



Comparación de dos lancetas en la prueba cutánea por punción

Raúl Lázaro Castro Almarales,* Sarah Idalmis Primo Valdés,** Mayda González León,*** Bárbara I. Navarro Viltre,* Mirta Álvarez Castañeda,** Catalina Irraragorri Toledo,** Mercedes Ronquillo Díaz,** Iris García Gómez,** Alexis Labrada Rosado*

RESUMEN

Antecedentes: la prueba cutánea por punción se utiliza para confirmar la sensibilización a un determinado alérgeno. Ésta depende del resultado de varios factores, como el aditamento epicutáneo. En Cuba es común que se utilicen dos tipos de lancetas: ALK y hematológica o H.

Objetivo: comparar las dos lancetas mediante la determinación del tamaño del habón, sensibilidad, especificidad, precisión y preferencia del paciente por una de ellas.

Pacientes y métodos: se efectuó un ensayo en 60 pacientes alérgicos (tipo I) entre 15 y 50 años de edad, que asistieron a la consulta de alergología del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General Calixto García. A todos los pacientes se les realizó prueba cutánea por punción en el antebrazo derecho con las dos lancetas ALK y hematológica; la solución diluyente (control negativo) se utilizó una vez y la solución de histamina 54.3 mmol/L (control positivo) en cinco ocasiones.

Resultados: la intensidad de la reacción cutánea hacia la histamina fue de 6 mm para la lanceta ALK y de 6.5 mm para la hematológica, no hubo diferencia significativa ($p > 0.05$). La precisión, sensibilidad y especificidad registradas para la lanceta ALK fueron del 9.7, 100 y 100%, respectivamente; mientras que para la hematológica fueron del 15.9, 96 y 87%. De los pacientes estudiados, 27% manifestó dolor leve y 3% moderado con la lanceta ALK. El 25% experimentó dolor leve y 10% moderado con la hematológica.

Conclusiones: la lanceta ALK fue más precisa, sensible, específica y de mayor preferencia por los pacientes.

Palabras clave: prueba cutánea por punción, lancetas.

ABSTRACT

Background: The skin prick test is used to diagnose the allergic sensitization. Its results depend upon several factors, such as the lancet type. In Cuba, the most frequently used are: ALK lancet and blood lancet.

Objective: To compare these two lancets regarding the size of the wheal, precision, sensitivity and specificity of the skin prick test and, finally, the preference of the patients to one of them.

Patients and methods: The study was performed in 60 allergic patients, aged 15-50 years, seen at the allergy service of Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General Calixto García. The skin prick test was performed on the forearm of all patients included, using both lancet types. A negative control (diluent solution) was applied, together with a 54.3 mmol/L histamine solution in five replicates.

Results: The mean size of skin reaction to histamine was 6 mm, using a 1 mm single peak lancet (ALK), size was 6.5 mm when using blood lancet (significant difference $p < 0.05$). Precision, sensitivity and specificity of ALK lancet were 9.7, 100 and 100%, respectively. On the other hand, the respective values for blood lancet were 15.9, 96 and 87%. Of those studied, 27% presented mild pain and 3% moderate pain using the ALK lancet; while 25% showed mild pain and 10% moderate pain using the blood lancet.

Conclusion: The ALK lancet showed more precision, sensitivity and specificity and it was preferred by the patients.

Key words: skin prick test, lancet.

* Departamento de Alergenos, Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN), Bejucal, La Habana, Cuba.

** Servicio de Alergología, Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General Calixto García Iñiguez, Ciudad de la Habana, Cuba.

