



**RINOMETRÍA ACÚSTICA Y PRUEBA DE  
PROVOCACIÓN NASAL ALÉRGICO  
ESPECÍFICA EN UNA POBLACIÓN  
PEDIÁTRICA:  
CRITERIOS DE POSITIVIDAD EN NIÑOS  
CON RINITIS ALÉRGICA  
MONOSENSIBILIZADOS.**

---

Tesis doctoral de María José Forniés Arnau.

Directores: Dr. Jesús M<sup>a</sup> Garde Garde.

Dr. Vicente Francisco Gil Guillén.

Cátedra de Medicina de Familia.

Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández.



***El placer más noble es el júbilo de comprender.***

Leonardo da Vinci (1452-1519)





D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández.

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo “Rinometría acústica y prueba de provocación nasal alérgeno específica en una población pediátrica: Criterios de positividad en niños con rinitis alérgica monosensibilizados” presentado por Dña. María José Forniés Arnau bajo la dirección del Doctor Jesús María Garde Garde y el Doctor Vicente Francisco Gil Guillén.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a        de julio de 2017.

Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica



Don Jesús Garde Garde y Don Vicente Francisco Gil Guillén, como  
Directores de Tesis Doctoral

## CERTIFICAN:

Que el trabajo “Rinometría acústica y prueba de provocación nasal alérgeno específica en una población pediátrica: Criterios de positividad en niños con rinitis alérgica monosensibilizados” realizado por Dña. María José Forniés Arnau ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a  
de Julio de 2017.

Fdo. Dr. J.M. Garde Garde

Director

Tesis Doctoral

Fdo. Dr. V.F. Gil Guillén

Director

Tesis Doctoral





*A Miguel y a Aitana, por el tiempo robado.*



## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis D. Jesús M. Garde Garde y D. Vicente Gil Guillén por todas sus aportaciones.

A D. Julio Carbayo Herencia, por sus sugerencias, las cuales han fomentado una importante reflexión.

A D. Jesús M. Garde Garde, mi mentor, por transmitir su vasta experiencia, por sus consejos, por su implicación, por su dedicación y por los momentos compartidos durante el desarrollo del presente trabajo.

A los componentes del Grupo de Neumo-Alergia Infantil de la provincia de Alicante en especial a Teresa, Luis, Belén, Nuria, Fran y María Jesús, por los buenos momentos en reunión.

A Fran Canals por su inestimable ayuda.

A mis padres, por enseñarme a vivir.

A Miguel, mi mitad, por animarme y empujarme en el desarrollo de este trabajo. Por ser mi gran apoyo en todos los momentos de la vida, incluidos los complicados, importantes y decisivos.

A mi pequeña Aitana, que me ha acompañado en la elaboración de este trabajo desde dentro.



## CONTENIDO

ABREVIATURAS.....	15
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	16
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	21
1. INTRODUCCIÓN. ....	21
2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	22
3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.....	23
4. PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL.....	24
5. RINOMETRÍA ACÚSTICA.....	30
6. TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA. ....	41
CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN .....	49
CAPÍTULO 3: HIPÓTESIS .....	54
CAPÍTULO 4: OBJETIVOS .....	58
CAPÍTULO 5: MATERIAL Y MÉTODOS.....	62
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	62
2. POBLACIÓN A ESTUDIO.....	62
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN. ....	63
4. ABANDONO DEL ESTUDIO.....	63
5. VARIABLES DE ESTUDIO. ....	64
6. RECOGIDA DE DATOS.....	65
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	71
8. PLAN DE TRABAJO. ....	73
9. ASPECTOS LEGALES. ....	74
CAPÍTULO 6: RESULTADOS .....	79
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: DATOS GENERALES. ....	79

2.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: DATOS CLÍNICOS. ....	81
3.	COMPARACIÓN DE MEDIAS DEL PORCENTAJE DE CAÍDA DEL VOLUMEN 2.....	87
4.	CÁLCULO DEL MEJOR PUNTO DE CORTE DEL PORCENTAJE DE DESCENSO DEL VOLUMEN 2 DE LAS FOSAS NASALES PARA CONSIDERAR POSITIVA UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL. ....	90
5.	CÁLCULO DEL MEJOR PUNTO DE CORTE PARA LA SUMA TOTAL DE SÍNTOMAS PARA CONSIDERAR POSITIVA UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL.....	93
6.	CÁLCULO DEL MEJOR PUNTO DE CORTE PARA LA COMBINACIÓN DE SUMA TOTAL DE SÍNTOMAS Y PDVOL2 PARA CONSIDERAR POSITIVA UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL. ....	96
7.	ESTADÍSTICO KAPPA PARA LOS CRITERIOS DE POSITIVIDAD DE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL (PDVOL2, STS, COMBINACIÓN DE AMBOS).....	102
8.	RESULTADOS DE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL EN LOS DIFERENTES GRUPOS DEL ESTUDIO. ....	103
	CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN.....	109
1.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON ESTUDIOS SIMILARES PUBLICADOS.....	109
2.	FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. ....	114
3.	LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	115
4.	ASPECTOS METODOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL MÉTODO CIENTÍFICO.....	116
	CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES.....	119
	CAPÍTULO 9: ANEXOS .....	123
	CAPÍTULO 10: BIBLIOGRAFÍA.....	127

## ABREVIATURAS

ARIA: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*.

AT: Área transversa mínima.

ATM: Área transversa mínima.

BU: Unidad biológica.

dATM: Distancia desde la narina hasta el ATM.

G1: Grupo 1.

G2: Grupo 2.

G3: Grupo 3.

G4: Grupo 4.

PDS: Puntuación de la escala de síntomas.

PDV: Puntuación de la escala de PDVOL2.

PDVOL2: Porcentaje de caída en relación a diluyente, del volumen 2 de la fosa nasal (1-4mm) tras provocación nasal, valorado mediante rinometría acústica.

PNIF: Flujo inspiratorio nasal.

ROC: *Receiver Operating Characteristic*.

STS: Suma total de síntomas tras provocación nasal.

VOL: Volumen de las fosas nasales.

VOL2: Volumen de las fosas nasales entre 1 y 4 cm de distancia de las narinas.

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

**Tabla 1.** Escala de síntomas para la valoración del resultado de la provocación nasal.

**Tabla 2.** Causas de eliminación de los pacientes.

**Tabla 3.** Distribución de los pacientes en los diferentes grupos clínicos.

**Tabla 4.** Distribución de las provocaciones nasales en los grupos.

**Tabla 5.** Combinaciones estudiadas para la puntuación de síntomas.

**Tabla 6.** Combinaciones estudiadas para PDVOL2.

### FIGURAS

**Figura 1.** Rinómetro de *RhinoScan* de *Rhinometrics*.

**Figura 2.** Adaptadores nasales.

**Figura 3.** Esquema del circuito del rinómetro.

**Figura 4.** Registro de una rinometría básica en un adulto.

**Figura 5.** Expresión numérica de las ATM y volúmenes (0-1) y (1-4) de cada fosa.

**Figura 6.** Proceso de calibración.

**Figura 7.** Proceso de calibración.

**Figura 8.** Posición del conductor con el adaptador sobre la nariz.

**Figura 9.** Registro gráfico de una rinometría acústica.

**Figura 10.** Algoritmo terapéutico para el tratamiento de la rinitis alérgica.

**Figura 11.** Mecanismo de acción de la inmunoterapia.

**Figura 12.** Distribución de la muestra por sexo.

**Figura 13.** Edad de los pacientes de la muestra.

**Figura 14.** Número de provocaciones nasales en función de los alérgenos.

**Figura 15.** Alérgenos frente a los que se ha realizado la provocación en el Grupo 1.

**Figura 16.** Alérgenos frente a los que se ha realizado la provocación en el Grupo 2.

**Figura 17.** Alérgenos frente a los que se ha realizado la provocación en el Grupo 3.

**Figura 18.** Alérgenos frente a los que se ha realizado la provocación en el Grupo 4.

**Figura 19.** Medida de caída del VOL2 por grupos.

**Figura 20.** Porcentaje de caída del VOL2 en cada dosis respecto a SF.

**Figura 21:** Mejor punto de corte del PDVOL2 entre G1 vs G2.

**Figura 22:** Mejor punto de corte del PDVOL2 entre G1 vs G4.

**Figura 23:** Mejor punto de corte del PDVOL2 entre G1 vs G3-4.

**Figura 24:** Mejor punto de corte del STS entre G1 vs G2.

**Figura 25:** Mejor punto de corte del STS entre G1 vs G4.

**Figura 26:** Mejor punto de corte del STS entre G1 vs G3-G4.

**Figura 27:** Curva ROC estudio combinación.

**Figura 28:** Curva ROC mejor combinación.

**Figura 29:** Estadístico Kappa. Criterio de positividad de la prueba de provocación nasal G1 vs G4.

**Figura 30:** Resultado de la prueba de prueba de provocación atendiendo al criterio de positividad del PDVOL2 en los diferentes grupos.

**Figura 31:** Resultado de la prueba de provocación atendiendo al criterio de positividad de la escala de síntomas (STS) en los diferentes grupos.

**Figura 32:** Resultado de la prueba de provocación atendiendo al criterio de positividad de combinación de síntomas + rinometría en los diferentes grupos.





## **CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN**



# CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

## 1. INTRODUCCIÓN.

La rinitis se define como un síndrome producido por la inflamación de la mucosa de las fosas nasales, que se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: estornudos, prurito, rinorrea y congestión nasal. Se acompaña frecuentemente de síntomas que resultan de la afectación de la mucosa conjuntival, denominándose a esta entidad rinoconjuntivitis<sup>1</sup>.

La rinoconjuntivitis alérgica es definida en el documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)<sup>2,3</sup> como la inflamación de la mucosa de las fosas nasales y ocular, resultado de la activación de un mecanismo inmunológico mediado por IgE, en respuesta a la exposición a aeroalérgenos ambientales frente a los que el paciente se encuentra sensibilizado. Su diagnóstico es, con frecuencia, infravalorado<sup>4</sup>.

La comunidad científica ha advertido en diversas publicaciones que su inadecuado tratamiento puede conllevar importantes complicaciones, tales como sinusitis, disfunción de la trompa de Eustaquio, otitis media, disminución de la función cognitiva, hipoacusia, apnea del sueño e incremento en la probabilidad de desarrollar asma, considerándose como un factor de riesgo independiente para su desarrollo<sup>3</sup>. Supone, por tanto, un problema de salud global que puede causar importantes discapacidades, cuya prevalencia está aumentando en todos los países occidentales<sup>5,6,7</sup>. Como consecuencia de todo lo señalado, se impone una reflexión sobre la actitud del pediatra en el diagnóstico, control y tratamiento de los niños que padecen rinitis<sup>8</sup>.

La rinoconjuntivitis es la enfermedad alérgica más prevalente, siendo el motivo de consulta más frecuente en las unidades de Alergología Infantil<sup>9</sup>. Su prevalencia en la población general, se estima del 20-25% en los países occidentales, aunque probablemente sea aún mayor, dado que en numerosas

ocasiones no requiere asistencia sanitaria si la sintomatología es leve o no complicada. Aunque, por lo general, no es una enfermedad grave, la rinitis alérgica no controlada puede alterar significativamente la calidad de vida de los pacientes pediátricos y de forma potencial, el aprendizaje escolar<sup>6,7,10,11</sup>.

## **2. DIAGNÓSTICO CLÍNICO.**

El estudio diagnóstico de la rinoconjuntivitis precisa de un enfoque sistemático, basado en la anamnesis, la cual es fundamental para el correcto diagnóstico de esta entidad. Mediante la entrevista clínica, se determina si los síntomas del paciente son acordes al diagnóstico de rinitis, se valora la intensidad clínica y se comprueba la eficacia del tratamiento<sup>8</sup>.

Mediante la exploración física, se objetivan los signos de rinoconjuntivitis en los pacientes, así como la posible presencia de atopia.

En ocasiones pueden precisarse exploraciones complementarias, bien radiológicas, bien fibroscopia nasal, para valorar la anatomía y descartar otras causas de obstrucción nasal o malformaciones<sup>8,12,13</sup>.

La rinomanometría, en sus diversas variantes, es otra exploración complementaria de utilidad para el diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica, mediante la cual se puede evaluar la resistencia mecánica y el flujo que ofrece la cavidad nasal al paso del aire en las distintas fases de la respiración<sup>14</sup>.

La rinometría acústica es otra técnica diagnóstica que permite valorar la geometría de las fosas nasales basándose en la reflexión de una onda acústica. Requiere una mínima colaboración por parte del paciente, lo cual la hace muy atractiva para su uso en la edad pediátrica. Mediante esta técnica, se determinan las áreas transversas entre la pared externa de la mucosa y el tabique nasal, y lo que es más útil, los volúmenes de cada fosa nasal en cm<sup>3</sup> entre diferentes segmentos de la nariz, siendo de éstos el más útil en niños, el segmento comprendido entre 1 y 4 cm, dado que es en éste donde se encuentran el cornete inferior y medio<sup>15,16,17,18</sup>.

### 3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.

Además del diagnóstico clínico, fundamentado en lo anteriormente expuesto, en la rinoconjuntivitis alérgica es altamente importante el diagnóstico etiológico. Supone el único modo de optimizar el tratamiento de esta entidad, mediante determinadas medidas terapéuticas, orientadas en función del agente causal.

El diagnóstico etiológico está basado en cuatro pilares fundamentales: historia clínica (con una correcta anamnesis), pruebas cutáneas de punción epidérmica (*prick test*), determinación sérica de anticuerpos IgE frente a determinados alérgenos, y las pruebas de provocación alérgeno específicas<sup>4,8</sup>.

Con los resultados obtenidos, el clínico debe evaluar si las positividades obtenidas en las pruebas diagnósticas se correlacionan con la historia clínica del paciente, y si se puede establecer así la relevancia clínica de determinados alérgenos en la sintomatología presentada por este, lo cual no siempre resulta posible<sup>19,20</sup>.

Las pruebas de provocación alérgeno-específicas han sido consideradas como la base del diagnóstico etiológico de las enfermedades alérgicas, dado que ofrecen una prueba directa de la relevancia clínica de un alérgeno en los síntomas de una determinada enfermedad alérgica<sup>21,22</sup>. Sin embargo, por lo general, las pruebas de provocación nasal son escasamente utilizadas en la práctica clínica habitual, aludiendo a su dificultad técnica y difícil interpretación<sup>9,23,24</sup>, quedando relegado su uso en la actualidad a la investigación clínica. Por ello, quizás, existen hasta el momento muy pocas publicaciones científicas relacionadas con el uso y la estandarización de las pruebas de provocación nasal, lo cual justifica el presente estudio<sup>25,26</sup>.

En base a lo expuesto anteriormente, consideramos que la provocación nasal alérgeno específica precisa ser validada y estandarizada para ser incluida en la práctica clínica alergológica diaria, debido a que, a diferencia de la alergia a fármacos o alimentos, la provocación alérgeno-específica, en

alergia respiratoria, no reproduce exactamente la exposición que ocurre en vida real<sup>21,26,27,28,29</sup>.

#### 4. PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL.

La provocación nasal es una exploración complementaria *in vivo*, cuyo objetivo es inducir una respuesta controlada en la mucosa nasal, secundaria a la instilación de un alérgeno o agente irritante en ambas fosas nasales<sup>22</sup>, con el fin de mimetizar la exposición en vida real.

La primera prueba de provocación nasal documentada se atribuye a Charles Backley en 1873, que aplicó directamente granos de polen sobre la mucosa nasal provocando la aparición de síntomas de rinitis. En los años 1950 se introdujeron los primeros instrumentos de rinomanometría y, más recientemente los de rinometría acústica, para la valoración de la prueba de provocación nasal. Tras la realización de esta primera prueba de provocación, han sido publicados varios consensos con la finalidad de lograr su estandarización. Sin embargo, a fecha de hoy, persisten las dificultades<sup>14,21,22,30,31</sup>. Entre estas cabe destacar las siguientes:

- Diversas unidades de medida de los extractos alérgicos empleados, los cuales, además, son estandarizados de diferente modo en función del laboratorio que procedan, afectando con ello a las dosis utilizadas.
- Diferentes técnicas de administración de los alérgenos (gotas, micropipetas, discos de papel impregnados con el alérgeno, extractos nebulizados, aerosoles, etc.).
- Diferentes sistemas para valorar la respuesta obtenida (rinomanometría anterior activa, rinomanometría anterior pasiva, rinomanometría posterior, pico de flujo inspiratorio nasal o PNIF, rinometría acústica, escala de síntomas, etc.) y, con ello, diversos criterios de positividad.

Las principales indicaciones<sup>31,32</sup> de la prueba de provocación nasal aceptadas en la actualidad, son las siguientes:

- Conocer la relevancia clínica de un determinado aeroalérgeno en la sintomatología de rinoconjuntivitis presentada por un paciente polisensibilizado.
- Confirmar la reactividad nasal a un alérgeno específico previo al inicio de inmunoterapia específica.
- Confirmar el diagnóstico de rinitis alérgica en aquellos pacientes en quienes no se detecta sensibilización con pruebas cutáneas ni séricas.
- Demostrar hiperreactividad nasal inespecífica.
- Determinar si la aplicación nasal de un alérgeno específico puede inducir síntomas oculares o bronquiales además de nasales.
- Conocer el papel de un determinado agente ocupacional en la patología del paciente.
- Confirmar el papel de un alérgeno específico en el asma bronquial en los casos en que la provocación bronquial no se puede realizar de forma segura.
- Valorar la eficacia de la inmunoterapia y la respuesta a fármacos.
- Estudios de investigación de los mecanismos fisiopatológicos de la rinitis.

Las contraindicaciones<sup>31,32</sup> de la prueba de provocación nasal alérgeno específica son las señaladas a continuación:

- Exacerbación de rinitis y/o asma en las 4 semanas previas.
- Antecedentes de reacción anafiláctica al alérgeno implicado.
- Pacientes con enfermedades sistémicas graves.
- Presencia de pólipos nasales.
- Cirugía endonasal reciente (6-8 semanas previas).

- Perforación de tabique nasal (si se valora mediante rinomanometría).

#### **4.1 CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA.**

Previo al inicio de la prueba, se ha de realizar una exploración nasal mediante rinoscopia anterior que evalúe la presencia de posibles alteraciones estructurales. Además, se investigará la presencia de factores que contraindiquen su realización. Cuando se deba practicar más de una provocación nasal, es aconsejable que todas ellas sean, en la medida de lo posible, en la misma franja horaria. Temperatura y humedad han de mantenerse constantes, pues temperaturas  $\geq 35^{\circ}\text{C}$  y un grado de humedad  $>80\%$  reducen la respuesta al disminuir la liberación de histamina y la reacción vasculonerviosa. Debe ser evitada la práctica de ejercicio físico intenso y los cambios posturales bruscos durante la prueba. Se aconseja un periodo de lavado tras la administración de fármacos, para minimizar los falsos negativos<sup>33</sup>, diferente para cada tipo de fármaco:

- $>72$  h para antihistamínicos orales.
- $>7$  días para corticoides intranasales.
- $>2$  semanas para corticoides orales a dosis superiores a 10 mg/día.
- $>24$  h para antihistamínicos descongestivos tópicos.
- $\geq 2$  semanas para antagonistas de receptores de los leucotrienos.
- 6 horas para cromonas.

#### **4.2 PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA.**

La prueba de provocación nasal debe ser realizada por un técnico entrenado y con la presencia de un médico capacitado para resolver cualquier posible, aunque infrecuente, efecto adverso que se pueda presentar.

El paciente es recibido 30 minutos antes del inicio de la misma. Se realiza una valoración clínica sobre su estado actual y se le instruye en la cumplimentación de un cuestionario que recoge los síntomas presentados

durante los últimos 7 días, en la última hora, y en los días siguientes a la prueba.

El procedimiento se inicia con la medición de las condiciones basales del paciente (síntomas y volumen de las fosas nasales). Seguidamente, se procede a la instilación de suero fisiológico en las fosas nasales para valorar la posible existencia de hiperreactividad nasal inespecífica, con la medición de los mismos parámetros tras 10 minutos de la instilación. Si se produce una caída del 20% del volumen de las fosas nasales, se concluye la prueba. En caso contrario, se prosigue la misma, instilando el alérgeno sospechoso. En nuestro estudio se ha realizado en forma de aerosol nasal, dada su simplicidad y el hecho de que permite una dosificación exacta del alérgeno instilado. Debe dirigirse en dirección cráneo-lateral hacia la mucosa de los cornetes inferior y medio, advirtiéndole al paciente que no inspire de forma inmediata tras su administración para evitar que alcance las vías respiratorias inferiores. La instilación puede ser unilateral o bilateral, aunque la bilateral se considera más fisiológica y la más idónea, motivo por el cual es la elegida en nuestro trabajo. Independientemente del modo de administración, la evaluación de la respuesta nasal será siempre bilateral.

De acuerdo al protocolo consensuado por un panel de expertos<sup>15,34</sup> la dosis inicial de extracto alérgico para la prueba de provocación nasal debe ser aquella concentración de éste capaz de inducir una respuesta cutánea de 3 mm de diámetro (1 Unidad Biológica-BU en el caso de los extractos alérgicos de ALK-Abelló utilizados en este estudio). La administración seriada de concentraciones crecientes permite valorar la respuesta según la dosis y conocer la sensibilidad del paciente frente a determinado alérgeno.

Entre diferentes pruebas de provocación nasal debe existir un periodo mínimo de una semana para evitar el denominado efecto “*priming*”, que ocurre por la liberación de mediadores que provocan cambios inflamatorios en la mucosa nasal, disminuyendo así el umbral de tolerancia al alérgeno en una posterior exposición<sup>21</sup>.

