Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Colección Trabajos Distinguidos Serie Alergia e Inmunología
AAAeIC Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica
Volumen 4, Número 4, Noviembre 2007

Expertos Invitados

Asociacion entre los Trastornos Reno-Uretero-Vesicales y Enfermedad Alergica

Columnista Experta de SIIC
Dra. Blanca María Morfín-Maciel

Alergólogo Hospital Angeles Mocel. Alergia Pediátrica., México D.F., México

Introducción

Existen diversos informes en la literatura médica, en los que coexisten las enfermedades alérgicas con manifestaciones renourinarias como la enuresis, infección de vías urinarias (IVU) a repetición, acidosis tubular renal, síndrome nefrótico, hematuria intermitente, cistitis, nefropatía por IgA, púrpura de Henoch-Schoenlein y nefritis intersticial, pero la relación causa-efecto no se ha establecido.

Si consideramos que el riñón y tracto urinario tienen como función la depuración de sustancias de todo el organismo, que pasan por un sistema de filtro, recolección y excreción, puede explicarse teóricamente la existencia de una sensibilización *in situ* hacia macromoléculas contenidas en este filtrado que podrían determinar una hiperrespuesta renourinaria.[1]

Historia

Desde 1900, comunicaciones anecdóticas señalaron la existencia de lesiones renales "alérgicas" por sensibilización a proteínas o antígenos bacterianos. En 1926 se reproducen contracturas en la musculatura de la vejiga e inflamación de su mucosa como consecuencia de una reacción antígeno-anticuerpo en animales de experimentación. En 1931, Bray postula una etiología alérgica en pacientes con enuresis, y en 1949 se identifican eosinófilos en orina de pacientes con cistitis, que mejoran con dietas de supresión. En 1954, Kutscher estudió 95 000 pacientes urológicos y encontró una base alérgica en el 20%. En 1971, Gerard relaciona la IVU con la alergia, pero en 1976 Siegel lo objeta.[1] Los diversos artículos publicados sobre estos temas tienen resultados contradictorios, lo cual podría estar originado en una falta de uniformidad en la metodología de los protocolos.

Etiología

Desde un punto de vista fisiopatogénico la inflamación de la vía urinaria puede tener un origen inmunológico (hipersensibilidad I, II, III o IV) o no inmunológico (nefrotóxicos, alteraciones metabólicas, respuesta idiosincrásica). Los cuadros pueden ser desencadenados por patógenos, químicos o antígenos (haptenos conjugados o proteínas). Las reacciones inmunológicas pueden ser celulares, humorales o mixtas, inmediatas o tardías y resultar en un evento agudo o en una cascada proinflamatoria sostenida.

En modelos animales, se ha reproducido la sensibilización renourinaria con alérgenos *in situ,* ocasionando cólicos ureterales por edema y espasmo, cistitis, incontinencia y espasmo del esfínter del trígono.[2]

Expresión clínica y fisiopatología

Vejiga urinaria

Alimentos, colorantes, condimentos, pólenes, medicamentos e incluso parásitos como *Enterobius* pueden originar inflamación vesical, que ocasiona edema de la mucosa, hemorragia y petequias frecuentemente circunscritas al orificio uretral, generando estados irritativos dolorosos e

intermitentes que se manifiestan por disuria, oliguria, insuficiencia del esfínter, enuresis o falta de evacuación total de la orina (orina residual), que predisponen a proliferación bacteriana e IVU a repetición.[3]

Infección de vías urinarias: Muchos pacientes con enfermedades alérgicas cursan con sintomatología urinaria. En 1994, Oggero describe bacteriuria y leucocituria en el 27.5% de niños menores de 2 años con dermatitis atópica, comparado con un 3% del grupo control.[4] En 1997, en el Instituto Nacional de Pediatría se estudiaron 86 niños menores de 6 años con dermatitis atópica. El 14% tenía pruebas cutáneas positivas; 17.5%, inmunoglobulina E (IgE) elevada, y 6%, prueba de radioabsorción (RAST) clase 4. Se encontró sintomatología de vías urinarias bajas en el 41.1%, sin embargo, sólo un urocultivo resultó positivo; sus autores concluyeron que los síntomas urinarios por inflamación alérgica raramente se acompañan de colonización bacteriana. El control adecuado de la dermatitis atópica, con antihistamínicos y dietas de supresión, disminuyó la recurrencia de IVU.[5] Por otro lado, la causa más frecuente de urticaria aguda en los niños es la IVU,[6] que también se asocia a otitis recurrente.[7] En otro estudio clínico de 50 pacientes con IVU a repetición y enfermedad alérgica, el 84% presentó disminución en la recurrencia de IVU al tratar la condición alérgica.[8]

Cistitis: La cistitis eosinofílica es una forma rara de cistitis alérgica que se presenta en pacientes con historia de atopia. Se asocia a antígenos alimentarios, medicamentos, agentes tópicos (catgut, sondas) y parásitos. Los granulomas pueden semejar tuberculosis, cistitis intersticial e incluso neoplasias. Los antígenos forman complejos inmunes a nivel de la vejiga estimulando la infiltración de eosinófilos. Se manifiesta por urgencia, poliaquiuria, dolor abdominal y hematuria.[9] La cistitis intersticial se asocia frecuentemente a enfermedad alérgica. Además de la infiltración de la pared vesical con células cebadas, las que desgranulan al instilar alérgenos *in situ,* se considera un tipo de inflamación neurogénica por un incremento en el trígono de fibras C.[10]

Al desgranular el mastocito se liberan neuropéptidos (sustancia P, neuroquinina 1), los cuales a su vez, activan nuevamente la célula cebada, estableciéndose un círculo proinflamatorio[11] donde el factor de necrosis tumoral alfa juega un papel crucial.[12] Esto explica que la cistitis intersticial se agrave con el estrés.

Hematuria: La hematuria asintomática de origen vesical se asocia a atopia y generalmente coincide con infección de las vías aéreas superiores (IVAS) o recaída de la enfermedad alérgica, sin embargo no se ha establecido una relación causal consistente.[13]

Enuresis: La enuresis es un síntoma frecuente que afecta hasta un 30% de los niños de entre 4 y 7 años. Consiste en la salida involuntaria de orina en más de una ocasión al mes y puede ser diurna o nocturna. No se conoce su etiología, aunque existe una predisposición familiar a padecerla. Su presencia obliga a descartar alteraciones orgánicas, infecciones y trastornos emocionales. Se relaciona con intolerancia y alergia a alimentos, donde el efecto irritante sobre la mucosa o la sensibilización a alergénos inflaman la vejiga, produciendo la salida involuntaria de orina. Respaldan la etiología alérgica la predisposición familiar y el gran índice de remisión espontánea al aumentar la edad, como sucede en la alergia a alimentos. Son pocos los trabajos que apoyan esta teoría. En un estudio realizado en México, en 22 niños mayores de 4 años con enuresis nocturna se encontraron antecedentes familiares de asma, rinitis alérgica y urticaria en el 59%, 50% y 36%, respectivamente; así como antecedentes personales de asma, rinitis y dermatitis atópica en el 27.4%, 63.6% y 22.2%. El 59% de los pacientes incluidos mostraron rinitis alérgica activa, y el 50%, valores de IgE superiores a 150 UI/ml, con pruebas cutáneas positivas para alimentos y pólenes.[14]

Vías urinarias

Las interleuquinas (IL) IL-1α, antagonista del IL-1R, IL-6 e IL-8 se producen *in situ* en el tracto urinario en estados inflamatorios, como IVU, bacteriuria asintomática y pielonefritis aguda. Además, el pico de secreción circadiana de estas interleuquinas en la madrugada podría favorecer la mayor incidencia de enuresis por la noche. En modelos animales con perros y ratas se logró la sensibilización *in situ* en ureter, con diversos antígenos ocasionando edema y espasmo, lo cual se traduce clínicamente como cólico ureteral sin cálculos.[3,12]

