Anafilaxia oral por alimentos contaminados por ácaros (síndrome de las panquecas)

Mario Sánchez Borges^{1,2}, Raúl Suárez Chacón³, Arnaldo Capriles Hulett^{1,4}, Fernán Caballero Fonseca ^{1,4}, Victor Iraola⁵, Enrique Fernández Caldas⁶

e-mail: sanchezbmario@gmail.com

RESUMEN

La anafilaxia oral por ácaros es un nuevo síndrome caracterizado por síntomas alérgicos graves que se presentan en individuos alérgicos rápidamente después de la ingestión de alimentos confeccionados con harinas de trigo contaminadas con ácaros. Este síndrome, más común en ambientes tropicales, es desencadenado más frecuentemente por panquecas y por ello ha sido designado "el síndrome de las panquecas". Se postula que los alergenos responsables son alergenos termorresistentes, ya que los alimentos cocinados son capaces de inducir los síntomas. Una variedad del síndrome puede presentarse durante el ejercicio físico (anafilaxia inducida por ejercicio asociada a la ingestión de polvo con ácaros). Se recomienda conservar las harinas de trigo en el refrigerador para prevenir la proliferación de los ácaros y la aparición del cuadro clínico.

Palabras clave: Acaros. Alergia alimentaria. Anafilaxia. Anafilaxia inducida por ejercicio. Inmunoglobulina E.

- ¹ Clínica El Avila
- ² Centro Médico-Docente La Trinidad
- ³ Policlínica Metropolitana
- ⁴ Centro Médico de Caracas
- ⁵ Laboratorios Leti, Madrid, España
- ⁶ Dr. Beckmann Pharma GmbH, Alemania

Recibido: 15/11/10 Aprobado: 08/01/11

SUMMARY

Oral mite anaphylaxis is a new syndrome characterized by severe allergic symptoms occurring in allergic patients immediately after the intake of foods made with mite-contaminated wheat flour. This syndrome, which is more common in tropical environments, is triggered more often by pancakes and for that reason it has been designated "the pancake syndrome". Since cooked foods are able to induce the symptoms, it has been suggested that thermoresistant allergens are involved. A variety of this syndrome can occur during physical exercise (dust mite-ingestion associated exercise induced anaphylaxis). In order to prevent mite proliferation and the production of the clinical picture it is recommended to store wheat flours in the refrigerator.

Key words: Mites. Food allergy. Anaphylaxis. Anaphylaxis induced by exercise. Inmunoglobulin E.

INTRODUCCIÓN

Los ácaros domésticos han sido reconocidos como la fuente más importante de los alergenos que inducen las enfermedades alérgicas de alta prevalencia tales como la rinitis alérgica, el asma y la dermatitis atópica (1,2).

Desde 1982 tuvimos la oportunidad de estudiar un grupo de pacientes atópicos que desarrollaron síntomas alérgicos severos inmediatamente después de ingerir alimentos preparados con harina de trigo contaminada con diversas especies de ácaros. Este síndrome ha sido designado como anafilaxia oral por ácaros o síndrome de las panquecas.

ANAFILAXIA ORAL

El presente trabajo tiene como objetivo resumir las observaciones realizadas por nuestro equipo de trabajo sobre esta nueva patología alérgica. Es importante señalar que antes de nuestros primeros reportes realizados en 1995 dos casos desencadenados por la ingestión de *beignets* contaminados con ácaros habían sido diagnosticados en Detroit y Filadelfia, Estados Unidos de Norteamérica (3,4). Debemos también mencionar que en 1963 Herranz había reportado una paciente de 56 años que falleció después de la ingestión masiva de ácaros contenidos en una papilla de leche y harina de trigo. La autopsia reveló intensa irritación intestinal, granulomas diseminados en múltiples órganos, y se observó el ácaro *Tyroglyphus farinae* en las heces y el intestino (5).

Contaminantes ocultos en alimentos

Diversos elementos con potencial patogénico pueden estar presentes en los alimentos que regularmente consumimos. Ellos incluyen microorganismos (bacterias, virus, parásitos), toxinas, sustancias químicas, aditivos de alimentos (colorantes, sulfitos, ácido benzoico), otros alimentos alergénicos, sustancias con reacción cruzada con alergenos (pólenes, látex), medicamentos (penicilina) y ácaros.

