



ESTUDIO SOBRE LA INFLUENCIA DEL CONSUMO DE LECHE DE VACA, EN LA DIETA DE PACIENTES AFECTOS DE RINITIS ALERGICA

TESIS DOCTORAL

AÑO 2005

Autor: D. Juan Carlos Villanueva Triguero

Director de Tesis: Dr. Fernando Quirce Andrés

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
Campus de San Juan
Ctra. de Valencia, (N-332). Km. 87
03550 SAN JUAN DE ALICANTE
Telf.: 965 91 94 49 - Fax: 965 91 94 50
E-mail: med.psiqui@umh.es

INDICE

RESUMEN	4
PALABRAS CLAVE	5
1. INTRODUCCION	7
1.1. ALERGIA E HIPERSENSIBILIDAD	8
1.2. RINITIS ALÉRGICA	14
1.3. LA LECHE DE VACA	35
1.4 JUSTIFICACIÓN DEL PAPEL DE LA LECHE DE VACA, EN LA RINITIS ALÉRGICA	44
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	47
3. OBJETIVOS	49
4. DISEÑO	52
5. HIPOTESIS DE TRABAJO	54
6. PACIENTES Y METODOS	56
6.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO	56
6.2. TAMAÑO MUESTRAL	56
6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	56
6.4. VARIABLES	57
6.5. SELECCIÓN Y ALEATORIZACIÓN DE SUJETOS	57
6.6. DESARROLLO DEL ESTUDIO	58
6.7. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO	59
6.8. NECESIDADES – COSTE ECONÓMICO	60
6.9. REGISTRO Y TRATAMIENTO DE DATOS	60
6.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	61
6.11. VALORACIÓN Y CONTROL DE SESGOS	63
6.12. CONSENTIMIENTO – CONSIDERACIONES ÉTICAS	65
6.13. BÚSQUEDA BIBLIOGRAFICA	65
7. RESULTADOS	69
7.1. COMPARABILIDAD INICIAL	69

7.2. VISITAS	75
7.3. RESULTADOS FINALES	85
8. DISCUSION	94
8.1. DISCUSION DE LOS OBJETIVOS	95
8.2. DISCUSION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO Y DE LA HIPOTESIS DE TRABAJO	95
8.3. DISCUSION DE LOS PACIENTES Y METODOS	97
8.4. DISCUSION DE LOS RESULTADOS	108
9. CONCLUSIONES	116
10. ANEXOS	118
11. BIBLIOGRAFIA	126



RESUMEN

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad de gran prevalencia, un 10 – 15% en la población general, con múltiples factores desencadenantes.

Conocemos la importancia del consumo de leche de vaca como provocador de reacciones de hipersensibilidad, en pacientes con alergia alimentaria a los componentes de la leche de vaca.

Lo que no está demostrado, es su influencia, en la aparición de episodios de rinitis alérgica sin alergia a la leche de vaca, como alimento.

OBJETIVOS:

- Principal: comprobar la influencia del consumo de leche de vaca, en pacientes sin alergia a éste alimento, en la aparición de episodios de rinitis alérgica.
- Secundarios:
 1. Identificar la frecuencia de síntomas asociados a la rinitis alérgica en dichos pacientes.
 2. Cuantificar la aparición de episodios de otras enfermedades (dermatitis atópica y asma) en los pacientes del estudio.

PACIENTES Y METODOS:

Utilizamos un estudio de intervención, abierto y controlado con asignación aleatoria de pacientes diagnosticados de rinitis alérgica, mediante test cutáneo, y que no presentaran alergia alimentaria a la leche de vaca. La intervención, consiste en la restricción dietética de la leche de vaca.

RESULTADOS:

Se incluyeron 35 pacientes en el control y 35 pacientes en el grupo de intervención.

Se comprueba que al inicio del estudio, ambos grupos, son comparables.

En relación al objetivo principal, tras un año de seguimiento, finalizan el estudio 32 pacientes del grupo control y 31 del grupo de intervención, presentando episodios de rinitis alérgica, 20 pacientes en el grupo control y 1

paciente en el grupo de intervención, lo que supone, un 57,14% y un 2,85% respectivamente, de los pacientes que al inicio del estudio presentaban episodios de rinitis alérgica. Aplicando los cálculos de estadística inferencial, encontramos un intervalo de confianza al 95% de la diferencia de $0,54 \pm 0,17$ y una $p=0,001$, es decir, diferencia significativa.

En relación a los objetivos secundarios, se observa, por una parte que desde el principio del estudio, aparece diferencia significativa en la aparición de síntomas de rinitis alérgica, en cada una de las visitas y por otra parte, detectamos que al final del estudio, en el caso del asma no aparecen episodios de la enfermedad ni en el grupo control ni en el grupo de intervención, por lo tanto no existe diferencia significativa entre ambos grupos, mientras que para la dermatitis atópica, encontramos que al final del estudio un 20% de los pacientes del grupo control que sufría esta enfermedad manifiesta seguir sufriendola mientras que en el grupo de intervención es un 2,85% los pacientes que la sufren, lo que nos da un intervalo de confianza al 95% de la diferencia de $0,26 \pm 0,16$ y una $p=0,01$, es decir, también hay diferencia significativa.

CONCLUSIONES:

La evitación del consumo de leche de vaca, en la dieta de pacientes con rinitis alérgica, sin alergia alimentaria, consigue disminuir la frecuencia de episodios de rinitis alérgica y sus síntomas asociados.

También disminuye la frecuencia de aparición de crisis de dermatitis atópica. No presenta influencia en cuanto a la evolución de asma en el periodo de estudio.

PALABRAS CLAVE

Rinitis alérgica, Asma, Dermatitis Atópica, Alergia, Leche de Vaca, Rhinitis Allergic, Asthma, Dermatitis Atopic, Allergic, Cow Milk.

INTRODUCCION

 Miguel
Hernández

1. INTRODUCCION

La Rinitis Alérgica (RA) ó alergia nasal es una inflamación de la mucosa nasal y/o conjuntival caracterizada por estornudos, rinorrea, prurito nasal y/o conjuntival, y obstrucción nasal¹.

Es el padecimiento alérgico más frecuente, a cualquier edad². Se calcula que aproximadamente un 10 a 15 % de la población general la padece².

Dependiendo de la intensidad, puede ser incluso incapacitante y en general, suele disminuir la calidad de vida, aunque por sí mismo el padecimiento no es peligroso.

Ocasiona numerosos gastos farmacéuticos, así como una considerable pérdida económica por absentismo laboral^{3,4}.

Sin embargo, la investigación epidemiológica sobre RA es limitada y su etiología no es bien conocida, por lo que se la considera de origen y desarrollo multifactorial⁵.

En los últimos años, se está haciendo un gran esfuerzo para volver a clasificar la RA desde los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos, destacando el ISAAC⁶ iniciado en 1995 y la nueva clasificación presentada por Bousquet⁷ et al, en 2001, incidiendo especialmente en la gran relación que existe entre la RA, como factor de riesgo del asma.

Uno de los muchos factores que hay que tener en cuenta en la RA es, como no podía ser menos, la relación del individuo con su medio ambiente y dentro de este aspecto, la alimentación del paciente afecto de RA⁶.

Se han descrito numerosos alimentos que provocan, o son causa de reacciones alérgicas. Entre estos la leche de vaca o sus diferentes componentes, pueden jugar un factor determinante⁶.

1.1. ALERGIA E HIPERSENSIBILIDAD

El término *alergia* (von Pirquet, 1906)⁸ define la hipersensibilidad del organismo (*allol ergon*, reactividad alterada) frente a sustancias exógenas (alergenos). Esta reactividad alterada requiere que previamente haya habido una sensibilización frente a esos alergenos⁹.

El hombre habita en un entorno rebosante de sustancias capaces de provocar respuestas inmunitarias. El contacto con el antígeno no sólo produce la inducción de una respuesta inmunitaria protectora, sino que también puede causar reacciones dañinas para los tejidos. Los antígenos exógenos se encuentran en el polvo, los pólenes, los alimentos, los fármacos, los agentes microbianos, los productos químicos y numerosos hemoderivados empleados en la práctica clínica. Las respuestas inmunitarias causadas por tales antígenos exógenos adoptan distintas formas, que oscilan desde las molestias triviales, como el picor de la piel, hasta procesos que pueden provocar la muerte, como el asma bronquial. Esas diferentes respuestas reciben el nombre de reacciones de hipersensibilidad y pueden ser desencadenadas bien por la interacción del antígeno con un anticuerpo humoral, bien a través de los mecanismos de la inmunidad celular.

Las reacciones inmunitarias nocivas para los tejidos pueden aparecer no sólo a consecuencia de los antígenos exógenos, sino también a causa de antígenos intrínsecos del organismo (endógenos). Esta diferencia es de gran valor, puesto que indica que algunos trastornos (los debidos a antígenos exógenos) son, básicamente, de origen ambiental y, como tales, pueden ser evitados, al menos en teoría. La dermatitis de contacto producida por el zumaque podría erradicarse eliminando el contacto con estas plantas, al igual que la fiebre del heno secundaria a la inhalación de pólenes. Sin embargo, muchas de las enfermedades inmunitarias más importantes se deben a antígenos intrínsecos del hombre. Algunas de estas reacciones autoinmunitarias son desencadenadas por antígenos homólogos que varían en función del trastorno genético de las personas.

Los trastornos por hipersensibilidad pueden clasificarse según el mecanismo inmunitario que media en ellas, de esta forma, Coombs y Gell clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en 4 grupos:^{8,9,10}.

- En las enfermedades de tipo I, la respuesta inmunitaria libera sustancias vasoactivas y espasmogénicas que actúan sobre los vasos y el músculo liso, modificando su función.
- En los trastornos del tipo II, los anticuerpos humorales participan directamente en la lesión de las células, pues las predisponen a sufrir lisis o fagocitosis.
- Los trastornos de tipo III son los conocidos como «enfermedades por inmunocomplejos», en las que los anticuerpos humorales se unen a los antígenos y activan el complemento. A continuación, las fracciones del complemento atraen a los neutrófilos que, en parte a través de la liberación de sus enzimas lisosómicas, provocan la lesión tisular.
- Las enfermedades de tipo IV comprenden las lesiones debidas a respuestas de inmunidad celular producidas por linfocitos sensibilizados.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO I (TIPO ANAFILÁCTICO)^{9,11,12,13}

La hipersensibilidad de tipo I, es la que más nos interesa, en éste trabajo, ya que a menudo es la responsable de la reacción que provoca el cuadro de Rinitis Alérgica.

Puede definirse como una reacción inmunitaria de desarrollo rápido, que se desencadena algunos minutos después de la combinación de un antígeno con un anticuerpo ligado a mastocitos o basófilos en personas o animales previamente sensibilizados a ese antígeno.

Puede adoptar la forma de un trastorno sistémico o de una reacción local. La primera suele producirse tras la inyección intravenosa de un antígeno al que el huésped ya se encuentra sensibilizado.

A menudo, provoca en sólo unos minutos un estado de shock que a veces resulta

mortal. Las reacciones locales dependen de la puerta de entrada del alérgeno y se manifiestan como tumefacción cutánea (alergia cutánea, ronchas), secreción nasal o conjuntival (rinitis o conjuntivitis alérgica), fiebre del heno, asma bronquial o gastroenteritis alérgica (alergia alimenticia).