### **4.3 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA.**

A los 20 minutos tras la instilación de la dosis correspondiente, se valora la respuesta, tanto de forma subjetiva (mediante una escala de síntomas, que puntúa cada uno de los síntomas que pueden aparecer) como de forma objetiva (midiendo la obstrucción nasal presentada por el paciente).

Existen diferentes técnicas que permiten la medición de la obstrucción nasal:

- Rinometría Acústica: Se basa en la reflexión de una onda sonora con la finalidad de valorar la geometría de las fosas nasales, previa y posteriormente a la instilación nasal de la sustancia o alérgeno a evaluar. Será considerada como positiva cuando se objetive una caída del volumen de las fosas nasales tras la administración del alérgeno. Dado que se trata de la técnica con la que se ha desarrollado nuestro estudio, será tratada –más adelante pág.30 - con mayor extensión.
- Rinomanometría Anterior Activa: Considerada como la técnica rinomanométrica más fisiológica. Permite la medida de las resistencias nasales por el análisis del flujo aéreo nasal y la presión en las fosas durante la respiración. Precisa calibración diaria, y diferentes medios para fijación de los tubos de presión, así como mascarillas que han de ser selladas herméticamente a la cara sin producir deformidades nasales. Exige una buena colaboración por parte del paciente, lo cual complica enormemente su uso en población pediátrica<sup>15</sup>. Existe además el inconveniente de la posible deformación de las narinas por la colocación de los adaptadores y la posibilidad de escapes de aire, así como la imposibilidad de estudiar ambas fosas nasales de forma simultánea, y su limitación cuando existe una obstrucción total o una perforación septal.
- Rinomanometría Posterior Activa: Mediante esta técnica, el paciente respira a través de ambas fosas nasales en el interior de una mascarilla conectada a un neumotacógrafo con la finalidad de medir el flujo aéreo, siendo medida la presión nasofaríngea a través de un transductor conectado a un tubo intrabucal. Como principales inconvenientes

figuran la posibilidad de escapes de aire entre la cara y la mascarilla así como la mala colocación del tubo intrabucal en relación con la lengua, lo cual podría ocasionar inexactitud en las medidas realizadas. Requiere, al igual que en la anterior, de una excelente colaboración del paciente, limitando el uso en población pediátrica<sup>34</sup>.

- Rinomanometría Anterior Pasiva: Consiste en la aplicación de un flujo aéreo constante conocido y medir a continuación las diferencias de presión en distintas localizaciones de ambas fosas nasales. Abandonada en la actualidad, entre otros motivos, por no disponer de registro gráfico.
- Pico de Flujo Inspiratorio Nasal (PNIF): Es una técnica frecuentemente empleada en pacientes adultos. No es posible, tampoco, registro gráfico y resulta, a pesar de su sencillez, de complicada realización en pacientes pediátricos.
- Otros: No usados en la clínica habitual. Han sido empleados en estudios de investigación acerca de la fisiopatología de la respuesta nasal. Suponen técnicas que valoran la respuesta celular mediante obtención de biopsias de la mucosa nasal y el posterior estudio de los patrones de liberación de mediadores químicos (leucotrienos, histamina, triptasa...).

La valoración subjetiva de la prueba de provocación nasal se determina mediante las escalas de síntomas, que valoran la clínica presentada por el paciente tras la provocación nasal con el alérgeno correspondiente, asignando a cada uno de los síntomas un valor numérico, y a través de cuya suma se obtendrá el resultado de la suma total de síntomas, que permitirá valorar de un modo más objetivo la clínica presentada. De este modo se puntúa el número de estornudos presentados durante la prueba, la hidrorrea, la presencia de prurito nasal, la existencia de obstrucción nasal, la existencia de prurito conjuntival así como de prurito ótico o palatino. Existen diversas escalas de estas características, siendo la más conocida la Escala de Síntomas de Bousquet<sup>35</sup>.

## 5. RINOMETRÍA ACÚSTICA.

La rinometría acústica es una técnica diagnóstica basada en la reflexión de una onda acústica que permite la medición de diferentes áreas transversales nasales respecto a la distancia de las narinas<sup>36</sup>. Mediante una sonda micrófono en el vestíbulo nasal, se mide el tiempo transcurrido entre la onda emitida y la reflejada. Los cambios de impedancia de la onda reflejada están inversamente relacionados con el área que atraviesa, transformando estas variaciones en una representación gráfica tridimensional de las estructuras de la cavidad nasal, determinando el volumen de la misma. Fue descrita por Hilberg y colaboradores en 1989 y por medio de la misma se realiza la medición directa de un modo objetivo de la congestión nasal, expresándose como reducciones del volumen de la cavidad nasal<sup>36,37,38</sup>. No precisa de flujo nasal, por lo que puede ser llevada a cabo sobre fosas nasales totalmente obstruidas. Supone un procedimiento seguro y altamente reproducible, con una variabilidad del 2-6%, que requiere una mínima colaboración por parte del paciente, lo cual resulta especialmente atractivo en el caso de población pediátrica. Es además altamente fiable, fundamentándose la fiabilidad en la correlación existente entre las áreas nasales medidas por rinometría acústica y las mediciones obtenidas por técnicas de imagen, tales como resonancia magnética y tomografía computerizada<sup>39,40,41,42,43,44</sup>.

Los resultados obtenidos, correlacionan de forma adecuada con los obtenidos mediante la rinomanometría, aunque cabe señalar la mayor sensibilidad de la rinometría acústica para detectar los cambios de volumen de las fosas nasales que ocurren tras la instilación de un alérgeno<sup>44,45</sup>.

Sin embargo, la rinometría acústica presenta los siguientes inconvenientes<sup>25,45,46,47</sup>:

- La información aportada es estática, por lo que no reporta la repercusión aerodinámica que produce la obstrucción.

- Escasa correlación entre los valores obtenidos por medio de la rinometría y la valoración subjetiva de la obstrucción nasal del paciente.
- Poco fiable para la medición de segmentos posteriores de las fosas nasales, estando validada solamente para la evaluación de los primeros 6 cm de las fosas nasales, debido a la distorsión de la onda sonora a través del complejo osteomeatal producida por los senos nasales.
- Transmisión e incremento del error de medida en las mediciones posteriores, debido a que el algoritmo de funcionamiento de los rinómetros es acumulativo (el cálculo del área de un punto concreto de la fosa depende del cálculo del punto previo).
- No existen valores absolutos de normalidad, variando en función de la raza, perímetro craneal y del tipo de rinómetro empleado. Ello es debido, en parte, a la disparidad metodológica de los estudios realizados. En nuestro país se dispone de datos orientativos de normalidad gracias a los estudios llevados a cabo por Márquez y Orús, en individuos sin patología nasal.

No obstante, todos estos inconvenientes señalados no interfieren en la interpretación de la prueba de provocación nasal mediante la rinometría acústica en un paciente determinado. Este hecho es debido a que los resultados se refieren siempre al mismo paciente no en términos absolutos, sino valorando el porcentaje de caída de volumen de las fosas nasales en un periodo evolutivo.

Como indicaciones específicas de la rinometría acústica se pueden citar las siguientes<sup>25</sup>:

- Valoración de la respuesta tras la realización de una prueba de provocación nasal.

- Valoración del ciclo nasal.
- Valoración de resultados quirúrgicos.
- Estudio de procesos obstructivos de las fosas nasales.
- Estudio del síndrome de apnea del sueño.
- Manejo de las atresias de coana.

En nuestro estudio sólo se pretende validar la primera de ellas en población pediátrica, con unos determinados extractos alérgicos (ALK-Abelló).

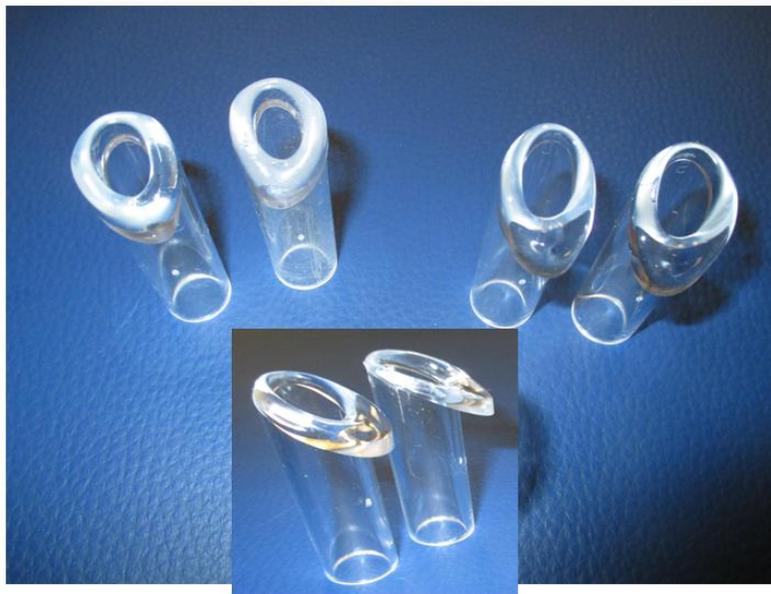
### **5.1. EQUIPO TÉCNICO.**

El rinómetro *RhinoScan* Versión 2.6 de *Rhinometrics*, tal y como se muestra en la Figura 1, se compone de los elementos siguientes:



**Figura 1. Rinómetro *RhinoScan* de *Rhinometrics***

- Módulo o microprocesador generados del pulso acústico.
- Tubo conductor de la onda sonora, de forma cilíndrica y 50 cm de longitud, fabricada con baquelita.
- Tubo de calibración.
- Micrófono piezoeléctrico.
- Amplificador de 20 dB y filtro para bajos de 10 Hz.
- Convertidor analógico-digital para el procesamiento de datos.
- Ordenador conectado al convertidor analógico digital, donde ha de encontrarse instalado un módulo de software (RhinoScan) para el procesamiento de señales digitales, almacenamiento de datos y guiado de la calibración.
- Adaptador nasal, de aproximadamente 5 cm de longitud, que constan de dos extremos bien diferenciados. Uno de ellos encajable al tubo conductor, y el otro extremo, anatómico, se adapta herméticamente a la narina mediante un bisel de 60°. Están disponibles en diversos tamaños, como se muestra en la *Figura 2*.



**Figura 2. Adaptadores nasales.**

## 5.2 PRINCIPIO FÍSICO.

El funcionamiento del rinómetro se basa en el impulso eléctrico generado por un microprocesador a una frecuencia audible, el cual es transmitido a través del tubo, pasando por un micrófono y penetrando en la fosa nasal a través de un adaptador, tal como se esquematiza en la *Figura 3*.

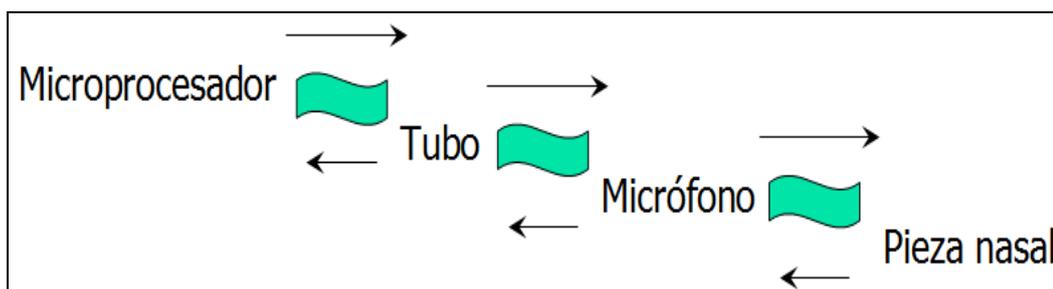


Figura 3. Esquema del circuito del rinómetro.

La onda emitida en el interior de la cavidad nasal es absorbida parcialmente y posteriormente reflejada por las estructuras anatómicas que encuentra a su paso. Este sonido reflejado produce una señal analógica, la cual es captada por la sonda micrófono ubicada en el vestíbulo nasal. La señal es amplificada, filtrada y posteriormente digitalizada, para su posterior análisis por el ordenador, en función del tiempo transcurrido entre la onda emitida y reflejada. El ordenador calculará los cambios de impedancia de la onda reflejada, los cuales están inversamente relacionados con el área que atraviesa, transformando estas variaciones en una representación gráfica tridimensional de las estructuras de la cavidad nasal, determinando así áreas, distancias y volúmenes.

### 5.3 REGISTRO.

Los resultados del registro de la onda reflejada son plasmados en una gráfica bidimensional en la que se representan los distintos relieves de la fosa nasal, tanto del lado derecho como del izquierdo. En condiciones de normalidad, las áreas de la fosa nasal aumentan progresivamente en dirección anteroposterior.

Las gráficas informan de los siguientes parámetros<sup>45,48</sup>:

1. Áreas transversas (AT) entre la pared externa de la mucosa nasal y el tabique nasal, representadas en el eje de abscisas y expresadas en cm<sup>2</sup>. Son las siguientes:

- AT1 (istmo o escotadura 1): válvula nasal (0.5-1 cm desde la narina).
- AT2 (concha): parte anterior del cornete inferior (2-4 cm desde la narina).
- AT3: porción media del cornete medio (4-6 cm desde la narina).

Destaca el **área transversa mínima (ATM)**, que corresponde a la zona más estrecha de la cavidad nasal entre la pared externa de la mucosa y el tabique nasal, y en individuos sanos suele coincidir con la AT1 (42%) y con la AT2 (58%).

2. Distancia media desde las narinas a la que se encuentra cada área, representadas en el eje de ordenadas, y expresadas en cm. Destaca la **distancia desde la narina hasta el área transversa mínima (dATM)**: Distancia desde la narina hasta el tramo nasal más estrecho, expresada en cm. Usualmente se corresponde con la cabeza del cornete inferior y suele encontrarse a una distancia media de la narina de 2.18 cm en adultos y 1.4 cm en niños.

3. Volúmenes de cada fosa nasal entre diferentes segmentos de la nariz, a elección voluntaria del explorador, expresados en cm<sup>3</sup>. Usualmente la nariz se divide en dos segmentos:

- VOLUMEN 1 (VOL1): El primero comprende desde la narina hasta el área transversa mínima (primera escotadura), y en niños comprende de 0-1 cm (0-1). Se trata de un segmento poco reactivo, que suele obviarse para los cálculos.
- VOLUMEN 2 (VOL 2): El segundo segmento (segunda escotadura), es el más interesante para las mediciones tras una prueba de provocación nasal, dado que aloja los cornetes medio e inferior, y en niños comprende de 1-4 cm. En este segmento es donde se produce generalmente la obstrucción nasal, y por tanto es la que más directamente determina la sensación de congestión que sufren los pacientes. El **porcentaje de caída del VOLUMEN 2 (PDVOL2)** es el porcentaje de disminución de volumen del segundo segmento de las fosas nasales tras provocación con alérgeno, respecto al obtenido tras la provocación con suero fisiológico o diluyente. En trabajos previos, se ha demostrado que se trata del parámetro más útil en la valoración del resultado de la prueba de provocación nasal, tanto en niños como adultos. Diversos autores han publicado sus propios valores de referencia, así como sus valores de positividad, oscilando entre el 15%-30%<sup>48,49,50,51</sup>.

En las *Figuras 4 y 5*, se representan las gráficas y las mediciones indicadas.

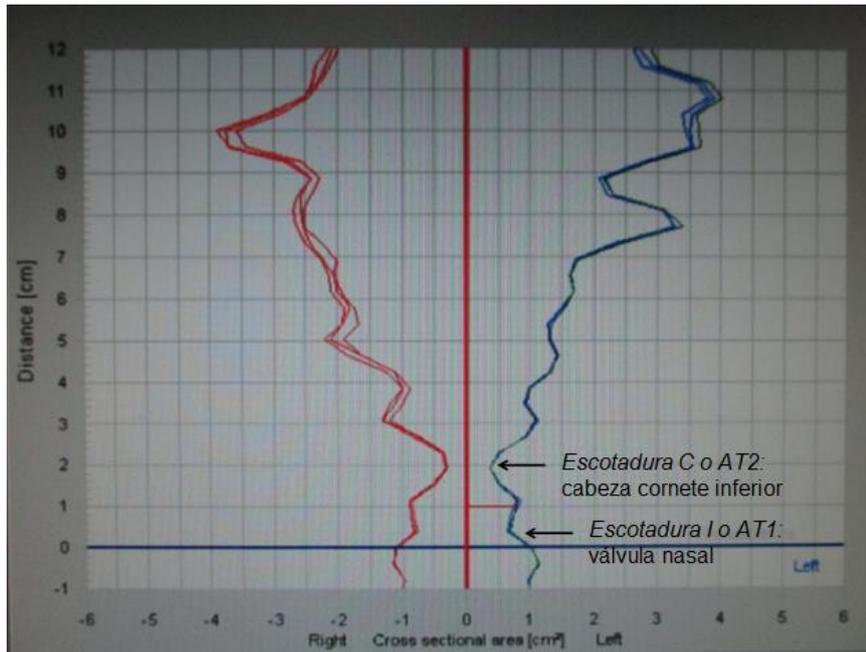


Figura 4: Registro de una rinometría acústica basal en un adulto.

Date and time	Side	Title	Distance ranges: Units:	Dist MCA1 VOL1 [0.00;1.00] cm [cm] [cm <sup>2</sup> ] [cm <sup>3</sup> ]			Dist MCA2 VOL2 [1.00;4.00] cm [cm] [cm <sup>2</sup> ] [cm <sup>3</sup> ]			Nose Piece
				Dist	MCA1	VOL1	Dist	MCA2	VOL2	
2015-02-06 11:43:53	L	L 15-02-06 11:43:53		0.39	0.66	0.75	1.93	0.36	2.30	
2015-02-06 11:43:59	L	L 15-02-06 11:43:59		0.39	0.67	0.78	1.93	0.36	2.34	
2015-02-06 11:44:07	L	L 15-02-06 11:44:07		0.39	0.70	0.79	1.93	0.37	2.30	
2015-02-06 11:44:27	L	Mean(3)		0.39	0.68	0.77	1.93	0.37	2.31	
2015-02-06 11:43:25	R	R 15-02-06 11:43:25		0.39	0.81	0.90	1.93	0.32	2.38	
2015-02-06 11:43:33	R	R 15-02-06 11:43:33		0.39	0.82	0.90	1.93	0.29	2.17	
2015-02-06 11:43:43	R	R 15-02-06 11:43:43		0.39	0.76	0.85	1.93	0.30	2.33	
2015-02-06 11:44:24	R	Mean(3)		0.39	0.80	0.88	1.93	0.30	2.29	

- Dist = distancia desde la nariz a la que se encuentra el MCA
- MCA1 = Área transversa mínima en el segmento 1 (0-1 cm)
- MCA2 = Área transversa mínima en el segmento 2 (1-4 cm)
- VOL1 = Volumen total comprendido en el segmento 1
- VOL2 = Volumen total comprendido en el segmento 2

Figura 5: Expresión numérica de las ATM y volúmenes (0-1) y (1-4) de cada fosa.

#### **5.4 PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN.**

El “*International Standardization Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway*”<sup>33</sup> publicó una serie de recomendaciones técnicas con el objetivo de estandarizar la técnica, que implican al paciente, a las condiciones ambientales y al explorador:

##### PACIENTE:

- En reposo y aclimatado al ambiente, durante 15-30 minutos antes de las mediciones.
- Debe eliminar la mucosidad nasal.
- Retirar gafas y pírsines nasales.
- Permanecerá sentado, con la postura erguida.
- Debe haber sido informado de manera clara sobre el procedimiento.

##### EQUIPO:

- Ejecutar en el ordenador el programa *Rhinoscan*, y seleccionar el tipo de sonda.
- Introducir los datos del paciente en la base de datos, o seleccionar al paciente cuyos datos habían sido introducidos previamente.
- Calibrar el equipo, según las instrucciones del programa.
- Seleccionar el adaptador nasal pediátrico.
- Introducir los límites del segmento que nos interesa estudiar (VOL2), entre 1-4 cm.
- Comprobar el correcto funcionamiento del equipo.

##### CONDICIONES AMBIENTALES:

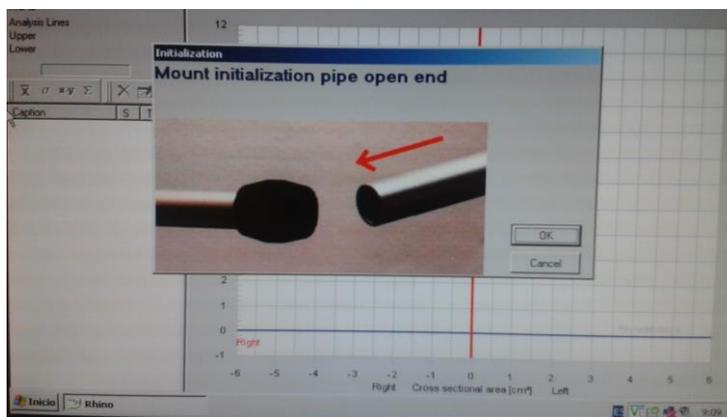
- Niveles constantes de temperatura (24<sup>o</sup>-26<sup>o</sup>), humedad 45%, ruido externo <60 dB.

## EXPLORADOR:

- Debe haber sido entrenado en la técnica.
- Debe conocer correctamente la posición de la interfase entre el adaptador nasal y la narina (angulación, presión y sellado).