*** Policlínico Pedro Fonseca Álvarez La Lisa, Ciudad de la Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Raúl L. Castro A. E-mail: rcastro@biocen.cu
Recibido: agosto, 2005. Aceptado: septiembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicas.com.mx

Las enfermedades alérgicas han aumentado su prevalencia en los últimos años.¹⁻³ Hoy en día se estima que alrededor del 20% de la población mundial padece algún grado de hipersensibilidad tipo I y que dichas enfermedades son las principales causas de morbilidad y mortalidad en casi todos los países.^{4,5} Entre ellas pueden mencionarse: el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica y la alergia alimentaria.^{1,6,7}

El uso de pruebas paraclínicas en el diagnóstico de la alergia data de 1873, cuando Charles Blackley⁸ diseñó una prueba cutánea inmediata, que después se conoció como método de escarificación: la sustancia se deposita en la piel previamente escoriada con un escarificador. En 1926, Lewis y Grant⁹ introdujeron por primera vez las pruebas cutáneas por pinchazo o *prick test*, que consisten en colocar las soluciones en la piel del paciente y realizar una pequeña punción en la misma a través de la gota.

Desde el punto de vista clínico el diagnóstico de la alergia se basa, fundamentalmente, en la historia clínica y se complementa con pruebas diagnósticas diseñadas al efecto.^{10,11} Se utilizan diversos métodos en los ensayos *in vivo* e *in vitro* para el diagnóstico con alérgenos,¹² como la prueba por punción cutánea, que es menos dolorosa para el paciente, menos riesgosa y más fácil de realizar.^{13,14-22} Además, con las pruebas epicutáneas se obtienen más valores de especificidad.²³⁻²⁵

Los factores más importantes en el resultado de las pruebas cutáneas con alérgenos son: extractos alérgicos, edad, tratamiento concomitante, sitio del cuerpo donde éstas se realizan, accesorios (lancetas o agujas), método utilizado para la prueba, entre otros.²⁶

La variabilidad en los resultados de las pruebas cutáneas depende de la forma en que se utilizan los instrumentos. La respuesta varía según el ángulo en que se toma el instrumento en relación con la piel, la fuerza que se ejerce y puede relacionarse con la experiencia del personal que la realiza.²⁶⁻³⁰

En las pruebas cutáneas se utilizan los más diversos instrumentos epicutáneos,^{9,12} como la aguja estandarizada de Morrow- Brown (Dome Hollister-Stier, West Haven) y la lanceta ALK (Milles Allergy Products). De los mismos, han derivado otros como la aguja de precisión Österballe y el Allerprick.⁹ El coeficiente de variación para medir la precisión de la aguja estandarizada de Morrow-Brown se estima en 10% y de la lanceta ALK en 21%.^{31,32}

En nuestro departamento es común que se utilicen dos tipos de lancetas, la ALK y la hematológica (*blood lancet*). El objetivo fue determinar la sensibilidad, especificidad, precisión y preferencia del paciente para cada instrumento epicutáneo y su posterior comparación.

PACIENTES Y MÉTODO

El ensayo se realizó en la consulta de alergología del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General Calixto García Iñiguez, en el periodo comprendido entre abril y mayo del 2002. Se estudiaron 60 pacientes, 42 mujeres y 18 hombres, con un promedio de edad de 30.4 ± 10.6 años, con antecedentes clínicos personales positivos de alergia tipo I (asma, rinitis, dermatitis atópica y conjuntivitis), que cumplieron con los criterios de inclusión y no tenían los criterios de exclusión definidos para el ensayo clínico. Los criterios de inclusión fueron: hombres y mujeres entre 15 y 50 años de edad, con antecedentes clínicos personales positivos de alergia tipo I, que dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con síntomas de asma, rinitis y conjuntivitis al momento de realizar la prueba, consumo de fármacos que interfirieran con la reacción cutánea de la prueba,²² como: antihistamínicos de corta acción (tres días de antelación), hidroxicina, ketotifeno y antidepresivos tricíclicos (dos semanas); antihistamínicos de acción prolongada como: astemizol o terfenadina (dos meses), corticoesteroides tópicos en el sitio de la prueba (dos meses) y corticoesteroides orales, a dosis mayores de 10 mg/día de prednisona durante una semana antes de la prueba; tratamiento inmunomodulador seis meses antes del estudio, embarazo, dermatografismo, dermatitis atópica en el área de la prueba y urticaria, eccema severo generalizado de origen desconocido.