Anafilaxia oral por ingestión de ácaros

Existen reportes de pacientes con anafilaxia oral por ácaros desde varios países incluyendo Estados Unidos de Norteamérica, Japón, Brasil, Taiwan, España y Venezuela (Cuadro 1) (3,4,6-13). También

Cuadro 1

Anafilaxia oral por ácaros

Autor	n	Edad	Género	Alimentos	Ácaros	Sensibilidad
(Año)		Luau	Genero	(lugar)	Acaios	a AINEs
Erben et al (1993) ³	1	48	M	Beignets (Detroit)	D. farinae	-
Spiegel et al (1994) ⁴	1	17	F	Beignets (Filadelfia)	D. farinae	-
Skoda-Smith et al (1996) ⁶	1	14	M	Masa de pizza (Birmingham, Alabama)	D. farinae	Familiar
Matsumoto et al (1996) ⁷	2	11,14	M1,F1	"Okonomi yaki" (Kumamoto, Japón)	T. putrescientiae	-
Blanco et al (1997) ⁸	16	13-38	M4,F12	Varios (Islas Canarias, España)	D. farinae, T. entomophagus	87 %
Sánchez-Borges et al (1997) ⁹	30	13-45	M14,F16	Varios (Caracas, Venezuela)	D. farinae, Suidasia spp., A. ovatus	66,6 %
Guerra Bernd et al (2001) ¹⁰	1	18	F	Polenta (Porto Alegre, Brasil)	Tyrophagus, D. pteronyssinus, D.farina	ne Si
DeMerell DG et al (2001) ¹¹	1	11	M	Beignets (New Orleans, Luisiana)	D. pteronyssinus	-
Wen et al (2005) ¹²	1	8	M	Panquecas (Taipei, Taiwan)	Blomia freeman	-
Miller y Hannaway (2007) ¹³	1	52	F	Panquecas (Massachussets)	D. farinae	-

114 Vol. 119, N° 2, junio 2011

SÁNCHEZ BORGES M, ET AL

hay información sobre pacientes de República Dominicana e Israel (no publicados). Solo dos estudios presentaron series de casos, el de Blanco y col. en las Islas Canarias y el de Sánchez Borges y col. en Caracas (8,9). Se destaca el hecho que existe un predominio de reportes desde países del área intertropical, donde se presentan en forma más persistente las condiciones ambientales, especialmente de temperatura y humedad relativa, favorables para la proliferación de los ácaros. Es también interesante puntualizar que los casos de Detroit y Filadelfia se relacionaron con harinas para *beignets* enviadas por correo desde Nueva Orleans (3,4), mientras que fuera de la región tropical solo se describen el caso de Porto Alegre y el de Massachussets (10,13). Muchos

otros casos no son diagnosticados desde el punto de vista etiológico ni son referidos para evaluación alergológica especializada.

Cuadro clínico

El Cuadro 2 presenta los datos clínicos de los primeros 30 pacientes estudiados por nosotros. Son en su mayoría adolescentes y adultos jóvenes con antecedentes de enfermedades atópicas (rinitis, asma, dermatitis) que iniciaron sus síntomas entre los 10 y 240 minutos después de tomar el alimento portador de los ácaros. No se observa un predominio de género. Recientemente hemos llamado la atención acerca de la posibilidad de que este síndrome se presente también en niños (14).