En nuestro trabajo, la técnica exploratoria ha sido llevada a cabo con el rinómetro *RhinoScan* versión 2.6 *RhinoMetrics*, que utiliza una sonda continua. Las mediciones se realizan con el paciente en apnea, con el fin de evitar la distorsión de la onda. El rinómetro empleado proporciona mediciones en tiempo real y visualización del registro. Un indicador colorimétrico muestra la variabilidad de la medición ( $\leq 1\%$  blanco, 1-2.5% verde,  $\geq 2.5\%$  amarillo,  $\geq 5\%$  rojo). El tubo de la narina será retirado cuando la curva se estabilice. Una vez retirado, la curva queda fija y si es la apropiada, es grabada. Se realizan un mínimo de tres mediciones en cada fosa nasal, con un coeficiente de variación entre ellas que ha de ser inferior al 5%, obteniendo así la media de las tres curvas. Posteriormente se calcula el promedio de valores de ambas fosas nasales, evitando con ello la variación fisiológica del ciclo nasal de los cornetes. El registro es almacenado, indicando las condiciones en las que se ha realizado (basales, tras instilación de diluyente o alérgeno). El informe en el que constan los datos del paciente, la gráfica y el cálculo de parámetros de cada segmento, es generado de forma automática.

En las *Figuras 6, 7, 8 y 9* se representan los pasos de la rinomanometría.



**Figura 6: Proceso de calibración.**

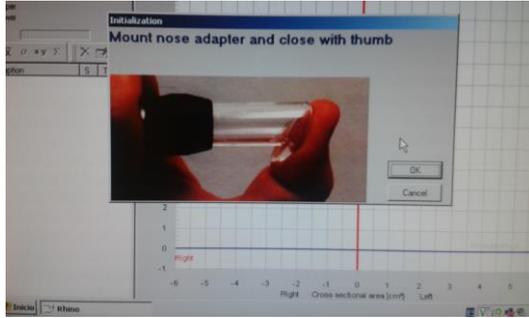


Figura 7: Proceso de calibración.



Figura 8: Posición del conductor con el adaptador sobre la narina.

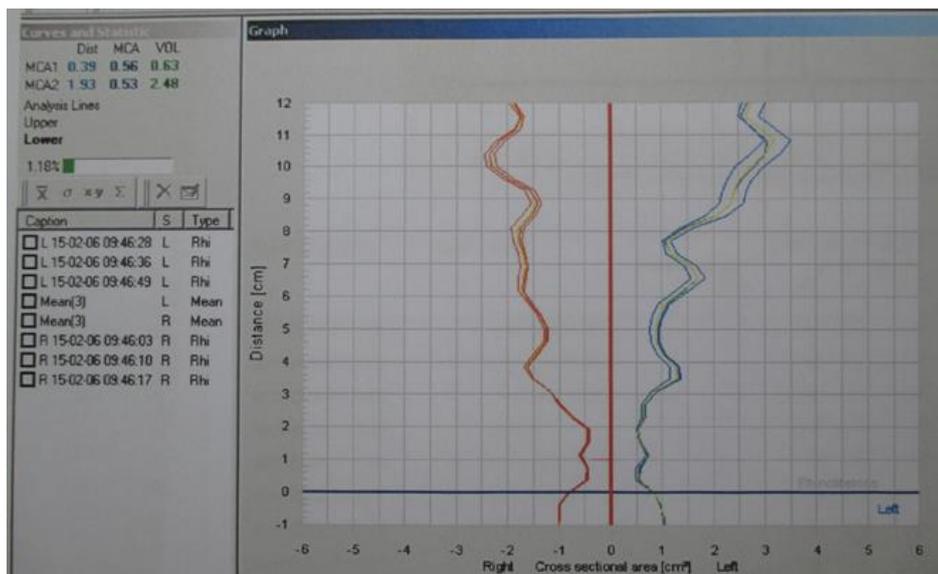


Figura 9: Registro gráfico de una rinometría acústica.

## 6. TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA.

La rinitis alérgica evoluciona de modo natural hacia un empeoramiento progresivo, durante la infancia. A este hecho se denominada “*marcha alérgica*” y consiste en un agravamiento de los síntomas nasales y conjuntivales que conducen a un mayor consumo de medicación y en algunos casos a la aparición de comorbilidades como asma alérgica, sinusitis, poliposis, etc. El objetivo del tratamiento de la rinitis alérgica es lograr el control de la misma, evitar la progresión de la rinitis a formas más graves, y en la medida de lo posible, evitar la aparición de nuevas sensibilizaciones y la aparición de asma<sup>52,53,54,55</sup>.

### 6.1 PREVENCIÓN.

No existe evidencia de que las medidas de prevención primaria eviten la aparición de enfermedades alérgicas. Algunos autores postulan en los niños de riesgo el seguimiento de las siguientes medidas de prevención primaria: lactancia materna al menos durante los primeros tres meses de vida, no exponer a los niños a tabaquismo pasivo, disminuir la exposición de ácaros y evitar el contacto con agentes ocupacionales, aunque el grado de evidencia de su eficacia es débil, al igual que el grado de recomendación<sup>56,57</sup>.

Determinadas medidas se han planteado como prevención secundaria, tales como la evitación del contacto con alérgenos a los que el paciente está sensibilizado, y alérgenos ocupacionales. Estudios recientes sobre rinitis alérgica producida por ácaros indican que las medidas de evitación específicas antiácaros pueden ser útiles en la reducción de los síntomas, y que los filtros nasales puede proporcionar alivio de los síntomas<sup>58,59,60,61</sup>.

## **6.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

Diversos fármacos se plantean como tratamiento de la rinitis alérgica en la actualidad. La decisión por parte del facultativo de cuál emplear dependerá de la edad del paciente, gravedad de los síntomas, disponibilidad del fármaco y coste del tratamiento. El abordaje terapéutico ha de ser personalizado y escalonado, en función de la intensidad y evolución de los síntomas.

Se dispone en la actualidad de los siguientes grupos terapéuticos:

- Antihistamínicos: Actúan sobre síntomas como la vasodilatación, estornudos o prurito nasal, siendo la vía de administración oral o tópica nasal<sup>62,63</sup>.
- Antagonistas de los receptores de los leucotrienos: Actúan aliviando síntomas tales como la congestión nasal, estornudos y rinorrea, siendo su vía de administración oral<sup>64</sup>.
- Corticoides tópicos intranasales: Efectivos en la mejoría de síntomas como la congestión, rinorrea y estornudos, y menos útiles para el alivio del prurito nasal. En numerosos estudios han demostrado ser bien tolerados y efectivos en el control de síntomas nasales en niños con rinitis alérgica perenne y estacional<sup>65,66,67,68</sup>.
- Cromonas: Efecto sobre la estabilización de las membranas de los mastocitos nasales, impidiendo su degranulación y liberación de mediadores.
- Vasoconstrictores nasales: No usados de forma habitual para el control de síntomas por el riesgo de producir una rinitis medicamentosa con su administración, y por su papel limitado en la rinitis alérgica<sup>69</sup>.
- Colinérgicos tópicos: Actúan mejorando la rinorrea<sup>70</sup>.

En la Figura 10, se muestra el algoritmo terapéutico recomendado por el Documento ARIA<sup>3</sup> (*Allergic rhinitis and Its Impact on Asthma*) para el tratamiento de la rinitis alérgica.



Figura 10: Algoritmo terapéutico para el tratamiento de la rinitis alérgica.

### 6.3 INMUNOTERAPIA.

El único tratamiento que ha demostrado eficacia relativa en la modificación de la historia natural de la enfermedad es la inmunoterapia. Su eficacia ha sido extensamente reconocida y el paradigma central de su mecanismo de acción se basa en la desviación de la respuesta de las células T específicas desde un patrón Th2 a Th1. Existe además un interés creciente en el papel de las células T reguladoras, capaces de modular a la baja las respuestas Th2, mediante la producción de IL-10 y TGF- $\beta$ . También están implicados los anticuerpos IgG, ya que contribuyen a la eficacia clínica a través de distintos mecanismos, desempeñando una actividad moduladora de la

respuesta inmune<sup>71</sup>. En la Figura 11 se puede apreciar de modo esquemático, el mecanismo de acción de la inmunoterapia específica.

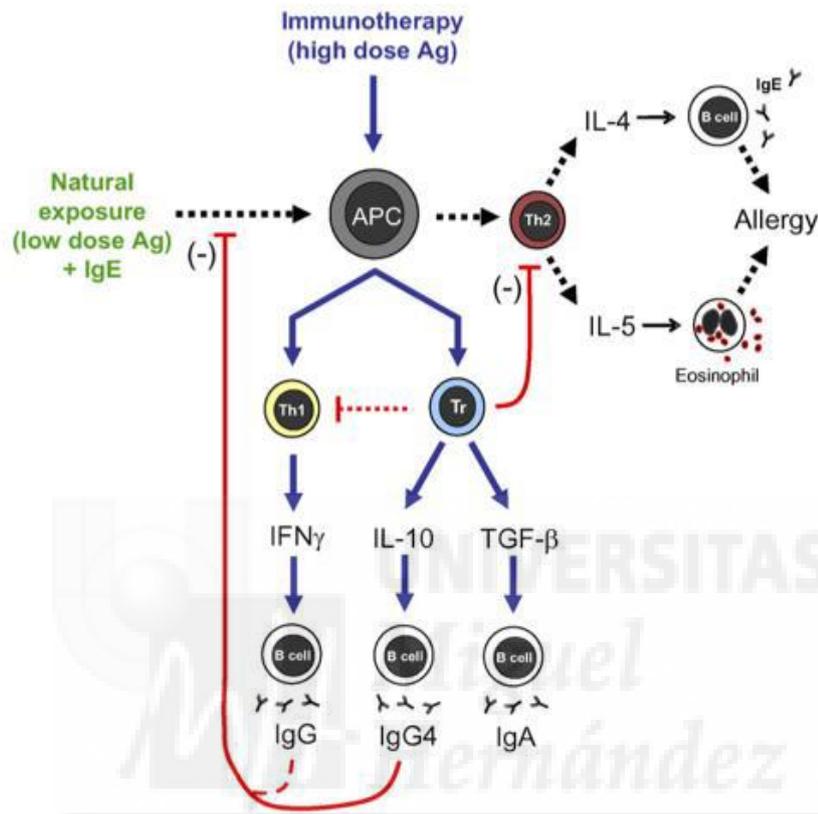


Figura 11: Mecanismo de acción de la inmunoterapia.

La duración recomendada de la inmunoterapia es de tres a cinco años<sup>72</sup>. Diversos metaanálisis han demostrado la capacidad de la inmunoterapia subcutánea y sublingual en la reducción de síntomas y de la necesidad de medicación para el control de la enfermedad<sup>73,74,75</sup>. Se ha comprobado, además, que tras un tratamiento de 3 años con inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica, el uso de recursos y costes del tratamiento fue significativamente reducido<sup>76</sup>.

Existe además evidencia de que la inmunoterapia específica reduce la hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis alérgica, y parece prevenir el

desarrollo de nuevas sensibilizaciones y asma, tanto en niños como en adultos, no sólo durante el periodo en que es administrada, sino incluso años tras la finalización del tratamiento<sup>71,77,78,79</sup>.

Las indicaciones actuales para la administración de inmunoterapia específica en la rinitis alérgica, son las siguientes<sup>80</sup>:

- Rinitis alérgica persistente o intermitente de moderada o severa intensidad.
- Cuando el tratamiento farmacológico o la evitación del alérgeno sean insuficientes para el control de síntomas.
- Cuando los pacientes no deseen realizar tratamiento farmacológico a largo plazo.
- Cuando el tratamiento farmacológico provoque efectos secundarios no deseables o inaceptables.
- Cuando en pacientes con rinitis alérgica se persiga modificar el curso natural de la enfermedad alérgica y su evolución a asma.





## **CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN.**



## CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN

La mayoría de los pacientes pediátricos de nuestra área que consultan por rinitis son polisensibilizados frente a aeroalérgenos. Esta polisensibilización obliga al facultativo que asiste al paciente a enfrentarse un problema práctico en la toma de decisiones con respecto a la inmunoterapia específica más apropiada. La relevancia clínica de un alérgeno informa sobre la importancia del mismo en la clínica presentada por el paciente. Adquiere así importancia la relevancia clínica de los alérgenos frente a los que el paciente está sensibilizado.

Diversos trabajos en la literatura científica han demostrado que la inmunoterapia es más eficaz cuando va dirigida a un menor número de alérgenos, idealmente uno, siempre que dicho alérgeno tenga relevancia en la clínica presentada por el paciente<sup>81</sup>.

La dificultad radica a la hora de decidir cuál de los alérgenos frente a los que el individuo está sensibilizado, es el más relevante en la clínica del paciente, con el fin de permitir así seleccionar qué inmunoterapia específica debe ser la elegida.

Las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica frente a alérgenos ofrecen información exclusivamente sobre la presencia o no de sensibilización a alguno de ellos. Sin embargo, por sí solas, no son suficientes para determinar la relevancia clínica del mismo en la clínica presentada. El clínico se apoya también en la anamnesis completa, detallada y correctamente realizada, así como en los denominados calendarios polínicos, para intentar establecer cuál de los alérgenos frente a los que el paciente está sensibilizado, es al que más importancia clínica puede atribuirse en los síntomas y signos presentados.

Recientes publicaciones han intentado valorar la relevancia clínica de determinados alérgenos por medio de un cuestionario de síntomas planteado al paciente, con resultados obtenidos que pueden ser prometedores para alérgenos concretos<sup>82,83</sup>.

Sin embargo, todo lo anterior no resulta suficientemente útil en algunos pacientes, puesto que están basados en la subjetividad de quien realiza e interpreta la anamnesis. Se precisa, por tanto de una prueba diagnóstica que pueda resultar más objetiva que las anteriores, tanto en la confirmación de los síntomas de rinitis, como en la evaluación de la relevancia de un aeroalérgeno.

En Alergología, la prueba de exposición oral controlada, es la prueba oro en el diagnóstico etiológico en la alergia alimentaria o a fármacos<sup>28,27</sup>. Sobre esta base se apoya la idea de emplear la prueba de provocación nasal con alérgeno, y valorarla mediante rinometría acústica para el estudio de la relevancia clínica de un alérgeno en la clínica del paciente.







### **CAPÍTULO 3: HIPÓTESIS.**



## CAPÍTULO 3: HIPÓTESIS

En pacientes pediátricos afectados de rinoconjuntivitis alérgica y monosensibilizados frente a un alérgeno, no existen dudas acerca de la relevancia clínica que este alérgeno tiene en la sintomatología que presenta el paciente.

La prueba de provocación nasal frente a alérgeno valorada mediante rinometría acústica y cuestionario de síntomas, es una prueba eficaz para valorar la relevancia clínica de un alérgeno en los niños con rinoconjuntivitis alérgica, siendo una herramienta útil que permite al clínico la correcta prescripción del tratamiento con inmunoterapia específica, al permitir seleccionar correctamente el alérgeno relevante y con ello mejorar la respuesta al tratamiento.







## **CAPÍTULO 4: OBJETIVOS.**



## **CAPÍTULO 4: OBJETIVOS**

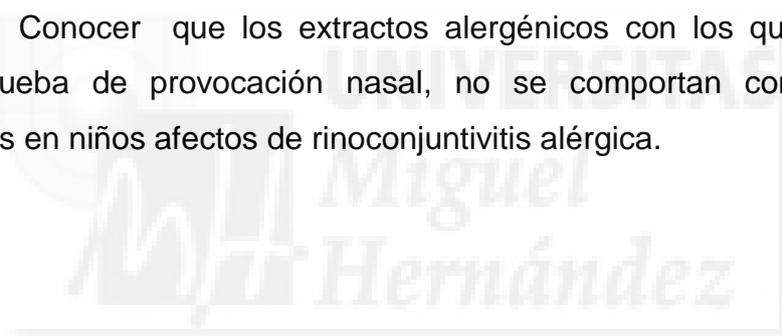
### PRINCIPALES:

1. Fijar los criterios por los cuales una prueba de provocación nasal frente a alérgeno valorada mediante rinometría acústica, ha de ser considerada como positiva en niños afectados de rinoconjuntivitis alérgica.

2. Determinar a través de curvas ROC los puntos de corte óptimos del porcentaje de disminución del volumen de las fosas nasales y de la puntuación de síntomas tras la prueba de provocación nasal, para considerar la prueba como positiva, en niños afectados de rinoconjuntivitis alérgica.

### SECUNDARIOS:

1. Conocer que los extractos alérgicos con los que se lleva a cabo la prueba de provocación nasal, no se comportan como irritantes inespecíficos en niños afectados de rinoconjuntivitis alérgica.







## **CAPÍTULO 5: MATERIAL Y MÉTODOS**



## **CAPÍTULO 5: MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se parte de un marco de una población pediátrica afecta de rinoconjuntivitis alérgica.

La tesis se ha desarrollado como un estudio experimental transversal sobre población pediátrica afecta de rinconjuntivitis alérgica, monosensibilizada frente a aeroalérgenos, que fue valorada en la Unidad de Alergia Infantil del Hospital Universitario de Elche.

El estudio ha sido llevado a cabo en pacientes monosensibilizados frente a alérgenos, dado que estos pacientes presentan pocas dudas acerca de la relevancia clínica del alérgeno en la sintomatología del paciente, permitiendo así determinar la validez de la prueba de provocación nasal valorada mediante rinometría acústica como prueba diagnóstica.

Durante los años 2013 y 2014 se llevó a cabo el periodo de reclutamiento, así como el plan de investigación y la recogida de datos. El análisis de resultados se completó durante los años 2014 y 2015.

### **2. POBLACIÓN A ESTUDIO.**

El estudio se ha realizado en la Comunidad Valenciana, en el Departamento de Salud de Elche-Hospital General, que abarca los municipios de Elche y Santa Pola y ofrece cobertura asistencial a una población global de 163.576 habitantes.

Fueron reclutados para el estudio los niños valorados como primeras visitas en la Unidad de Alergología Infantil del Hospital General Universitario

de Elche, independientemente del motivo de consulta (asma, rinoconjuntivitis, alergia alimentaria, alergia a fármacos, dermatitis atópica...).

### **3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.**

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes:

1. Niños entre 3-15 años de edad, independientemente del sexo.
2. Que consultaron en el Servicio de Alergología Infantil del Hospital General de Elche como primera visita, independientemente del motivo de consulta.
3. Que demostraron monosensibilización frente a aeroalérgeno en la prueba cutánea estándar (*Prick test*) realizada durante la primera visita.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Niños >15 años.
2. Niños polisensibilizados a aeroalérgenos, demostrado mediante la prueba cutánea estándar.
3. Niños cuyos padres no aceptaron la inclusión en el estudio.
4. Falta de colaboración por parte del niño.
5. Presencia de alguna contraindicación para la prueba de provocación.

### **4. ABANDONO DEL ESTUDIO.**

Los pacientes reclutados podían abandonar o ser retirados del estudio en cualquier momento de su desarrollo, bien por voluntad de los padres/tutores o propia, bien a juicio del investigador si se cumplía alguno de los criterios de exclusión en cualquier momento del estudio.

## 5. VARIABLES DE ESTUDIO.

Fueron incluidas las siguientes variables con la finalidad de conocer el perfil de nuestros pacientes:

- **Variables clínicas:**

- Edad.

- Género.

- Presencia o no de síntomas de RCJ alérgica: determinada por la anamnesis realizada.

- **Variables inmunológicas:** A todos los pacientes se les practicó una prueba cutánea estándar (“*Prick test*”), que determina la presencia de sensibilización frente a los aeroalérgenos habituales en nuestra zona como ácaros del polvo doméstico (*D. Pteronyssimus*), mohos (*Alternaria*), epitelios de animales (*perro, gato*), polen de olivo, polen de salsola y polen de gramíneas (*Lolium Perenne, Dactylis Glomerata, Phleum Pratense* y *Poa Pratensis*).

- **Variables técnicas:** Se practicó la prueba de provocación nasal alérgeno específica a todos los pacientes que fueron incluidos en el estudio. Esta fue valorada por dos métodos, uno más objetivo mediante rinometría acústica y el otro más subjetivo por medio de una escala de síntomas.

La rinometría acústica valora el porcentaje de descenso del volumen de las fosas nasales entre 1-4 cm (PDVOL2) obtenido tras la provocación nasal alérgeno específica, frente al obtenido tras la instilación nasal de suero fisiológico.

La escala de síntomas (*Tabla 1*) puntúa la presencia y número de estornudos, hidrorrea, prurito nasal, obstrucción nasal, prurito conjuntival y prurito ótico-palatino tras la provocación nasal alérgeno específica, otorgando una puntuación entre 0 y 14 puntos, que se denomina “Suma total de síntomas” (STS).

SÍNTOMAS	PUNTUACIÓN POR SÍNTOMAS				PUNTUACIÓN GLOBAL
Número de estornudos	<3 → 0	3-6 → 1	7-10 → 2	>10 → 3	<b>0-3</b>
Hidrorrea	Nada → 0	Poco → 1	Bastante → 2	Mucho → 3	<b>0-3</b>
Prurito nasal	Nada → 0	Poco → 1	Bastante → 2	Mucho → 3	<b>0-3</b>
Obstrucción nasal	Nada → 0	Poco → 1	Bastante → 2	Mucho → 3	<b>0-3</b>
Prurito conjuntival	No → 0	Sí → 1			<b>0-1</b>
Prurito ótico o palatino	No → 0	Sí → 1			<b>0-1</b>
Suma total de síntomas					<b>0-14</b>

Tabla 1: Escala de síntomas para la valoración del resultado de la provocación nasal.

## 6. RECOGIDA DE DATOS.

El muestreo de pacientes se ha realizado mediante casos consecutivos. Los pacientes fueron incluidos en el estudio en la primera visita, independientemente del motivo por el que consultaban. A todos ellos se les interrogaba sobre la presencia de síntomas rinoconjuntivales y se les practicaba, en primer lugar, la prueba cutánea estándar (*Prick test*) frente a aeroalérgenos habituales en nuestra zona, con extractos alérgicos estandarizados de la casa comercial ALK-ABELLÓ. En todos y cada uno de los pacientes del presente estudio eran testados los siguientes alérgenos:

*Dermatophagoides Pteronyssimus*, *Alternaria*, epitelio de gato, epitelio de perro, polen de olivo, polen de salsola, polen de gramíneas, polen de parietaria.