Hoy se sabe que muchas reacciones de hipersensibilidad local de tipo I tienen dos fases bien definidas: La primera es la respuesta inicial, caracterizada por vasodilatación, extravasación y, dependiendo de su localización, contracción del músculo liso o secreción glandular. Estos cambios suelen ponerse de manifiesto de 5 a 30 minutos después del contacto con el alérgeno y tienden a resolverse al cabo de unos 60 minutos. En muchos casos, después de 8 a 10 horas de la exposición, aparece una segunda “fase tardía” que dura varios días, sin que haya existido contacto adicional alguno.

Esta reacción de fase tardía se caracteriza por una infiltración más intensa de los tejidos por eosinófilos, neutrófilos, basófilos y monocitos, así como por destrucción celular que lesiona las células epiteliales de las mucosas.

En el hombre, las reacciones de tipo I están mediadas por anticuerpos IgE. Los alérgenos estimulan la producción de IgE por los linfocitos B, sobre todo en la puerta de entrada a nivel de la mucosa y en los ganglios linfáticos que drenan esa zona.

Los anticuerpos IgE así formados en respuesta al alérgeno muestran una gran tendencia a unirse a los mastocitos y a los basófilos, que poseen receptores de alta afinidad para la porción Fc de la inmunoglobulina. Cuando el mastocito o el basófilo, provisto de los anticuerpos IgE citolíticos, se ve nuevamente expuesto al alérgeno específico, tienen lugar una serie de reacciones que producen, en última instancia, la liberación de distintos y potentes mediadores, responsables de la expresión clínica de la reacción de hiper-sensibilidad de tipo I.

La unión de las moléculas de IgE causa perturbaciones de los receptores Fc de la IgE e inicia dos procesos paralelos e interdependientes: el primero provoca la desgranulación de los mastocitos con secreción de los mediadores pre formados (primarios); el segundo implica la síntesis de novo y la liberación de los

mediadores secundarios, como los metabolitos del ácido araquidónico. Estos mediadores son directamente responsables de los síntomas iniciales, a veces explosivos, de la hipersensibilidad de tipo I y también desencadenan la sucesión de fenómenos que conducen a la respuesta de fase tardía.

Las citocinas son importantes no sólo durante la fase inflamatoria de la reacción de hipersensibilidad de tipo I, sino también en la regulación de las reacciones que se producen a otros niveles.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO II^{8,9,14}

La hipersensibilidad de tipo II está mediada por anticuerpos dirigidos contra los antígenos presentes en la superficie de las células u otros componentes tisulares. Los determinantes antigénicos pueden ser intrínsecos de las membranas celulares o pueden adoptar la forma de un antígeno exógeno absorbido sobre la superficie celular. En ambos casos, la reacción de hipersensibilidad se debe a la unión de los anticuerpos a los antígenos normales o alterados de la superficie celular.

De esta forma, podemos encontrar las siguientes reacciones:

1. Reacciones dependientes del complemento

Los anticuerpos y el complemento pueden mediar las reacciones de hipersensibilidad de tipo II por uno de dos mecanismos: lisis directa y opsonización. En el primer caso, el anticuerpo (IgM o IgG) reacciona con un antígeno presente en la superficie de la célula e induce la activación del sistema complemento, con la consiguiente formación del complejo de ataque de membrana que altera la integridad de esta última “perforando agujeros” a través de la doble capa lipídica. En el segundo caso, las células se hacen sensibles a la fagocitosis por efecto de la fijación del anticuerpo o del fragmento C3b a la superficie celular (opsonización). Esta forma de hipersensibilización de tipo II afecta sobre todo a las células de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas), pero los anticuerpos también pueden actuar sobre estructuras, extracelulares. Clínicamente, estas reacciones se producen en las siguientes circunstancias:

- a) reacciones postransfusionales, en las que las células de un donante

incompatible reaccionan con los anticuerpos autóctonos del huésped

b) Eritroblastosis fetal, en la que existe una diferencia antigénica entre la madre y el feto; los anticuerpos maternos (de clase IgG) cruzan la barrera placentaria y destruyen los hematíes fetales

c) Anemia hemolítica autoinmunitaria, agranulocitosis o trombocitopenia, en las que el sujeto fabrica anticuerpos contra sus propias células sanguíneas, que son destruidas

d) Algunas reacciones medicamentosas, en las que se producen anticuerpos que reaccionan contra los fármacos, que pueden haber formado complejos con un antígeno eritrocitario.

2. Citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (CTDA)

Esta forma de lesión celular mediada por anticuerpos no implica la fijación del complemento sino que, por el contrario, exige la cooperación de los leucocitos. Las células diana, revestidas por anticuerpos IgG a bajas concentraciones, son destruidas por las distintas células no sensibilizadas que poseen receptores Fc. Estos últimos se unen a su presa por medio de sus receptores para el fragmento Fc de la IgG, y la lisis celular se produce sin fagocitosis. La CTDA puede ser mediada por monocitos, neutrófilos, eosinófilos y células NK. Aunque, en general, los anticuerpos involucrados son de clase IgG, a veces también participan anticuerpos IgE (p. ej., en la citotoxicidad contra los parásitos mediada por eosinófilos). La CTDA puede ser de gran valor en la destrucción de objetivos cuyo gran tamaño impide su fagocitosis, como ocurre con los parásitos o las células neoplásicas, y también podría intervenir, hasta cierto punto, en el rechazo de los injertos.

3. Disfunción celular mediada por anticuerpos

En algunos casos, los anticuerpos dirigidos contra los receptores de la superficie celular pueden alterar o modificar la función sin causar lesiones celulares ni inflamación.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO III (MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS)^{8, 9,15}

La reacción de hipersensibilidad de tipo III se debe a la formación de complejos antígeno-anticuerpo que causan lesión tisular gracias a su capacidad para activar distintos mediadores séricos, particularmente el sistema complemento. La reacción tóxica comienza cuando el antígeno se combina con el anticuerpo, ya sea en la circulación (inmunocomplejos circulantes), ya sea en localizaciones extravasculares en las que se haya depositado el primero (inmunocomplejos in situ). Los complejos formados en la circulación provocan lesiones, sobre todo, cuando se depositan en las paredes de los vasos o cuando quedan atrapados en las estructuras filtrantes, como el glomérulo renal. Conviene señalar desde el principio que la mera formación de complejos antígeno-anticuerpo en la circulación no supone el desarrollo de enfermedad.

Existen dos tipos generales de antígenos capaces de causar lesiones mediadas por inmunocomplejos:

- 1) El antígeno puede ser exógeno, como una proteína extraña, una bacteria o un virus.
- 2) En algunas circunstancias, la persona produce anticuerpos contra sus propios componentes, en este caso, los antígenos son endógenos. Estos últimos pueden ser mínimos residuos presentes en la sangre o, lo que es más frecuente, componentes antigénicos de células y tejidos.

HIPERSENSIBILIDAD DE TIPO IV (RETARDADA)^{9,16}

Está originada por la respuesta de las células T, tanto frente a antígenos solubles como a antígenos asociados a células. El antígeno es una proteína extraña o una sustancia química que reacciona y modifica a las proteínas propias, las cuales dejan de ser respetadas por las células T, tanto CD4 como CD8, dando lugar a una reacción de hipersensibilidad, llamada de tipo retardado, ya que tarda varios días en producirse, causando daño en los tejidos debido a la secreción de citocinas inflamatorias o a procesos de citolisis. El ejemplo clásico es la alergia a las correas metálicas de reloj (dermatitis por contacto).

1.2 RINITIS ALÉRGICA

El término rinitis se usa para describir enfermedades que cursan con inflamación de la mucosa nasal y que se caracterizan por períodos de descarga nasal, estornudos y congestión, que persisten durante un tiempo de al menos entre media hora y una hora diarias¹⁷.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE LA RINITIS ALÉRGICA

Comúnmente se recogen los datos epidemiológicos a través de cuestionarios asociando diagnóstico clínico y de laboratorio empleando pruebas cutáneas y serológicas.

A continuación señalaremos algunos datos epidemiológicos de interés:

- En Europa presentan una prevalencia de 10 - 15 % aproximadamente^{19,20,21,22}, mientras que en los Estados Unidos varia entre 18 y 30%, Australia 28%, en Hispanoamérica, se estima una frecuencia entre 20 y 30% aunque no se tienen datos objetivos que sostengan este dato.
- Aunque la prevalencia de enfermedades alérgicas en los niños es dependiente de la edad, ha tenido un incremento en su incidencia de mas de 30 –50% en los últimos 20 años. Encontrando cada vez mayor número de sintomatología existente en pacientes de menor edad^{23,24,25,26}.
- La asociación de rinitis alérgica con otros cuadros relacionados con reacciones de hipersensibilidad como sinusitis, otitis media con derrame y asma bronquial es muy elevada^{24,27}, de hecho, cuando se padece una enfermedad alérgica, el riesgo de padecer otra enfermedad atópica concomitante es 6 veces mayor que cuando no se padece de atopia²². Se estima que 70-90% de los pacientes con asma bronquial alérgica padecen de rinitis alérgica en diferentes estadios de severidad²⁸.

- Existe alto porcentaje de sensibilidad latente en los pacientes, tanto en niños como adultos, el número de pacientes que presenta pruebas cutáneas positivas sin sintomatología clínica es alta²⁷.
- El riesgo de padecer una enfermedad atópica, está relacionado estrechamente con los antecedentes familiares, si ambos padres son atópicos el riesgo para cada hijo es del 47%, si un padre o un hermano son atópicos el riesgo es de 29% y si no existen antecedentes de atopía el riesgo disminuye al 13%²².
- Es más común en el sexo masculino con relación de 1.8/1 respecto al femenino²².
- Atendiendo a la edad, estudios hechos en los Estados Unidos indican que las enfermedades alérgicas se manifiestan inicialmente en el 75% de los casos, en la edad pediátrica, siendo el pico de mayor incidencia antes de los 5 años de edad²².

Resumiendo, los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad atópica son: herencia, mes de nacimiento, ser prematuro, alimentación (es menor el riesgo si el niño es alimentado con leche materna, que si lo hace con leches maternizadas), infecciones, tabaquismo familiar pasivo (sobre todo si es la madre la fumadora), contaminación ambiental, habitación (mala ventilación, humedad, mascotas, hacinamiento, etc.), exposición alérgica ambiental, estado socioeconómico bajo²².

La mayoría de los pacientes desarrollan los síntomas antes de los 20 años de edad, con un pico de incidencia en torno a los 12-15 años, considerándose que el 10% de los niños y el 30% de los adolescentes padecen rinitis alérgica²².

Por la incidencia social de la RA, podemos considerarla una enfermedad importante, ya que se ha demostrado que síntomas moderados de alergia nasal causan alteraciones en el trabajo y en actividad personal hasta en un 35 – 40% de la productividad normal esperada²⁸.

En cuanto al coste socioeconómico de las rinitis alérgica, desafortunadamente, no existen muchos datos oficiales, no obstante se pueden sacar conclusiones de

un informe del Instituto Nacional de la Salud de EEUU de 1994, según el cual, el impacto socioeconómico de la rinitis alérgica en la población es²²:

- Total de población afectada 39 millones de habitantes
- Gasto total estimado 1.300.000,000 de dólares
- Gasto médico directo 94% (% del gasto total)
- Días/trabajos perdidos 811,000 días
- Días/escuela perdidos 824,000 días
- Días/actividad reducidos 4,230,000 días
- Porcentaje de población que precisa atención por un cuadro relacionado con la rinitis alérgica 12.3% (4.800,000 de personas precisa atención médica por sufrir un cuadro de rinitis alérgica)

Estos datos reflejan la importancia del impacto epidemiológico de las enfermedades atópicas y en especial de la rinitis alérgica en la población general, ya que son enfermedades crónicas que de no tratarse en forma precisa y adecuada tienden a constituirse en enfermedades con complicaciones crónicas, con agudizaciones frecuentes y de esta manera afectar no únicamente desde el punto de vista físico al paciente, sino además su calidad de vida, rendimiento escolar o laboral, además de impactar fuertemente en la economía familiar, elevando el gasto por consumo continuo de medicamentos y por la utilización de servicios médicos.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de los síntomas depende de la reacción de los antígenos inhalados por el sujeto sensibilizado con un anticuerpo específico de la clase IgE unido a los basófilos de las secreciones nasales y mastocitos localizados intraepitelialmente que darían lugar a la liberación de mediadores con el consiguiente aumento de la permeabilidad de la mucosa, lo que permite al antígeno contactar con los mastocitos submucosos^{29,30}.