Riñón

Existen varios mecanismos inmunológicos reconocidos de daño renal: 1) citotoxicidad mediada por anticuerpos, donde la membrana basal glomerular es el órgano blanco, como es el caso del *Good*

Pasture; 2) complejos inmunes circulantes (CIC) que quedan atrapados en glomérulo originando inflamación local, como sucede en la nefropatía por IgA, la glomerulonefritis posestreptocócica o la púrpura de Henoch-Schoenlein; 3) respuesta inmune contra el citoplasma de neutrófilos o endotelio, como en la granulomatosis de Wegener o vasculitis, y 4) citotoxicidad mediada por células. No se ha definido la patogénesis entre la asociación de patología renal con incrementos de IgE, por lo que se desconoce si dichos incrementos son consecuencia indirecta del proceso patológico o participan en la génesis de la nefropatía.[2,15]

Según Oheling, el parénquima renal, al igual que las vías urinarias, sufre una inflamación aguda y difusa ante antígenos alergénicos, dando diversos síntomas que dependerán de la calidad y cantidad del alérgeno; de la carga genética individual y de la intensidad y duración de la sensibilización responsable del proceso, pudiendo presentarse cualquier grado de transición desde un pequeño trastorno de permeabilidad de glomérulos, con hematuria y albuminuria (nefritis focal), hasta una afección renal aguda y difusa (síndrome nefrótico, enfermedad del suero). La sintomatología puede ser súbita o intermitente y generalmente es benigna y reversible.[1]

Nefritis: La nefritis tubulointersticial alérgica aguda se relaciona con medicamentos, principalmente los antibióticos. Se manifiesta por microhematuria, proteinuria, glucosuria y anemia, pudiendo llegar a insuficiencia renal. Puede originar fiebre, exantema, artralgia y eosinofilia, La biopsia muestra infiltrado intersticial mixto de células inflamatorias incluyendo eosinófilos. Los cambios renales revierten generalmente a los 6 meses de haber suspendido el agente causal.[16]

La púrpura de Henoch-Schoenlein se asocia a alergia alimentaria e infecciones de vías aéreas superiores. En la nefritis de Henoch-Schoenlein se encuentran valores de IgE elevados en el 77% de los pacientes, RAST positivo en el 45% e historia familiar de atopia en el 50%. Se han observado depósitos de IgE en células cebadas y células de Langerhans en las lesiones cutáneas. Se postula que las células cebadas sensibilizadas por IgE específica en presencia de CIC de IgA liberan sustancias vasoactivas que aumentan la permeabilidad vascular, lo que favorece los depósitos perivasculares de CIC de IgA.[17]

La nefropatía por IgA o enfermedad de Berger es una forma monosintomática de púrpura de Henoch-Schoenlein que se manifiesta por hematuria intermitente o hematuria microscópica que en los niños frecuentemente son precedidas por asma o rinitis alérgica y se exacerban con la realización de las pruebas cutáneas. Encontramos incremento de IgE total en el 44%, historia personal de atopia en el 31% e IgE específica positiva en el 25% de los casos. Esta asociación podría presentarse en una magnitud mayor a la conocida, por lo que se sugiere la búsqueda sistemática de hematuria microscópica en pacientes con crisis de asma.[18]

Síndrome nefrótico: Es el conjunto de alteraciones metabólicas derivadas de la pérdida de proteínas por la orina, que ocasiona hipoalbuminemia, edemas e hipercolesterolemia. En los niños, la enfermedad generalmente es idiopática, predominando el síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM), en un 70% a 80%. Es más frecuente en varones entre los 6 y los 8 años. Se asocia a alergia, inmunizaciones recientes y es precedida por IVAS en el 25% de los casos. Histológicamente se observa hipercelularidad a expensas de células mesangiales y depósitos escasos de inmunoglobulinas y complemento.[19]

La proteinuria podría deberse a una disfunción o alteración estructural de los podocitos o a la pérdida de la carga polianiónica (electronegatividad de la pared capilar glomerular).

Entre las alteraciones inmunológicas del SNCM están: desequilibrio en la síntesis de citoquinas con predominio del perfil Th2. Función alterada de células T: aumento en activación de CD8, disminución de CD4 y respuesta disminuida de linfocitos a mitógenos. Presencia de CIC en el 40% de pacientes y producción de linfocinas que aumentan la permeabilidad vascular. La respuesta terapéutica a corticoesteroides, ciclofosfamida y ciclosporina confirma las alteraciones en las células T.[20]

Los antígenos de histocompatibilidad HLA-B12 y HLA-DR7 se encuentran en el SNCM asociado a atopia, lo cual sugiere una predisposición genética. El 44% de los niños menores de 5 años presenta rinitis alérgica, asma o urticaria.[21] La IgE total se encuentra elevada hasta en el 74% de pacientes, con valores promedios de 630 UI/ml, y se incrementa más en las recaídas. Las pruebas cutáneas y la IgE específica son positivas en el 40%. En células B de pacientes con SNCM activo se ha encontrado expresión aumentada de CD23 (receptor de baja afinidad de IgE), que correlaciona con los incrementos de ARNm de IL-4, y la producción de IgE.[23]

Mientras que la remisión se asocia a estados inmunosupresores como el sarampión y linfoma de Hodgkin, las recaídas se asocian con procesos infecciosos o alergia o son precedidas por éstos.[20]