Esta prueba era practicada por personal de enfermería especializado en la realización de este procedimiento diagnóstico.

Para la realización del Prick test se procedía a la limpieza inicial de la piel de la región del antebrazo, mediante una gasa o torunda de algodón impregnada en alcohol de 70°. Posteriormente se identificaba con un rotulador dérmico, el lugar donde se iba a aplicar cada una de las gotas de los extractos alérgicos indicados previamente, manteniendo una distancia mínima de 2 cm entre gotas. Se aplicaron a todos los pacientes todos los alérgenos antes señalados. Con la punta de una lanceta la piel era atravesada ligera y rápidamente la piel en un ángulo de 90°, retirándose suavemente basculando hasta un ángulo de 45°, con posterior retirada definitiva. Con el fin de conocer la reactividad cutánea, además de los alérgenos a estudio, se aplicaron también suero salino fisiológico (como control negativo) e histamina (como control positivo). Tras 15 minutos, se procedía a la lectura de la prueba, la cual consistía en medir el habón y eritema producido en el lugar de la punción. Se consideraba prueba positiva cuando la histamina poseía un diámetro de habón >3 mm y además se obtenía un diámetro medio de habón >3 mm con algún extracto alérgico. La positividad frente a algún alérgeno demostraba sensibilización frente al mismo. Las punciones eran realizadas en un orden previamente establecido: suero fisiológico, histamina, *Dermatophagoides Pteronyssimus*, *Alternaria*, epitelio de gato, epitelio de perro, polen de olivo, polen de salsola, polen de gramíneas y polen de parietaria.

En base a esta prueba cutánea practicada, los pacientes que presentaban una única sensibilización frente a alguno de los alérgenos testados, eran considerados monosensibilizados, y posibles candidatos al estudio. Los pacientes monosensibilizados que cumplían los criterios de inclusión anteriormente numerados, fueron incluidos en el estudio.

Se definieron previamente cuatro grupos de estudio, en los cuales se distribuyó a los pacientes en función de sus características, con el fin de fijar un grupo como patrón oro y comparar el resto de los grupos con éste.

En función de los resultados obtenidos en la prueba cutánea realizada en la primera visita y de la clínica por la que consultaban, nuestros pacientes fueron asignados en uno de los siguientes cuatro grupos, para determinar frente a qué alérgeno se practicaría la prueba de provocación nasal:

**Grupo 1 (G1).** Niños que cumplían las siguientes características:

- Monosensibilizados. Pruebas cutáneas estándar positivas a un solo alérgeno.
- Sintomáticos. Con síntomas de rinoconjuntivitis.
- Anamnesis concordante con la sensibilización encontrada.

A este grupo se le practicaría una prueba de provocación nasal con el alérgeno frente al que estaban sensibilizados. El resultado esperado sería positivo.

**Grupo 2 (G2).** Son niños del grupo 1 (monosensibilizados, sintomáticos, con anamnesis concordante con la sensibilización encontrada) a quienes se les practicaría una prueba de provocación nasal con un alérgeno frente al que no estaban sensibilizados ni presentaban anamnesis sugestiva. La selección del alérgeno frente al cual se practicaría la provocación, estaba en función de la sensibilización presentada. Si el paciente estaba monosensibilizado frente a un alérgeno perenne, se realizaba la provocación con otro alérgeno perenne distinto. La práctica era la misma con alérgenos estacionales.

Esta segunda provocación nasal era realizada en un día diferente a la anterior, con una semana de diferencia. El resultado se esperaba era negativo.

**Grupo 3 (G3).** Niños que cumplían las siguientes características:

- Monosensibilizados. Pruebas cutáneas positivas a un solo alérgeno.
- Paucisintomáticos. Consultaban en la Unidad de Alergia Infantil por un motivo diferente a rinoconjuntivitis. Presentaban síntomas muy leves e intermitentes de rinoconjuntivitis alérgica, revelados únicamente tras anamnesis minuciosa y no referidos de forma espontánea.

A los pacientes incluidos en este grupo se les practicaría la prueba de provocación nasal con el alérgeno frente al que estaban sensibilizados. El resultado esperado era indefinido.

**Grupo 4 (G4).** Niños sin síntomas respiratorios alérgicos, que consultan en la Unidad de Alergia Infantil por cualquier otro motivo (dermatitis atópica, sospecha de alergia alimentaria, sospecha de alergia a fármacos...), y que estaban sensibilizados frente a un aeroalérgeno.

A los pacientes incluidos en este grupo, se les practicaría la prueba de provocación nasal frente al alérgeno al que estaban sensibilizados. El resultado se esperaba negativo.

Los pacientes eran citados en una segunda visita para la realización de la prueba de provocación nasal, valorada mediante rinometría acústica y cuestionario de síntomas, en horario de mañana. El tiempo transcurrido entre la primera y segunda visita era variable en cada paciente, y dependía del alérgeno frente al que se realizaría la provocación nasal, con el fin de disminuir al máximo la influencia estacional. El rinómetro acústico utilizado para el estudio corresponde al modelo *RhinoScan* versión 2.6 de *RhinoMetrics*. Con el fin de asegurar que no presentaran clínica de rinoconjuntivitis alérgica el día de la provocación nasal, los pacientes con síntomas atribuidos a pólenes eran citados en meses de invierno o verano. El paciente era recibido en la consulta aproximadamente 30 minutos antes de la realización de la prueba. Previo al inicio de la misma, se practicaba una exploración nasal completa y se

preguntaba sobre aspectos que pudieran suponer una contraindicación para su realización (tratamiento con descongestivos nasales, antihistamínicos, corticoides inhalados o sistémicos o antileucotrienos, cirugía nasal en las 8 semanas previas o enfermedad respiratoria en las últimas 4 semanas). Tras comprobar que el paciente no cumplía criterios que contraindicaran la realización de la prueba de provocación nasal, ésta era realizada por un técnico entrenado en la misma que desconocía el grupo al que había sido asignado el paciente. Un facultativo capacitado para resolver cualquier efecto adverso que pudiera presentarse estaba siempre presente durante la prueba.

Los pacientes eran instruidos en la identificación de síntomas, por los que más tarde serían preguntados.

En un primer paso se practicaba una rinometría acústica basal, con una medición del volumen del segmento de las fosas nasales situado entre 1 y 4 cm de profundidad (VOL2). Esta era seguida de una instilación de diluyente (suero salino fisiológico) con práctica de nueva rinometría a los 10 minutos, incapaz de provocar síntomas ni disminución en los valores rinométricos superiores a un 20% del porcentaje de caída del volumen 2 de las fosas nasales. Si así ocurriera, se suspendería la prueba de provocación.

Posteriormente se llevaba a cabo la provocación nasal propiamente dicha frente al alérgeno escogido en función del grupo al que el paciente era asignado, con extractos comerciales liofilizados específicamente preparados para la prueba por el laboratorio comercial ALK-ABELLÓ, a concentraciones progresivas de 1, 5 y 10 BU, aplicados mediante aerosol nasal (1 inhalación en cada fosa nasal). A los 15 minutos tras la aplicación de la dosis correspondiente, se interrogaba al paciente acerca de la clínica presentada, puntuada según la escala de síntomas señalada anteriormente y se practicaba de nuevo la medición de volúmenes nasales mediante la rinometría acústica, calculando el porcentaje de descenso del VOL2 sobre el obtenido tras la instilación de suero fisiológico (PDVOL2).

Al final de la provocación nasal se aplicaba un descongestionante tópico nasal o un antihistamínico vía oral si la respuesta obtenida había sido muy

intensa. El facultativo presente durante la exploración, determinaba la conducta a seguir en cada caso.

Tras finalizar el periodo de reclutamiento, se procedió a la informatización de la base de datos para su posterior análisis estadístico.

Se ha analizado y comparado la media del porcentaje de caída máxima del volumen 2 entre el Grupo 1 (considerado como patrón oro) y el resto de grupos, con el fin de comprobar si este porcentaje sería mayor en el grupo de pacientes sintomáticos en quienes se practicó la provocación con el alérgeno frente al que estaban sensibilizados.

Con la finalidad de valorar si los alérgenos testados para la prueba de provocación nasal se comportan como irritantes, se ha analizado en los diferentes grupos la media del porcentaje de caída máxima del volumen 2 de las fosas nasales para cada dosis testada (expresada en Unidades Biológicas) respecto al suero fisiológico.

Se ha estudiado si la provocación nasal alérgeno específica valorada mediante rinometría acústica presenta utilidad para distinguir entre pacientes sensibilizados sintomáticos (es decir alérgicos) y asintomáticos (es decir no alérgicos), analizando para ello si existía un buen punto de corte del porcentaje de descenso del volumen 2 de las fosas nasales que discriminara a los pacientes del Grupo 1 (patrón oro) del Grupo 4.

De igual forma, se ha planteado si la provocación nasal alérgeno específica valorada mediante escala de síntomas puede resultar útil para distinguir entre pacientes alérgicos y no alérgicos sensibilizados frente a un alérgeno. Por ello se ha estudiado si la suma total de síntomas permite valorar la relevancia de un alérgeno en los pacientes con clínica de rinoconjuntivitis alérgica.

Por último se ha estudiado si la valoración de la provocación nasal alérgeno específica por medio de la combinación del parámetro subjetivo (es decir, mediante escala de síntomas) y del parámetro objetivo (es decir,

mediante rinometría acústica), podría ofrecer mejores resultados que los obtenidos por ambos parámetros por separado.

Para ello, se ha partido de los datos obtenidos tras la provocación nasal por medio de las mediciones del porcentaje de descenso del volumen 2 en la rinometría y la puntuación total obtenida en la escala de síntomas presentada. Este procedimiento se establece sobre los 4 grupos a estudio. Con ello se pretende subsanar los casos en los que tras la provocación al alérgeno determinado, se produce un resultado discordante entre ambas valoraciones. La finalidad de proponer este método combinado, es equilibrar los resultados de los pacientes con pocos síntomas y caídas del Volumen 2 elevadas y viceversa.

Se ha establecido una puntuación de 0 a 3 atendiendo a los resultados obtenidos, para diferentes intervalos de valores del porcentaje de descenso del volumen 2 (PDVOL2) y de la puntuación de la suma total de síntomas tras la provocación nasal alérgeno específica. Se ha denominado PDS a la puntuación de síntomas y PDV a la puntuación del PDVOL2. El hecho de establecer una puntuación de 0 a 3 para cada uno de los parámetros, obedece a que esta asignación facilitaría al clínico su posterior aplicación a la clínica habitual de un modo sencillo.

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para evaluar la relación de la sintomatología y características de los pacientes se aplicará la prueba *Ji-cuadrado* cuando ambas variables sean de tipo categórico y la prueba *t-student* en la comparación de medias.

Inicialmente se presenta el estudio descriptivo de la muestra estudiada, mostrando sus características. Las variables categóricas han sido representadas mediante tablas de frecuencia, en las que aparece la frecuencia y el porcentaje. Con respecto a las variables de tipo numérico, estas se exponen como media y desviación estándar (DE).

En una segunda etapa se comparan las medias obtenidas del porcentaje de caída del volumen 2 de las fosas nasales entre los diferentes grupos anteriormente definidos (G1, G2, G3 y G4) mediante el test de ANOVA, realizando la comparación entre las medias con el contraste *a posteriori* de Scheffé. El resultado se presenta en una figura que muestra la "n" de cada grupo, la media y su DE.

Con la finalidad de evaluar la exactitud diagnóstica de la prueba de provocación nasal, en un estudio posterior mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) se determina el mejor punto de corte del porcentaje de caída del volumen 2 de las fosas nasales que discrimina entre el grupo 1 y el grupo 2 (G1 y G2) y entre el grupo 1 y el grupo 4 (G1 y G4), considerando como patrón oro el Grupo 1.

Posteriormente se determina la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de cada uno de estos puntos de corte. Se presentan los resultados en figuras ilustrativas que muestran el área bajo la curva, error estándar, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, porcentaje de falsos positivos y falsos negativos.

Se ha estudiado asimismo, el mejor punto de la suma total de síntomas que discrimine a los pacientes del grupo 1 de los del grupo 4, ambos sensibilizados pero sólo los primeros sintomáticos. Se determinan los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como el índice Kappa. Se presentan también los resultados en figuras ilustrativas que muestran el área bajo la curva, error estándar, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, porcentaje de falsos positivos y falsos negativos.

Se ha analizado si la combinación de ambos parámetros (porcentaje de caída del volumen 2 de las fosas nasales y suma total de síntomas) ofrece mejor resultado que los parámetros por separado. Han sido estudiadas varias combinaciones y se ha determinado el valor del índice Kappa. Se presentan figuras ilustrativas con los resultados obtenidos que muestran el área bajo la curva, error estándar, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor

predictivo negativo, porcentaje de falsos positivos y falsos negativos e índice Kappa.

Finalmente se presenta el porcentaje de positividad en los diferentes grupos con los criterios fijados. Se presenta una figura que muestra el índice Kappa de la combinación del porcentaje de caída del volumen 2 + suma total de síntomas, así como el obtenido cuando se analizan por separado el punto de corte del porcentaje de caída del volumen 2 de las fosas nasales y la suma total de síntomas. Además se muestra una figura ilustrativa que muestra el porcentaje de positividad en los diferentes grupos con los criterios seleccionados.

En todos los casos el nivel de significación estadística se ha fijado para un valor  $p \leq 0.05$ .

El programa estadístico empleado para los análisis estadísticos ha sido IBM-SPSS versión 18 y para el estudio de curvas ROC se usó *MedCalc 11.3*.

## **8. PLAN DE TRABAJO.**

El trabajo fue iniciado en Junio 2013, procediéndose al planteamiento del estudio y a la estructuración de su desarrollo. El personal técnico encargado de la realización de la provocación nasal y la rinomanometría acústica, era personal especializado, con elevada experiencia en la práctica de las mismas. A pesar de ello, se llevó a cabo una revisión profunda y conjunta de todo el personal implicado en el estudio con el objeto de homogenizar la técnica a emplear y asegurar la correcta metodología.

Se inicia la búsqueda bibliográfica minuciosa, se desarrolla el protocolo a seguir y se solicita la autorización para llevar a cabo el estudio.

A partir de septiembre de 2013 se inicia la inclusión de los pacientes que consultaron como primera visita en la Unidad de Alergia Infantil en el Hospital General Universitario de Elche. Desde septiembre 2013 y hasta diciembre

2014 se inicia la recogida principal de datos y la informatización de los mismos. Los datos se recogían manualmente mediante la cumplimentación de un formulario previamente elaborado, mientras se desarrollaba la prueba de provocación nasal en presencia del paciente, desconociendo el investigador en este momento en cuál de los cuatro grupos del estudio estaba incluido el paciente. El formulario se incluye en los Anexos. Acto seguido, sin presencia del paciente y en un despacho adjunto a la consulta en la que se realizaban las provocaciones nasales, los resultados obtenidos eran analizados e informatizados en una tabla de formato EXCEL 2010 que había sido desarrollada previamente por el Dr. Jesús M. Garde Garde, con una amplia experiencia en el manejo del programa informático. Posteriormente, los datos recogidos en formato EXCEL 2010, fueron enviados a una estadístico externa, quien realizó el estudio estadístico de los datos obtenidos tal y como se ha planteado en el punto anterior.

La redacción del borrador de la tesis y sus correcciones posteriores se inicia en Diciembre de 2015, completándose durante el 2016.

Las revisiones bibliográficas se han realizado en la Cátedra de Medicina de Familia de la Universidad Miguel Hernández, utilizándose las siguientes palabras claves: *rhinitis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, acoustic rhinometry, rhinomanometry, allergen challenge, allergen provocation tests.*

## **9. ASPECTOS LEGALES.**

Se aplicaron los principios éticos de la investigación en humanos que se recogen en la declaración de *Helsinki* y en el informe *Belmont* y que se concretan en los principios básicos de respeto por las personas, beneficencia y justicia. Se respetó la confidencialidad y secreto de los datos de carácter personal, siguiendo la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y todo lo reflejado en el último Real Decreto 223/2004, BOE nº 33, así como las regulaciones que están establecidas por nuestra institución

hospitalaria. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Elche.

Los padres o representantes legales fueron informados del estudio y de la confidencialidad de los datos, aceptando la inclusión en el estudio a través de su consentimiento verbal previo al inicio del mismo. Se consideró además la voluntad del paciente en la participación.







## **CAPÍTULO 6: RESULTADOS**



## CAPÍTULO 6: RESULTADOS

### 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: DATOS GENERALES.

Se seleccionaron un total de 254 pacientes, de los cuales 25 fueron eliminados. En la Tabla 2 quedan reflejados los motivos de la eliminación.

MOTIVOS ELIMINACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES
Rechazan estudio	2
No colaboran	5
Hiperreactividad nasal	4
No acuden	9
Otros motivos	5

Tabla 2: Causas de eliminación de los pacientes

Así pues, fueron incluidos finalmente 229 pacientes, a quienes les fueron practicadas 313 rinomanometrías acústicas.

La distribución de la muestra en relación al sexo, se refleja en la siguiente figura. *Figura 12.*

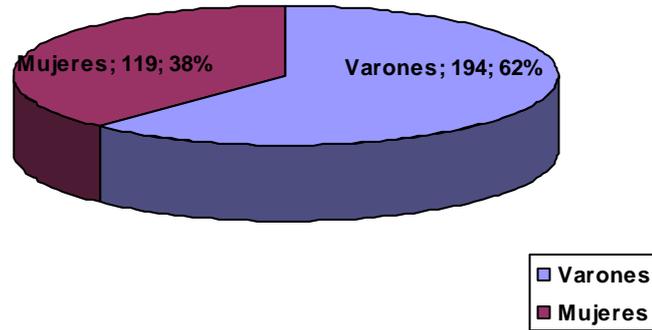


Figura 12: Distribución de la muestra por sexo.

Respecto a las edades, la media de la población estudiada fue de 9,28 años ( $DE=3,89$ ), con una distribución por edades que se aprecia en la *Figura 13*.

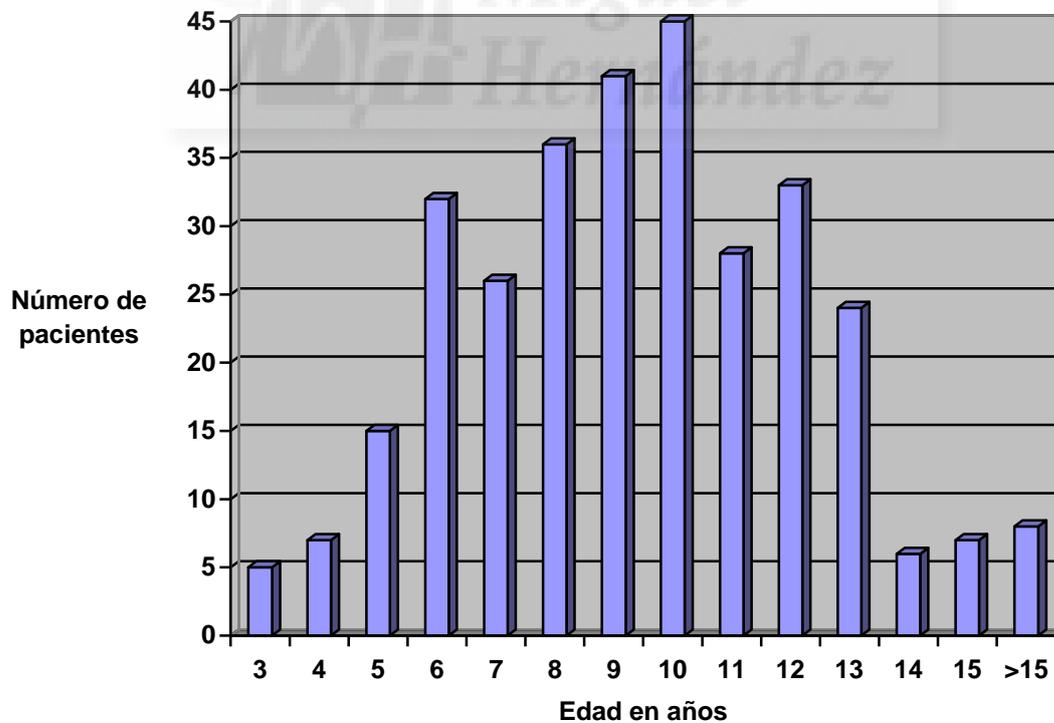


Figura 13: Edad de los pacientes de la muestra.

Cabe añadir que el hecho de que figuren pacientes >15 años, se debe a que fueron seleccionados durante la primera visita en la Consulta de Alergología Infantil cuando aún tenían ≤15 años, pero sin embargo la provocación nasal valorada con rinometría se realizó cuando ya habían cumplido esta edad.

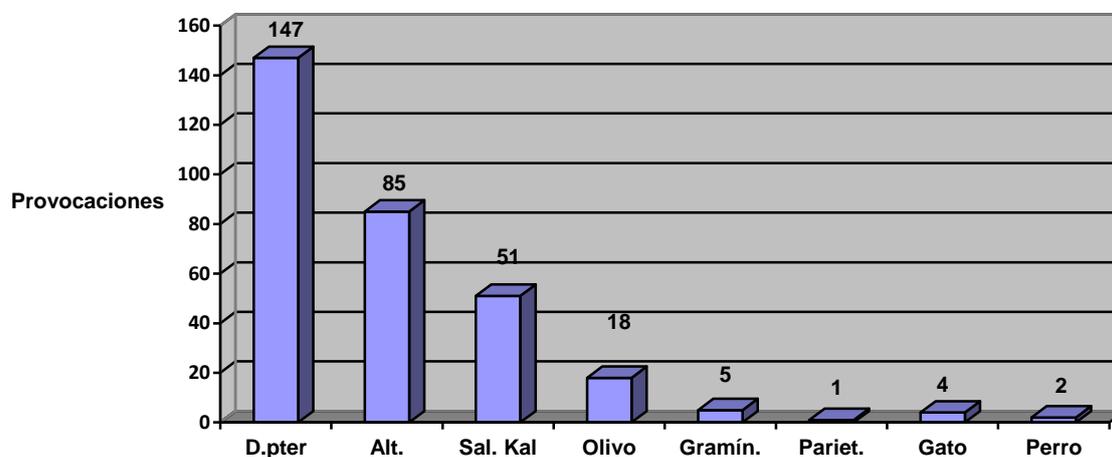
## 2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: DATOS CLÍNICOS.