Mediante un test de provocación nasal específica se han detectado en las secreciones nasales los mediadores responsables de la reacción inflamatoria³¹.

Durante la respuesta nasal inmediata hay un aumento de histamina, PGD₂, kininas, TAM esterasa y leucotrienos C₄ y D₄. Además de la respuesta inmediata, puede observarse una respuesta tardía tras varias horas de la provocación. En los lavados nasales de esta fase se encuentran los mismos mediadores, a excepción de la PGD₂ - que no es producida por los basófilos, apoyando la hipótesis de que esta fase es debida a los mismos-. Esto justifica que los corticoides, que inhiben a los basófilos y no a los mastocitos, bloqueen la obstrucción y liberación de mediadores en la fase tardía de un ciclo corto, no afectando la respuesta inmediata³².

Después de la provocación unilateral se produce congestión homolateral, por la secreción de esos mediadores, que provocan vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular. La hipersecreción contralateral se produce por un mecanismo reflejo parasimpático, que estimula la secreción glandular³³.

CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente las rinitis pueden clasificarse en dos tipos: infecciosas y no infecciosas¹⁷.

Las primeras, se caracterizan por secreciones nasales predominantemente espesas (blancas, amarillas o verdes), con muchos neutrófilos¹⁷.

Las rinitis no infecciosas se caracterizan por una secreción acuosa o mucoide. El grupo de las no infecciosas puede ser dividido en rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne y rinitis no alérgica perenne. Existe evidencia de que la rinitis no alérgica perenne es un desorden heterogéneo que consta al menos de 2 subgrupos, las rinitis intrínsecas y las rinitis colinérgicas³⁴.

Las rinitis intrínsecas se caracterizan por eosinofilia nasal, gran incidencia de pólipos, radiografía anormal de senos, asma no alérgico concurrente y buena respuesta al tratamiento con esteroides. Por el contrario, tales características

faltan en las rinitis colinérgicas. No obstante, tal subdivisión de los pacientes con rinitis no alérgica no siempre puede ser posible en casos particulares.

En cuanto a las rinitis alérgicas, en 1995 la OMS desarrollo una nueva guía para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica, dando lugar a lo que se llamó ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asma)²⁰.

Uno de los aspectos más importantes de ARIA es la propuesta de una nueva clasificación de rinitis. Tradicionalmente se ha clasificado a la Rinitis Alérgica en dos grandes grupos: estacional y perenne y más recientemente se incorporó un tercer grupo que es el ocupacional²¹.

Sin embargo, por numerosas razones esta clasificación no es operativa actualmente, por lo que se prefiere dividir las en dos grandes categorías: intermitente y persistente⁷.

Esta clasificación es más práctica y adecuada a la actividad clínica de la “vida real”.

En lo que a la severidad se refiere se han establecido dos principales categorías: leve y moderada/severa²¹.

CLÍNICA

Las características clínicas comunes son congestión nasal, rinorrea, estornudos y comezón nasal^{7,17,35}.

Algunos pacientes se quejan de poseer un resfrió persistente y/o recurrente. Algunos experimentan comezón en el paladar u oído. Los niños habitualmente se restriegan la nariz o hacen gesticulaciones faciales para aliviar el prurito nasal. El paciente también puede estar manifestando al mismo tiempo otras enfermedades alérgicas como asma bronquial, dermatitis atópica o alergia a alimentos.

Los síntomas mas frecuentes, se recogen en la tabla 1:

Tabla 1: Síntomas que aparecen en la rinitis alérgica (estacional y perenne)

1. Comezón en nariz, oídos, paladar o garganta.
2. Durante la estación polínica, mayor número de episodios de estornudos provocados por estímulos no específicos, tales como polvo y otros.
3. Rinorrea clara, hialina, delgada, que puede ser profusa y continúa.
4. Irritación de la piel que recubre la región nasal inferior y externa, alrededor de las narinas, y labio superior debido a la descarga nasal / rinorrea excesiva.
5. Congestión nasal que se incrementa con el progreso de la estación polínica (puede ser el único síntoma presente en niños)
6. Congestión / bloqueo / obstrucción del drenaje de los senos paranasales o trompa de Eustaquio, causando cefalea sinusal u otalgias.
7. Empeoramiento de los síntomas de asma.
8. Empeoramiento de los síntomas al levantarse por la mañana, aun cuando la exposición al polen haya ocurrido el día anterior.
9. Alteraciones en la audición, olfato y / o gusto.
10. Respiración oral.
11. Garganta seca, irritada o con dolor.
12. Presencia de ronquidos nocturnos con o sin hipopneas y disfunción de sueño.
13. Goteo retronal crónico.
14. Tos crónica o no productiva.
15. Aclaramiento continuo de garganta (carraspera).
16. Cefaleas frontales.
17. Disfunción de la trompa de Eustaquio (tubo faringe-otico).
18. Alteraciones en el sueño, con o sin fatiga durante el día.

DIAGNOSTICO

El diagnostico de rinitis alérgica es altamente sospechoso con una excelente y comprensible historia clínica. Los niños, particularmente los mayores pueden proveernos de datos e información precisa si se les pregunta de forma inteligente y dirigida. Los niños pequeños, dependerán de la información otorgada por los padres o tutores y los signos y síntomas deberán ser estrictamente analizados así como la presencia de alergenos ambientales en la casa o alrededores¹⁷.

I. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES .

La historia familiar aporta datos importantes sobre la enfermedad alérgica. Estudios prospectivos muestran que si un padre expresa alergia en la forma de

dermatosis atópica, rinitis alergia o asma, existe una posibilidad entre 38 % y 58% de que su hijo o hija sean alérgicos. Si ambos padres son alérgicos, la posibilidad de padecer alguna enfermedad alérgica se incrementa entre 60 % y 80%.²².

Es muy útil explorar la relación de causa y efecto. La congestión nasal empeora cuando el chico va a la casa de la abuela que tiene varios gatos viviendo con ella ¿El problema se presenta casi todo el año?, ¿Como sucede con el contacto con ácaros del polvo, mohos, animales en casa o es estacional como con alergia a pólenes?

Muchas veces es muy difícil probar la relación causa-efecto de la presencia de un determinado alérgeno. Si bien existen síntomas inmediatos, en minutos, por reacción temprana al contacto con el alérgeno, la cascada de eventos subsiguientes produce una reacción aumentada horas o días después del contacto con éste alérgeno. El paciente puede sentir síntomas leves al estar cerca de una mascota, sin embargo, presentar severa congestión nasal varias horas después de haber dejado dicho lugar, cuando el agente disparador ya no se encuentre cerca de él.

En muchas ocasiones el contacto con el alérgeno es apenas perceptible pero constante y esto generara sintomatología e inflamación crónica persistente¹⁷.

Además de los alérgenos, existen sustancias irritantes que pueden incrementar los procesos inflamatorios en la vía aérea. Es importante interrogar acerca de tabaquismo pasivo, humos, contacto con leña o carbón, gases relacionados a uso de estufas, vapores de cloro en albercas, pinturas, solventes, insecticidas, pinturas en casa, polvo de construcción u otras sustancias volátiles cercanas al enfermo con enfermedad alérgica.

II. METODOS DIAGNOSTICOS DE LABORATORIO PARA LA RINITIS ALERGICA:

Para el diagnostico de la rinitis alérgica se requiere de una buena historia clínica y un examen físico adecuados, complementado por exámenes auxiliares como

son¹⁷:

- a) **Citología Nasal:** Varias técnicas se han utilizado para obtener, evaluar, procesar e interpretar las muestras obtenidas de la cavidad nasal de ellas la más fiable es la citología nasal la cual es un procedimiento que nos permite evaluar la celularidad que predomina en la mucosa nasal. Este procedimiento nos permite distinguir varios elementos celulares presentes en la mucosa nasal: además de los eosinófilos y los basófilos, encontramos las células caliciformes, las células epiteliales cilíndricas ciliadas, los polimorfonucleares y las bacterias, y así podremos diferenciar rápidamente un proceso inflamatorio alérgico de uno no alérgico.
- b) **IgE Serica:** La medición de IgE serica total y/o específica es de utilidad en el diagnóstico de la rinitis alérgica, aunque es más costoso, menos sensible y menos específico que las pruebas cutáneas, la determinación in vitro de IgE específica y total, así como las pruebas de rast, mast, fast, prist, etc. Para aquellos casos especiales en quienes no se pueden efectuar las pruebas cutáneas, nos proporcionara información sobre el grado y la especificidad de la sensibilización del paciente.
- c) **Pruebas Cutáneas:** Son la herramienta diagnóstica principal en el diagnóstico de la rinitis alérgica ya sea epicutáneas o intradérmicas a los aeroalérgenos más frecuentes del hábitat del enfermo, son hasta el momento las pruebas in vivo más sensibles en la práctica clínica para el diagnóstico de la rinitis alérgica y ofrecen la ventaja de ser menos costosas y que con más rapidez nos dan resultados sobre los alérgenos que están sensibilizando al paciente. Las indicaciones para las pruebas cutáneas son:
 - cuando hay diagnóstico de atopía
 - para apoyar evidencia positiva o negativa a la historia clínica
 - proveer información precisa de los alérgenos involucrados de acuerdo al

hábitat y zona geográfica del paciente.

Siempre se deberá incluir controles positivos (histamina) y negativos en su valoración.

d) **Biometría Hemática:** La presencia de un número elevado de eosinófilos en sangre periférica es considerada como un indicador de enfermedad alérgica, para ello deben considerarse los valores absolutos más que los valores porcentuales. Cuando una biometría hemática muestra eosinofilia de más de 500 eosinófilos del total, sugiere enfermedad alérgica siempre y cuando se hayan descartado otras causas de eosinofilia como infestación parasitaria, infecciones como la brucelosis y tuberculosis, enfermedades linfoproliferativas, enfermedad de crohn, pancreatitis crónica entre otras.

e) **Endoscopia Nasal:** Se puede llevar a cabo en forma rutinaria en el consultorio del alergólogo como método diagnóstico.

f) **Rinomanometria Nasal:** Este método es un estudio objetivo que nos permite medir objetivamente la resistencia al flujo de aire en la cavidad nasal a través de transductores de presión y flujo, sobretodo es de utilidad para evaluar un síntoma tan subjetivo como es la obstrucción nasal.

g) **Pruebas De Función Ciliar:** Consisten en medir el tiempo en que tarda en percibirse el sabor dulce de gránulos de sacarina colocados en el vestíbulo nasal. Es un método rápido para detectar trastornos ciliares.

h) **Pruebas De Olfacción:** La estimulación de los filetes olfatorios es una exploración compleja y no se lleva a cabo de rutina.

i) **Radiología:** El objetivo principal del uso de exámenes radiológicos en la rinopatía crónica es facilitar el reconocimiento de la arquitectura anatómica y establecer la presencia y extensión de anomalías estructurales.

j) **Pruebas De Provocación:** Las pruebas de provocación nasal no son un procedimiento de rutina.