Las endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, virus, superantígenos y hongos favorecen la activación policlonal de las células B y la sobreproducción de IgE total y específica, por lo que pueden potenciar la sensibilización a alérgenos. El sistema inmune innato percibe los motivos moleculares de los patógenos a través de los receptores tipo *toll* (RTT) iniciando la respuesta inflamatoria e inmune del huésped que lleva a la inmunidad adaptativa antígeno específica. El estímulo por patógenos y alérgenos hace que el factor de necrosis tumoral (FNT) se produzca por fagocitos mononucleares, células T, células *natural killer* (NK), células cebadas y basófilos. Así el FNT interviene en la inmunidad innata y adquirida, en la inflamación aguda ante patógenos y en la respuesta inmune específica, por lo que podría representar el eslabón entre el desencadenamiento de recaídas y la presencia de infección, de alergia o de ambas.[24]
Además, el FNT estimula la IL-10 y la producción de IgE dependiente de IL-4. Tanto la IL-12 (perfil Th1) como el FNT-α (perfil Th1 y Th2) estimulan la producción de anión superóxido y de peróxido de hidrógeno por células mesangiales, neutrófilos y monocitos, lo que junto con el complemento y otros mediadores inflamatorios favorece la proteinuria.[25]
Por otro lado, la proteína B7-1 (CD80), coestimuladora de la activación de linfocitos T, que se expresa en células B y otras células presentadoras de antígenos, es inducida en podocitos expuestos a LPS y posiblemente a otros patógenos a través de receptores tipo *toll* (RTT-4/CD14). La inducción de B7-1 en los podocitos modifica su citoesqueleto y su permeabilidad selectiva, por lo que la expresión de B7-1 tiene una correlación directamente proporcional con la gravedad de la proteinuria. Esta inducción depende de factores genéticos, inmunológicos, estrés oxidativo, drogas o toxinas bacterianas. Se ha sugerido que la proteinuria podría ser consecuencia de una respuesta fisiológica exagerada que busca eliminar de la circulación las moléculas asociadas con patógenos y tóxicos.[26]
En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de México,[27] en 40 niños entre 3 y 13 años con SNCM, se comparó la frecuencia con que diversos agentes infecciosos desencadenaban recaídas en 20 niños con enfermedad alérgica coexistente y 20 niños con SNCM sin alergia. En el grupo con enfermedad alérgica se encontraron antecedentes familiares de atopia en el 33.3%, la IgE en remisión fluctuó entre 16 y 184 UI/ml y en recaída entre 20 y 321 UI/ml. Dado el poder sensibilizador de los agentes infecciosos se supuso que la presencia de recaídas era mayor en niños con enfermedad alérgica que en los que no la tenían; sin embargo, las recaídas fueron más frecuentes en el grupo que no tenía alergia (4 *vs.* 2.5 en un año). Todas las recaídas de ambos grupos se asociaron a la presencia de patógenos, principalmente infección viral de vías aéreas superiores, sinusitis bacteriana aguda y mononucleosis infecciosa, lo cual apoya la teoría de que la expresión de B7-1 inducida por RTT (patógenos) en podocitos se correlaciona con la proteinuria.[26]
Dos pacientes sin enfermedad alérgica, pero con IVAS de repetición, se beneficiaron con el uso de inmunoestimulantes de origen bacteriano (vacuna bacteriana), y otros dos pacientes con enfermedad alérgica coexistente presentaron remisión del SNCM después de 6 meses de inmunoterapia específica.[27]
Otras glomerulopatías: Algunos pacientes con glomerulonefritis de diferente etiología o con glomeruloesclerosis presentan manifestaciones alérgicas e incrementos de IgE posiblemente por una predisposición genética a la activación policlonal de células B por superantígenos. En ellos, las recaídas nefríticas/nefróticas coinciden con infección o con sintomatología alérgica e incrementos importantes de la IgE.[22] Los pacientes terminales con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis pueden presentar otras manifestaciones de alergia graves (anafilaxia, broncoespasmo o laringoespasmo) no relacionadas propiamente a atopia, sino derivadas de la sensibilización a los materiales utilizados en procedimientos terapéuticos, principalmente alergia al látex[28] y al óxido de etileno,[29] que es un químico utilizado en la esterilización de equipos.

Diagnóstico

En los pacientes con síntomas reno-uretero-vesicales en quienes se sospeche una asociación con atopia, es útil lo siguiente:
1 - Se debe hacer énfasis al realizar la historia clínica en los antecedentes familiares y personales de atopia, sobre todo si coexiste una enfermedad alérgica.
2 - Una clave que sugiere una asociación en la etiopatogenia de la sintomatología urinaria y la alérgica es el inicio simultáneo de ambos cuadros al ingerir determinados alimentos o

medicamentos, o la exposición a determinados aeroalérgenos (prueba de supresión y provocación).
3 - La IgE total suele estar elevada en remisión, pero se eleva aun más con la aparición de los síntomas.
4 - La remisión y la exacerbación de los síntomas reno-ureterales y alérgicos generalmente es paralela.
5 - El análisis de orina mostrará leucocituria, bacteriuria o ambas. Se realizará tinción de leucocitos en orina en busca de eosinófilos.
6 - La histamina, la triptasa y algunas citoquinas proinflamatorias se encuentran aumentadas en la orina de pacientes con cistitis asociada a enfermedad alérgica.
7 - Si se sospecha discinesia vesical se recomienda cistoureterografía miccional o ultrasonido vesical en búsqueda de orina residual.
8 - En casos dudosos se pueden realizar pruebas de provocación intravesical con alérgenos, o bien pruebas de liberación de histamina en biopsias vesicales.
9 - Si se sospecha asociación con un antígeno alimentario, medicamentoso o aeroalérgeno, se realizarán pruebas cutáneas por escarificación con reactivos estandarizados y con alimentos frescos, recordando que éstas pueden desencadenar una recaída de los síntomas renourinarios. Si se sospecha hipersensibilidad retrasada estarán indicadas las pruebas del parche.
10 - De encontrarse alguna prueba cutánea positiva se recomienda determinar la IgE específica para diagnóstico y monitoreo de recaídas.
11 - La regresión del cuadro con un tratamiento integral de medidas de control ambiental, dietas de supresión y uso de antialérgicos, y en algunos casos con inmunoterapia específica, confirmará ampliamente la asociación entre enfermedad alérgica y manifestaciones reno-uretero-vesicales.
12 - Si se sospecha alergia al látex, la historia clínica de exacerbación de sintomatología al contacto con productos de látex (mangueras, estetoscopios, guantes), prueba cutánea por escarificación positiva, IgE específica elevada o prueba de provocación con parche de guante o manguera de látex, confirmarán el diagnóstico.
13 - La alergia al óxido de etileno debe sospecharse en pacientes sometidos a diálisis peritoneal en quienes se reutilizan los equipos, y en los que se ha descartado alergia al látex. Se confirmará con prueba cutánea por escarificación y determinación de IgE específica.

Tratamiento

Cuando una enfermedad alérgica coexiste con manifestaciones reno-uretero-vesicales, generalmente se logra el control de ambas, al aplicar medidas de control ambiental, dietas de restricción y antialérgicos. Se realizarán dietas de supresión con alérgeno alimentario comprobado. Se recomendará a los pacientes leer las etiquetas de los alimentos preparados antes de consumirlos, en búsqueda de alérgenos ocultos.[30]

Los pacientes cuya sintomatología reno-ureteral se asocia constantemente a infecciones, incluyendo recaídas de SNCM sin alergia; así como pacientes con IVU a repetición, se benefician con el uso de inmunoestimulantes inespecíficos disminuyendo la frecuencia de recaídas.[3,27] Los corticosteroides y antihistamínicos alivian los síntomas de la cistitis eosinofílica e intersticial. Se han comunicado casos de enuresis y cistitis que remiten con dietas de eliminación y cromoglicato de sodio.[4,10,14] Para la cistitis intersticial es particularmente útil la hidroxicina, no sólo por su efecto antihistamínico y ansiolítico, sino por su acción sobre los receptores de serotonina.[31]

Cuando se identifica un aeroalérgeno desencadenante se puede probar la hiposensibilización o inmunoterapia específica. En el Instituto Nacional de Pediatría, como ya se mencionó, se han tratado casos seleccionados de niños con SNCM y coexistencia de enfermedad alérgica, con inmunoterapia específica con buenos resultados.[27] Tanto el uso de inmunoterapia específica como inespecífica debe estar bajo monitoreo constante, ya que en algunos casos dichos tratamientos exacerban la sintomatología.