La prueba cutánea por punción se realizó en la cara ventral del antebrazo derecho, 5 cm por encima de la muñeca y 3 cm por debajo de la fosa antecubital, dicha zona se limpió con alcohol etílico al 70%. Los puntos donde se depositaron las distintas sustancias se marcaron con una pluma; hubo 3 cm de separación entre ellos. Las sustancias se depositaron en 12 puntos. En los puntos 1 y 7 se depositó una gota del control negativo (solución tampón-fosfato que contiene fenol al 0.4% y albúmina sérica humana al 0.03%, Valergen, Biocen, Cuba). En los puntos restantes se depositó una gota del control positivo (fosfato de histamina 54.3 mmol/L, Biocen, Cuba).

Una vez depositadas las sustancias se insertó la lanceta ALK o la hematológica. Retirada la misma, se

prosiguió a secar la gota con un algodón. Al comenzar el estudio se utilizó la lanceta ALK en los primeros seis puntos y la hematológica en los restantes. A partir de entonces se alternaron los lugares para cada lanceta. Luego de 15 minutos se dibujaron los contornos de los habones producidos en el sitio de la prueba con un bolígrafo y se colocó una cinta adhesiva transparente presionando la piel dibujada. El registro obtenido se transfirió a los cuadernos de recolección de datos.

Se midió la distancia máxima entre los bordes (D_1), perpendicular al diámetro mayor (D_2); por último, se calculó el diámetro promedio del habón según la expresión: $D_p = (D_1 + D_2) / 2$. El resultado se expresó en mm.

Relación de aditamentos epicutáneos utilizados

1. Lanceta ALK: instrumento estéril de acero inoxidable con punta de 1 mm. El aditamento se inserta a través de la gota en un ángulo de 90° con respecto a la piel, manteniendo una presión estable en la lanceta durante un segundo aproximadamente, sin producir sangrado.

2. Lanceta hematológica (*blood lancet*): instrumento estéril de acero inoxidable con punta de 3 mm. El aditamento se inserta a través de la gota en un ángulo de 45° con respecto a la piel, elevando la piel sin producir sangrado.

Precisión

La precisión de los instrumentos epicutáneos se evaluó mediante el coeficiente de variación (CV) del diámetro de los habones obtenidos, al aplicar la solución de histamina (Biocen). Se calculó con la siguiente expresión: $CV = DSDm / PDm$: a) $DSDm$: desviación estándar de los diámetros correspondientes a cada lanceta con la solución de histamina, b) PDm : diámetro promedio para cada lanceta con la solución de histamina. La precisión se expresó con porcentajes y se calculó para cada individuo y tipo de lanceta.

Especificidad y sensibilidad

La prueba se consideró positiva cuando se obtuvo un diámetro promedio del habón ≥ 3 mm y negativa cuando el diámetro promedio del habón fue < 3 mm indistintamente para los dos productos utilizados. La especificidad y sensibilidad se obtuvieron de la siguiente forma:

Especificidad: porcentaje de ronchas negativas obtenidas al aplicar el control negativo:

$$E = \text{ronchas} < 3 \text{ mm} / 60 \times 100$$

El control negativo se efectuó una sola vez con cada tipo de lanceta; así que se realizaron 60 pruebas.

Sensibilidad: porcentaje de ronchas positivas obtenidas al aplicar el control positivo:

$$S = \text{ronchas} \geq 3 \text{ mm} / 300 \times 100$$

El control positivo se realizó cinco veces con cada tipo de lanceta; por lo tanto, se efectuaron 300 pruebas.

Preferencia del paciente para cada instrumento

Se evaluó la preferencia o aceptabilidad de los pacientes según el grado de molestias que experimentaron con cada lanceta. Al finalizar la prueba, se les pidió que indicaran el nivel de molestia que tuvieron con cada aditamento, de acuerdo con la siguiente escala de valores: a) Grado 0: niega molestias; b) Grado 1: dolor leve; c) Grado 2: dolor moderado y d) Grado 3: dolor intenso.

Se compararon los diferentes grados de molestias registrados para estos aditamentos y se vio cuál fue el más aceptado.