III. EXAMEN FÍSICO

Los signos y síntomas de exposición aguda incluyen estornudos, comezón intensa de nariz, y rinorrea hialina profusa. Al paso del tiempo, el paciente puede presentar “ojeras”, edema de la conjuntiva bulbar, el paladar duro puede presentar petequias, a consecuencia de la presión negativa ejercida por la lengua al tratar de rascarse el paladar duro por comezón intensa, produciendo ruidos o chasquidos durante el proceso de rascado. Entre exposiciones, el paciente puede encontrarse asintomático¹⁷.

TRATAMIENTO

Tras realizar un diagnóstico diferencial frente a otras formas de rinitis, la intervención terapéutica en la Rinitis Alérgicas, incluye: eliminar los factores desencadenantes o minimizar el contacto con el alérgeno, instaurar un tratamiento farmacológico, y/o de inmunoterapia^{36,37,38,39,40,41}.

Cuando no se puede evitar el contacto con el alérgeno, puede ser necesario iniciar un tratamiento con medicamentos entre los que seleccionar la opción farmacológica más adecuada para cada paciente, según la gravedad y persistencia de los síntomas, teniendo en cuenta que es preferible prevenir el inicio de los síntomas, especialmente en pacientes con Rinitis Alérgicas moderada o grave^{40,41}.

El medicamento ideal debería ser: igualmente eficaz sobre los síntomas de la fase aguda y tardía, con un rápido comienzo de acción, con una forma de dosificación que asegure el cumplimiento (administración 1-2 veces al día), con un perfil favorable de efectos adversos y que pueda liberarse directamente sobre la mucosa nasal⁴².

I. Tratamiento Farmacológico

Todos los fármacos serán más eficaces si se puede anticipar su uso al comienzo de los síntomas, si es previsible, o, al menos se usan cuando el cuadro clínico está comenzado⁴³.

a) Antihistamínicos

Su principal efecto es la capacidad de competir con la histamina por los receptores H₁ y, en los de segunda generación, parece probado que antagonizan también a los leucotrienos, prostaglandinas y quininas^{44,45}.

Los anti H₁ clásicos tienen otros numerosos efectos farmacológicos, destacando la afectación del SNC, con sedación y efectos anticolinérgicos. Actualmente existen otros anti H₁ como astemizol, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratadina y mizolastina que carecen de estos efectos o son mínimos.

Todos ellos han probado su eficacia en cuadros de rinoconjuntivitis moderada o intermitente⁴⁶. Utilizados por vía oral son efectivos sobre la rinorrea, estornudos y prurito nasal, con escaso efecto sobre la congestión nasal.

Todos tienen metabolismo hepático, salvo la cetirizina, y se acumulan si esta función está alterada, o si se dan asociados a antifúngicos o macrólidos, precisando ajuste de dosis en estas situaciones.

Algunas de estas moléculas se han asociado a efectos secundarios sobre el ritmo cardíaco, que han sido minimizados en modificaciones posteriores, a pesar de lo cual no se debe exceder la dosis diaria recomendada.

No existen estudios comparativos suficientemente concluyentes sobre la eficacia de los nuevos antihistamínicos, considerándose todos eficaces en estos cuadros⁴⁶.

Los antihistamínicos tópicos, como la azelestina y levocabastina, tienen la ventaja de su comienzo de acción en escasos minutos, por lo que están indicados en casos de síntomas moderados o intermitentes^{47,48} y en asociación a otros tratamientos de fondo. Habitualmente disponibles como aplicación nasal y recientemente en colirios.

b) Corticosteroides:

Aunque su mecanismo de acción no es bien conocido, constituyen los fármacos más eficaces para las rinitis alérgica y, en particular sus formas eosinofílicas⁴⁹.

Se distinguen dos vías de aplicación: tópica y sistémica:

- Tópicos: la dexametasona fue uno de los primeros esteroides tópicos con efectividad demostrada en el tratamiento de la rinitis alérgica^{42,50}.

A dosis alta suprime el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Posteriormente han ido apareciendo otros esteroides tópicos como el dipropionato de beclometasona, flunisolida, triancinolona, budesonida, fluticasona y mometasona.

Progresivamente se han ido minimizando sus efectos sobre el eje ya que la parte absorbida es inactivada a su paso por el hígado.

Han demostrado mayor eficacia que los H₁, el cromoglicato y anticongestivos en el control de la rinitis alérgica, aunque la mayor eficacia parece conseguirse con una asociación de los grupos terapéuticos mencionados, lo que permite disminuir dosis de cada uno de los fármacos y, por tanto sus posibilidades de efectos secundarios, y adaptarse al control de los síntomas que predominen en cada paciente.

Constituyen el tratamiento de elección en los casos de rinitis no alérgica eosinofílica, presentando una menor acción sobre la rinorrea y síntomas oculares asociados a la rinitis alérgica.

No son de efecto inmediato. Su máxima eficacia se alcanza a partir de las 2 a 6 semanas.

Se debe comenzar su uso a dosis completas, disminuyéndola una vez que se alcance el control sintomático. Es importante que el paciente aprenda la mecánica correcta de aplicación de los diversos preparados para conseguir la máxima eficacia.

Tienen escasos efectos secundarios. Los principales son: irritación y sequedad local y costras serosanguinolentas en el tabique, en muchos casos por aplicación incorrecta sobre éste.

- Sistémicos. La eficacia de los esteroides tópicos y su mejor relación eficacia-seguridad sobre los sistémicos, especialmente asociados al

resto de los medicamentos mencionados, han restringido su uso a casos puntuales de rinitis no alérgicas eosinofílicas, poliposis nasosinusal y rinitis medicamentosas que no respondan a otros tratamientos o previo al uso de estos, y en ciclos cortos, en caso de obstrucción muy severa.

c) Cromoglicato Disódico

Es una sustancia de uso tópico, capaz de inhibir la liberación de mediadores mastocitarios⁵¹.

Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica, en especial en pacientes con títulos elevados de IgE específica.

Tiene mayor efecto sobre los estornudos y la rinorrea que sobre la congestión nasal.

Es eficaz sobre todo en la rinitis estacional utilizado de forma preventiva. Su efecto dura aproximadamente 6 horas.

Ha sido beneficioso en algunos casos de rinitis no alérgica⁵¹. Los efectos secundarios son raros, con mínima irritación local transitoria. Su eficacia es menor que la de los corticoides tópicos⁵² pero se emplean cuando estos están contraindicados o en rinitis leves.

d) Anticolinérgicos

Son útiles en el control de los pacientes en los que la rinorrea es el síntoma predominante, pero no tienen efecto en la obstrucción y el prurito. El bromuro de ipratropio, un anticolinérgico de aplicación tópica ha demostrado su eficacia en este sentido⁵³ evitando en gran parte los efectos sistémicos secundarios de la atropina.

e) Descongestionantes

Los agonistas alfa adrenérgicos tópicos (fenilefrina y derivados imidazólicos) inducen vasoconstricción en la mucosa nasal, reduciendo la obstrucción nasal. Tienen efecto rebote y provocan rinitis medicamentosa si su uso se prolonga más de 7 a 10 días^{42,54}.

Son de utilidad en situaciones como rinitis infecciosas , para prevenir los síntomas de bloqueo de la trompa de Eustaquio asociados a viajes aéreos o en casos de obstrucción severa para mejorar la distribución de otros fármacos tópicos.

Con el uso sistémico no suelen producir congestión de rebote, pero sus efectos secundarios (HTA, palpitaciones, insomnio, cefalea y retención urinaria) limitan su uso^{38,42,55}.

f) Inmunoterapia

Indicada en casos de rinitis alérgica que no se controlan con tratamiento médico^{56,57,59,59,60,61}, cuya severidad sea creciente y siempre que se acompañan de asma. Su eficacia se ha establecido en sensibilizaciones a pólenes, ácaros y determinados epitelios, ayudando a su control sintomático e incluso curación completa y, según resultados preliminares de un estudio multicéntrico europeo al respecto, previene el desarrollo de asma en una proporción significativa de casos^{62,63}.

Su aplicación requiere una identificación precisa del alérgeno, por lo que debe ser prescrita y supervisada por especialistas, y, en cualquier caso la administración de las dosis se hará en centro médico con capacidad de tratamiento en caso de reacción sistémica (que son infrecuentes y más en el caso de rinitis), donde el paciente permanecerá al menos 30 minutos tras cada dosis. La aplicación se llevará siempre a cabo por personal especializado, acostumbrado a ello y, si el paciente o el tratamiento se consideran de riesgo, se indicará su aplicación en Unidades de Inmunoterapia en servicios especializados.

g) Fitoterapia

Históricamente, los productos de origen vegetal, particularmente drogas y extractos, han pasado de tener un papel hegemónico en el arsenal terapéutico a un discreto segundo plano, para volver a tener, en las dos últimas décadas, una presencia cada vez mayor en la terapéutica^{64,65,66,67,68,69,70,71}.

Para situar los límites de la Fitoterapia en la terapéutica actual, debemos partir de las siguientes premisas:

- Si bien los productos fitoterápicos suelen tener márgenes terapéuticos más amplios y suelen dar menos efectos secundarios que los fármacos sintéticos, natural no es sinónimo de inocuo.
- Actualmente, existe una base científica que apoya la eficacia de muchos productos fitoterápicos para determinadas indicaciones.
- La eficacia se consigue sólo con el uso adecuado de los preparados fitoterápicos, tanto en lo que se refiere a las indicaciones como a la forma de administración.

Por tanto, no debemos maximizar ni minimizar las posibilidades de la Fitoterapia, de hecho, el lugar que ésta debe ocupar en la terapéutica es, ni más ni menos, aquél para el cual ha demostrado su utilidad.

Las exigencias concernientes al control de la calidad de las drogas vegetales vendrán dadas, principalmente pero no exclusivamente, por las prescripciones de las farmacopeas. En Europa, las Farmacopeas Alemanas (DAB 1996) y Francesa (10ª edición) son las que contienen un mayor número de monografías dedicadas a drogas vegetales, reunidas actualmente en ESCOP (European Scientific Cooperative for PhytoTherapy)⁶⁷.

Entre las plantas con mas posibilidades terapéuticas en la Rinitis Alérgica, están^{64,68,69,70,71}:

- Sol de Oro, *Helicrysum italicum (RoTH) G. Don fil*
- Equinácea *Echinacea angustifolia* D.C.
- Eucalipto *Eucalyptus globulus* Labill
- Grosellero negro *Ribes nigrum* L.
- Grindelia *Grindelia robusta* Nutt
- Hisopo *Hyssopus officinalis* L.
- Liquen de Islandia *Cetraria islandica* Acharius
- Pino marítimo - *Pinus pinaster* Soland.

En la tabla 2, encontramos un breve resumen de las posibilidades terapéuticas más utilizadas:

Tabla 2: Resumen de las posibilidades terapéuticas de la RA
<p>Tratamiento de los pacientes que presentan síntomas intermitentes leves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AH (tópico u oral de segunda generación) solo o asociado a un descongestionante.
<p>Ante síntomas de moderados a graves, que duran más de 1-2 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cromoglicato o un CE intranasal.
<p>Si los síntomas de la Rinitis Alérgica no se controlan completamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AH de segunda generación.
<p>En los casos muy graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pueden utilizarse CE orales como la prednisona durante un máximo de 7 días • Pueden administrarse conjuntamente con CE intranasales
<p>La inmunoterapia es una alternativa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con síntomas graves que no responden a la intervención fármaco terapéutica • En casos de que existan otras co-morbilidades, y también para evitar el empeoramiento o el desarrollo de otras enfermedades (asma, sinusitis).
<p><i>AHI: Antihistamínicos, CE: corticosteroides</i></p>

II. Tratamiento No Farmacológico

Podemos distinguir:

- a) Las medidas de control ambiental
- b) Cirugía

a) Medidas de control ambiental

El educar a las familias acerca de la exposición a los alérgenos es una de las partes fundamentales del tratamiento de la rinitis alérgica^{21,33}.