Los antihistamínicos, estabilizadores de membrana, por su actividad antinflamatoria, inmunomoduladora, antioxidante y antiserotonínica se han utilizado en tubulopatías, microhematuria de origen renal y SNCM, logrando reducir la resistencia a esteroides, y la proteinuria, hematuria, aminoaciduria y glucosuria.[32] El uso de otros inmunoestimulantes como el levamisol ayuda a prolongar las remisiones inducidas por esteroides.[33] Los bloqueantes del FNT-α están dando resultados alentadores en el SNCM.[34]

En caso de demostrarse alergia al látex se utilizarán guantes de vinilo y materiales sin látex,[28] y en el caso de alergia al óxido de etileno, evitar el contacto con material esterilizado con este químico será suficiente para revertir el cuadro.[29]

BIBLIOGRAFÍA

1. Oheling A. Enfermedades alérgicas de las vías urinarias y del riñón. En: Alergología e inmunología clínica. Madrid, España. Mc Graw Hill- Interamericana; 1ª pp. 425-31, 1995.
2. Bradley HR, Brenner BM. Azotemia and urinary abnormailities. En: Harrison´s. Principles of internal medicine. Kasper DL, Fauci SA, Braunwald E, y col. Mc Graw Hill; 16a Ed. pp. 246-52, 2005.
3. Horesh AJ. Allergy and recurrent urinary tract infections in childhood. Ann Allergy 36:174-9, 1976.
4. Oggero R, Monti G, Fiz A y col. Atopic dermatitis of infancy and urinary tract infections. Dermatology 189:139-41, 1994.
5. López PG, Morfín MB, Munive BL, et al. Frecuencia entre la asociación de dermatitis atópica e infección de vías urinarias en pacientes de edad pediátrica. Alergia, Asma e Inmunol Pediatr 6:94-7, 1997.
6. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F y col. The etiology of different forms of urticaria in childhood. Pediatr Dermatol 21:102-8, 2004.
7. Strenstrom C, Ingvarsson L. General illness and need of medical care in otitis prone children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 29:23-32, 1994.
8. Frey C, Obolensky W, Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier. Urol Int 41(6):444-6, 1986.
9. Verhagen PC, Nikkels PG, De Jong TP. Eosinophilic cystitis. Arch Dis Child 84:344-6, 2001.
10. Yamada T, Murayama T, Mita H y col. Alternate ocurrence of allergic disease and an unusual form of intersticial cistitis. Int J Urol 5:329-35, 1998.
11. Saban R, Saban MR, Nguyen NB y col. Neurokinin-1 receptor is required in antigen-induced cistitis. Am J Pathol 156:775-80, 2000.
12. Batler RA, Sengupta S, Forrestal SG y col. Mast cell activation triggers a urothelial inflammatory response mediated by tumor necrosis factor-alpha. J Urol 168:819-25, 2002.
13. Lelong M, Pigeon B. Is immediate allergy the source of hematuria in children. Arch Fr Pediatr 46(6)447-8, 1989.
14. Moreno GH, Rodríguez PE, Treviño OL, et al. Enuresis nocturna y su relación con factores etiológicos. Alergia, Asma e Inmunol Pediatr 5:123-6, 1996.
15. Lagrue G y Laurent J. Manifestationes rénales d'origine immunoallergique. En: Allergologie. Medicine Science. Flamarion, Paris. Edit Charpin JY Vervloet D. 3ª Ed. Pp. 669-702, 1992.
16. Shibasaki T, Ishimoto F, Sakai O y col. Clinical characterization of drug-induced allergic neprhitis. Am J Nephrol 11:174-80, 1991.
17. Davin JC, Pierard G, Dechenne C, etal. Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schonlein purpura. Pediatr Nephrol 8(2):169-71, 1994.
18. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? Kidney Int 60:1611-2, 2001.
19. Witting HJ, Goldman AS. Nephrotic syndrome associated with inhaled allergens. Lancet 1:542-43, 1970.
20. Meadow SR, Sarsfield JK, Scott DG, y col. Steroid-responsive nephrotic syndrome and allergy: immunological studies. Arch Dis Child 56:17-24, 1981.
21. Aron Y, Desmazes-Dufeu N, Matran R y col. Evidence of a strong association between atopy ant the HLA class II alleles DR4 and DR7. Clin Exp Allergy 26:821-8, 1996.
22. Tain YL, Chen TY, Yang KD. Implications of serum IgE in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 18:1211-5, 2003.
23. Cho BS, Yoon SR, Jang JY y col. Up-regulation of interleukin-4 and CDE23/Fc epsilon-RII in minimal change neprhotic syndrome. Pediatr Nephrol 13:199-204, 1999.
24. Abbas AK y Lichtman AH. Citocinas. En: Cellular and Molecular Immunology. Filadelfia. Elsevier Saunders. 5a. Ed. pp:243-74, 2005.
25. Radeke HH, Meier B, Topley N y col. Interleukin 1 and tumor necrosis factor-a induce oxygen radical production in mesangial cells. Kidney Int 37:767-75, 1990.
26. Reiser J, Von Gersdorff G, Loos M, etal. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. J Clin Invest 113(10):1390-7, 2004.
27. Morfín MB, Bojórquez A, García Caballero R y col. Búsqueda de agentes infecciosos en síndrome nefrótico en niños con enfermedad alérgica coexistente. En el sílabo: Trabajos del IX Foro Anual de Investigación Científica del Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F, 1999.
28. Nettis E, Dambra P, Paradiso MT, y col. Sensitivity to rubber chemicals and latex among hemodialysis patients. Acta Derm Venereol 81(6):434-5, 2001.
29. Ebo DG, Bosmans JL, Couttenye MM y col. Hemodialysis-associated anaphylactic and anaphylactoid reactions. Allergy 61(2):211-20, 2006.
30. Morfin MB. Manifestaciones inusuales de alergia a alimentos. Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica 6(3):88, 1997.
31. Minogiannis P, El-Mansoury M, Betances JA y col. Hydroxyzine inhibits neurogenic bladder mast cell activation. Int J Immunopharmacol 20:553-63, 1998.
32. Ignatova MS, Moskaleva ES, Kopyleva SD y col. The first experience of using membranotropic agents in the treatment of the nephrotic syndrome. Ter Arkh 63(3):1;22-5, 1991.
33. Donia AF, Amer GM, Ahmed HA y col. Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic síndrome. Pediatr Nephrol 15:355-8, 2002.
34. Raveh D, Shemesh O, Ashkenazi YJ y col. Tumor necrosis factor-alpha blocking agent as a treatment for nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 19(11):1281-4, 2004.

INCREMENTOS CONTINUOS DE LAS INTERNACIONES POR ANGIOEDEMA EN EL ESTADO DE NUEVA YORK

Columnista Experto de SIIC
Dr. Robert Y. Lin

Medical Doctor, Nueva York, EE.UU.

Antecedentes

El angioedema es un efecto colateral de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) informado con frecuencia.[1] Dado que el uso de esta clase de fármacos ha aumentado en años recientes,[1] podría esperarse también que se informe un incremento de las hospitalizaciones y consultas a la sala de emergencias por angioedema. En el sur de Australia se observó un aumento de las internaciones en los hospitales escuela en los años 1985 a 1995, que se asoció con el mayor uso de los inhibidores de la ECA.[2] Nosotros comunicamos un incremento pronunciado de los ingresos por angioedema en los hospitales para agudos del estado de Nueva York durante los años 1990 a 2003, pero también observamos una disminución leve en el último año comparado con 2002. En este informe, describimos con más detalle las tendencias anuales en las internaciones por angioedema hasta 2005 y caracterizamos estos ingresos comparados con aquellos por otras enfermedades alérgicas agudas. También examinamos en este estudio la etnia en el patrón del incremento de las hospitalizaciones por angioedema.

Métodos

Descripción de la base de datos

En este estudio, accedimos a la base de datos SPARCS *(Statewide Planning and Research Cooperative System)* de la forma prescrita. Esta base de datos administrativa[4] fue establecida por el Departamento de Salud del estado de Nueva York en 1979.[5] Es obligatoria la comunicación a esta base de datos de todos los ingresos a los hospitales de agudos del estado de Nueva York. Cada registro de un paciente en SPARCS contiene campos de datos que consisten en información demográfica, clínica y económica. Estos campos incluyen diagnósticos principales y no principales, códigos de procedimiento, raza, edad, sexo e información sobre antecedentes étnicos, características de la hospitalización, reembolso esperado, gastos totales, duración de la estadía, condición al ingreso y al alta. Se ingresan los diagnósticos de ICD-9 *(International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification)* y los códigos de procedimiento de ICD-9 *(Common Procedural Terminology* [CPT]) para cada registro. Los conjuntos de datos SPARCS que se emiten no incluyen un identificador que permita rastrear a los pacientes luego del alta o el traslado. Se proporciona mes y año, pero no fecha de nacimiento.