Cuadro 2
Datos clínicos

Paciente No.	Género	Edad (años)	Γiempo de 1	reacción (min)Historia	Alimentos
1	M	20	60	Asma, rinits	Panquecas
2	M	18	NA	Rinitis	Panquecas
3	M	26	30	Asma, rinitis	Panquecas
4	M	24	10	Rinitis, conjuntivitis	Panquecas, pizza
5	M	16	20	Asma, rinitis	Torta
6	F	21	NA	Asma, rinitis	Torta, pasta
7	M	24	30	Asma, rinitis	Torta
8	F	18	NA	Asma, rinitis	Torta
9	F	24	NA	Asma, rinitis	Pasta
10	F	25	20	Rinitis	Panquecas
11	F	19	30	Rinitis	Panquecas
12	F	15	15	Rinitis	Panquecas
13	F	13	60	Rinitis, dermatitis atópica	Panquecas
14	M	15	NA	Asma, rinitis	Panquecas
15	M	14	30	Asma, rinitis	Panquecas
16	M	19	30	Rinitis	Pizza
17	F	27	30	Asma, rinitis, dermatitis atópica	Panquecas
18	M	15	60	Asma, rinitis	Panquecas
19	M	31	30	Rinitis	Cachapas
20	M	20	240	Rinitis	Pan
21	F	39	30	Rinitis	Panquecas
22	F	39	30	Rinitis	Tequeños
23	M	16	30	Rinitis	Bisteck milanesa
24	F	16	90	Asma, rinitis	Alfajor
25	F	37	30	Asma, rinitis	Bisteck milanesa
26	F	17	30	Asma, rinitis	Panquecas
27	F	24	60	Asma	Panquecas
28	F	45	NA	Rinitis	Torta
29	F	25	15	Asma, rinitis	Salsa bechamel
30	M	15	30	Rinitis	Panquecas

Gac Méd Caracas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes se presentan en el Cuadro 3, donde destacan la disnea, el angioedema facial y laríngeo, las sibilancias y otros síntomas tanto del tracto respiratorio superior como inferior. El cuadro puede ser tan severo como para determinar la necesidad de tratamiento en la unidad de cuidados intensivos por la insuficiencia respiratoria aguda, y existen en la literatura por lo menos dos descripciones de muertes secundarias a la ingestión de alimentos contaminados con ácaros (15-17).

Cuadro 3

Manifestaciones clínicas

Síntomas	No. de pacientes (%)		
Disnea	27 (90)		
Angioedema	15 (50)		
Sibilancias	12 (40)		
Rinorrea	9 (30)		
Tos	8 (26,6)		
Estridor	6 (20)		
Disfagia	6 (20)		
Urticaria	6 (20)		
Cólicos abdominales	4 (13,3)		
Conjuntivitis	3 (10)		
Rash cutáneo	2 (6,6)		
Disfonía	2 (6,6)		
Estornudos	1 (3,3)		
Vómitos	1 (3,3)		
Cianosis	1 (3,3)		
Prurito	1 (3,3)		
Taquicardia	1 (3,3)		

Etiología

Los alimentos involucrados son aquellos preparados con harina de trigo, más frecuentemente panquecas, tortas, pizza, pasta, tequeños, pan, alfajores, bisteck a la milanesa (preparado con pan rallado contaminado) y salsa bechamel. Cabe destacar, sin embargo, que las panquecas son los alimentos más comúnmente responsables (53,3 % de nuestros casos). Por esa razón propusimos en el año 2001 la denominación de "síndrome de las panquecas" para este cuadro clínico (18). Esta designación ha sido recientemente aceptada en la literatura anglosajona (13,17).

Además de los alimentos mencionados, existen reportes de otros alimentos que pueden desencadenar anafilaxia oral por ácaros como son los *beignets*, "okonomi-yaki" (bonito y macarela rebosados en harina), cachapas preparadas con mezclas comerciales de harinas de maíz y trigo y polenta. Otros productos alimenticios que pueden contaminarse con ácaros cuando son mantenidos en el ambiente por largos períodos de tiempo son quesos, jamones, chorizos y salami (19-21).

La observación de que el cuadro clínico se presenta después de consumir los alimentos tratados con calor durante la cocción nos llevó a realizar pruebas cutáneas por pinchazo con extractos de harina de trigo contaminada con ácaros antes y después de ser calentadas a 100 °C durante una hora en 13 voluntarios alérgicos a ácaros. Aun cuando se observó una reducción significativa del diámetro de las pápulas después de calentar las harinas, las pruebas continuaron siendo positivas. Estos resultados sugieren que los alergenos responsables del síndrome son termorresistentes.