Los ácaros son el principal alérgeno y forma parte importante del polvo de la casa, en su mayor parte son las heces de estos animales los que son altamente irritantes.

Los ácaros se alimentan de las descamaciones de la piel humana (por eso se llaman *Dermatophagoides pteronyssinus*).

Se encuentran frecuentemente en los lugares donde pasan más tiempo los humanos como por ejemplo los sofás, almohadas, camas, alfombra y cobertores. Proliferan en un ambiente caliente y húmedo con temperaturas de 18- 22°C y una humedad relativa superior al 50%.

Las partículas fecales liberadas por estos ácaros están recubiertas con enzima intestinal (una proteasa) que forma parte de este material y es un importante alérgeno; dichas partículas fecales son relativamente pesadas en comparación con otros alérgenos aerotransportados, flotan en el aire durante solo 30 min. por lo que luego de pasar la aspiradora o la escoba, se incrementa la posibilidad de iniciar una reacción alérgica durante aproximadamente media hora.

La aplicación de soluciones comerciales de benzyl benzoato y aspiración al vacío de los lugares más contaminados es muy valioso para controlar la atopía al acaro del polvo⁷².

Los animales con gran cantidad de pelo, particularmente los gatos, representan una severa amenaza alérgica para los individuos susceptibles.

Los alérgenos de los gatos se encuentran tanto en la saliva como en la piel, son mucho más pequeños y livianos que los alérgenos del polvo y por lo tanto pueden persistir en el aire ambiental durante periodos de tiempo.

Esencialmente un gato en el hogar es una fuente constante de estímulos alérgicos⁷².

La caspa de los gatos puede ser considerada un alérgeno omnipresente que se puede encontrar en lugares públicos, en las escuelas y presumiblemente es transportada por la ropa.

En teoría la mayoría de mascotas animales deberían ser completamente evitadas, sin embargo frecuentemente los pacientes no se quieren deshacer de ellos⁷².

Varios estudios demuestran que después de tres a seis meses de que el animal ha sido retirado del lugar, permanecen las partículas en el medio ambiente que son capaces de causar reacción alérgica⁷².

Las cucarachas representan otra importante fuente de alérgenos inhalatorios en los ambientes cerrados, y se debe sospechar su presencia como una causa de alergia perenne en cualquier paciente que habita en un ámbito urbano⁷².

Se han encontrados alérgenos de cucaracha en altas concentraciones no solamente en las cocinas sino en dormitorios y salas de estar de hogares. Los antígenos de las cucarachas son ahora considerados clínicamente importantes requiriendo un control adecuado del medio⁷².

Los mohos (hongos) pueden ser encontrados en ambientes al aire libre al igual que bajo techo.

Los principales alérgenos de ambientes externos son *Alternaria* spp., *Cladosporium* spp. e *Basidiomyces* spp. *Alternaria* spp., los cueles, son un importante riesgo ambiental⁷².

Los hongos más comunes se encuentran en los sótanos, la ropa de cama y áreas húmedas del hogar y son *Penicillium* y *Aspergillus*⁷².

En contraste con los pólenes que tienen mayores probabilidades de ser acarreados por el viento en el aire seco y son removidos del aire por la lluvia, las esporas de los mohos a menudo se encuentran en altas concentraciones en el aire húmedo. Pueden estar en ambientes externos o dentro de las casas, proliferan mas en las estaciones de primavera e invierno, se encuentran en las hojas de árboles o plantas, flores , jardines etc⁷².

Evitar el contacto del polen en actividades al aire libre es muy difícil pero el uso de filtros apropiados, y sistemas de aire acondicionado adecuado puede producir un medio ambiente libre del polen en lugares cerrados.

La humedad del medio ambiente juega un importante papel en el control de la alergia, por lo que debe evitarse que la humedad este por arriba del 50%⁷².

Estrategias para evitar alérgenos en el hogar⁷²

a) Como evitar el polvo

- Cubra los colchones y almohadas con fundas impermeables a prueba de ácaros.
- Lave las sábanas y colchas con agua caliente (al menos 55°C) como mínimo una vez por semana.
- Reduzca la humedad del hogar (menos del 50%).
- Elimine todas las almohadas y cobertores con plumas.
- Reduzca al mínimo las superficies que acumulan polvo por ejemplo estanterías, animales embalsamados, libros etc.
- Elimine las persianas venecianas de los dormitorios, y utilice cortinas lavables.
- No utilice las aspiradoras cuando los pacientes sean sensibles al polvo y estén presentes.
- Utilice aspiradoras con equipos para filtros HEPA .
- Elimine las alfombras de los dormitorios o aplique acaricidas en las alfombras.
- Elimine los muebles tapizados del dormitorio.

b) Como evitar alergen^os animales

- Saque las mascotas fuera del ámbito del hogar.
- Control de reservorios.
- Impida que los animales ingresen en los dormitorios.
- Utilice aspiradoras con filtros HEPA en los dormitorios.
- Bañe regularmente a las mascotas y lave los elementos contaminados por los animales.

c) Como evitar alergen^os del moho

- Elimine las fuentes del moho.
- Lave con fungicidas.
- Control de la humedad del hogar (deshumidificadores) .

d) Como evitar alergen^os de cucarachas

- Limpie el hogar a profundidad rutinariamente.
- Controle las fuentes de alimentos, y agua, lave la vajilla, selle los alimentos guardados en frascos, selle las grietas y agujeros.

- Elimine las poblaciones de cucarachas, utilizando trampas, fumigue con pesticidas.

Estas medidas, se resumen en la tabla 3:

Tabla 3: control ambiental	
TRATAMIENTO INTRADOMICILIARIO DE LA RINITIS ALERGICA	
ácaros del polvo casero:	Fundas cubre- colchón y cubre-almohadas.
	Lavar ropa de cama en agua > 130 grados F.
	Remover alfombras y mobiliario que acumule polvo.
Pelo de animales:	Evitar mascotas.
	Mantener animales fuera de la habitación del niño.
Cucarachas:	Control estricto de alimentos y desechos.
	Mantener las superficies de la cocina / baño secas y libres.
	De agua y humedades.
	Exterminio profesional periódico.
Hongos – moho:	Evitar áreas húmedas.

b) Cirugía

La terapia quirúrgica en pacientes con rinitis alérgica esta orientada a mejorar la sintomatología obstructiva del paciente; la cual puede ser producida principalmente por polipos y cornetes hipertróficos, aunque también se puede encontrar con desviaciones septales contactantes, y en algunos pocos casos la rinorrea incapacitante⁷³.

Este tipo de tratamiento quirúrgico debe ser aplicado siempre y cuando el tratamiento médico haya fallado.

La hipertrofia de cornetes es la consecuencia mas frecuente de la rinitis alérgica crónica severa y por ende una de las principales indicaciones de cirugía en este tipo de patología.

Muchas técnicas se han descrito para disminuir el estroma congestionado del cornete, entre ellas están la química que utiliza el nitrato de plata, fenol, agentes esclerosantes, electrocauterio y laser, pero estos agentes son inadecuados por la formación de costras en el área operada, las cuales duran por muchas semanas acompañadas algunas veces de mal olor, los resultados pueden ser solamente temporales y afectan el transporte mucociliar.

La diatermia bipolar o monopolar es buena pero tienen poco efecto sobre la rinorrea.

Actualmente se desarrollan técnicas con radiofrecuencia o microdebridación para disminución del estroma del cornete con mejores resultados.

Las técnicas de resección parcial tienen buenos resultados aunque tienen complicaciones importantes, como hemorragias.

No se debe recomendar la resección total del cornete inferior por el riesgo de rinitis atrófica secundaria, aunque esta patología varía de región a región ya que se observa con menor frecuencia en las ciudades tropicales (con mucha humedad, altas concentraciones de oxígeno) y sobre el nivel del mar.

1.3. LECHE DE VACA

La leche de vaca cruda es un líquido de color blanco amarillento que ha adquirido gran importancia en la alimentación humana. La leche cruda de vaca no se destina directamente al consumo humano, sino que es sometida a diferentes tratamientos térmicos a través de los cuales se obtienen las leches de consumo.

Historia y origen

El uso de la leche como alimento, se remonta a más de 3500 años antes de Cristo, y a lo largo del tiempo, las diferentes culturas la han aprovechado de distintas maneras⁷⁴.

En las proximidades de Ur, antigua Caldea, se han descubierto bajorrelieves que se habían realizado entre el 3.100 y 3.500 antes de Cristo⁷⁵; estos muestran el ordeño de dos vacas y la fabricación de manteca, operaciones realizadas por sacerdotes del templo de la diosa Nin-Har-Sag (protectora del ganado)⁷⁵. Los bajorrelieves pertenecían a los sumerios, que invadieron Caldea entre 4.000 y 5.000 años antes de Cristo, por lo que se supone que las prácticas lecheras de este pueblo se remontan aún más atrás en el tiempo.

Alimento por excelencia, la leche ha sido usada como medicina y cosmética en las antiguas civilizaciones. Hipócrates, que vivió en Grecia 400 años A.C⁷³, y es considerado el padre de la medicina, recetaba leche fresca de vaca como antídoto eficaz para casos de envenenamiento. Además, mezclada con otras sustancias como vino, agua y miel, entre otras, la leche era indicada para curar inflamaciones, fiebre y afecciones en la garganta. En el Imperio Romano se consideraba que la leche poseía propiedades rejuvenecedoras.

Durante gran parte de la edad Media el ganado era habitualmente usado para arrastrar instrumentos de labranza o para la producción de carne, y la leche era considerada un producto secundario. El consumo de leche se reservaba para servir a la subsistencia de sirvientes y artesanos. Si existía leche sobrante se la transformaba en manteca o queso, como manera de conservar las propiedades nutricionales del alimento.

Aun con la expansión del comercio iniciada alrededor del siglo XIII y el incremento de la actividad mercantil, la leche siguió siendo un producto de bajo consumo, puesto que sólo podía ser conservada durante unas pocas horas. Así, mientras la evolución de las sociedades humanas iba transformando las pequeñas aldeas en grandes ciudades, aparecían problemas de abastecimiento de productos frescos para esa creciente población urbana. Llegando el siglo XIX comienza la producción industrial.

El incremento de la población urbana, el desarrollo del transporte y el incremento del número de cabezas de ganado introdujeron nuevas perspectivas para la producción y distribución de la leche. Pero seguía sin resolverse el problema del abastecimiento frente a una demanda en aparición: el sistema de transporte de productos frescos era todavía insuficiente y los adelantos alcanzados no lograban ampliar su período de conservación. Además, el ordeño aún era realizado precariamente en los establos, mientras que los envases presentaban serias deficiencias higiénicas.

A mediados del siglo XIX, los descubrimientos de Louis Pasteur representaron la primera victoria de la ciencia contra la acción de toxinas y microorganismos potencialmente patógenos, y permitieron además, conservar por más tiempo las propiedades nutritivas y digestivas de los alimentos⁷⁷.

El tratamiento térmico (pasteurización) de la leche cruda, el descremado mecánico (separadores centrífugos) y el desarrollo de las técnicas de enfriamiento de los alimentos, sumados a otros avances, permitieron hacia fines del siglo XIX la modificación de la producción industrial de la leche y sus derivados⁷⁷.