Plan de análisis estadístico

Se transformaron los datos iniciales del tamaño del habón con la siguiente expresión: ($A = \pi D_m^2 / 4$); después se prosiguió a su transformación logarítmica y se efectuó la prueba de Kolmogórov-Smirnov ($\alpha = 0.05$) a fin de probar su distribución normal.

Se calculó la mediana y la media geométrica de los diámetros promedios de los habones, así como sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las respuestas positivas a histamina de cada lanceta, con la prueba de la t pareada. Se obtuvo un nivel de significación $\alpha = 0.05$. Se comparó la intensidad de la reacción cutánea producida por cada lanceta. Además, se utilizó la prueba no paramétrica de Friedman para comparar la preferencia de los pacientes con respecto a los aditamentos utilizados. El procesamiento de datos, el diseño de tablas y figuras se realizó con las funciones estadísticas del programa Microsoft Excel versión 7.0 y el paquete estadístico Statistica 4.0.

RESULTADOS

La mediana del diámetro del habón para el control positivo fue de 6 mm con la lanceta ALK; mientras que

para la hematológica fue de 6.5 mm (cuadro 1). La media geométrica del diámetro del habón registrada fue de 6.08 mm y de 6.24 mm, respectivamente (cuadro 1). Sin embargo, la diferencia encontrada no fue significativa ($p > 0.5$). La reacción cutánea para histamina fue mayor con la lanceta hematológica que con la ALK. La precisión obtenida con la lanceta ALK fue del 9.7% y del 15.9% con la hematológica (cuadro 2). La diferencia fue significativa ($p < 0.005$).

Cuadro 1. Mediana y media geométrica (mm) del diámetro del habón de los pacientes positivos a histamina según la lanceta utilizada.

	ALK ($n = 300$)	H ($n = 289$)
Mediana	6	6.5
IC del 95%	5.00-7.50	5.50-8.00
Media geométrica	6.08	6.24
IC del 95%	5.93-6.23	6.07-6.41

Cuadro 2. Precisión (coeficiente de variación del diámetro del habón) de cada instrumento cutáneo investigado

	ALK	H
CV (%)	9.7	15.9
IC del 95%	± 1.5	± 2.5

Con el aditamento ALK se obtuvieron 300 respuestas positivas para histamina, lo que corresponde a una sensibilidad del 100%; con la hematológica se registraron 289 respuestas positivas del 96%. La diferencia fue significativa ($p = 0.03$) (cuadro 3).

Cuadro 3. Sensibilidad y especificidad obtenida para los aditamentos estudiados

	Sensibilidad n (%)	Especificidad n (%)
ALK	300 (100)	60 (100)
H	289 (96)	52 (87)
p	0.03 (-)	0.006 (-)

Se registró especificidad del 100 y 87% para la lanceta ALK y hematológica, respectivamente: 60 respuestas negativas para la primera y 52 para la segunda. Se encontró diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ($p = 0.006$, prueba t pareada)

(cuadro 3). En otros estudios, como en el de Montalvo y colaboradores,³² a la lanceta le adjudican valores de precisión, sensibilidad y especificidad que concuerdan con nuestro estudio.

Por lo que se refiere al instrumento epicutáneo ALK, 42 pacientes (70%) no experimentaron molestias, 16 (27%) manifestaron dolor leve, 2 tuvieron (3%) dolor moderado y ninguno experimentó dolor intenso (cuadro 4). Mientras que con la lanceta hematológica, 39 (65%) pacientes no tuvieron molestias, 15 (25%) experimentaron dolor leve, 6 (10%) manifestaron dolor moderado y ninguno refirió dolor intenso. No se observó diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$, prueba no paramétrica de Friedman) (cuadro 4).