Los ácaros responsables de los casos descritos hasta ahora incluyen diferentes especies que incluyen los ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus y farinae*, *Blomia tropicalis*) y otras previamente clasificadas como ácaros de depósito y que ahora son también reconocidas como habitantes del hogar (*Suidasia*, *Aleuroglyphus ovatus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescientiae y entomophagus y Blomia freemani*).

Relación con la hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos

En nuestros pacientes con anafilaxia oral por ácaros pudimos observar una alta prevalencia de hipersensibilidad cutánea (urticaria y angioedema) desencadenada por aspirina y otros anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). Esta observación fue confirmada por Blanco y col. en Islas Canarias, y nos llevó a proponer una "Nueva tríada de aspirina" caracterizada por rinitis alérgica, sensibilidad a aspirina y reacciones severas después de la ingestión de alimentos contaminados con ácaros (22).

Las razones para esta asociación no se conocen, ya que la anafilaxia a ácaros es mediada por una respuesta inmunológica específica por anticuerpos de la clase IgE que reconocen los alergenos del ácaro, mientras que la mayoría de los pacientes con urticaria y angioedema por AINEs reaccionan a varios

116 Vol. 119, N° 2, junio 2011

anti-inflamatorios de composición química diversa, las llamadas "reacciones cruzadas" las cuales son consideradas reacciones de hipersensibilidad no alérgica mediadas por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1) del metabolismo del ácido araquidónico (23), la cual resulta en una desviación hacia la vía de la 5-lipoxigenasa y excesiva producción de cisteinil-leucotrienos.

En colaboración con investigadores de Canadá demostramos efectos inhibitorios de extractos alergénicos de ácaros sobre la COX-1 in vitro (24). Más recientemente, en colaboración con investigadores de la Universidad de Cartagena, Colombia, observamos que los pacientes reactores cruzados a AINEs de Caracas que desarrollan urticaria y angioedema al ser expuestos a dichas drogas exhiben un polimorfismo genético caracterizado por una mayor frecuencia del alelo C de la enzima LTC4 sintetasa (LTC4S), la enzima responsable de la producción de los leucotrienos. Estas dos observaciones podrían explicar los nexos entre dos mecanismos de hipersensibilidad aparentemente no relacionados, ya que se conoce que el gen de la LTC4S está localizado con loci genéticos que participan en las enfermedades alérgicas atópicas ("genes atópicos") en la región 5q35 del cromosoma 5 humano (25).

Factores de riesgo y diagnóstico

Como factores de riesgo para el desarrollo de anafilaxia oral por ácaros se han identificado los siguientes:

- Enfermedad atópica previa.
- Sensibilización a ácaros.
- Hipersensibilidad a AINEs.
- Ingestión de panquecas u otros alimentos que contienen harina de trigo.
- Ingestión de más de 1 mg de alergeno de ácaro (más de 500 ácaros por gramo de harina).

El diagnóstico del síndrome incluye:

- Aparición de síntomas compatibles después de la ingestión de alimentos preparados con harina de trigo.
- 2. Antecedentes de enfermedades atópicas (rinitis, asma, eczema, alergia alimentaria).
- 3. Demostración de IgE específica para ácaros *in vivo* (por medio de pruebas cutáneas) o *in vitro*.
- 4. Prueba cutánea positiva con extracto de la harina

- sospechosa.
- Prueba cutánea negativa con extracto de trigo y extracto de otra harina no contaminada.
- Tolerancia a otros alimentos preparados con harina de trigo no contaminada.
- Identificación microscópica de los ácaros en la harina sospechosa.
- 8. Presencia de alergenos de ácaro en la harina involucrada.
- 9. Hipersensibilidad a AINEs.

Profilaxia

En experimentos realizados por nuestro grupo encontramos ácaros en paquetes cerrados de harina de trigo. Ya que las temperaturas bajas inhiben la proliferación de los ácaros, los cuales se transforman en protoninfas que no se reproducen activamente, hemos sugerido conservar las harinas en recipientes herméticos dentro del refrigerador (9). Kasti y col. también sugirieron mantenerlas dentro de contenedores de vidrio o bolsas de plástico selladas (19).