La población estudiada se distribuyó en los cuatro grupos clínicos anteriormente detallados (G1-G2-G3-G4) en función de los síntomas presentados y la provocación nasal practicada. Los pacientes incluidos en cada uno de estos grupos se presentan en la *Tabla 3*.

GRUPOS CLÍNICOS	NÚMERO DE PACIENTES
<b>Grupo 1 (Sintomáticos)</b> (Provocación nasal frente al alérgeno al que se encontraba sensibilizado)	138
<b>Grupo 2 (Sintomáticos)</b> (Provocación nasal frente a un alérgeno diferente al que se encontraba sensibilizado)	88
<b>Grupo 3 (Atópicos, oligosintomáticos)</b> (Provocación nasal frente al alérgeno al que se encontraba sensibilizado)	56
<b>Grupo 4 (Atópicos, asintomáticos)</b> (Provocación nasal frente al alérgeno al que se encontraba sensibilizado)	31

**Tabla 3: Distribución de los pacientes en los diferentes grupos clínicos.**

Con respecto a las 313 provocaciones nasales realizadas, la distribución de alérgenos frente a los que se testó, se muestra en la *Figura 14*.



**Figura 14: Número de provocaciones en función de los alérgenos.**

(D.Pter: *Dermatophagoides Pteronyssimus*. Alt: *Alternaria*. Sal.K: *Salsola Kali*. Gramín: Gramíneas. Pariet: *Parietaria*).

La gran mayoría de las provocaciones nasales realizadas han sido frente a ácaros del polvo, mohos y polen de salsola, lo cual concuerda con las sensibilizaciones alérgicas más frecuentes de nuestra área geográfica que encontramos en la práctica clínica diaria.

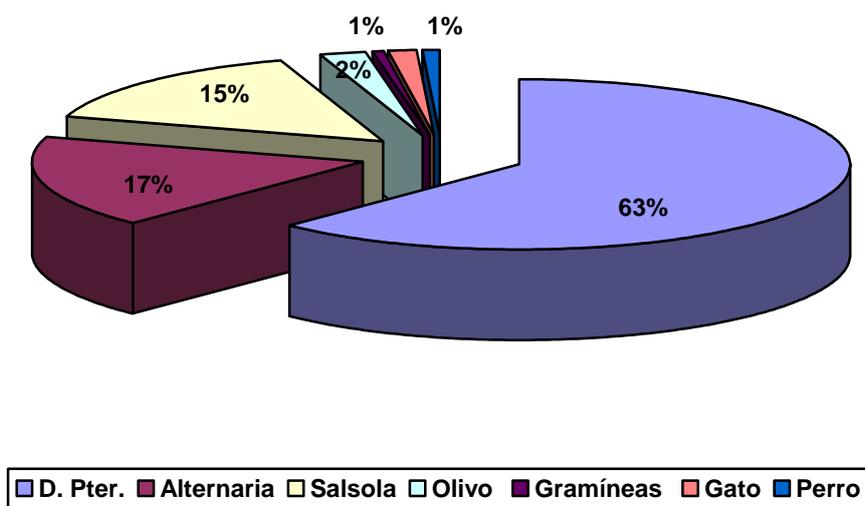
En la *Tabla 4*, se presenta la distribución de los alérgenos frente a los que se han realizado las provocaciones nasales en cada uno de los grupos.

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
<i>D. Pteronyssimus</i>	86	18	29	14
<i>Alternaria</i>	24	51	9	1
Salsola	21	13	11	6
Olivo	3	4	4	7
Gramíneas	1	0	2	2
Parietaria	0	0	0	1
Gato	2	1	1	0
Perro	1	1	0	0

**Tabla 4: Distribución de las provocaciones nasales en cada grupo.**

En las Figuras 15, 16, 17 y 18 se representan frente a qué tipo de alérgeno se han llevado a cabo las provocaciones nasales en los diferentes grupos en los que se ha dividido a la población estudiada.

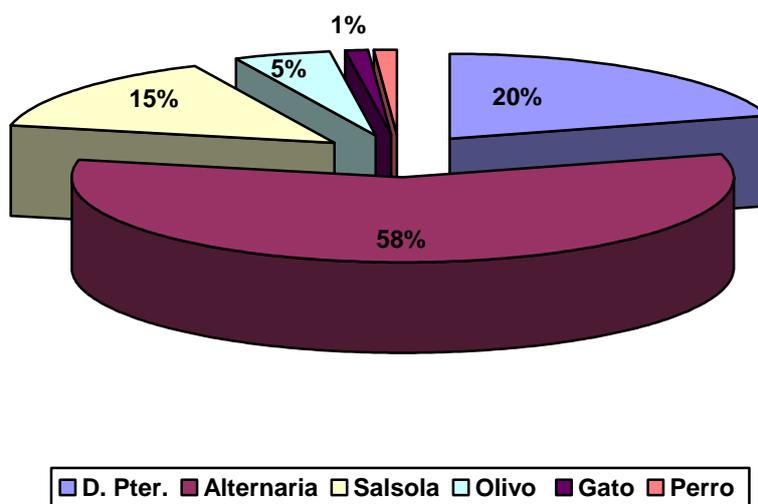
Como se puede observar, en los pacientes con rinitis claramente sintomática, a quienes se realiza la provocación frente al alérgeno al que se encuentran sensibilizados (Grupo 1), se observa que el 63% son alérgicos a los ácaros del polvo, dado que nuestra área geográfica es una zona costera con esta típica sensibilización.



**Figura 15. Alérgenos frente a los que se ha realizado provocación nasal en el Grupo 1.**

*D.Pter: Dermatophagoides Pteronyssimus.*

El Grupo 2 del estudio, eran pacientes con rinitis alérgica, a quienes se realizaba la provocación nasal con un alérgeno frente al cual no estaban sensibilizados. Dado que en el anterior grupo, tal y como se ha comentado, la realización de la provocación nasal frente a *D. Pteronyssimus* era la predominante, en este grupo el porcentaje es mucho menor. Los alérgenos testados en las provocaciones nasales se representan en la *Figura 16*.



**Figura 16. Alérgenos frente a los que se ha realizado provocación nasal en el Grupo 2.**

*D.Pter: Dermatophagoides Pteronyssimus.*

Los pacientes del Grupo 3, eran pacientes que consultaban por un motivo diferente a rinitis, pero que presentaban sensibilización frente a algún aeroalérgeno. En este grupo, la provocación nasal se realizó frente al alérgeno al que se encontraban sensibilizados. Podían presentar síntomas muy leves y esporádicos de rinitis que no eran reportados de modo espontáneo por los pacientes o sus padres. Los alérgenos que fueron testados se representan en la *Figura 17*, con una distribución de sensibilizaciones similar al Grupo 1.

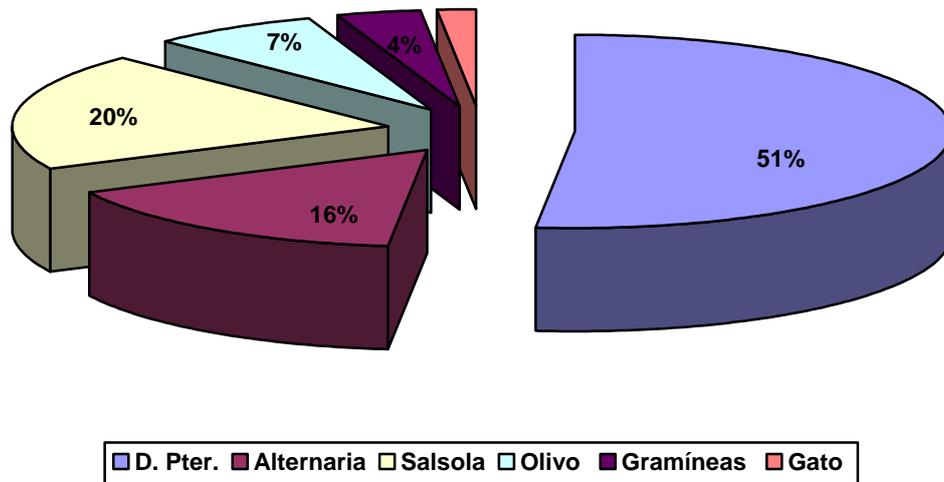


Figura 17. Alérgenos frente a los que se ha realizado provocation nasal en el Grupo 3.

*D.Pter: Dermatophagoides Pteronyssimus.*

El Grupo 4 del estudio, estaba formado por pacientes atópicos, sensibilizados frente a un aeroalérgeno, pero que estaban completamente asintomáticos. Los alérgenos testados se representan en la Figura 18.

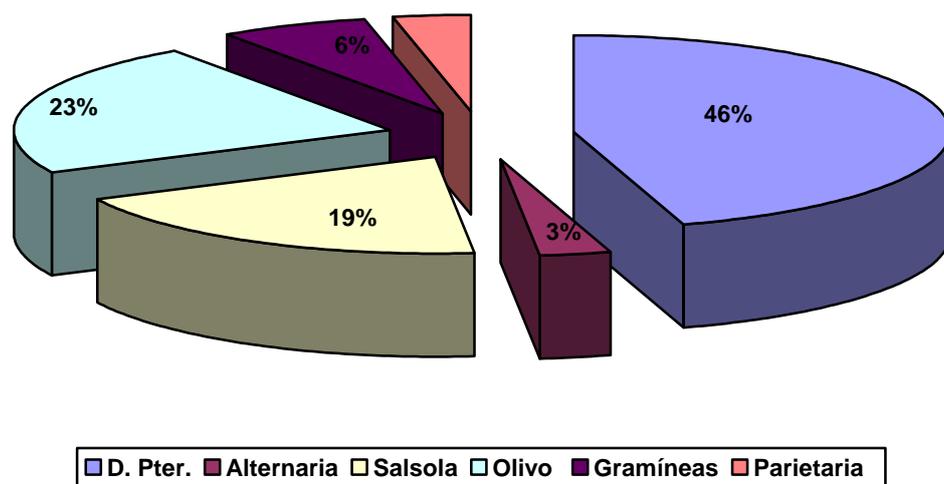
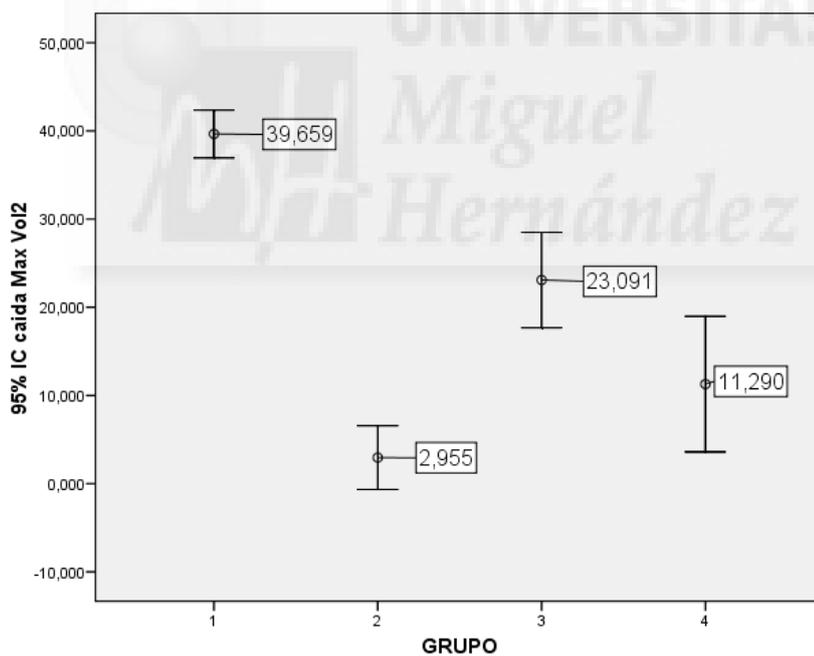


Figura 18. Alérgenos frente a los que se ha realizado provocation nasal en el Grupo 4.

*D.Pter: Dermatophagoides Pteronyssimus.*

### 3. COMPARACIÓN DE MEDIAS DEL PORCENTAJE DE CAÍDA DEL VOLUMEN 2.

Se ha analizado y comparado entre los diferentes grupos la media del Porcentaje de Caída del Volumen 2, mediante el Test de ANOVA, con resultados significativamente diferentes entre ellos ( $p < 0.001$ ). Los resultados se muestran en la *Figura 19*. El Grupo 1 (pacientes alérgicos al alérgeno testado) es el que presenta mayor porcentaje de caída del Volumen 2. Posteriormente se realiza una prueba *post hoc de Scheffé*, que muestra diferencias significativas entre el Grupo 1 con todos los demás del estudio ( $p < 0.001$ ). No se encuentran diferencias significativas entre el Grupo 2 y el Grupo 4 ( $p 0.078$ ).



	G1			G2		
	n	media	DE	n	media	DE
<b>Caída máx Vol2</b>	138	39,66	16,1	88	2,95	17,05

	G1			G3+G4		
	n	media	DE	n	media	DE
<b>Caída máx Vol2</b>	138	39,66	16,1	87	18,84	20,99

	G1			G2+G3+G4		
	n	media	DE	n	media	DE
<b>Caída máx Vol2</b>	138	39,66	16,1	175	10,8	20,65

**Figura 19. Media del porcentaje caída máxima del Volumen 2 por grupos.**

Con la finalidad de valorar si los alérgenos testados para la prueba de provocación nasal se comportan como irritantes, se ha analizado en los diversos grupos la media del porcentaje de caída máxima del Volumen 2 de las fosas nasales para cada dosis testada (expresada en Unidades Biológicas) respecto al suero fisiológico (SF), mostrándose los resultados en la *Figura 20*.

Se comprueba que en el Grupo de estudio 2, no se produce una caída del Volumen 2 al realizar la provocación nasal con las diferentes dosis de alérgeno, con respecto al suero salino fisiológico.

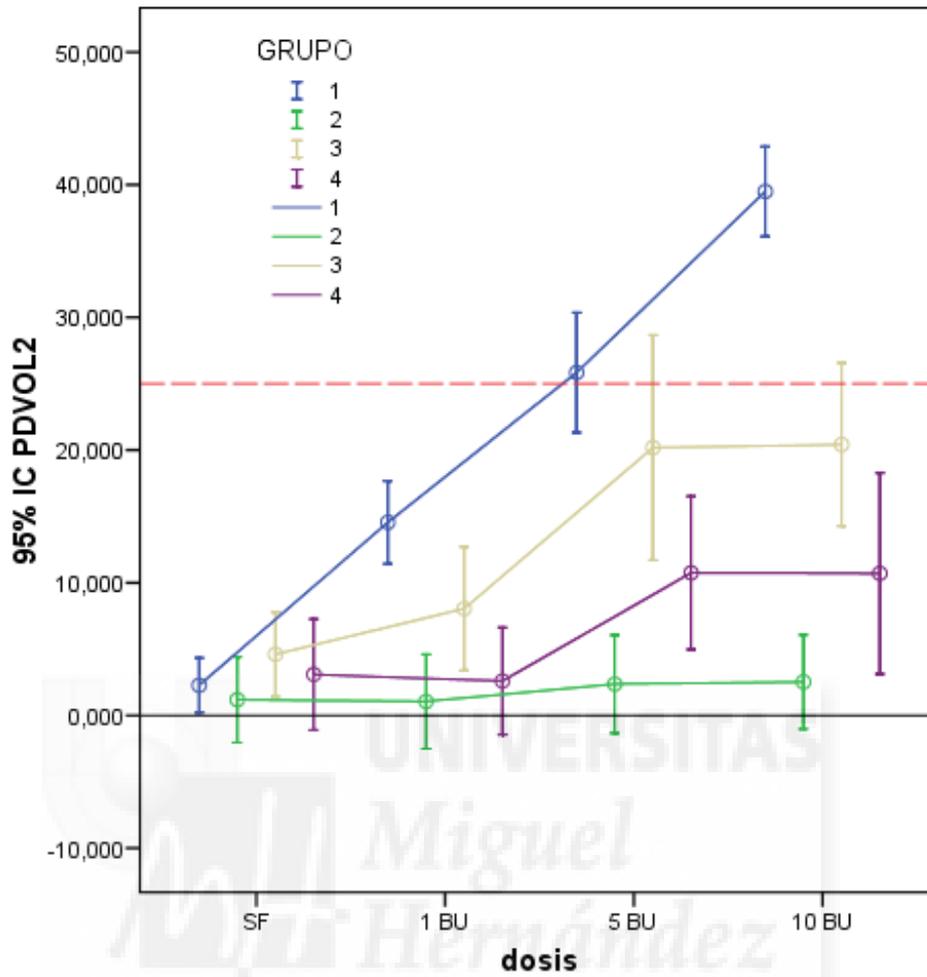
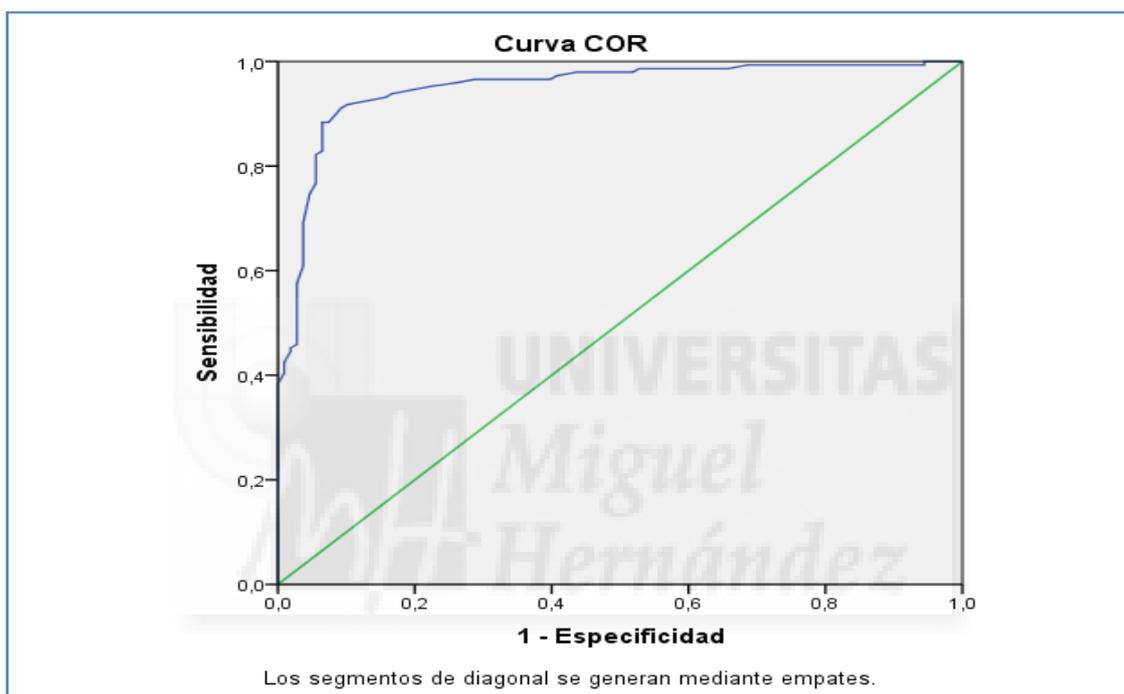


Figura 20. Porcentaje de caída del Volumen 2 en cada dosis respecto a SF.

#### 4. CÁLCULO DEL MEJOR PUNTO DE CORTE DEL PORCENTAJE DE DESCENSO DEL VOLUMEN 2 DE LAS FOSAS NASALES PARA CONSIDERAR POSITIVA UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL.

Mediante curvas ROC, se ha determinado el punto de corte del Porcentaje de Descenso del Volumen del área 2 de las fosas nasales (PDVOL2) que mejor discrimina el Grupo 1 del Grupo 2. Se ha encontrado que es PDVOL2  $\geq 20$ . Los resultados se muestran en la *Figura 21*.