Identificación de los casos seleccionados y caracterización de las variables

Se buscaron en las bases de datos SPARCS para los años 1990 a 2005 (año de alta) los códigos ICD-9 para las distintas categorías de enfermedades alérgicas agudas presentes en el diagnóstico inicial. Se incluyeron cuatro diagnósticos principales de alergia: a) angioedema (ICD-9 995.1), b) alergia no especificada (ICD-9 995.3), c) anafilaxia debida a alimentos (ICD-9 995.60-995.69), no alimentos (ICD-9 995.0) y suero (ICD-9 999.4) y d) urticaria (7 ICD-9 708.0-708.9) (Tabla 1). Estos pacientes fueron considerados como todos aquellos pacientes internados principalmente por una enfermedad alérgica no asmática aguda y así se formó la cohorte para los análisis descritos con posterioridad.

Tabla I. Características de la cohorte

	Angioedema	Alergia no especificada	Urticaria	Anafilaxia
Cantidad de internaciones en todos los años	8 812	1 264	4 758	6 757
Internaciones repetidas en el mismo año (%)	4.0	1.1	0.9	0.8
Edad (media ± SD)	56.2 ± 20.7	41.4 ± 24.2	36.3 ± 23.9	39.4 ± 22.9
Duración mediana de la estadía	2	2	2	1
Raza negra (%)	37.2	23.5	13.9	16.5
Hipertensión (%)	54.3	21.9	14.4	18.1
Asma (%)	10.3	9.6	10.5	18.4
Hipertensión, enfermedad cardíaca, renal o diabética(%)	63.5	31.5	23.9	29.8
Muertes (%)	0.5	0.3	0.1	0.7
Laringoscopia/traqueoscopia (%)	5.4	1.3	0.2	1.0
Colocación de tubo endotraqueal (%)	4.2	0.5	0.0	5.6
Medición de gases en sangre arterial (%)	1.8	2.1	1.2	3.4
Ventilación mecánica (%)	2.9	0	0	5.0
BiPAP/CPAP/NIPPV (%)	0.5	0.2	0.0	0.6
Gastos hospitalarios (mediana)	3 280	2 445	2 760	2 757

BiPAP – presión positiva de doble nivel en la vía aérea
CPAP – presión positiva continua en la vía aérea
NIPPV – ventilación no invasora a presión positiva

También se examinaron los diagnósticos para las enfermedades alérgicas no enumeradas como diagnósticos principales y para algunos otros trastornos comórbidos que pueden ser tratados potencialmente con inhibidores de la ECA. Estos trastornos incluyen hipertensión (ICD-9 420.429), nefropatía (ICD-9 580-589) y diabetes mellitus (ICD-9 250). Se examinaron los códigos de las causas de las lesiones para "efecto adverso cardiovascular no especificado en otro sitio" y "efectos adversos de los agentes antihipertensivos", ya que estos ingresos pueden haber estado asociados con el uso de inhibidores de la ECA y por lo tanto pueden haber sido reconocidos como el efecto adverso de un fármaco específico.
La clasificación racial incluida en la base de datos fue: afroamericana, caucásica, asiática-islas del Pacífico, india estadounidense, desconocida y otras. La codificación por antecedentes étnicos se relaciona con la caracterización de los estadounidenses de origen hispano. Para evaluar si los pacientes fueron internados más de una vez en el mismo año calendario para el mismo diagnóstico principal, analizamos las entradas de las bases de datos para detectar una posible redundancia por coincidencias dentro de los siguientes campos: diagnóstico principal, año y mes de nacimiento, sexo, raza, código postal del paciente y año del ingreso. Las internaciones que coincidían en estos campos fueron consideradas probables ingresos múltiples del mismo paciente en el mismo año calendario.
Se tabularon y compararon algunos procedimientos observados en las internaciones por angioedema con otros agrupamientos de enfermedades alérgicas agudas. Estos procedimientos incluyeron tratamientos con nebulizador/aerosol, presión positiva de doble nivel en la vía aérea (BiPAP)/presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)/ ventilación no invasora a presión positiva (NIPPV), laringoscopia/traqueoscopia, intubación endotraqueal, ventilación mecánica y medición de gases en sangre arterial.

Análisis de los datos
Se realizaron análisis estadísticos con el paquete de software JMP (Versión 5.1, SAS Institute, Cary, NC). Se tabularon las internaciones durante los años 1990 a 2005 y se realizó una representación gráfica de las tendencias de los ingresos de distintos pacientes. Se analizaron las diferencias en las tasas por año para diferentes grupos con un modelo de regresión lineal para todos los efectos, donde el grupo por efecto por año era el elemento de predicción de interés, y el logaritmo de las internaciones anuales, la variable predicha.
Para examinar distintas asociaciones del angioedema para las variables se emplearon modelos de regresión logística multivariada con el uso de las internaciones por angioedema comparadas con las internaciones por enfermedades alérgicas distintas del angioedema como variable dependiente. En este análisis, se utilizaron como cohorte todas las hospitalizaciones por enfermedad alérgica aguda como diagnóstico principal. Las variables examinadas incluyeron urticaria, anafilaxia, otra enfermedad alérgica no especificada, asma, hipertensión, nefropatía, cardiopatía y diabetes mellitus como diagnósticos no principales. También se examinaron edad, antecedentes étnicos, raza, año de internación, residencia en la zona suburbana de Nueva York, tipo de seguro

médico esperado y sexo. A excepción del año de internación y de la edad, que fueron consideradas variables continuas, todas las variables independientes fueron consideradas elementos de predicción binarios. Sólo se analizaron los efectos principales.
También se analizó y comparó la caracterización de los costos hospitalarios y la duración de la estadía.

Resultados

Características generales

Se observaron más internaciones por angioedema que por anafilaxia, urticaria o alergia no especificada (Tabla 1). Entre 8 812 internaciones por angioedema, 7 704 (87%) no tuvieron un diagnóstico adicional de anafilaxia, urticaria ni alergia no especificada. Quinientos trece internaciones por angioedema (6%) fueron en pacientes menores de 18 años. En los niños, fueron más las internaciones por anafilaxia y por urticaria que por angioedema. La edad promedio de los pacientes con angioedema fue mayor que la de los pacientes que ingresaron con otras enfermedades alérgicas (Tabla 1). De las internaciones por angioedema, 5 423 (62%) fueron mujeres. Entre los ingresos, 4 132 (47%) fueron pacientes de caucásicos, 3 275 (37%) afroamericanos, 403 ingresos fueron de "raza desconocida" y 897, "otras razas". Las internaciones por angioedema tuvieron una prevalencia de hipertensión mucho más alta que aquellas por otras enfermedades alérgicas (Tabla 1). Por otra parte, el asma fue más prevalente en la urticaria y la anafilaxia que en el angioedema (Tabla 1). Setecientos sesenta y tres internaciones por angioedema (20%) tuvieron otro diagnóstico de diabetes mellitus y 1 199 (14%) presentaron diagnósticos adicionales de cardiopatía isquémica. Estas enfermedades fueron más prevalentes en las internaciones por angioedema comparadas con aquellas por otras enfermedades alérgicas (no se muestran los datos). El 61% de las internaciones por angioedema presentó diagnóstico de enfermedad renal, cardíaca, hipertensiva o diabética (o combinaciones de éstas) (Tabla 1). Para el año 2005, en 249 internaciones por angioedema (casi un 25%) se codificó un efecto adverso de un agente cardiovascular o antihipertensivo.