Cuadro 4. Preferencia del paciente para cada lanceta según el grado de molestias experimentado

	Grado de molestias			
	Grado 0 n (%)	Grado 1 n (%)	Grado 2 n (%)	Grado 3 n (%)
ALK	42 (70)	16 (27)	2 (3)	0
H	39 (65)	15 (25)	6 (10)	0

DISCUSIÓN

Al parecer hubo mayor reacción cutánea para histamina con la lanceta hematológica pues con esta técnica se levanta la piel; esto, a su vez, puede causar mayor traumatismo y contacto con la sustancia utilizada. En otro estudio²⁰ también se registró mayor diámetro del habón para histamina con la lanceta colocada en ángulo de 45°, en relación con la de 90°.

La lanceta ALK fue más precisa, lo que coincide con lo reportado por Aas,³³ quien registró un coeficiente de variación del 10%. Sin embargo, no corresponde con los resultados encontrados por Ortega y colaboradores,²⁰ pues señalaron precisión del 24.8%. En este estudio ambos instrumentos tuvieron precisión menor al 20%, de acuerdo con los parámetros aceptados por la Sociedad Nórdica de Alergología.^{34,35} Es importante señalar que las condiciones bajo las cuales se realizan las pruebas, la estandarización de los productos y la pericia del

examinador al aplicarlas pueden condicionar diferentes grados de precisión.^{20,34,35}

En nuestro estudio el aditamento ALK fue más sensible que el hematológico; no obstante, el grado de sensibilidad registrado para ambas lancetas fue mayor del 95%, que es un grado aceptable. Otros autores^{25,32} reportan que los instrumentos utilizados en ángulo de 90° son más sensibles que otros. Para Ortega y colaboradores²⁰ la lanceta fue la menos sensible, a pesar de que obtuvo 95% de sensibilidad.

Se alcanzó mayor grado de especificidad con la lanceta ALK, lo que concuerda con otro trabajo realizado en México;²⁰ mientras que otros autores, como Mahan y colaboradores,³⁶ señalan que es más probable que dichas lancetas produzcan resultados falsos positivos. De acuerdo con el grado de molestias que experimentaron los pacientes con los distintos instrumentos utilizados, puede concluirse que la lanceta ALK fue la que más prefirieron, ya que la hematológica levanta la piel y su punta es ligeramente más gruesa que la de la ALK.

Se concluye que aunque pueden realizarse pruebas de punción cutánea con ambas lancetas, es preferible utilizar la ALK, con la cual se garantiza mayor precisión, sensibilidad, especificidad y menor molestia para el paciente.

