocitos, liberación de histamina y mediadores preformados, y mediadores lipídicos, dando como resultado un mal apoyo diagnóstico por medio de este método auxiliar.

En estudios previos se ha sugerido que los mediadores lipídicos provenientes de la membrana celular dan como consecuencia una respuesta tardía en la inflamación y en la reactividad cutánea, por lo cual se pensaba que la administración de inhibidores de leucotrienos, no interferiría en las pruebas epicutáneas. Estudios recientes no apoyan dicha teoría, poniendo en claro que los mediadores derivados del metabolismo del ácido araquidónico tanto leucotrienos como prostaglandinas tienen acción inmediata y pueden traducir una respuesta de hipersensibilidad tipo uno de manera conjunta con los mediadores preformados. Sin embargo existen pocos reportes de los cambios en las pruebas cutáneas cuando se está administrando montelukast.

En general se acepta que la reactividad cutánea no debiera de alterarse ya que no inhibe la degranulación de los mastocitos, y su efecto se ha relacionado más a la etapa tardía de la respuesta alérgica que a la respuesta inmediata que es la que medimos en las pruebas cutáneas. Pero actualmente se sabe que los leucotrienos también están presentes en las fases iniciales de la respuesta de hipersensibilidad tipo 1 y por lo tanto dichos medicamentos pudieran dar falsos negativos en la reactividad de la piel.

Debido a que los antileucotrienos del tipo del montelukast están indicados como manejo adyuvante en la terapia de la rinitis alérgica y como medicamento de primera línea en algunos grados de asma, debe determinarse si deben ser suspendidos o no días previos a la realización de las pruebas cutáneas para tener resultados fidedignos de las mismas.

En el presente estudio se corroboró que la ingesta 7 días antes de montelukast condiciona una disminución significativa de la reactividad cutánea, la cual se da desde la estimulación con histamina en sujetos sanos, hasta la reactividad de hipersensibilidad tipo 1 en pacientes con enfermedades alérgicas cuando se les reta con alérgenos de alta prevalencia en nuestro medio.

Este estudio podría servir como punta de lanza para nuevas investigaciones, ya que el tiempo de la presente investigación fue muy corto (solamente 7 días) pudiendo existir mayor inhibición de la respuesta epicutánea cuando se da por mayor tiempo. Así mismo tendrá que estudiarse los otros fármacos que modifican la síntesis de leucotrienos para corroborar su interacción en las pruebas de prick.





## **CONCLUSIONES**

El montelukast disminuye la reactividad cutánea por prick test de forma significativa, en sujetos alérgicos y no alérgicos, estimulados con histamina y alérgenos comunes en nuestro medio (polvo, gato, dermatofagoides mezcla, árboles mezcla, hongos mezcla 1) posterior a la ingesta de 10mg de dicho medicamento durante 7 días.

Por lo cual se puede asociar a falsos negativos y a un subregistro de enfermedades de etiología alérgica comprobables bajo el reto cutáneo.

Es fundamental tomar en cuenta dichos resultados para suspender el fármaco antes de la realización de dicho procedimiento diagnóstico.

Por otra parte los alérgenos estandarizados de IPIASAC mostraron buena reproducibilidad al no tener casi variación en los individuos, sanos y en los alérgicos manejados con placebo.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Oppenheimer J, Harold S, Nelson et al. Skin testing: a survey of allergists. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:19 – 23.
2. Blackley CH et al. *Experimental Researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay fever or hay-Asthma)*. London, England: Balliere tindall and Cox; 1873.
3. Dreborg S ed. Skin test used in type I allergy testing ( position paper) *Allergy* 1989;44:S1-S59.
4. Nelson HS. Diagnostic procedures in allergy. I: allergy skin testing. *Ann Allergy* 1983; 51:411-417.
5. Nelson HS. Variables in allergy skin testing. *Immunol Alergy Clin North Am.*2001;21:281-290.
6. Mc Cann, William A, Ownby et al. The reproductibility of the allergy skint test scoring and interpretation by board certified/board eligible allergists. *Allergy, Asthma and Immunology* 2002;89(4):368-371
7. Wood R, Phipatanakul W, Wanda en al. A comparison of skin prick test intradermal skin test and RAST in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103(5):773-779.
8. Nelson , Harold S, Lahr et al. Evaluation of devices for skin prick testing. *The Journal of allergy and Clinical Immunology. J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(2a parte):153-158.

9. Tristam G, Parslow D, Abba I, et al. Inmunología Básica y clínica. Manual Moderno 10<sup>a</sup>. Edición 2002:412-413.
10. Demoly P, Michel F. Bousquet J. In vivo methods for the study of allergy:Skin test. Techniques and interpretation. In Middleton E, Reed C. Editors. Allergy principles and practice. St louis: Mosby; 1998 pp430-9.
11. Harvima RJ.Schwartz L. Mast cell derived mediators. Immunopharmacology of mast cells and basophils. London:Academic Press Ltd;1993:115-38
12. Saarinen J, Harvima R, Naukkarinen A et al. Release of histamine and leukotriene C4 in immediate allergic wheal reaction as measured with the microdialysis technique. Arch Dermatol Res.2000; 292:333-40.
13. Saarinen J, Harivma R, Horsmanheimo M et al. Modulation of the immediate allergic Wheal reaction in the skin by drugs inhibiting the effects of leukotriene C4 and prostaglandin D2. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:1-4
14. Samuel L, Hill I, Jonh H. The effects of montelukast on intradermal wheal and flare. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129:199-203.