La producción lechera alcanzó así un grado importante de expansión y desarrollo a partir del siglo XX, al destinarse grandes extensiones de tierra exclusivamente para la producción lechera, tanto en Europa como en Estados Unidos.

A lo largo de la historia de la humanidad, el tema de la alimentación demandó muy poca atención por parte de las disciplinas relacionadas con el cuidado de la

salud, pero la primera guerra mundial puso en evidencia que gran parte de los soldados estaban en condiciones deficientes de nutrición.

Esto ocasionó una toma obligada de conciencia que, una vez terminada la guerra dio lugar a un importante movimiento a favor de la buena alimentación; que situó en un lugar relevante la necesidad de una alimentación más higiénica y saludable.

Así fue como después de la segunda guerra mundial se produjo una revolución con el logro de mayores niveles de productividad lechera de los ganados. Estos avances estimularon el establecimiento nuevas plantas productoras que multiplicaron las posibilidades de industrialización de la leche.

A partir de entonces, los procesos tecnológicos fueron perfeccionándose hasta llegar al actual grado de desarrollo que exhibe la industria láctea mundial⁷⁸.

En las últimas décadas, la innovación industrial y los avances científicos han permitido lograr desarrollos muy significativos en la industria láctea, convirtiendo a los productos lácteos en un bien de fácil acceso para gran parte de la población; ya que se ha llegado a la concienciación de que es muy poco probable que un alimento contenga todos los nutrientes presentes en un simple vaso de leche.

Obtención y procesado de la leche

La obtención de la leche cruda se realiza a través del ordeño que debe llevarse a cabo siguiendo unas pautas para garantizar la salubridad del producto obtenido⁷⁹, ya que aunque proceda de animales sanos y haya sido obtenida bajo condiciones adecuadas, es un producto más o menos contaminado, y supone un excelente vehículo de enfermedades como la brucelosis y la tuberculosis.

Diversidad y tipos

En función del tratamiento térmico aplicado a la leche, se diferencia la leche pasteurizada, la esterilizada y la UHT. A su vez, cada uno de estos tipos de leche

se pueden clasificar en función de su contenido graso en leche entera, semidesnatada⁷⁹ o desnatada, así tenemos:

- **Leche pasterizada:** ha sido sometida a un tratamiento térmico durante un tiempo y una temperatura suficiente para destruir los microorganismos patógenos presentes en la leche, aunque no sus esporas (formas de resistencia de los microorganismos). Sin embargo, este tipo de leche no se puede considerar como un producto de larga duración, por lo que se debe mantener siempre en refrigeración y conviene consumirla en el plazo de 2-3 días. Se comercializa como leche fresca del día⁷⁹.
- **Leche esterilizada:** ha sido sometida a un proceso de esterilización clásica, que combina altas temperaturas con un tiempo también bastante elevado. El objetivo es la destrucción total de microorganismos y esporas, dando lugar a un producto estable y con un largo período de conservación. El inconveniente es que este proceso provoca la pérdida de vitaminas B1, B2, B3, así como de algunos aminoácidos esenciales. Por ello, la industria láctea añade frecuentemente estos nutrientes a las leches sometidas a este tratamiento. Este tipo de leche se comercializa generalmente envasada en botellas blancas opacas a la luz, y se conserva, siempre que no esté abierto el envase durante un período de 5-6 meses a temperatura ambiente. Sin embargo, una vez abierto el envase, la leche se ha de consumir en un plazo de 4-6 días y mantenerse durante este tiempo en refrigeración⁷⁹.
- **Leche UHT o leche uperizada:** es aquella que ha sido tratada a unas temperaturas muy elevadas durante un tiempo que no superan los 3-4 segundos. Debido al corto período de calentamiento, las cualidades nutritivas y organolépticas del producto final se mantienen casi intactas o varían muy poco respecto a la leche de partida. Se conserva durante tres meses aproximadamente a temperatura ambiente si el envase se mantiene cerrado. Una vez abierto el envase, debe conservarse en la nevera, por un periodo máximo de 4 a 6 días⁷⁹.

- **Leche entera:** es aquella que presenta el mayor contenido en grasa láctea, con un mínimo de 3,2 gramos por 100 gramos de producto. Tanto su valor calórico como su porcentaje de colesterol son más elevados con respecto a la leche semidesnatada o desnatada⁷⁹.
- **Leche semidesnatada:** es la leche a la que se le ha eliminado parcialmente el contenido graso, y este oscila entre 1,5 y 1,8 gramos por 100 gramos de producto. Su sabor es menos intenso y su valor nutritivo disminuye por la pérdida de vitaminas liposolubles A y D, aunque generalmente se suelen enriquecer en esas vitaminas para paliar dichas pérdidas⁷⁹.
- **Leche desnatada:** mantiene todos los nutrientes de la leche entera excepto la grasa, el colesterol y las vitaminas liposolubles. Muchas marcas comerciales les añaden dichas vitaminas para compensar las pérdidas. También podemos encontrar en algunos supermercados leche desnatada enriquecida con fibra soluble⁸⁰.

Valor nutritivo

La leche aporta 61,4 Kcal (257 Kj) por cada 100 gramos de leche completa⁸¹

Composición

Los componentes fundamentales de la leche de vaca son^{81,82,83,84,85}:

- Agua: aproximadamente 88% del volumen total
- Hidratos de Carbono. El principal hidrato de carbono en la leche es la lactosa. A pesar de que es un azúcar, la lactosa no se percibe por el sabor dulce. La concentración de lactosa en la leche es relativamente constante y su valor es generalmente del 4,66%.
- Proteínas: Con fines didácticos, podemos observar las proteínas de la leche bien en desde la cantidad o calidad con que aparecen en la

composición de la leche, o bien desde el punto de vista químico según la composición de las proteínas lácteas:

- Cantidad: la leche contiene entre 3% y el 3,5% de proteínas, es decir de 3 a 3,5 gramos por cada 100 ml
- Calidad: las proteínas de la leche satisfacen las necesidades de la mayor parte de aminoácidos de un ser humano. Su valor biológico es muy similar al de las proteínas de las legumbres, y superior al de la carne y los cereales; aunque inferior al de huevo. El valor biológico de las proteínas de la leche de vaca no es del 100%, debido que resultan relativamente pobres en los aminoácidos sulfurados metionina (esencial) y cistina (no esencial), así como en histidina y triptófano. Curiosamente, los niños necesitan menos metionina y cistina, por lo que la leche de vaca satisfacen mejor los requerimientos proteínicos de infancia.
- Según la composición de las proteínas lacteas, podemos encontrar dos tipos:
 - Caseína: es la más abundante, representa el 82% del total de proteínas de la leche
 - Proteínas del suero: el suero es el líquido que queda después de eliminar la grasa y la cuajada de la leche. Además de minerales y vitaminas, el suero contiene una compleja mezcla de proteínas, entre las que destacan la beta-lactoglobulina y la alfa.lactoalbúmina. Tienen las siguientes características: constituyen el 18% del todas las proteínas de la leche, son solubles en agua y sólo coagulan a temperaturas muy elevadas (más de 80°C)
- Grasas: Las grasas son el componente más variable de la leche En la composición de la grasa láctea, encontramos que está formada por un 12,5% de glicerina y el 87,5% de ácidos grasos, que se unen químicamente para formar triglicéridos. Además, contiene una pequeña

cantidad de colesterol (13,6 mg por 100 gramos en la leche de vaca). En la leche de vaca, encontramos que hay mucha abundancia de ácidos grasos saturados, casi todos de cadena media, (como el mirístico, el palmítico y el esteárico), y corta, como el butírico, que sólo se encuentra en la leche. En cuanto los ácidos grasos insaturados, encontramos el oleico y el linoleico (muy escasos en la leche de vaca).

- **Minerales y vitaminas:** La leche es una fuente excelente para la mayoría de los minerales requeridos para el crecimiento del lactante. La digestibilidad del calcio y fósforo es generalmente alta, en parte debido a que se encuentran en asociación con la caseína de la leche. Como resultado, la leche es la mejor fuente de calcio para el crecimiento del esqueleto del lactante y el mantenimiento de la integridad de los huesos en el adulto.

Las vitaminas y minerales que encontramos en la composición de la leche son:

• Vitamina A	31,0 µg	Vitamina B ₁	0,038 mg
• Vitamina B ₂	0,162 mg	Vitamina B ₆	0,042 mg
• Vitamina B ₁₂	0,357 µg	Vitamina C	0,940 mg
• Vitamina E	0,100 mg	Niacina	0,851 EN
• Folatos	5, 00 µg	Calcio	119 mg
• Fósforo	93,4 mg	Magnesio	13,4 mg
• Hierro	0,050 mg	Potasio	152 mg
• Sodio	49 mg	Zinc	0,380 mg

Componentes indeseables en la leche

La leche y sus subproductos son alimentos perecederos.

Se precisan altos estándares de calidad a lo largo de todo el procesado de la leche para alcanzar o mantener la confianza del consumidor.

Presentamos aquí una lista parcial de las sustancias indeseables más comunes que se encuentran en la leche⁸³:

- Agua adicional;
- Detergentes y desinfectantes;
- Antibióticos;
- Pesticidas o insecticidas;
- Bacterias.

La vigilancia de los productores en seguir las instrucciones en el uso de productos químicos, como también un buen ordeño, limpieza y almacenamiento de los productos no son sólo esenciales para su éxito propio, sino también para el éxito de la industria lechera en general

Ventajas de su consumo

- La leche constituye el mejor aporte de calcio, proteínas y otros nutrientes necesarios para la formación de huesos y dientes. Durante la infancia y adolescencia se aconseja tomar la leche entera, ya que conserva la energía y las vitaminas A y D ligadas a la grasa.
- En la edad adulta también es importante mantener un consumo adecuado, con el fin de favorecer la conservación de la masa ósea, contribuyendo así a prevenir la desmineralización de los huesos, causa frecuente de osteoporosis y fracturas. Este efecto cobra aún más importancia en las mujeres durante las etapas de adolescencia, embarazo, lactancia y menopausia.
- La grasa de la leche resulta fácil de digerir, ya que se encuentra en forma de pequeños glóbulos rodeados de una fina capa protectora. Sin embargo, dado el contenido calórico de la leche entera, personas con sobrepeso, obesidad y alteraciones de lípidos en sangre (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia), pueden optar por la leche semidesnatada o desnatada, con menor cantidad de grasa y, en consecuencia, también de calorías y colesterol.

- La leche contiene además triptófano, un aminoácido (componente de las proteínas) que estimula la producción de serotonina, un neurotransmisor que produce en el organismo efectos calmantes e inductores del sueño. Por este motivo, se recomienda el consumo de leche antes de acostarse para ayudar a combatir el insomnio y los estados de ansiedad. Si se la toma azucarada, el efecto es aún mayor, ya que el azúcar favorece también la liberación de serotonina.

Principales enfermedades asociadas al consumo de leche de vaca:

A pesar de su valor nutritivo, la leche de vaca está contraindicada en algunas situaciones concretas, como en el caso de quienes sufren intolerancia a la lactosa, galactosemia y alergia a la leche. A continuación los describimos brevemente:

- **Intolerancia a la lactosa**^{85,86,87}: es una enfermedad que se caracteriza por la incapacidad de digerir la lactosa (azúcar de la leche), debido a la disminución de la actividad o incluso a la ausencia de la enzima que la hidroliza, la lactasa. Este hecho impide la absorción de la lactosa a nivel intestinal, por lo que ésta pasa al intestino grueso para ser degradada por los microorganismos de la flora intestinal. En consecuencia se producen gases, dolor estomacal más o menos intenso, espasmos y diarrea. Todos estos síntomas desaparecen cuando se deja de aportar lactosa a través de la dieta, por lo que se deberá suprimir la leche de la alimentación y sustituirla por otros alimentos ricos en calcio.
- **Galactosemia**: es una alteración genética que produce un déficit de la enzima 1 – fosfato uridiltransferasa⁸⁸ necesaria para la asimilación de la galactosa mediante su transformación en glucosa. Se trata de una enfermedad poco frecuente que cursa con vómitos, diarrea, ictericia, cataratas, trastornos neurológicos diversos y retraso mental. La única

forma de evitar la aparición de dichos síntomas consiste en la eliminación total de la galactosa de la dieta y, por tanto, de la lactosa⁹⁰.