REFERENCIAS

- Davies RJ, Rusznak C, Devalia JL. Why is allergy increasing? Environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1998;28(suppl 6):8-14.
- Frew A. Ethical aspects of allergen standardization and skin testing. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):81-82.
- Blumenthal M, Bousquet J, Burney P. Evidence for an increase in atopic disease and possible causes. *Clin Exp Allergy* 1993;23:484-92.
- Ewan P. Twin to twin atopy. *Lancet* 1995;345:1508-9.
- Dewar JC, Wheatley AP. The heritability of allergy disease. In: Hall P, ed. *Genetics of asthma and atopy. Monographs in Allergy*. Basel: S. Karger, 1996;33:4-34.
- Sheffer AL. Definición, diagnóstico y clasificación. Reporte del Consenso Internacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Asma, 1992;47(Suppl 13):2-3.
- Hayward A. Who's to blame for asthma. *Lancet* 1995;36:1262.
- Blackley CH. Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay fever and hay-asthma). London: BailliereTindall and Cox, 1873.
- Bousquet J, Michael FB. Skin tests, techniques and interpretation. In: Middleton E, Ellis E, Adkinson F, eds. *Allergy, principles and practice*. 4th ed. St Louis: Mosby, 1993;pp:573-94.
- Dreborg S. Skin testing. The safety of skin tests and the information obtained from using different methods and concentrations of allergen. *Allergy* 1993;48:473-5.
- Niemeijer NR, Fluks AF, De Monchy JGR. Optimization of skin testing II. Evaluation of concentration and cutoff values, as compared with RAST and clinical history, in a multicenter study. *Allergy* 1993;48:498-503.
- Lláser Oliva R. Test *in vivo* e *in vitro*. Manual de alergología. Barcelona: Ediciones Salvat, 1995;pp:55-56.
- Haahtela T. Skin test used for epidemiological studies. Position paper: Allergen standardization and skin testing. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):76-80.
- Bemstein IL, Storms W. Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-625.
- Council of Scientific Affairs. *In vitro* testing for allergy panel. *JAMA* 1987;58:1639-43.
- Ownby DR. Allergy testing: *in vivo* versus *in vitro*. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:995-1009.
- López M, Fleisher T, De Saxo RD. Use and interpretation of diagnostic immunology laboratory test. *JAMA* 1992;268:2970-90.
- Mahan C, Spector SH, Siegel SH, et al. Validity and reproducibility of multi-test skin test device. *Ann Allergy* 1993;71:25-28.
- Frew A. Skin test in clinical practice and epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992;22:881-2.
- Ortega M, Ramos BC, Del Rio BE, Sienra JLL. Comparación de cuatro aditamentos epicutáneos para detectar hipersensibilidad inmediata. *Rev Alerg Mex* 1998;2:36-42.
- Castro RL, Labrada A, Abdo A, et al. Eficacia del diagnóstico por punción cutánea con VALERGEN-DP y VALERGEN-DS. *Avances en Biotecnología Moderna* 1999;5:D21.
- Malling HJ. Methods of skin testing. Position paper: allergen standardization and skin testing. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):55-56.
- Plebani M, Borghesan F, Faggian D. Clinical efficiency of *in vitro* and *in vivo* tests for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74(Suppl 1):23-28.
- Vives R, Rodríguez J, Daroca P, et al. Correlation between skin-testing, specific serum IgE, and bronchial allergen challenge in perennial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;140:32-34.
- Williams PB, Dolen WK, Koepke JW. Comparison of skin testing and three *in vitro* assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. *Ann Allergy* 1992;68:35-45.
- Pastorello EA. Skin tests for diagnosis of IgE-mediated allergy. Position paper: allergen standardization and skin testing. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):57-62.
- Institute of Sera and Vaccines. Prague: Sevac, 1984;pp:1-40.
- Nelsson H. Diagnostic procedures in allergy and allergy skin testing. *Ann Allergy* 1993;51:411-7.
- Nelsson H. Quality assurance in allergy skin testing. *Ann Allergy* 1993;71:3.
- Pickorn U. Pharmacological influence of anti-allergic medication on *in vivo* allergic testing. *Allergy* 1988;43:11-16.

31. Kniker W. Multi-test skin testing in allergy: a review of published findings. *Ann Allergy* 1993;71:485-99.
32. Montalvo A, Martín S, Mesa A, et al. Estudio comparativo de tres tipos de lancetas para la realización de prick test. *Allergol Immunopathol* 1996;24:58-64.
33. Aas K. Some variables in skin prick testing. Standardization clinical (biological) methods. Workshop 4. *Allergy* 1980;36:250-2.
34. Nordic Council on Medicines. Registration of allergen preparations. *Nordic Guidelines*. 2nd ed. 1989;23:1-34.
35. Basomba A, Sastre A, Pélaez A. Standardization of the prick test. A comparative study of three methods. *Allergy* 1985;40:395-8.
36. Mahan C, Spector SH, Siegel SH. Validity and reproducibility of skin test device. *Ann Allergy* 1993;71:25-28.

El Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia

invita al

XIV Congreso Nacional de Alergia Pediátrica

Ixtapa Zihuatanejo, Guerrero, México

Del 23 al 26 de agosto del 2006

Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia

World Trade Center, Montecito 38, piso 25, col. Nápoles, CP 08310, México, DF.

Tel./fax: (52-55) 5488-2008

E-mail: comaaie@wtcmexico.com.mx

International Meeting Services SA de CV

Filadelfia 119-501, col. Nápoles, CP 03810, México, DF.

Tel.: (52-55) 5536-8151, 5682-9800. Fax: (52-55) 5536-7309

E-mail: imeeting@infosel.net.mx

www.intermeeting.com.mx