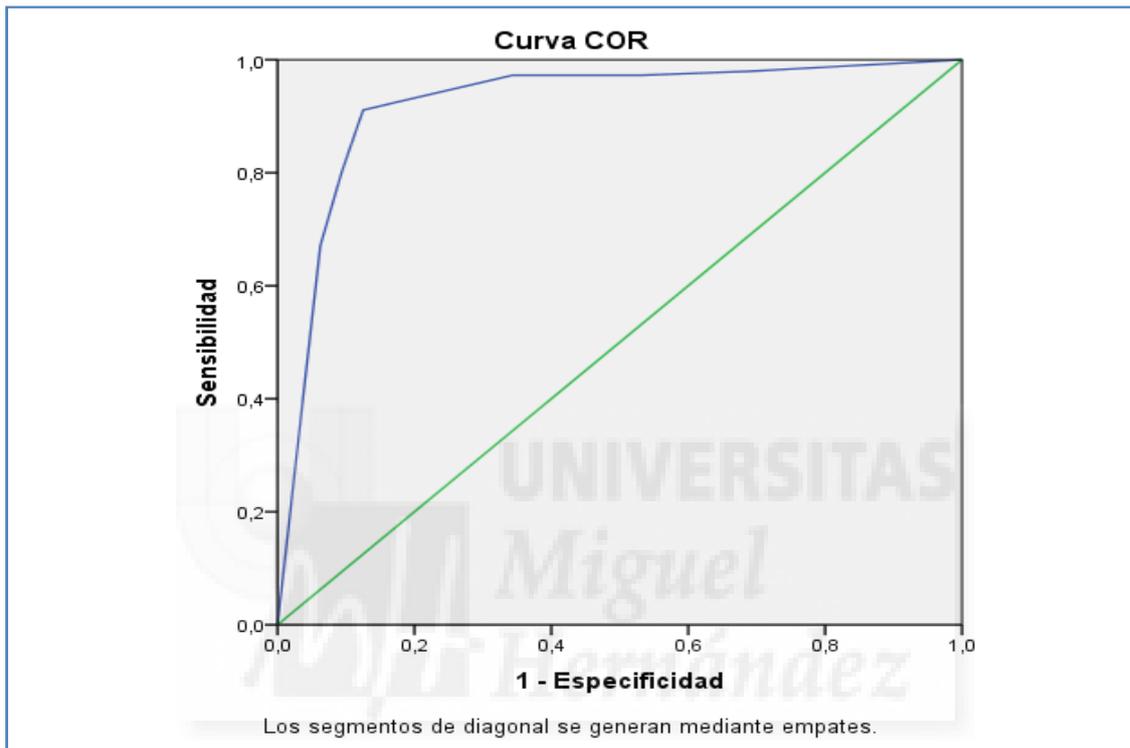


Área	Error estándar	Significación
0,949	0,014	<0,001

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	% falsos (+)	% falsos (-)
91,10	90,74	93,01	88,29	9,3	8,9

Figura 21. Mejor punto de corte para PDVOL2 entre G1 vs G2

Para comprobar si la provocación nasal alérgeno específica presenta utilidad para distinguir entre pacientes sensibilizados alérgicos y no alérgicos, se ha determinado mediante curvas ROC el mejor punto de corte del PDVOL2 que discrimina el Grupo 1 del Grupo 4. El punto de corte encontrado para este supuesto ha sido PDVOL2  $\geq 25$ . La *Figura 22* muestra los resultados obtenidos.

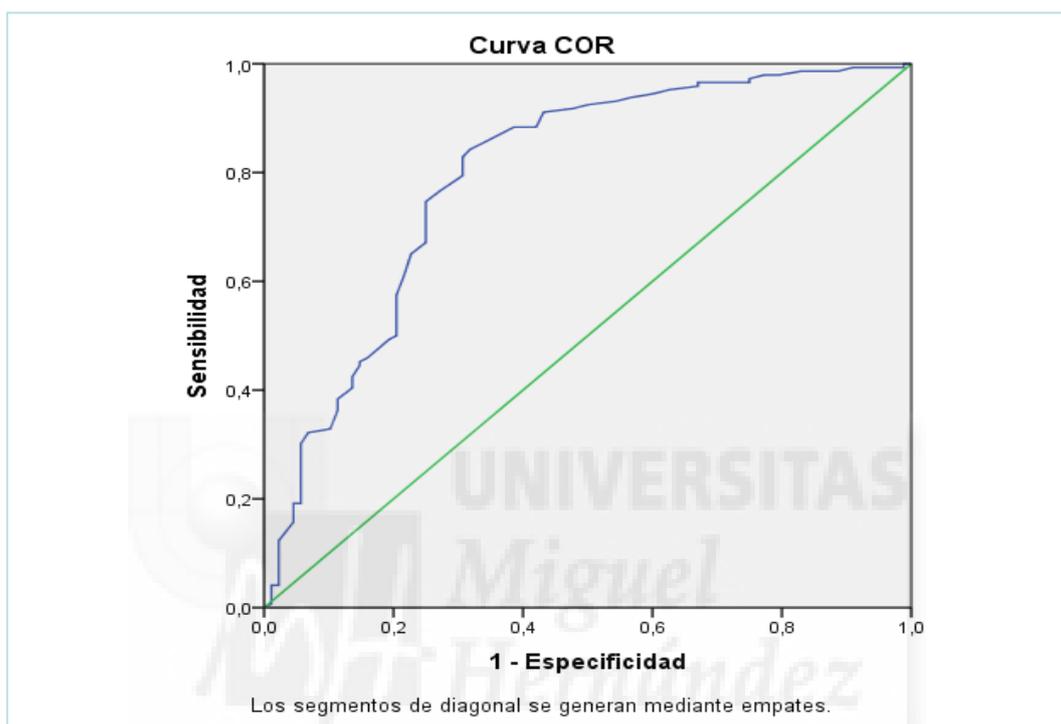


Área	Error estándar	Significación
0,876	0,036	<0,001

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	% falsos (+)	% falsos (-)
82,88	84,38	96,03	51,92	15,6	17,1

**Figura 22. Mejor punto de corte para PDVOL2 entre G1 vs G4**

Se ha realizado el mismo análisis mediante curvas ROC, pero considerando los pacientes del Grupo 3 y el Grupo 4 como un único grupo. Se ha encontrado que el mejor punto de corte del PDVOL2 que discrimina el Grupo 1 del Grupo 3-4 es  $\text{PDVOL2} \geq 25$ . La *Figura 23* muestra los resultados obtenidos.



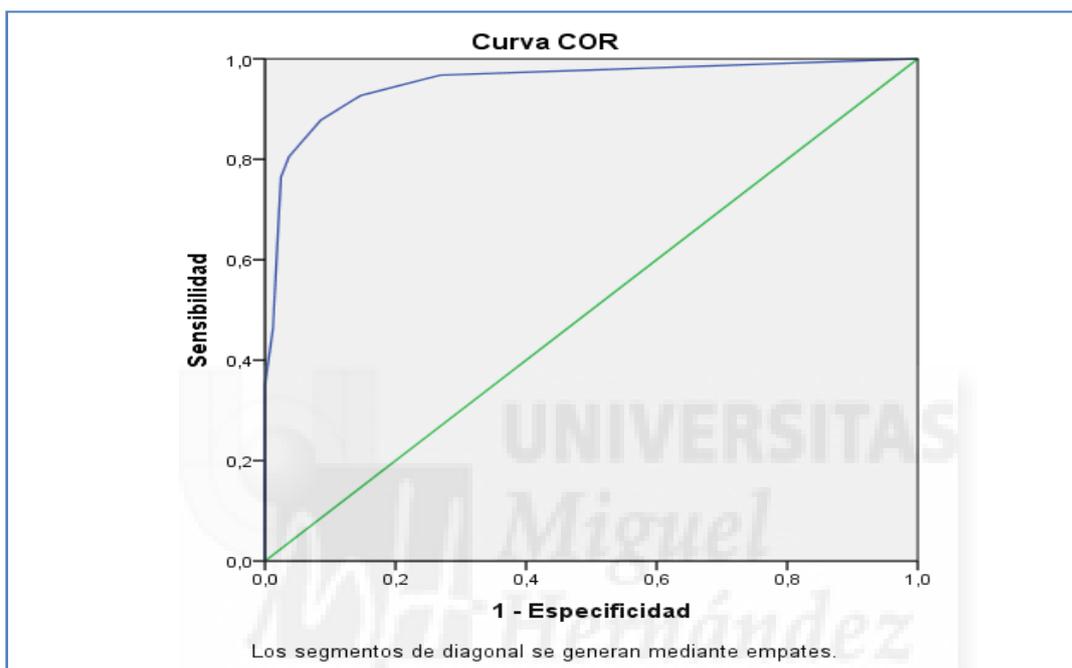
Área	Error estándar	Significación
0,79	0,032	<0,001

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	% falsos (+)	% falsos (-)
82,90	69,30	81,8	70,9	18,4	29,1

Figura 23. Mejor punto de corte para PDVOL2 entre G1 vs G3-4.

## 5. CÁLCULO DEL MEJOR PUNTO DE CORTE PARA LA SUMA TOTAL DE SÍNTOMAS PARA CONSIDERAR POSITIVA UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL.

Mediante curvas ROC, se ha determinado el punto de corte de la Suma Total de Síntomas (STS) que mejor discrimina el Grupo 1 del Grupo 2. Se ha encontrado que es  $STS \geq 2$ . Los resultados se muestran en la *Figura 24*.

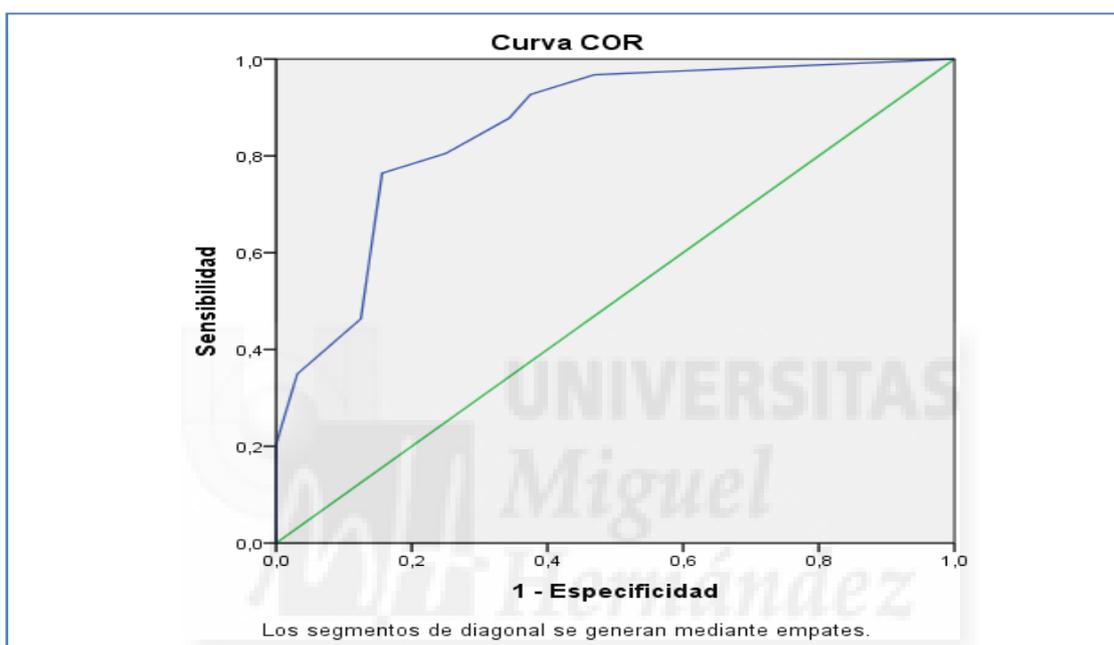


Área	Error estándar	Significación
0,953	0,015	<0,001

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	% falsos (+)	% falsos (-)
92,44	85,37	90,16	88,61	14,6	7,6

Figura 24. Mejor punto de corte para STS entre G1 vs G2.

Al igual que se ha planteado con los valores rinométricos, para comprobar si la provocación nasal alérgeno específica valorada mediante escala de síntomas, presenta utilidad para distinguir entre pacientes sensibilizados frente a un alérgeno alérgicos y no alérgicos, se ha determinado mediante curvas ROC el mejor punto de corte de la STS que discrimina el Grupo 1 del Grupo 4. El punto de corte encontrado para este supuesto ha sido STS  $\geq 5$ . La *Figura 25* muestra los resultados hallados.

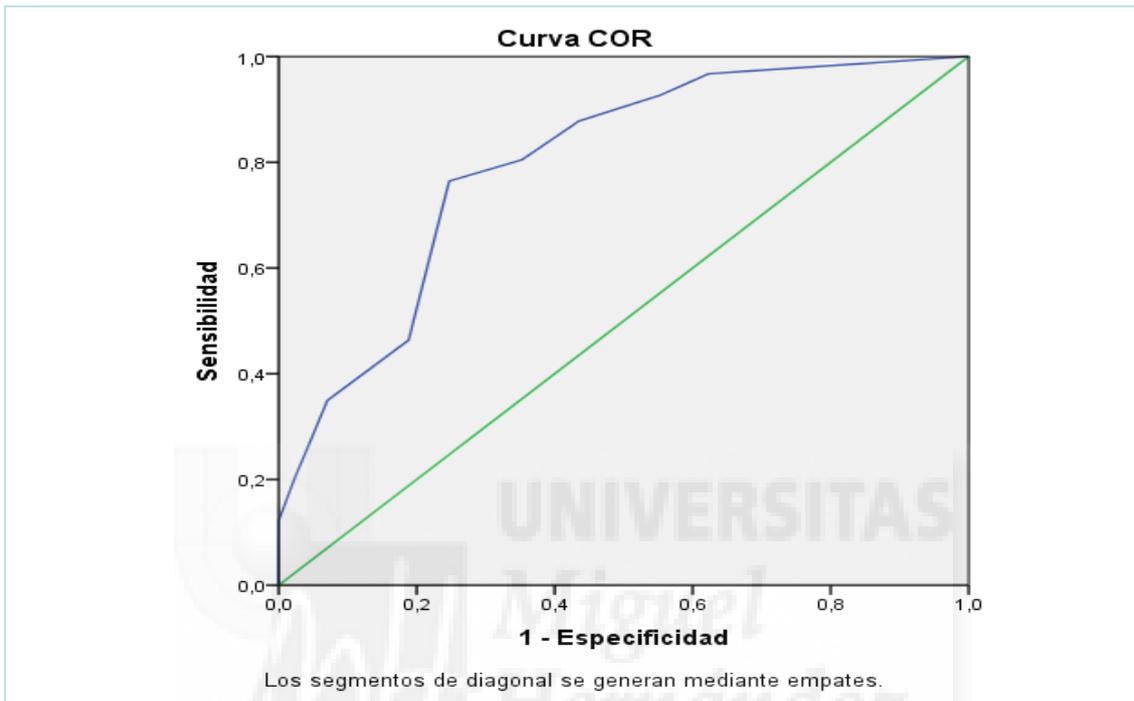


Área	Error estándar	Significación
0,858	0,039	<0,001

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	% falsos (+)	% falsos (-)
76,42	84,38	94,95	48,21	15,6	23,6

**Figura 25. Mejor punto de corte para STS entre G1 vs G4.**

De igual modo que para el PDVOL2, se ha realizado el análisis mediante curvas ROC considerando los pacientes del Grupo 3 y el Grupo 4 como un único grupo. Se ha encontrado que el mejor punto de corte de STS que discrimina el Grupo 1 del Grupo 3-4 es  $STS \geq 5$ . La *Figura 26* refleja los resultados obtenidos.



Área	Error estándar	Significación
0,797	0,032	<0,001

Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	% falsos (+)	% falsos (-)
76,4	84,4	82,90	68,8	17	29

**Figura 26. Mejor punto de corte para STS entre G1 vs G3-4.**

## **6. CÁLCULO DEL MEJOR PUNTO DE CORTE PARA LA COMBINACIÓN DE SUMA TOTAL DE SÍNTOMAS Y PDVOL2 PARA CONSIDERAR POSITIVA UNA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL.**

Hemos querido comprobar si la combinación del parámetro subjetivo (representado por la Suma Total de Síntomas) y el objetivo (Porcentaje de caída del Volumen 2 en la rinometría) en la valoración de la positividad de una prueba de provocación nasal, podría ofrecer mejores resultados que los obtenidos por separado.

Se ha partido de los datos obtenidos tras la provocación nasal por medio de las mediciones del PDVOL2 en la rinometría y la puntuación total obtenida en la escala de síntomas presentada.

Se ha establecido una puntuación de 0 a 3 atendiendo a los resultados obtenidos, para diferentes intervalos de valores del PDVOL2 y de la puntuación de la suma total de síntomas tras la provocación nasal alérgeno específica. Se ha denominado PDS a la puntuación de síntomas y PDV a la puntuación del PDVOL2. El hecho de establecer una puntuación de 0 a 3, obedece al hecho de que facilita al clínico su posterior aplicación a la clínica habitual.

En la *Tabla 5 y 6* se presentan las diferentes propuestas de puntuaciones estudiadas de la Suma total de síntomas, numeradas del 1 al 2, y del PDVOL2 estudiadas, numeradas del 1 al 6.

PDS1		PDS2	
PUNTOS PDS (0-3)	INTERVALO STS	PUNTOS PDS (0-3)	INTERVALO STS
0	0	0	0
1	1	1	1-2
2	2-3	2	3-4
3	≥4	3	≥5

Tabla 5. Combinaciones estudiadas para la puntuación de síntomas.

PDV-3		PDV-4	
PUNTOS PDV (0-3)	INTERVALO PDVOL2	PUNTOS PDV (0-3)	INTERVALO PDVOL2
0	<16	0	<19
1	16-21	1	19-22
2	22-25	2	23-28
3	>25	3	>28

PDV-5		PDV-6	
PUNTOS PDV (0-3)	INTERVALO PDVOL2	PUNTOS PDV (0-3)	INTERVALO PDVOL2
0	<20	0	<18
1	20-24	1	18-21
2	25-30	2	22-25
3	>30	3	>25

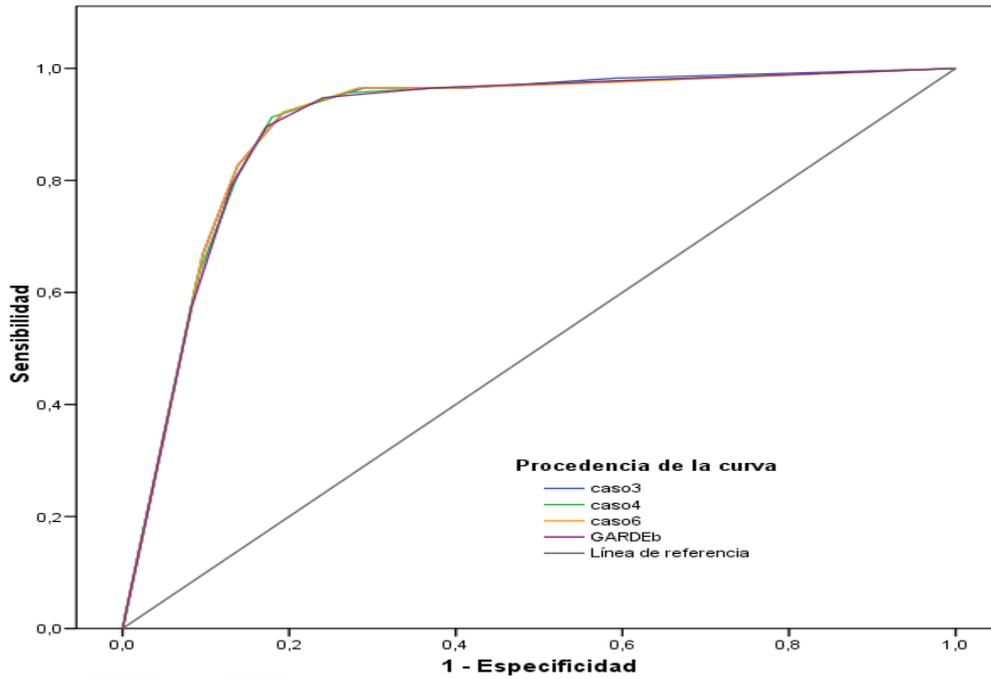
Tabla 6. Combinaciones estudiadas para la puntuación de PDVOL2

Se han analizado diferentes combinaciones de PDS + PDV:

- Combinación 1: PDS1-PDV3 →Caso 1
- Combinación 2: PDS1-PDV4 →Caso 2
- Combinación 3: PDS1-PDV5 →Caso 5
- Combinación 4: PDS1-PDV6 →Caso 8
- Combinación 5: PDS2-PDV3 →Caso 3
- Combinación 6: PDS2-PDV4 →Caso 4
- Combinación 7: PDS2-PDV5 →Caso 7
- Combinación 8: PDS2-PDV6 →Caso 6

Con el fin de valorar qué combinación ofrece mejores resultados, se realiza el estudio de curvas ROC. De las combinaciones estudiadas, todas ellas han ofrecido mejores resultados que los obtenidos por separado. *Figura 27.*

Curva COR



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Variables resultado de contraste	Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite superior	Límite inferior
caso1	0,889	0,021	0,000	0,847	0,931
caso2	0,887	0,022	0,000	0,844	0,930
caso3	0,900	0,020	0,000	0,860	0,940
caso4	0,898	0,021	0,000	0,857	0,939
caso5	0,886	0,022	0,000	0,843	0,929
caso6	0,899	0,021	0,000	0,858	0,939
caso7	0,897	0,021	0,000	0,857	0,938