- **Alergia a la leche:** es un estado de hipersensibilidad frente a las proteínas de la leche. La reacción alérgica puede ser ligera, cursando con rinitis o diarrea, pero también puede llegar a provocar dermatitis, asma. Las personas con alergia a las proteínas de la leche deben sustituir la leche de vaca por otros productos que no les provoquen reacción: leches totalmente hidrolizadas (de venta en farmacias), batido y postres de soja enriquecidos en calcio y vitaminas A y D^{91,92}.

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL PAPEL DE LA LECHE DE VACA EN LA RINITIS ALÉRGICA.

Sabemos, que es muy frecuente la aparición de fenómenos alérgicos frente a la lactosa y a la galactosa, pero, como acabamos de ver, la leche de vaca es un alimento con un gran contenido proteico.

En particular, tenemos que observar especialmente la α lactoglobulina y la β lactoglobulina, las cuales, en numerosos estudios, demuestran tener una especial facilidad para provocar la formación por parte de muchos individuos de anticuerpos específicos.

Posiblemente, sea ésta especial característica antigénica, frente a α lactoglobulina y a β lactoglobulina, lo que podría explicar, si al final del estudio podemos demostrarlo, que la leche de vaca facilita la aparición y desarrollo de episodios de enfermedades atópicas^{93,94,95,96}.

Definición de una dieta exenta de leche de vaca

Se trata de una dieta en la que hemos suprimido, no sólo la leche de vaca, como tal, sino también muchos de sus derivados.

Tenemos que tener especial atención a todos los productos comerciales, que incluyen en su composición leche de vaca, tanto entera, como desnatada, como deshidratada, ya que estos productos, presentarán las mismas propiedades inmunológicas que la leche entera.

Sin embargo, no es preciso que evitemos el consumo de derivados obtenidos a través de la fermentación de la leche, como es el caso del yogur o el kéfir, ya que en el proceso de fermentación, la lactosa, se despolimeriza en glucosa y galactosa, azúcares mucho menos alergénicos y por otra parte, éste mismo proceso de fermentación, produce una proteólisis sobre todas las proteínas de la leche, incluidas la α lactoglobulina y a β lactoglobulina, de forma que además de mejorar sus digestibilidad, disminuye su posible acción sobre el sistema inmunológico^{93,94,95,96}.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La RA presenta una creciente importancia social, dado el elevado porcentaje de la población que sufre esta patología, así como el indudable crecimiento de su incidencia, tanto en países desarrollados como subdesarrollados²².

En la práctica médica habitual, es frecuente que los pacientes con RA consulten sobre la conveniencia de consumir o no leche de vaca, ya que a menudo se observa que mejoran de sus síntomas, con sólo el hecho de evitar su consumo.

Evidentemente, la respuesta a la pregunta de si un paciente afecto de RA, puede consumir o no leche de vaca, no está avalada por un adecuado conocimiento científico, que demuestre la influencia o no del consumo de la misma, sobre ésta patología.

En la bibliografía, podemos encontrar multitud de estudios que se refieren bien a la intolerancia o alergia, a algún componente de la leche de vaca, como por ejemplo la lactosa^{97,98,99}, a la galactosa¹⁰⁰ o las proteínas de la leche de vaca, u otros muchos estudios que relacionan el consumo de leches adaptadas versus leche materna, en lactantes y su repercusión en el desarrollo de enfermedades alérgicas por éstos niños^{101,102}, pero no hemos encontrado ningún estudio concluyente, que nos aclare la influencia del consumo de leche de vaca, en pacientes aquejados por RA y que no sufran una verdadera intolerancia a algún componente de la leche (lactosa, proteínas lácticas)¹⁰³, por lo que hasta el momento la respuesta a la pregunta de éstos pacientes sobre si conviene o no consumir leche de vaca, tiene que ser por ahora, una contestación meramente empírica.

OBJETIVOS

UNIVERSITAS
Miguel
Hernández

3. OBJETIVOS

OBJETIVO ESPECIFICO O PRINCIPAL

El objetivo específico es comprobar si el consumo de leche de vaca, en la dieta, influye sobre la aparición de episodios de RA, en pacientes que han sido diagnosticados mediante pruebas inmunológicas de RA.

En este punto, es preciso definir los siguientes elementos¹⁰⁴:

1. Factor de estudio, es en nuestro caso el consumo de leche de vaca en pacientes con RA.
2. El criterio de evaluación o variable de respuesta con la que pretendemos medir el efecto de la intervención, en nuestro caso será la aparición de episodios de RA.
3. La población de estudio son pacientes afectos de RA.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar la frecuencia de aparición de síntomas de RA a lo largo del estudio en ambos grupos.
- Valorar la sintomatología concomitante en ambos grupos a estudio, en relación a otras enfermedades atópicas, como son el Asma y la Dermatitis Atópica.

CUADRO RESUMEN DE LOS OBJETIVOS:

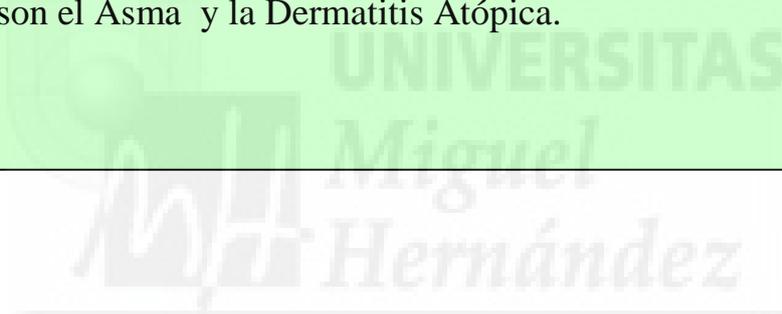
OBJETIVO PRINCIPAL:

Comprobar si el consumo de leche de vaca influye sobre la aparición de episodios de rinitis alérgica



OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Identificar la frecuencia de aparición de síntomas de RA a lo largo del estudio en ambos grupos.
- Valorar la sintomatología concomitante en ambos grupos a estudio, en relación a otras enfermedades atópicas, como son el Asma y la Dermatitis Atópica.



DISEÑO



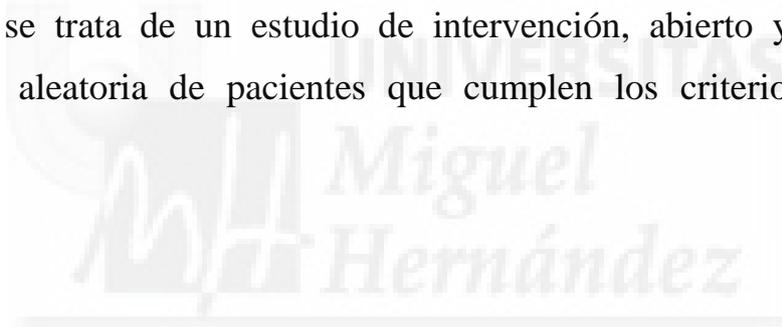
4. DISEÑO

En nuestro caso, nos proponemos evaluar la eficacia de una intervención terapéutica, por lo tanto planteamos un diseño de intervención tipo “ensayo clínico aleatorio”¹⁰⁵, ya que desde el punto de vista epidemiológico, es la herramienta más potente disponible que nos permite correlacionar la intervención y la respuesta clínica observada.

En cuanto a la intervención, esta será evitar el consumo de leche de vaca a los pacientes incluidos en el que llamaremos "grupo de intervención", mientras se permitirá continuar consumiéndola, normalmente, a los pacientes incluidos en el que llamaremos "grupo control".

Dadas las características de la intervención, no se utiliza placebo y se propone un estudio de tipo "abierto"¹⁰⁵.

Así pues, se trata de un estudio de intervención, abierto y controlado, con asignación aleatoria de pacientes que cumplen los criterios de inclusión / exclusión.



HIPOTESIS DE TRABAJO

*Mh Miguel
Hernández*

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Tras distribuir aleatoriamente a los pacientes con RA, como se detallará más adelante, en los grupos control y de intervención respectivamente, y una vez aplicada la intervención (suprimir leche de vaca en la dieta), se plantea:

1. Hipótesis nula (H_0)¹⁰⁶: no se observa diferencia en la respuesta (episodios de RA) entre ambos grupos.
2. Hipótesis alternativa (H_1)¹⁰⁶: se aprecia diferencia la respuesta entre ambos grupos

Tabla 4: resumen de la hipótesis de trabajo

Hipótesis nula (H_0)	No se observa diferencia en la aparición de episodios de RA entre el grupo control y el grupo de intervención
Hipótesis alternativa (H_1)	Si se observa diferencia en la aparición de episodios de RA entre el grupo control y el grupo de intervención

PACIENTES Y METODOS

UNIVERSIDAD
Miguel Alemán
Hernández

6. PACIENTES Y METODOS:

6. 1. ÁMBITO DE ESTUDIO:

Consulta de medicina naturista y homeopatía, situada en la ciudad Alicante, España.

6. 2. TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del número de pacientes que han de componer la muestra, utilizaremos las tablas para el cálculo del número de sujetos necesarios en cada grupo para la comparación de dos proporciones¹⁰⁷, encontrando que, asumiendo un contraste de hipótesis unilateral con una $p_1=0.5$, una $p_2=0.85$, un $\alpha=0.05$, y una potencia $(1-\beta)=0.8$, se precisan 21 sujetos por grupo.

Contando con un 25% de pérdidas en el seguimiento tendríamos que reclutar un mínimo de 27 – 30 pacientes por grupo.

6. 3. CRITERIOS DE INCLUSION Y DE EXCLUSION.

Los criterios de inclusión, fueron los siguientes:

1. Pacientes diagnosticados de Rinitis Alérgica (siguiendo los postulados internacionales sobre el diagnóstico de la RA) (Tabla 1)^{6,7,21}
2. Pacientes que aporten Test cutáneos positivos²¹.
3. Pacientes que manifiesten consumir leche de vaca, en su dieta habitual.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes de mas de 75 años o menos de 7 años de edad.
2. Pacientes que pudieran tener una exposición profesional a alergenos ambientales (jardineros, agricultores, ganaderos, cuidadores de animales, etc.)
3. Embarazadas y mujeres en periodo de lactancia.

4. Pacientes con sospecha o diagnóstico de intolerancia o alergia alimentaria.
5. Sospecha fundada de incumplimiento terapéutico.
6. Pacientes tratados, en los últimos seis meses con corticosteroides sistémicos o en los tres meses anteriores con antihistamínicos sistémicos.
7. Uso eventual de corticosteroides o antihistamínicos, a lo largo del estudio.

6.4. VARIABLES.

Se detallan en el anexo 3.

Podemos distinguir los siguientes tipos de variables:

- Variable cuantitativa continua: Edad
- Variable cualitativa nominal: Sexo
- Variables cualitativas ordinales: antecedentes personales, antecedentes familiares, consumo de alcohol y tabaco, rinorrea, estornudos, congestión nasal, picor nasal, síntomas oculares de la RA, dificultad respiratoria, crisis de asma, dermatitis atópica, eczemas, manchas pruriginosas.