Síndrome de las panquecas y anafilaxia inducida por el ejercicio

Recientemente tuvimos la oportunidad de observar una adolescente de 16 años de edad, con antecedentes de asma, rinoconjuntivitis, dermatitis atópica y alergia a calamares que presentó prurito generalizado, edema facial y disnea al practicar football 30 minutos después de haber almorzado panquecas. El tratamiento en el servicio de emergencia consistió de corticosteroides i.v., clorofeniramina y salbutamol nebulizado, y luego en forma ambulatoria metilpredisolona y desloratadina por vía oral más budesonida y formoterol inhaladas.

Las pruebas cutáneas por pinchazo (*prick*) practicadas a esta paciente se presentan en el Cuadro 4, habiendo resultado positivas a ácaros y a un extracto de la harina ingerida, mientras que resultaron negativas a extractos de trigo y otros alimentos y a otros alergenos inhalantes. En la harina involucrada se cuantificaron 4 814,8 ácaros por gramo de harina de la especie *Suidasia medanensis*, y la investigación de los alergenos Der p1 y Der f1 en la harina resultó negativa. Se propuso la designación de esta variante de anafilaxia oral por ácaros como anafilaxia inducida por el ejercicio asociada a la ingestión de ácaros (26). Un cuadro clínico de anafilaxia inducida por ejercicio relacionada con alimentos contaminados con el hongo

Gac Méd Caracas 117

ANAFILAXIA ORAL

Cuadro 4

Pruebas cutáneas por pinchazo realizadas a una paciente con anafilaxia inducida por el ejercicio asociada a anafilaxia oral por ácaros

Diámetro de la pápula (mm)
23
13
6
0
0
0
0
6

Penicillium lanoso ceruleum fue descrito previamente en Italia por Fiocchi y col. (27).

REFERENCIAS

- Sánchez Borges M, Mantilla Guevara P, Capriles Hulett A, Caballero Fonseca F. Alergenos responsables de las enfermedades alérgicas respiratorias en Venezuela. Rev Ven Alergia Asma Inmunol. 2003;5:43-52.
- Sánchez Borges M, Capriles Hulett A, Malka S. Inhalant allergens clinically significant in Latin America. Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org. 2004;16:28-32.
- Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, Ownby D. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. J Allergy Clin Immunol. 1993;92: 846-849.
- Spiegel WA, Anolik R, Jakabovics E, Arlian LG. Anaphylaxis associated with dust mite ingestion. Ann Allergy. 1994;72:56.
- Herranz G. Hypersensitivity reaction to the ingestion of mites (*Tyroglyphus farinae*). Pathologic study of a fatal case. Rev Med Univ de Navarra. 1963;7:137-149.
- Skoda-Smith S, Mullen GR, Oi F, Atkinson TP. Angioedema following dust mite exposure presenting as suspected food allergy. J Allergy Clin Immunol. 1996;97:228.
- 7. Matsumoto T, Hisano T, Hamaguchi M, Miike T. Systemic anaphylaxis after eating storage mite-contaminated food. Int Arch Allergy Immunol.