Casos anuales

Se observó un aumento global de las internaciones por angioedema durante el período en estudio (Figura 1). La tasa de aumento para los pacientes afroamericanos fue mayor que para los de raza blanca o aquellos no codificados como afroamericanos ($p < 0.0001$). Sobre la base de los datos del censo decenal de los Estados Unidos,[6,7] la tasa de hospitalizaciones por angioedema en los pacientes de raza negra fue de 2.9 ingresos por 100 000 personas comparada con una tasa de hospitalizaciones para el año 2000 de 11.6 ingresos por 100 000 personas. En los pacientes de raza blanca, la tasa de internaciones por angioedema en 1990 fue de 1.38 por 100 000 personas, comparada con la tasa de ingresos de 2.02 por 100 000 para el año 2000. La estratificación según la presencia o ausencia de hipertensión (Figura 2) también mostró un incremento mayor en la tasa de internaciones por angioedema para los pacientes de raza negra. El análisis de los ingresos por angioedema en los que la urticaria no fue un diagnóstico mostró resultados similares (datos no mostrados). Los incrementos en las internaciones por angioedema, que tenían un código para hipertensión, fueron mayores que en aquellas sin hipertensión (Figura 2). Para todos los años estudiados, la edad mediana de los ingresos por angioedema fue consistentemente mayor en comparación con los ingresos sin angioedema. Los códigos de lesiones que indicaron efectos adversos de agentes antihipertensivos o agentes cardiovasculares no especificados en otro sitio aumentaron con el tiempo en las internaciones por angioedema pero no en aquellas por anafilaxia (no se muestran los datos).

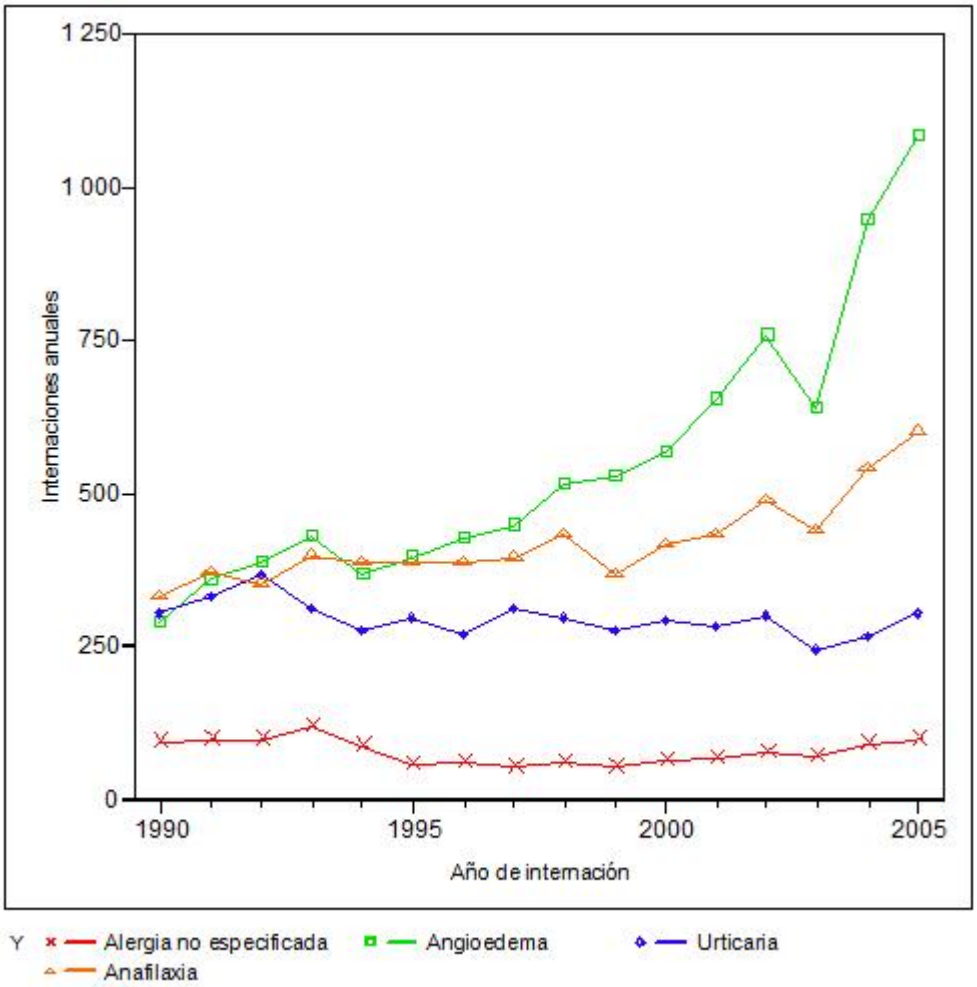

Figura 1. Internaciones por enfermedades no asmáticas agudas

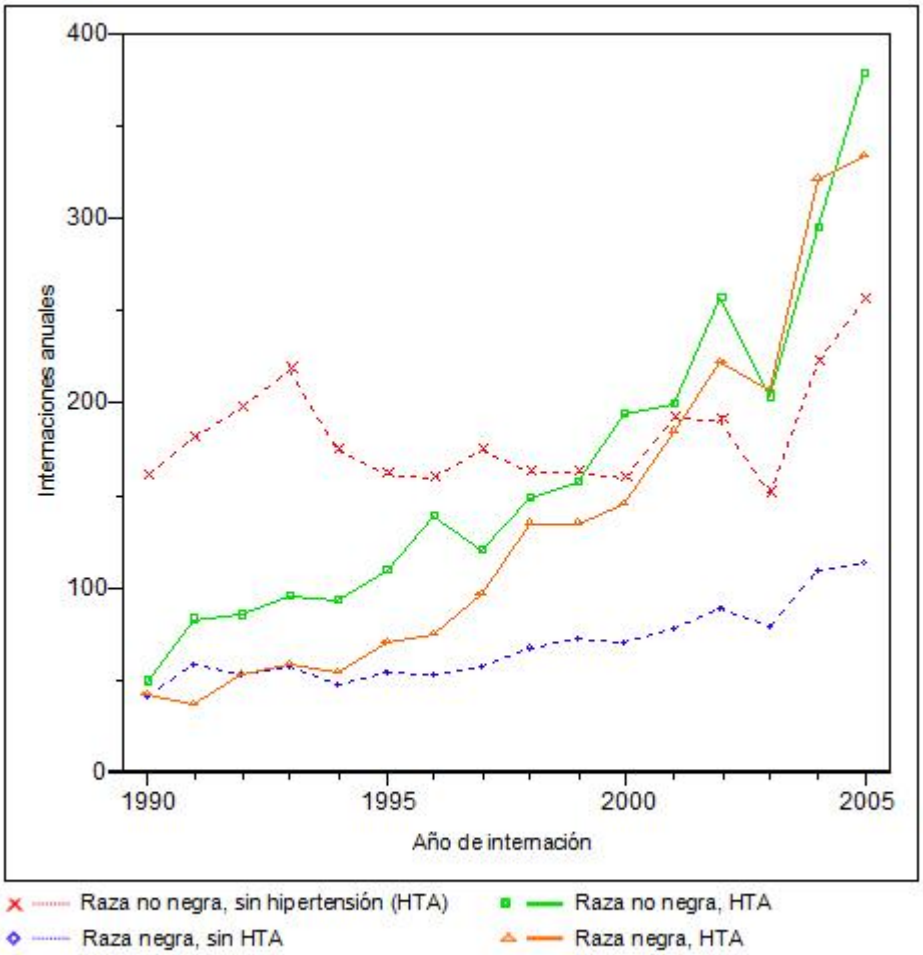

Figura 2. Internaciones por angioedema en pacientes de raza negra y de otras razas con hipertensión y sin ella