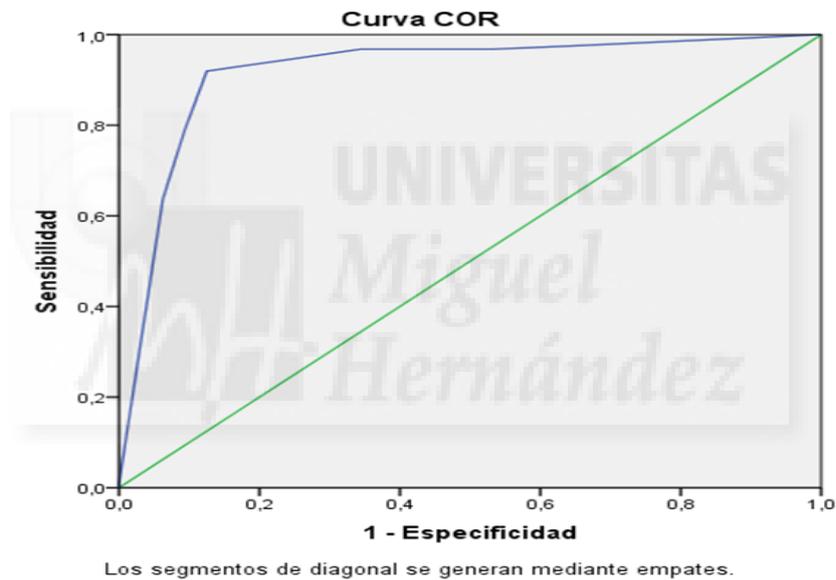
Variables resultado de contraste	Positivo si es mayor o igual que(a)	Sensibilidad	1 - Especificidad
caso3	-1,0000	1,000	1,000
	,5000	,983	,593
	1,5000	,965	,414
	2,5000	,965	,290
	3,5000	,922	,193
	4,5000	,826	,138
	5,5000	,670	,097
	7,0000	,000	,000
caso4	-1,0000	1,000	1,000
	,5000	,974	,545
	1,5000	,965	,379
	2,5000	,957	,269
	3,5000	,913	,179
	4,5000	,809	,138
	5,5000	,626	,090
	7,0000	,000	,000
caso6	-1,0000	1,000	1,000
	,5000	,974	,566
	1,5000	,965	,400
	2,5000	,965	,283
	3,5000	,922	,193
	4,5000	,826	,138
	5,5000	,670	,097
	7,0000	,000	,000
caso7	-1,0000	1,000	1,000
	,5000	,974	,524
	1,5000	,965	,372
	2,5000	,948	,241
	3,5000	,896	,172
	4,5000	,791	,131
	5,5000	,574	,083
	7,0000	,000	,000

**Figura 27. Curva ROC estudio combinación.**

Analizando las coordenadas de las curvas que ofrecen mejores resultados, se ha hallado que la suma de una PDS + PDV  $\geq 4$  de la combinación 8 es la que mejores resultados ha ofrecido, con una sensibilidad de 91.87 y una especificidad de 87.5. *Figura 28.*

Recordemos que esta combinación está definida como:

PDS-2		PDV-6	
PUNTOS PDS (0-3)	INTERVALO STS	PUNTOS PDV (0-3)	INTERVALO PDVOL2
0	0	0	<18
1	1-2	1	18-21
2	3-4	2	22-25
3	≥5	3	>25



Área	Error estándar	Significación
0,918	0,032	<0,001

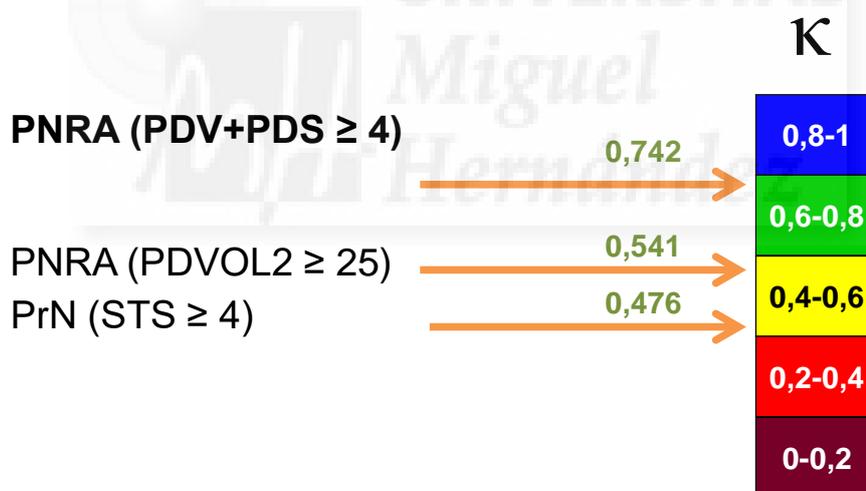
Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	% falsos (+)	% falsos (-)
91,87	87,5	96,58	73,68	12,5	8,1

Figura 28. Curva ROC mejor combinación.

## 7. ESTADÍSTICO KAPPA PARA LOS CRITERIOS DE POSITIVIDAD DE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL (PDVOL2, STS, COMBINACIÓN DE AMBOS).

Se ha analizado mediante el estadístico Kappa los diferentes criterios de positividad estudiados para la prueba de provocación nasal: Porcentaje de caída del Volumen 2, Suma total de síntomas y combinación de ambos (PDS + PDV  $\geq$  4 de la combinación indicada).

Se ha obtenido para todos los criterios de positividad estudiados de la prueba de provocación nasal, un resultado en el test de Kappa superior a 0.4, y por tanto una concordancia moderada. Cuando el criterio de positividad de la prueba de provocación nasal es la combinación de los resultados obtenidos por síntomas y rinometría (PDS+PDV  $\geq$  4), el estadístico Kappa refleja una concordancia considerable (K=0,742). *Figura 29.*

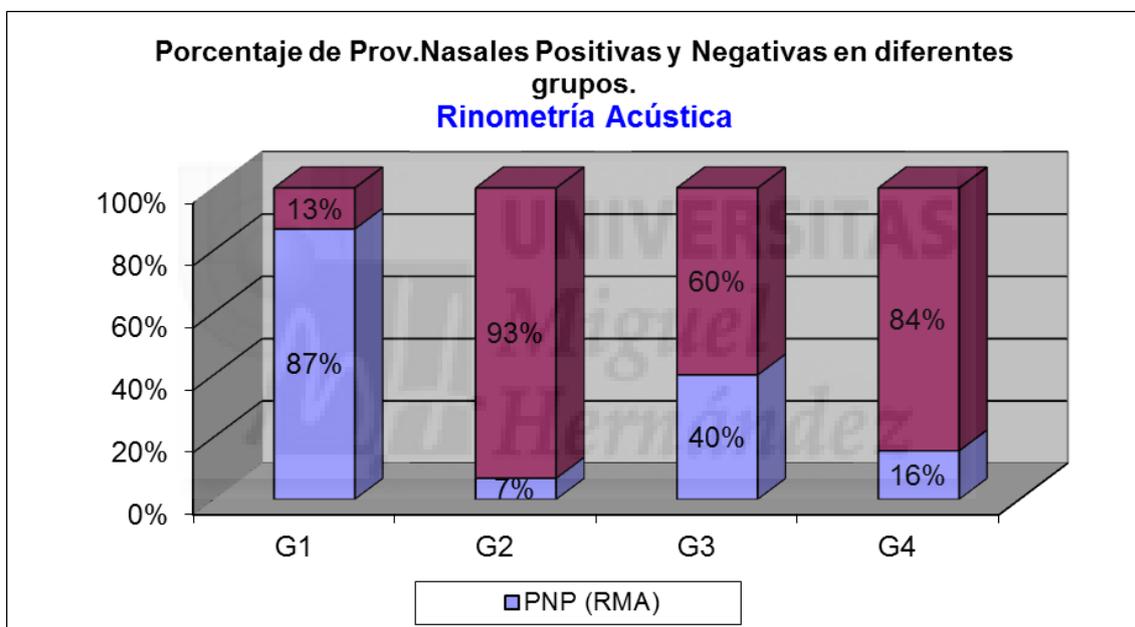


Kappa: 0,01-0,20 (Pobre); 0,21-0,40 (Aceptable); 0,41-0,60 (Moderada)  
0,61 – 0,80 (Considerable), 0,81-1,00 (Casi Perfecta)

**Figura 29. Estadístico Kappa. Criterio de positividad de la prueba de provocación nasal G1 vs G4.**

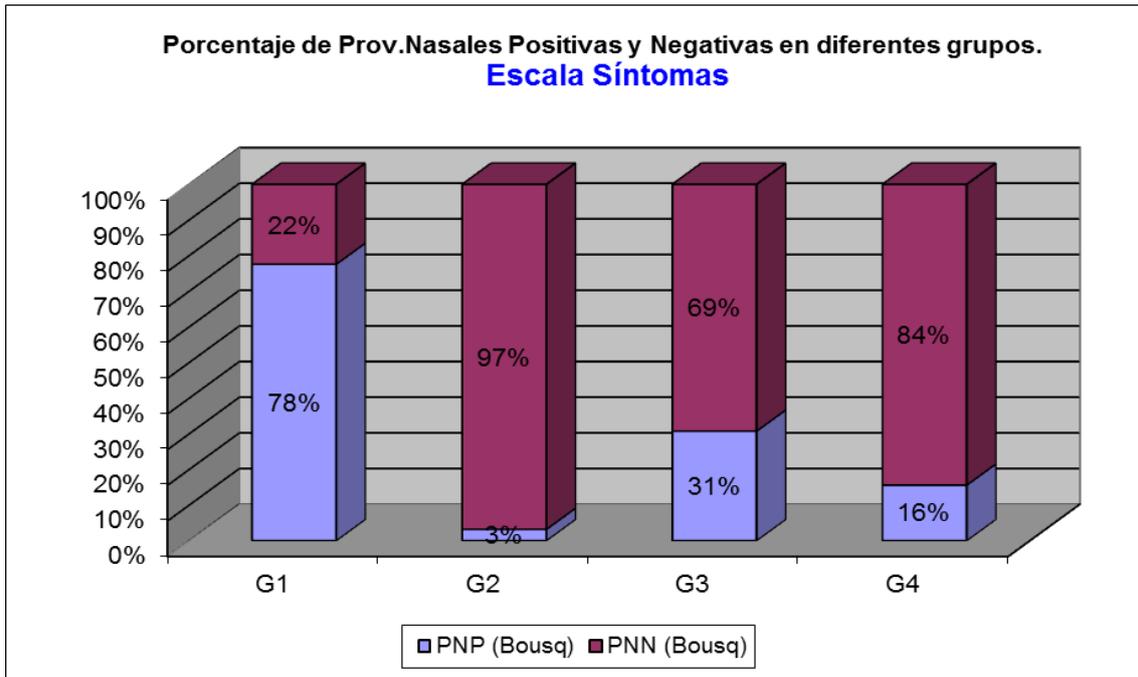
## 8. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL EN LOS DIFERENTES GRUPOS DEL ESTUDIO.

En las Figuras 30, 31 y 32, se muestran los resultados obtenidos en las pruebas de provocación en forma de porcentaje de pruebas positivas y negativas en cada uno de los grupos de población del estudio, atendiendo a los diferentes criterios de positividad analizados.



**Figura 30. Resultados de la prueba de provocación nasal atendiendo al criterio de positividad del PDVOL2 en los diferentes grupos.**

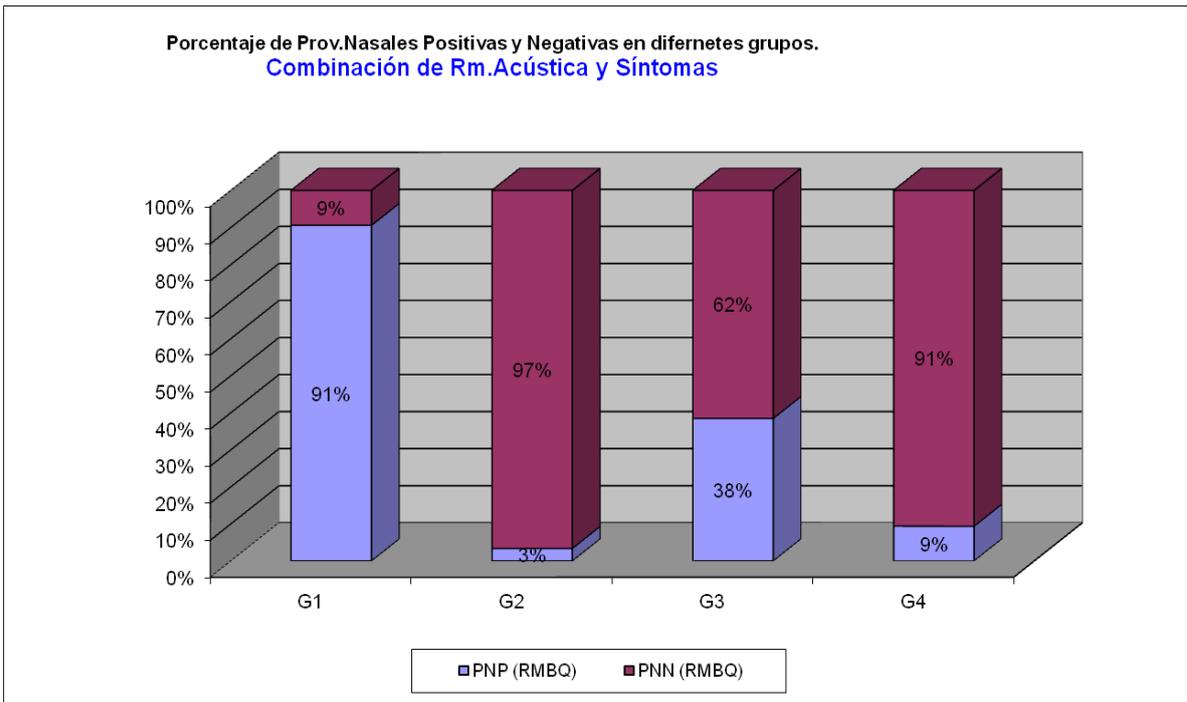
PNP(RMA): Provocaciones nasales positivas valoradas por rinometría acústica.



**Figura 31. Resultados de la prueba de provocación nasal atendiendo al criterio de positividad de la escala de síntomas (STS) en los diferentes grupos.**

PNP(Bousq): Provocaciones nasales positivas valoradas por escala de síntomas.

PNN(Bousq): Provocaciones nasales negativas valoradas por escala de síntomas.



**Figura 32. Resultados de la prueba de provocación nasal atendiendo al criterio de positividad de combinación de síntomas + rinometría en los diferentes grupos.**

PNP(RNBQ): Provocaciones nasales positivas valoradas por combinación de síntomas+rinometría.

PNN(RNBQ): Provocaciones nasales negativas valoradas por combinación de síntomas+rinometría.





## **CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN**



## CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN

### 1. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON ESTUDIOS SIMILARES PUBLICADOS.

El diagnóstico etiológico de la rinitis alérgica se fundamenta en la práctica clínica en determinadas exploraciones complementarias que detectan presencia de anticuerpos de tipo IgE frente a alérgenos sospechosos y en el *ars medica* del clínico que atiende al paciente. Sin embargo, es aún más importante para la clínica valorar la relevancia clínica de la sensibilización alérgica que presenta un paciente en concreto, puesto que de ello dependerá el éxito de la inmunoterapia específica administrada. En Alergología la prueba oro para valorar la relevancia clínica de un alérgeno frente al cual el paciente está sensibilizado, es la prueba de provocación o exposición en vida real al mismo<sup>8,27,28</sup>.

En este trabajo hemos fijado los criterios de positividad de la prueba de provocación nasal alérgeno específica valorada mediante rinometría acústica y se ha demostrado que los preparados utilizados para la misma no provocan respuestas irritativas en niños que no están sensibilizados.

Hemos encontrado que existe una mayor prevalencia de varones respecto a mujeres, lo cual se corresponde con la mayoría de trabajos publicados por una mayor prevalencia de atopia en niños varones<sup>9</sup>.

No hemos encontrado, tras realizar una búsqueda bibliográfica minuciosa con los recursos disponibles, trabajos de similares características al presentado ni desarrollados en población pediátrica ni llevados a cabo en población general. Por tanto, nuestro estudio es el primer trabajo científico que

se desarrolla, con el objetivo de fijar los criterios de positividad de la prueba de provocación nasal valorada mediante rinometría acústica en la edad pediátrica.

Existen en la literatura científica, pocos estudios publicados acerca de la validación de la prueba de provocación nasal. Los trabajos existentes se han desarrollado en población adulta, practicando los autores provocaciones nasales inespecíficas frente a histamina (y no frente a aeroalérgenos como nuestro trabajo) con el objeto de estudiar la dosis-respuesta y no la positividad o negatividad de la prueba de provocación nasal. En estos estudios, no obstante, se ha considerado que una caída del PDV del 25% es una respuesta significativa, lo cual concuerda con nuestros resultados obtenidos<sup>84</sup>.

El enfoque de estos estudios puede ser de utilidad en las provocaciones frente a aeroalérgenos para valorar la respuesta al tratamiento con inmunoterapia específica, no así para intentar determinar la relevancia clínica frente a un alérgeno determinado en un paciente concreto<sup>85,86,87,88</sup>.

Los resultados de los pacientes incluidos en el Grupo 3 merecen un comentario especial, dado que es el grupo que más dudas nos generaba sobre los resultados que se iban a obtener. Inicialmente se valoró la posibilidad de considerar a efectos prácticos el grupo 3 y el grupo 4 como un único grupo, es decir niños atópicos asintomáticos para rinitis y sensibilizados frente a aeroalérgenos. Ello aludía al hecho de que el grupo 3 del estudio estaba formado por niños sensibilizados frente a aeroalérgenos con síntomas muy leves e intermitentes de rinitis, que no consultaban por este motivo, y que los síntomas de esta patología eran desvelados solamente tras una anamnesis minuciosa y no de forma espontánea. Finalmente se decidió plasmar los resultados obtenidos individualmente en cada grupo, y además señalar también los resultados considerando a ambos pacientes en un único grupo.

El hecho de que un paciente determinado presente síntomas de mayor o menos consideración, está relacionado, en parte, con la relevancia de un alérgeno, pero también con la carga alérgica frente a la cual está expuesto. De tal modo que un paciente con alergia relevante a polen de olivo, por ejemplo, sometido a una concentración polínica ambiental baja, puede

presentar síntomas de leve intensidad en un área y de gran intensidad en otra zona con mayor concentración polínica. La prueba de provocación nasal en estos casos debería ser positiva, independientemente de dónde habite el paciente. Pero lo cierto es, también, que el grado de exposición a un alérgeno guarda relación con la sensibilización del paciente y su sintomatología posterior. Nuestros resultados en éste grupo, dan a entender que el resultado de la prueba de provocación nasal va a ser independiente de los síntomas que un paciente presenta, al menos inicialmente, y sólo tiene que ver con la relevancia. Por eso es al grupo que menos importancia se le ha dado a la hora de valorar los criterios de positividad.

Los pacientes de nuestro estudio están sensibilizados mayoritariamente a ácaros del polvo y pólenes, coincidiendo con los resultados de estudios previos en nuestro medio que hallaron el mismo patrón de sensibilizaciones<sup>82</sup>. El alto porcentaje de provocaciones realizadas frente a *Alternaria*, obedece al hecho de que a los pacientes del Grupo 2 se les provocaba frente a un alérgeno al que no estuvieran sensibilizados, y dado que mayoritariamente lo estaban frente a ácaros del polvo, la provocación se realizaba con *Alternaria*, puesto que se trata también de un alérgeno permanente. En nuestros pacientes asintomáticos no se ha practicado ninguna provocación frente a epitelio de animales. Debido a que en nuestro estudio el porcentaje de pacientes sensibilizados a epitelios es muy pequeño, no es posible extraer ninguna conclusión.

En nuestro trabajo hemos comprobado que en los pacientes con rinitis alérgica a quienes se practica una provocación nasal con un alérgeno frente al cual no están sensibilizados, no se produce caída del Volumen 2 al practicar la provocación nasal con las diferentes dosis crecientes de alérgeno. Se demuestra que los alérgenos testados no se comportan como irritantes.

En trabajos anteriores, diversos autores han valorado diversos umbrales de positividad en la rinometría acústica, con reducciones del VOL2 del 15%, 25% y 30%<sup>33</sup>. En nuestro estudio hemos comprobado que existe un buen punto de corte, capaz de discriminar el G1 del G4, para el PDVOL2, independientemente del alérgeno testado, que se sitúa alrededor de 25%, similar al que la mayoría de los trabajos anteriores habían propuesto. Nuestro trabajo no obstante, demuestra que, con el propósito, de considerar la prueba de provocación positiva o negativa, es mejor escalar tanto el porcentaje de caída del VOL2 como los resultados de la suma total de síntomas y combinar ambos parámetros.

Con los criterios de positividad fijados para la prueba de provocación nasal, los resultados de la prueba de provocación nasal en los niños del Grupo 1 del estudio, son mayoritariamente positivos, tal y como cabría esperar. Del mismo modo son mayoritariamente negativos los resultados de la provocación nasal de los Grupos 2 y 4. En los pacientes del Grupo 3, con interpretación clínica dudosa tal y como se ha señalado, la prueba es positiva en un 38% de los casos.

A diferencia de la rinomanometría, la rinometría acústica es un procedimiento seguro que ofrece resultados altamente fiables y reproducibles, con una muy escasa variabilidad. Además, requiere de una mínima colaboración por parte del paciente, haciéndola así especialmente atractiva para su uso en niños. Estudios recientes apoyan el PNIF y defienden su manejo en la práctica clínica habitual para la población adulta. Sin embargo debido a que exige colaboración por parte del paciente, esta prueba para valorar de modo objetivo la provocación nasal queda descartada para su empleo en población infantil<sup>2, 30,42</sup>.

En lo que respecta a la valoración de síntomas, existe el protocolo de Bousquet<sup>35</sup>. Su manejo nos ha planteado varias dificultades puesto que el personal técnico que debe proceder a su análisis, no siempre es capaz de valorar si existe o no exudado retrofaríngeo, etc. Es por ello por lo que este protocolo ha sido adaptado a una escala que nos ha resultado sencilla de cuantificar y de interpretar. Ello unido a que la valoración de síntomas *per se*

ha obtenido en nuestro estudio un resultado en el test estadístico Kappa aceptable, puede hacer que la prueba de provocación nasal sin ningún tipo de aparataje pueda ser utilizado en determinados casos, especialmente para confirmar resultados que esperamos negativos.