- 1996;109:197-200.
- 8. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Delgado J, Arteaga C, Barber D, et al. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:308-313.
- 9. Sánchez Borges M, Capriles Hulett A, Fernández Caldas E, Suárez Chacón R, Caballero F, Castillo S, et al. Mite-contaminated foods as a cause of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:738-743.
- Guerra Bernd LA, Arruda LK, Barros Antunes HB. Oral anaphylaxis to mites. Allergy. 2001;56:83-84.
- 11. DeMerrel DG, Olmos CE, El-Dahr JM. Mites in the mix: Dust mite contamination of a flour product. J Allergy Clin Immunol. 2001;113(Suppl):235.
- 12. Wen DC, Shyur SD, Ho CM. Systemic anaphylaxis after the ingestion of pancake contaminated with the storage mite *Blomia freemani*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;95:612-614.
- Hannaway PJ, Miller JD. The pancake syndrome (oral mite anaphylaxis) by ingestion and inhalation in a 52-year old woman in the northeastern United States. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:397-398.
- 14. Sánchez Borges M, Capriles Hulett A, Caballero Fonseca F. Oral mite anaphylaxis (pancake syndrome) also observed in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:755-756.
- Edston E, van Hage-Hamstem M. Death in anaphylaxis in a man with house dust mite allergy. Int J Legal Med. 2003;117:299-301.
- Sánchez Borges M, Suárez Chacón R, Capriles Hulett A, Caballero Fonseca F. An update on oral anaphylaxis from mite ingestion. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94:216-221.
- 17. Miller JD, Hannaway PJ. The pancake syndrome. Allergy Asthma Proc. 2007;28:251-252.
- Sánchez Borges M, Capriles Hulett A, Suárez Chacón R, Fernández Caldas E. Oral anaphylaxis from mite ingestion. Allergy Clin Immunol Int. 2001;13:33-35.
- Kasti GL, Codina R, Ledford DR, Lockey RF. Mite contamination of food stuffs. J Allergy Clin Immunol. 1998;101:24-25.
- 20. Armentia A, Fernández A, Perez Santos C, De la Fuente R, Sánchez P, Sanchis F, et al. Occupational allergy to mites in salty ham, chorizo and cheese. Allergol et Immunopathol. 1994;22:152-154.
- Liccardi G, D'Amato M, D'Amato G. Oral allergy syndrome after ingestion of salami in a subject with monosensitization to mite allergens. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:850-852.
- 22. Sánchez Borges M, Capriles Hulett A, Capriles Behrens

118 Vol. 119, N° 2, junio 2011

- E, Fernández Caldas E. A new triad: Sensitivity to aspirin, allergic rhinitis, and severe allergic reaction to ingested aeroallergens. Cutis. 1997;59:311-314.
- 23. Sánchez Borges M, Capriles Hulett A, Caballero Fonseca F. Cutaneous reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24:125-136.
- 24. Sánchez-Borges M, Ouellet M, Percival M, Capriles Hulett A, Caballero Fonseca F. Inhibition of human cyclooxygenase-1 by Dermatophagoides allergenic extracts. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(Suppl):51.
- Lam BK. Biochemical and molecular characterization of LTC4 synthase. Allergy Clin Immunol Int. 1997;9:83-87.

- Sánchez Borges M, Iraola V, Fernández Caldas E, Capriles Hulett A, Caballero Fonseca F. Dust mite ingestion-associated, exercise-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:714-716.
- Fiocchi A, Mirri GP, Santini I, Bernardo L, Ottoboni F, Riva E. Exercise-induced anaphylaxis after food contaminant ingestion in doublé-blinded, placebo-controlled, food-exercise challenge. J Allergy Clin Immunol. 1997;100:424-425.

Dirección postal: Clínica El Avila, 6ª transversal Urbanización Altamira, piso 8, consultorio 803, Caracas 1060

Correo electrónico: sanchezbmario@gmail.com

Teléfono/FAX: 0212-2615284

Gac Méd Caracas 2011;119(2):119-126

Patología de las várices

Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Miembro Correspondiente

e-mail: lopezloyoe@gmail.com

Definición y frecuencia

Las várices se definen como venas tortuosas, contorsionadas o alargadas que se producen de manera genérica como consecuencia de una persistente elevación de las presiones venosas intraluminales. Este tipo de patología puede afectar a cualquier vena sistémica cuando esté sometida a las mismas condiciones hemodinámicas. Tal es el caso de las

Recibido: 27/10/10 Aprobado: 12/12/10 várices esofágicas en los estados de hipertensión portal causada por diversas enfermedades hepáticas y extrahepáticas. Sin embargo, la patología varicosa afecta mayoritariamente, a las venas periféricas de los miembros inferiores.

Se considera la más común de las enfermedades vasculares periféricas y muestra una prevalencia que varía entre el 2 % a 35 %, habiéndose obtenido en algunas regiones del mundo, el 29,6 % en Europa y 20 % en América Latina (1).

Las várices se describen como una patología de curso crónico, casi exclusiva de los humanos, la cual

Gac Méd Caracas