Factores multivariados asociados con las internaciones por angioedema

Cuando se analizaron todos los casos internados con un trastorno alérgico agudo en los análisis multivariados para variables clínicas asociadas con las internaciones por angioedema se observaron varios efectos independientes. Los diagnósticos adicionales de urticaria, alergia no especificada, anafilaxia y asma se asociaron con una probabilidad menor de internación por angioedema ($p < 0.0001$ para todas las variables). Por otro lado, la raza negra, la hipertensión, el año de internación más tardío en el calendario (año más reciente) y la edad mayor se asociaron con mayor probabilidad de un ingreso por angioedema ($p < 0.0001$ para todas las variables). Cuando fueron ajustados para las variables significativas (que incluyeron edad, año, hipertensión y presencia de otra enfermedad alérgica), los pacientes internados con una enfermedad alérgica aguda mostraron mayor probabilidad de presentar angioedema como diagnóstico principal cuando eran afroamericanos (OR 2.3, IC 95% 2.1-2.5) o hipertensos (OR 2.3, IC 95% 2.1-2.5).

Cuando se excluyeron las probables hospitalizaciones repetidas en el mismo año, se obtuvieron los mismos resultados (no se muestran). Para examinar si las hospitalizaciones por angioedema que también tuvieron un diagnóstico de urticaria afectaban los análisis, se consideraron modelos de regresión logística que excluían estos casos. Se obtuvieron resultados similares. Además, cuando se compararon los casos de angioedema sin urticaria con las hospitalizaciones por todas las otras enfermedades alérgicas (el angioedema con urticaria se agrupó con los ingresos por otras enfermedades alérgicas), se observaron efectos de predicción similares. El reembolso esperado por medio de Medicaid, Medicare o autopago, los antecedentes étnicos, el sexo, el mes, el día de la semana, la estación y la presencia de nefropatía, cardiopatía o diabetes mellitus no tuvieron otros efectos importantes.

Características de la utilización y gastos hospitalarios

La duración mediana de la estadía en los pacientes con angioedema fue de 2 días, con un gasto hospitalario total medio de 3 280 dólares (Tabla 1). Este monto de gastos fue mayor que en las internaciones por otras

enfermedades alérgicas (Tabla 1). Hubo más casos de angioedema caracterizados como probables ingresos repetidos en el mismo año comparados con otras enfermedades alérgicas (4% y 1%).
La laringoscopia/traqueoscopia fue codificada más en las internaciones por angioedema que en aquellas por otras categorías de enfermedades alérgicas (Tabla 1). Se observaron proporciones similares de ingresos por angioedema con codificación para laringoscopia/traqueoscopia que también tenían diagnóstico de hipertensión, comparados con los ingresos por angioedema en los que se realizó este procedimiento y no se presentaba hipertensión (no se muestran los datos). Se codificó con mayor frecuencia ventilación mecánica, BiPAP/CPAP/NIPPV y colocación de un tubo endotraqueal en las internaciones por angioedema y anafilaxia que en aquellas por urticaria y alergia no especificada (Tabla 1).

Discusión

Este estudio confirma que el angioedema es el trastorno alérgico no asmático más frecuente que produce hospitalización en el estado de Nueva York, y que la tasa de hospitalización sigue creciendo. Esto se contrapone a los hallazgos en el Reino Unido, donde el choque anafiláctico, la alergia alimentaria y la urticaria presentaron tasas más altas de hospitalizaciones que el angioedema en el período 2000-2001.[8]
En el examen de los subgrupos, observamos que los aumentos de los casos de angioedema eran mayores en los pacientes con un diagnóstico adicional de hipertensión. Dado que en este estudio no se obtuvo información acerca de si la codificación de las internaciones para hipertensión representaba en realidad a los pacientes que recibían inhibidores de la ECA, no es posible relacionar definitivamente la asociación entre angioedema e hipertensión con el uso de los inhibidores de la ECA. Sin embargo, un estudio nacional sobre el uso de agentes antihipertensivos[9] observó que en el año 2002 el 30% de las prescripciones de antihipertensivos fueron inhibidores de la ECA, lo que sugirió que el tratamiento con estos agentes sigue siendo muy prevalente en los pacientes hipertensos. En nuestro estudio, una proporción mayor de ingresos por angioedema presentó efectos adversos atribuibles a agentes cardiovasculares no especificados en otro sitio/agentes antihipertensivos comparada con los observados con las hospitalizaciones por otras enfermedades alérgicas agudas. Esto sugeriría que los inhibidores de la ECA estuvieron implicados por lo menos en algunas de estas hospitalizaciones.
Se observó un incremento en las internaciones por angioedema en pacientes de afroamericanos incluso cuando se excluyeron las hospitalizaciones por hipertensión. Esto implica que factores distintos de los inhibidores de la ECA pueden estar promoviendo el angioedema en los pacientes de raza negra. Desde 1990 a 2000 hubo un aumento de 2.57 en los ingresos por angioedema en el estado de Nueva York en los pacientes de raza negra, comparado con un aumento de 1.45 veces en los pacientes estadounidenses de otras razas. Los datos del censo de los Estados Unidos muestran que los aumentos en la población de raza negra y otras razas en el estado de Nueva York fueron similares (5.5% y 5.47%, respectivamente) durante esta década[8,9] con un 15% a 16% de habitantes de raza negra tanto en 1990 como en 2000. Por lo tanto, los incrementos en las internaciones por angioedema y las diferencias raciales no pueden ser explicados solamente sobre la base de los cambios en la población.
Nuestro estudio mostró que las proporciones probables de hospitalizaciones repetidas eran mayores en el angioedema que en la anafilaxia o las otras enfermedades alérgicas agudas. Este hallazgo tiene implicancias con relación a la posible prevención de algunas de estas hospitalizaciones repetidas por angioedema, ya sea por los cambios en la medicación antihipertensiva o la profilaxis con agentes antialérgicos.
Los costos de la hospitalización en las internaciones por angioedema fueron mayores que en aquellas por otras enfermedades alérgicas, probablemente en parte debido a las comorbilidades y a la edad mayor de estos pacientes. Un enfoque fue claramente el manejo de la vía aérea, como lo demuestra la mayor cantidad de pacientes que fueron codificados para laringoscopia/traqueoscopia entre los ingresos por angioedema.
La edad mayor asociada con las internaciones por angioedema no fue explicada totalmente sobre la base de las comorbilidades asociadas, como lo demuestra el análisis multivariado que muestra un efecto importante de la edad después del ajuste para una comorbilidad frecuente, la hipertensión. En un estudio australiano de 40 pacientes con angioedema, la edad promedio fue de 55 años.[2] Se observó una edad mayor para el angioedema asociado con inhibidores de la ECA (edad media 68 años) comparado con el angioedema no asociado con estos agentes (edad media 37 años). En un estudio australiano[10] de internaciones por angioedema (sala de emergencias u hospital), también se observó una edad media mayor (67 años) en los pacientes que recibían inhibidores de la ECA, comparados con los pacientes que presentaron angioedema y no recibían esos agentes (edad media 40 años). En nuestro estudio, los pacientes con angioedema y diagnóstico de hipertensión tuvieron una edad media de 65 años, la cual es comparable a las edades asociadas con los inhibidores de la ECA comunicadas en Austria y Australia. Sin embargo, la edad media de las internaciones por angioedema sin hipertensión fue de 46 años, mayor que los casos de angioedema sin inhibidores de la ECA comunicados en Austria y Australia. Es posible que los estudios de origen austríaco y australiano tuvieran un grupo de menor edad porque incluyeron ingresos del departamento de emergencias y hospitalizaciones. La atopia se suele asociar con

un grupo de menor edad[11] con un patrón más robusto de respuesta de los linfocitos T auxiliares tipo 2.[12,13] Algunos estudios de epidemiología de la anafilaxia mostraron edades medias en los últimos años de la tercera década o comienzos de la cuarta.[14,15] La edad media para la anafilaxia en nuestro estudio fue de 39.4 años, coherente con estas observaciones. Es posible que el angioedema (el cual fisiopatológicamente está relacionado más con las vías de la cinina que con la IgE) no tenga las mismas asociaciones que otros trastornos atópicos. Herkner y cols.[10] mostraron una correlación negativa entre los antecedentes de atopia y los ingresos por angioedema asociado con inhibidores de la ECA, coherente con esta idea. En un estudio del departamento de emergencias de un hospital, Gabb y col.[2] también observaron hallazgos similares en Australia.