En nuestro trabajo hemos hallado que la valoración de los síntomas presentados tras la provocación nasal, constituye una prueba diagnóstica con adecuada sensibilidad y especificidad, cuya realización rápida y sencilla la hace factible en la práctica clínica diaria a la hora de establecer la relevancia clínica de un alérgeno en la sintomatología presentada por el paciente pediátrico. Sin embargo, ha de ser considerada la subjetividad en la interpretación de los síntomas no cuantificables, en especial el grado de prurito nasal y obstrucción nasal. Por ello consideramos que la valoración de la clínica ha de ser complementada con la valoración objetiva de la respuesta nasal que aporta la rinometría, mejorando de esta forma la sensibilidad y especificidad y con ello su validez en la valoración de la relevancia clínica de un alérgeno en un paciente sintomático determinado.

En nuestro estudio sólo se ha considerado la respuesta inmediata a la prueba de provocación nasal. La valoración de la respuesta retardada habría supuesto la realización de una nueva rinometría acústica entre las 3-24 h tras la provocación. Sin embargo no consideramos que este hecho haya sido relevante dado que a los pacientes se les instruía en el contacto telefónico en caso de aparición de síntomas horas tras la provocación, y no se logró ninguna llamada que hubiera supuesto respuesta retardada positiva.

De acuerdo a nuestros resultados, hemos encontrado que la prueba de provocación nasal alérgeno específica es de utilidad para demostrar la relevancia clínica de un alérgeno determinado en un paciente sintomático. Estos datos sugieren que la prueba de provocación nasal puede ser una exploración complementaria útil para determinar la relevancia clínica de un alérgeno en niños polisensibilizados

Consideramos que la prueba de provocación nasal no debería ser planteada exclusivamente para su uso en la investigación clínica. Sugerimos su empleo en la práctica clínica diaria como una prueba eficaz, que ayuda al clínico en el diagnóstico etiológico de la rinitis alérgica, en particular en conocer cuál es la relevancia que determinado alérgeno presenta en un paciente sintomático determinado, mejorando así el tratamiento etiológico de la rinitis, es decir, permitiendo seleccionar los componentes de la inmunoterapia específica con la finalidad de aumentar su eficacia.

## **2. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

Las fortalezas del estudio presentado, se enumeran a continuación:

- La principal fortaleza que presenta nuestro estudio es la idea clínica y la aplicación que este tiene en la práctica clínica. De acuerdo a nuestros resultados, hemos encontrado que la prueba de provocación nasal alérgica específica es de utilidad para demostrar la relevancia clínica de un alérgeno determinado en un paciente con sintomatología nasconjuntival. Estos datos sugieren que la prueba de provocación nasal puede ser una exploración complementaria útil para determinar la relevancia clínica de un alérgeno en niños con rinoconjuntivitis alérgica polisensibilizados.
- Otra fortaleza de nuestro estudio es el análisis matemático llevado a cabo para realizar la validación de la prueba diagnóstica y el empleo de curvas ROC para hallar los puntos de corte.
- Cabe señalar también como fortaleza, la visión de análisis epidemiológico del estudio realizado desde el punto de vista de la epidemiología clínica a la hora de validación de pruebas diagnósticas, que se realiza utilizando un diseño transversal.

Las limitaciones que presenta nuestro estudio, quedan señaladas a continuación:

- Se señalan en primer lugar, las limitaciones propias del estudio descriptivo, en el cual no se puede establecer causa-efecto.
- Problemas al hacer el tamaño muestral por alérgenos para el análisis por grupos de alérgenos.
- Sesgo sistemático a la hora de realizar mediciones. Hemos minimizado el sesgo de medición del aparato mediante la calibración del mismo y formación del personal que ha participado en el estudio.
- Con respecto al sesgo de selección, éste se ha minimizado utilizando criterios de inclusión y exclusión estrictos, seleccionando pacientes monosensibilizados y aplicando los criterios del documento ARIA para el diagnóstico de rinitis alérgica.

### **3. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.**

Con respecto a líneas futuras de investigación de nuestro trabajo, nos hemos planteado estudiar la prueba de provocación nasal en niños con rinoconjuntivitis alérgica polisensibilizados y comparar sus resultados con otras técnicas diagnósticas que ayudan al clínico a seleccionar la inmunoterapia específica, tales como Prick cutáneo, determinación de IgE específica a alérgeno y análisis por componentes moleculares, y demostrar que la prueba de provocación nasal no es una prueba equivalente a Prick test.

Asimismo, y de modo paralelo a esta investigación, se ha desarrollado otra investigación en la que se pretende comparar la prueba de provocación nasal valorada mediante rinometría acústica, con la exposición en vida real<sup>89</sup>.

#### **4. ASPECTOS METODOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL MÉTODO CIENTÍFICO.**

Siguiendo el método científico a lo largo de todo el trabajo de investigación, hemos valorado en la introducción el estado actual de los conocimientos. La idea clínica por la cual se inicia el estudio se delimita en la justificación del estudio. Posteriormente se plantea la hipótesis en donde se delimita el marco teórico, y de ella se desprenden tanto los objetivos principales como secundarios para responder a la hipótesis. Posteriormente se definen las etapas de material y métodos, se realiza labor de campo y se extraen resultados. De ellos se formulan las conclusiones que responden a todas las preguntas planteadas en los apartados de objetivos e hipótesis.





## **CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES**



## **CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES**

### OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Se han fijado los criterios de positividad de las pruebas de provocación nasal alérgeno específicas en niños afectados de rinoconjuntivitis alérgica.
2. Mediante rinometría acústica, el mejor punto de corte para considerar una prueba de provocación nasal como positiva es una caída del volumen del segmento comprendido entre 1-4 cm de las fosas nasales  $\geq 25\%$ .
3. Mediante valoración subjetiva de síntomas, el mejor punto de corte para considerar una prueba de provocación como positiva, es una suma total de síntomas en la escala correspondiente  $\geq 5$ .
4. La combinación de los criterios objetivo y subjetivo ofrece los mejores resultados. El resultado de una prueba de provocación nasal alérgeno específico combina un porcentaje de caída del volumen de las fosas nasales, del segmento comprendido entre 1-4 cm (puntuado de 0-3 de acuerdo a su porcentaje de caída:  $<18$ ; 18-21; 22-25 y  $>25$ ) y una puntuación de síntomas (valorada de 0-3, de acuerdo a la suma total de síntomas: 0; 1-2; 3-4;  $\geq 5$ ), con una escala que va de cero a seis. La suma de ambas  $\geq 4$ , es el mejor criterio de positividad.
5. La prueba de provocación nasal valorada sólo por síntomas, presenta una aceptable sensibilidad y especificidad, por lo que puede resultar potencialmente útil para valorar la relevancia clínica de un alérgeno en la práctica clínica, aún sin la presencia de un rinómetro.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Los alérgenos ALK-Abelló especialmente preparados para la prueba de provocación nasal a concentraciones de 1 BU, 5 BU y 10 BU, no provocan respuesta irritativa.





## **CAPÍTULO 9: ANEXOS**



## CAPÍTULO 9: ANEXOS

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DURANTE LA PRUEBA DE PROVOCACIÓN NASAL

Cadencia temporal	0,00	0,05	0,10	0,15	0,25	0,30	0,50	0,55	1,15
	(1)	RM Basal		PRV	LECT	PRV	LECT	PRV	LECT
<b>Alérgeno</b>			<b>SF</b>		<b>1 BU</b>		<b>5 BU</b>		<b>10 BU</b>
<b>Síntomas</b>	<b>Puntos</b>								
<b>Estornudos</b>									
< 3	0		0		0		0		0
3-6	1		1		1		1		1
7-10	2		2		2		2		2
> 10	3		3		3		3		3
<b>Prurito Nasal</b>									
No	0		0		0		0		0
Poco	1		1		1		1		1
Bastante	2		2		2		2		2
Mucho	3		3		3		3		3
<b>Rinorrea</b>									
No	0		0		0		0		0
Poca	1		1		1		1		1
Bastante	2		2		2		2		2
Mucha	3		3		3		3		3
<b>Conjuntivitis</b>	1		1		1		1		1
<b>Obstrucción Nasal (ON)</b>									
Respira Normal	0		0		0		0		0
Dificultad poca	1		1		1		1		1
“ bastante	2		2		2		2		2
“.....mucha	3		3		3		3		3
<b>Prurito Palatino u ótico</b>	1		1		1		1		1
<b>Total Síntomas</b>									
<b>Tot Sínt. (excepto ON)</b>									
<b>Total Síntomas ON</b>									
<b>Cambios en la Rinoscopia</b> <b>0=NO, 1-3=SI</b>	describir		1-2-3		1-2-3		1-2-3		1-2-3
<b>Resultados</b> <b>RINOMETRÍA (RM)</b>									
<b>CAIDA DEL VOL-2</b>									





## **CAPÍTULO 10: BIBLIOGRAFÍA**



## CAPÍTULO 10: BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>1</sup> Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J. Allergic Conjunctivitis and H1 antihistamines. J Investig Allergol Clin Immunol.2009;19:11-18.

<sup>2</sup>Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA. Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). Allergy.2008;63:8-160.

<sup>3</sup> Brozek L, Bousquet J, Baena-Cagnani CE. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol.2010;126:466-76.

<sup>4</sup> Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: Treating the child. J Allergy Clin Immunol.2000;105:616-21.

<sup>5</sup> Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy. 1998;28:3-10.

<sup>6</sup> Jáuregui I, Mullol J, Dávila I. Allergic rhinitis and School Performance. J Investig Allergol Clin Immunol.2009;19:32-39.

<sup>7</sup> Juniper EF. Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. J Allergy Clin Immunol.1998;101:386-91.

<sup>8</sup> Garde JM, García Avilés B, Marco N. Rinoconjuntivitis alérgica. Protoc diagn ter pediatr.2013;1:157-75.

<sup>9</sup> Ibáñez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in Alergológica 2005. J Investig Allergol Clin Immunol.2009;19: 61-68.

<sup>10</sup> Thompson A, Sardana N, Craig TJ. Sleep impairment and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis: the role of congestion and inflammation. Ann Allergy Asthma Immunol.2013;446-51.

<sup>11</sup> Alvarez Caro F., Álvarez Berciano F. Rinitis alérgica en el niño y sus comorbilidades. Acta Pediatr Esp.2010;68:6-12.

<sup>12</sup> Rotitori G, Roberts G, Scadding G. Rhinitis in Children: Common clinical presentations and differential diagnoses. Pediatr Allergy Immunol.2015;26:103-10.

---

<sup>13</sup> Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*.2015; 70:474-94.

<sup>14</sup> Scadding G, Hellings P, Alobid I. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*.2011;1:2.

<sup>15</sup> Clement PA. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology*.1984;22:151-5.

<sup>16</sup> Grymer LF, Hilberg O, Elbrond O. Acoustic rhinometry: evaluation of the nasal cavity with septal deviations, before and after septoplasty. *Laryngoscope*.1989; 99:1180-7.

<sup>17</sup> Grymer LF, Illum P, Hilberg O. Septoplasty and compensatory inferior turbinate hypertrophy: a randomized study evaluated by acoustic rhinometry. *J Laryngol Otol*.1993;107:413-7.

<sup>18</sup> Zweiman B, Getsy J, Kalenian M. Nasal airway changes assessed by acoustic rhinometry and mediator release during immediate and late reactions to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*.1997;100:624-31.

<sup>19</sup> GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol*.2010;20:1-59.

<sup>20</sup> Rondon C, Fernandez J, Canto G. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:364-71.

<sup>21</sup> Agache I, Bilò M, Braunstahl G-J. In vivo diagnosis of allergic diseases-allergen provocation tests. *Allergy*. 2015;70: 355-65.

<sup>22</sup> Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC. Allergen-specific nasal provocation testing: Review by the Rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*.2011; 21: 1-12.

---

<sup>23</sup> Vidal C, Enrique E, Gonzalo A. Diagnosis and allergen immunotherapy treatment of polysensitized patients with respiratory allergy in Spain: an Allergists Consensus. *Clin Transl Allergy*.2014;4:36.

<sup>24</sup> Tantilipikorn P, Vichyanond P, Lacroix JS. Nasal provocation test: how to maximize its clinical use? *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010; 28:225-31.

<sup>25</sup> Valero A, Fabra JM, Márquez F. *Manual de Rinometría Acústica*. 2000.

<sup>26</sup>Forster U, Sperl A, Klimek L. The NTP in allergy research : open questions regarding nasal provocation tests using allergens. *HNO*.2013; 61:818-25.

<sup>27</sup> Lobera T. Comité de reacciones adversas a medicamentos de la SEAIC. Monografía: Alergia a medicamentos. 2005.

<sup>28</sup> Ibañez MD. Comité de reacciones adversas a alimentos de la SEAIC. Monografía: Alergia a alimentos. 2007.

<sup>29</sup> Bachert C. Reproducibility of the intranasal provocation test. *Laryngol Rhinol Otol*.1987; 66:157-60.

<sup>30</sup> Malm L, Gerth van WR, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology*.2000;38:1-6.

<sup>31</sup> Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol*.1990; 86:261-4.

<sup>32</sup> Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope*.2005.115:512-6.

<sup>33</sup> P.A.R. Clement and F. Gordts. Consensus report on acoustic rhinometry and rinomanometry. Standarsation Committee on Objective Assesment of Nasal Airway, I.R.S and E.R.S. *Rhynology*. 2005;43:169-79.

<sup>34</sup> Jean R, Rufin P, Pfister A. Diagnostic value of nasal provocation challenge with allergens in children. *Allergy*.1998;53:990-4.

---

<sup>35</sup> Lebel B, Bousquet J, Morel A. Correlation between symptoms and the threshold for release mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J Allergy Clin Immunol.*1988;82:869-77.

<sup>36</sup> Hilberg O, Jackson AC, Swift DL. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol.*1989;66:295-03.

<sup>37</sup> Grymer LF, Hilberg O, Elbrond O. Acoustic rhinometry: evaluation of the nasal cavity with septal deviations, before and after septoplasty. *Laryngoscope.*1989; 99:1180-7.

<sup>38</sup> Grymer LF, Illum P, Hilberg O. Septoplasty and compensatory inferior turbinate hypertrophy: a randomized study evaluated by acoustic rhinometry. *J Laryngol Otol.*1993;107:413-7.

<sup>39</sup> Lenders H, Pirsig W. Diagnostic value of acoustic rhinometry: patients with allergic and vasomotor rhinitis compared with normal controls. *Rhinology.*1990;28:5-16.

<sup>40</sup> Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology.*1999;29:35-47.

<sup>41</sup> Castano R, Theriault G, Gautrin D. Reproducibility of acoustic rhinometry in the investigation of occupational rhinitis. *Am J Rhinol.*2007;21:474-7.

<sup>42</sup> Zweiman B, Getsy J, Kalenian M. Nasal airway changes assessed by acoustic rhinometry and mediator release during immediate and late reactions to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.*1997;100:624-31.

<sup>43</sup> Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:745-51.

<sup>44</sup> Scadding GK, Darby YC, Austin CE. Acoustic rhinometry compared with anterior rhinomanometry in the assessment of the response to nasal allergen challenge. *Clin Otolaryngol Allied.*1994;19:451-4.

<sup>45</sup> Marquez DF, Cenjor EC, Gutierrez FR. Acoustic rhinometry in a normal population. *Acta Otorrinolaringol Esp.*1996;47:121-4.

---

<sup>46</sup> Orús C. Rinometría Acústica: criterios de normalidad y correlación rinomanométrica. 2004.

<sup>47</sup> Valero A. Evaluación objetiva de la obstrucción nasal por rinometría acústica. 2001.

<sup>48</sup> Garde JM, Marco N, Garde JM. Papel de la rinometría acústica en la exploración de la rinitis alérgica en el niño. Valores de referencia en niños sanos. XXXVI Congreso de la SEICAP 2012.10-5-2012.

<sup>49</sup> Muñoz-Cano R, Valero A. Rinometría acústica. Evaluación de la obstrucción nasal. Ed. MRA.2011. 39-58.

<sup>50</sup> Millqvist E, Bende M. Reference values for acoustic rhinometry in subjects without nasal symptoms. Am J Rhinol.1998;12:341-3.

<sup>51</sup> Straszek SP, Moeller A, Hall GL. Reference values for acoustic rhinometry in children from 4 to 13 years old. Am J Rhinol.2008;22:285-91.

<sup>52</sup> Ibañez MD, Navarro A, Sánchez MC. Rhinitis and its association with asthma in patients under 14 years of age treated in allergy departments in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol.2010;20:402-06.

<sup>53</sup> Makris M, Koulouris S, Koti I. Temporal relationship of allergic rhinitis with asthma and other co-morbidities in a Mediterranean country: A retrospective study in a tertiary reference allergy clinic. Allergol Immunophatol.2010;38: 246-53.

<sup>54</sup> Krogsgaard B, Bonnelykke K, Kreiner-Moller E. Children with allergic and no allergic rhinitis have a similar risk of asthma. J Allergy Clin Immunol.2010;126:567-73.

<sup>55</sup> Burges J, Walters E. Childhood allergic rhinitis predicts asthma: incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. J Allergy Clin Immunol.2007;120: 863-69.

<sup>56</sup> Codispoti C, Levin L, LeMasters G. Breast-feeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol.2010;125:1054-60.

---

<sup>57</sup> Grabenhenrich L, Keil T, Reich A. Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol*.2015;136:932-40.

<sup>58</sup> Huiyan W, Yuhe G, Junyan Z. The Importance of Allergen Avoidance in High Risk Infants and Sensitized Patients: A Meta-Analysis Study. *Allergy Asthma Immunol Res*.2014;6:525-34.

<sup>59</sup> Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2010.

<sup>60</sup> Kenney P, Hilberg O, Pedersen H. Nasal filters for the treatment of allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*.2014;133:1477-80.

<sup>61</sup> Navarro A, Colás C, Antón E. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Allergy Consultations in Spain: *Alergológica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*.2009;19:7-13.

<sup>62</sup> Martín M. Rinitis alérgica. *Tratado de alergología pediátrica*. 2ª edición. 2011:155-66.

<sup>63</sup> Church MK, Mauer M, Simons F. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GALEN position paper. *Allergy*.2010;65: 459-66.

<sup>64</sup> Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Japanese Guideline for allergic rhinitis 2014. *Allergology*.2014;63: 357-75.

<sup>65</sup> Storms W. Pharmacologic approaches to daytime and nighttime symptoms of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*.2004;114:146-53.

<sup>66</sup> Ferrer M, Jorro G. Rinitis y conjuntivitis alérgicas. *Manual de alergia clínica*. 2009; 235-47.

<sup>67</sup> Storms W, Segall N, Mansfield L. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate nasal aerosol in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*.2013;111: 408-14.

---

<sup>68</sup> Berger W, Jacobs R, Amar N. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate nasal aerosol in children with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.*2015;1-7.

<sup>69</sup> Greiner A, Meltzer. Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.*2006;118:985-96.

<sup>70</sup> Scadding G. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.*2001;108:59-64.

<sup>71</sup> Passalacqua G, Durham S. Allergic rhinitis and its impact on Asthma update: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.*2007;119: 881-91.

<sup>72</sup> Alvarez F, Álvarez F, Rinitis alérgica en el niño y sus comorbilidades. *Acta Pediatr Esp.*2010;68:6-12.

<sup>73</sup> Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone M. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol.*2012.130; 1097-07.

<sup>74</sup> Walker S, Durham S, Till S. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clinical and experimental Allergy.*2011;41:1177-00.

<sup>75</sup> Matricardi P, Kuna P, Panetta V. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: A comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol.*2011;128:791-99.

<sup>76</sup> Hankin C, Cox L, Lang D. Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: Patterns of care, resource use, and costs. *J Allergy Clin Immunol.*2008;121: 227-32.

<sup>77</sup> Polosa R, Li Gotti F., Mangano G. Effect of immunotherapy on asthma progression, bronchial hyperresponsiveness (HBR) and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy.*2004;59: 1224-28.

<sup>78</sup> Reha C, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunophatol.*2007;35: 44-51.

---

<sup>79</sup> Pajno G, Barberio G, De Luca F. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*.2001;31:1392-97.

<sup>80</sup> Romero R, Daza J, Segura C. Indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia específica. *Inmunoterapia. Bases y manejo práctico*. 2009.

<sup>81</sup> Vidal C, Enrique E, Gonzalo A. Diagnosis and allergen immunotherapy treatment of polysensitized patients with respiratory allergy in Spain: an allergists Consensus. *Clinical and Translational Allergy*. 2014;4:36.

<sup>82</sup> Tesis doctoral Dra Belén Avilés García. Desarrollo de un cuestionario piloto para valorar la relevancia de la sensibilización frente a diversos aeroalérgenos en niños con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica.

<sup>83</sup> Moral L, Roig M, Garde J. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Allergol et Immunopathol*.2008;36:128-33.

<sup>84</sup> Valero A, Picado C. Pruebas de provocación nasal específicas. *Manual de rinometría*. MRA médica.2000;53-74.

<sup>85</sup> Laurence Persi M, Pascal Demoly D, Alan G. Comparison between nasal provocation tests and skin tests in patient treated with loratadine and cetirizine. *J Allergy Clin Immunol*.1999;103:591-94.

<sup>86</sup> Bousquet J, Frank E, Soussana M. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with a high-Molecular-weight, formalinized allergoid in grass pollen allergy. *Int Arch Allergy Immunol*.1987;82:550-52.

<sup>87</sup> Creticos P, Marsch D, Proud D. Responses to ragweed-pollen nasal challenge before and after immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*.1989;84:197-05.

<sup>88</sup> Kırerleri E, Guler N, Tamay Z. Evaluation of the nasal provocation test for its necessity in the diagnosis of nasal allergy to house dust mite. *Asian Pac J Allergy Immuno*.2006;24:117-21.

---

<sup>89</sup> Tesis doctoral Dra. Ana Martínez Navarro. Prueba de provocación nasal con alérgeno, valorada mediante rinometría acústica, en el diagnóstico de rinitis alérgica en niños sensibilizados a gato y perro.