Sólo una pequeña proporción de las internaciones por angioedema tuvo una codificación adicional por urticaria. En la urticaria crónica, la incidencia de angioedema es de hasta un 40%.[16] Esto sugeriría que los ingresos por angioedema observados en este estudio no fueron casos de urticaria crónica que tenían angioedema asociado. Es posible que los casos de angioedema representaran casos de anafilaxia. Sin embargo, sólo el 10% de los casos de angioedema presentó un diagnóstico adicional de enfermedad alérgica aguda. Hasta lo que sabemos se trata de uno de los estudios más grandes de angioedema comunicados.

La base de datos SPARCS fue establecida primariamente para examinar la utilización y los patrones económicos de los hospitales del estado de Nueva York. Aunque la exactitud de la codificación es un tema sujeto a variaciones, no existe ninguna razón para asumir un sesgo sistemático en relación con ningún tipo particular de codificación. A pesar de algunas inexactitudes probables en la codificación, el análisis de la base de datos SPARCS se ha utilizado en muchas publicaciones[17-29] durante la última década para definir patrones y resultados clínicos específicos. En este estudio, se observaron claramente distintos patrones raciales y clínicos relacionados con las internaciones por angioedema y otras enfermedades alérgicas agudas.

En resumen, el angioedema es actualmente la categoría más frecuente como motivo de hospitalización por las enfermedades alérgicas no asmáticas agudas en el estado de Nueva York. En la gran mayoría de los pacientes, los ingresos por angioedema no se asocian con urticaria. Estas hospitalizaciones suelen darse en pacientes de edad mayor, raza negra e hipertensos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vleeming W, Van Amsterdam JG, Stricker BH, et al. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. Drug Saf 18(3):171-88, 1998.
2. Gabb GM, Ryan P, Wing LM, et al. Epidemiological study of angioedema and ACE inhibitors. Aust N Z J Med 26(6):777-82, 1996.
3. Lin RY, Cannon AG, Teitel AD. Pattern of hospitalizations for angioedema in New York between 1990 and 2003. Ann Allergy Asthma Immunol 95(2):159-66, 2005.
4. Statewide Planning and Research Cooperative System (accessed September 21, 2004) www.health.state.ny.us/nysdoh/sparcs/sparcs.htm.
5. Quan JM. SPARCS: the New York State health care data system. J Clin Comput 8(6):255-63, 1980.
6. DP-1. Profile of General Demographic Characteristics: 2000 Data Set: Census 2000 Summary File 1 (SF 1) 100-Percent Data Geographic Area: New York (accessed September 21, 2004) factfinder.census.gov/servlet/QTTable?_bm=y&-geo_id=04000US36&-qr_name=DEC_2000_SF1_U_DP1&-ds_name=DEC_2000_SF1_U.
7. DP-1. General Population and Housing Characteristics: 1990 Data Set: 1990 Summary Tape File 1 (STF 1) - 100-Percent data Geographic Area: New York (accessed September 21, 2004) factfinder.census.gov/servlet/QTTable?_bm=n&_lang=en&qr_name=DEC_1990_STF1_DP1&ds_name=DEC_1990_STF1_&geo_id=04000US36.
8. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, et al. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. Clin Exp Allergy 34(4):520-6, 2004.
9. Stafford RS, Finkelstein SN, Cockburn IM et al. Alehegn. National Trends in antihypertensive prescribing patterns, 1990-2002. J Gen Intern Med 18[suppl 1]:157, 2003.
10. Herkner H, Temmel AF, Mullner M, et al. Different patterns of angioedema in patients with and without angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Wien Klin Wochenschr 113(5-6):167-71, 2001.
11. Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HC, et al. Immediate skin-test reactivity in a general population sample. Ann Intern Med 84(2):129-33, 1976.
12. Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, et al. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. Nat Immunol 3(8):715-20, 2002.
13. Woodfolk JA, Platts-Mills TA. The immune response to intrinsic and extrinsic allergens: determinants of allergic disease. Int Arch Allergy Immunol 129(4):277-85, 2002.
14. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, et al. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. Clin Exp Allergy 34(2):285-90, 2004.
15. Yocum MW, Khan DA Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. Mayo Clin Proc 69(1):16-23, 1994.
16. Kaplan AP. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol 114(3):465-74, 2004.
17. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, et al. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000: analysis of a comprehensive New York state patient database. Ophthalmology 111(7):1317-25, 2004.

18. Reilly JJ, Chin B, Berkowitz J, et al. Use of a state-wide administrative database in assessing a regional trauma system: the New York City experience. J Am Coll Surg 198(4):509-18, 2004.
19. Anderson PL, Arons RR, Moskowitz AJ, et al. A statewide experience with endovascular abdominal aortic aneurysm repair: rapid diffusion with excellent early results. J Vasc Surg 39(1):10-9.
20. Kurki TS, Kataja M, Reich DL. Emergency and elective coronary artery bypass grafting: comparisons of risk profiles, postoperative outcomes, and resource requirements. J Cardiothorac Vasc Anesth 17(5):594-7, 2003.
21. Barnhart JM, Fang J, Alderman MH. Differential use of coronary revascularization and hospital mortality following acute myocardial infarction. Arch Intern Med 163(4):461-6, 2003.
22. Kurki TS, Kataja MJ, Reich DL. Validation of a preoperative risk index as a predictor of perioperative morbidity and hospital costs in coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 16(4):401-4, 2002.
23. Kanter RK. Regional variation in child mortality at hospitals lacking a pediatric intensive care unit. Crit Care Med 30(1):94-9, 2002.
24. Druschel C, Sharpe-Stimac M, Cross P. Process of and problems in changing a birth defects registry reporting system. Teratology 64(Suppl.1):S30-6, 2001.
25. Morse AR, Yatzkan E, Berberich B, et al. Acute care hospital utilization by patients with visual impairment. Arch Ophthalmol 117(7):943-9, 1999.
26. Hannan EL, Popp AJ, Tranmer B, et al. Relationship between provider volume and mortality for carotid endarterectomies in New York state. Stroke 29(11):2292-7, 1998.
27. Wilt SA, Gabrel CS. A weapon-related injury surveillance system in New York City. Am J Prev Med 15(3 Suppl):75-82, 1998.
28. Cohen IL, Lambrinos J. Investigating the impact of age on outcome of mechanical ventilation using a population of 41,848 patients from a statewide database. Chest 107(6):1673-80, 1995.
29. Pasley BH, Lagoe RJ, Marshall NO. Excess acute care bed capacity and its causes: the experience of New York State. Health Serv Res 30(1):115-31, 1995.