Las variables que más nos interesan, son rinorrea, estornudos, congestión nasal, picor nasal, síntomas oculares de la RA, ya que son los síntomas básicos de la enfermedad rinitis alérgica¹⁰⁸.

6.5. SELECCIÓN Y ALEATORIZACIÓN.

Del estudio de las historias clínicas del centro¹⁰⁹, preseleccionamos los pacientes que cumplen el criterio de estar diagnosticados de rinitis alérgica, y de disponer de pruebas cutáneas positivas.

Tras consulta personalizada de las historias clínicas, confirmamos nuevamente los datos referentes a los criterios de inclusión y de exclusión y procedemos a enviar a estos pacientes una carta informándole del motivo del estudio y solicitando su cooperación y aceptación a ser incluidos en él (anexo1), además, adjuntamos la primera encuesta clínica, que se tratará de un cuestionario

autocumplimentado¹¹⁰, con la que vamos a recoger los datos iniciales necesarios para el estudio (anexo2).

Tras un tiempo prudencial, para asegurarnos de la adecuada recepción de las cartas anteriormente citadas, procedemos a concertar una cita personal con los pacientes con el fin de confirmar o descartar su inclusión.

En esa primera cita, cumplimentamos los protocolos referentes a los criterios de inclusión y exclusión, informamos al paciente de los objetivos, la duración del estudio, visitas, ventajas, inconvenientes, voluntariedad y confidencialidad de su participación y solicitamos su consentimiento, por escrito.

Tras la obtención del consentimiento por parte de los pacientes, procedemos a la asignación aleatoria de estos bien sea al grupo control o al grupo de intervención, para ello usaremos una tabla de números aleatorios utilizando el programa de cálculo “Excel 97[®]” de la firma Microsoft[®], incluido en el paquete ofimático Office 97[®].

6.6. DESARROLLO DEL ESTUDIO

Tras la primera encuesta, una vez seleccionados los pacientes que pueden ser incluidos en el estudio, y una vez están asignados bien al grupo control o bien al grupo de intervención, se procede a enviar unas cartas indicando a los pacientes las medidas dietéticas que deben de seguir para el desarrollo del estudio, que en nuestro caso, se trata del consumo de leche de vaca o bien la abstención en este consumo.

El modelo de carta enviado a los pacientes incluidos en el grupo control se detalla en el anexo 4, mientras que el enviado a los pacientes del grupo de intervención lo podemos ver en el anexo 5.

Posteriormente, se realizarán seis visitas con una periodicidad de dos meses aproximadamente, que nos aportarán datos sobre la evolución de los pacientes, es decir número de crisis, recidivas, seguimiento del tratamiento, seguimiento de los consejos dietéticos, etc.

Estas visitas, se realizarán igualmente mediante unos cuestionarios autocumplimentados¹⁰, que se enviarán cada dos meses a cada paciente incluido en el estudio. Los cuestionarios, se acompañan de sobre prefranqueado y llamada telefónica, para evitar pérdidas de seguimientos.

Estas encuestas de seguimiento, contienen únicamente preguntas "cerradas", y el paciente únicamente deberá señalar si alguno de los síntomas que ya sufría ha aparecido en ese determinado seguimiento.

El modelo de la encuesta clínica de estas visitas, se detalla en el anexo 6.

6.7. CRONOGRAMA

Desde un punto de vista cronológico, podremos señalar los siguientes periodos:

1. Periodo de diseño: comenzó en noviembre de 1997 y su duración fue de cuatro meses.
2. Periodo de inclusión de pacientes en el estudio: la preselección de pacientes mediante el uso de historias clínicas comenzó en Febrero de 1998 y se finaliza la selección de pacientes en junio de 1998.
3. Periodo de estudio: trabajo de campo: la primera visita se envía el 1 de septiembre de 1998 y se da fin a la recogida de encuestas clínicas, el día 6 de septiembre de 1999, por lo tanto el estudio tiene una duración, real, de 12 meses.
4. Periodo de análisis: inicialmente estaba previsto que este periodo tuviera una duración de tres meses, pero por razones personales del investigador no pudo ser iniciada hasta septiembre de 2004, dándola por terminada en enero de 2005.
5. Periodo de discusión: se inició en enero de 2005 y se dio por terminado en Abril de 2005.
6. Publicación: se estima que su publicación será realizada antes del día 31 de septiembre de 2005.

Tabla 5: Cronograma	
FASE O PERIODO	DURACION
DISEÑO	Noviembre 1997 – Enero 1998
INCLUSION DE PACIENTES	Febrero 1998 – Junio 1998
ESTUDIO	Septiembre 1998 – Septiembre 1999
ANALISIS	Septiembre 2004 – Enero 2005
DISCUSION	Enero 2005 – Abril 2005
PUBLICACION	Antes de septiembre 2005

6.8. NECESIDADES ADMINISTRATIVAS, COSTE ECONÓMICO.

El material necesario para la realización de este estudio, se limita al requerido para la obtención de documentación, así como el necesario para la confección de los distintos cuestionarios clínicos que se aportarán a los pacientes.

En cuanto al coste económico, puntualizaremos los siguientes aspectos:

- Se realizaron un total de 496 entrevistas clínicas, con una duración media de 15 - 30 minutos por entrevista.
- Material bibliográfico (libros, artículos, suscripciones a revistas científicas, etc.).
- Material de oficina.
- Salario de la secretaría administrativa.

6.9. REGISTRO Y TRATAMIENTO DE DATOS.

Una fase previa al análisis es la revisión de la matriz de los datos, ya que si contiene datos incorrectos, puede conducir a conclusiones equivocadas.

Por otra parte, también es conveniente realizar un control de calidad de los registros de datos, verificando, que los cuestionarios están adecuadamente cumplimentados, que tienen toda la información requerida, que no nos falta ninguna visita en ningún paciente, desconfiar de datos excesivamente

llamativos, comprobar que los pacientes no responden a casillas del cuestionario que no deberían responder.

Este trabajo, deber hacerse en cada visita y es conveniente que sea realizado tanto por el propio investigador como por otra persona colaboradora que revise estos registros con el fin de detectar posibles errores¹⁰⁸.

6.10. ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizará teniendo en cuenta los siguientes puntos:

1. Tipo:

a. Estadística descriptiva de las variables:

- i. Para los datos cuantitativos tendremos que calcular su media, mediana, desviación estándar, el intervalo de confianza 95% de la diferencia, los rangos y percentiles
- ii. Para los datos cualitativos, tendremos que calcular su valor absoluto, el porcentaje y el intervalo de confianza al 95% de la diferencia.

b. Estadística inferencial:

- i. Para los datos de tipo cuantitativo, la comparación de medias y el t test o t de Student
- ii. Para los datos de tipo cualitativo la prueba de la χ^2 . También tenemos que tener en cuenta que si no disponemos de condiciones de normalidad tendríamos que usar pruebas no paramétricas¹¹³.

2. Frecuencia:

- a. Visita 0: Comparabilidad Inicial (estadística descriptiva, estadística inferencial)
- b. Visitas 1 a 6: Análisis intermedios (estadística descriptiva)
- c. Comparación visita 0 y visita 6: estadística inferencial

3. Análisis de Resultados:

- a. Análisis por “intención de tratar”: en toda investigación clínica, existe la posibilidad de que aparezcan "pérdidas", ya que si por ejemplo los pacientes que abandonaron el estudio fueron por ejemplo los del grupo control y además no hubieran sufrido episodios de RA, esto nos conduciría a sobrestimar la eficacia de la intervención, por lo tanto, es conveniente realizar un análisis por "intención de tratar", donde todos los pacientes analizan en los grupos a los que fueron asignados al inicio, sin tener en cuenta si recibieron o no la intervención^{107,108}.
- b. Análisis por protocolo: en los pacientes que finalicen el estudio.

Tabla 6: Análisis Estadístico		
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	Encuesta Inicial: Comparabilidad inicial de los grupos	
	Visitas 1, 2, 3, 4, 5, 6	
ESTADÍSTICA INFERENCIAL	Encuesta Inicial: Comparabilidad inicial de los grupos	
	Seguimiento 6:	Contraste de Hipótesis
		Análisis por intención de tratar
	Análisis por protocolo	

Consideraremos significación estadística, cuando obtengamos una probabilidad de error aleatorio $p < 0,05$

Consideraremos relevancia clínica si las diferencias entre grupo control y grupo de intervención tengan significación estadística y superen un 20%.

De esta forma, el cálculo de p y el intervalo de confianza al 95% de la diferencia de proporciones, nos aportarán información sobre la “eficacia” de la intervención. mientras que el NNT, nos indicará la efectividad y la relevancia clínica del estudio.

Por último, señalar que el análisis de los resultados será llevado a cabo mediante la hoja de cálculo Excel 97[®] (paquete ofimático Office 97[®] de Microsoft Corporation[®]) y el paquete estadístico SPSS-10.0 (Addlink Software Científico[®])

6.11. VALORACION Y CONTROL DE SESGOS

Primeramente, tenemos que hablar del error aleatorio, que como en todos los estudios, nace del hecho de que estamos trabajando sobre unas muestras limitadas de población y no sobre toda la población. Lo controlaremos, diseñando el estudio con un tamaño muestral "suficiente"^{106, 107, 108}.

Por otra parte, tenemos los llamados "errores sistemáticos" que se producen cuando la medición de alguna de las variables en estudio es considerablemente desigual entre los distintos grupos. Para controlarlo es preciso planificar bien el estudio, elegir adecuadamente su diseño, el tamaño de la muestra o la estrategia de análisis¹¹⁴.

Por otra parte, también debemos de valorar y de controlar una serie de sesgos, los más importantes son:

- Sesgos selección, para evaluarlo tenemos que hacernos la siguiente pregunta: ¿todos los participantes tienen la misma probabilidad de recibir la intervención?. Este sesgo podemos prevenirlo con la asignación al azar¹¹⁵
- Sesgo de selección que pudiera limitar la comparabilidad final del estudio, para evaluarlo, nos haremos la siguiente pregunta: ¿los individuos que se "pierden" tienen la misma probabilidad de desarrollar los síntomas de la RA que los individuos que terminan el estudio?: hay que estudiar una muestra de los que se "pierden" para poder contestar a la pregunta y poder interpretar los resultados, o bien aceptar que la diferencia entre grupo control y el grupo de intervención sea superior al 20%¹¹⁶.

- Sesgo de información, lo evaluamos realizando la siguiente pregunta: ¿los criterios de evaluación se han hecho con las mismas pruebas, los mismos test y la misma frecuencia en todos los individuos estudio?. Esta controlado, ya que es un estudio abierto¹¹⁵.
- Sesgo de información, se evalúa con la siguiente pregunta: ¿los criterios de evaluación de las respuestas realizadas por los pacientes a las encuestas clínicas, se pueden considerar suficientemente sensibles y específicas?. Lo controlamos aplicando las mismas encuestas clínicas por igual a los dos grupos estudiados

Teniendo en cuenta los puntos anteriores, podemos afirmar, que los sesgos sistemáticos en este estudio, probablemente están controlados.

Una precisión al respecto, es que dado el tipo de intervención (consejo dietético), no es posible trabajar en condiciones de ensayo clínico "cerrado", al menos en cuanto al investigador. Para controlar, en lo posible, el efecto del investigador en el análisis estadístico de los datos, dicho análisis se realizó "ciego" por la unidad de epidemiología clínica del Departamento de Medicina de la Universidad Miguel Hernández.

Otro aspecto que tenemos que tener en cuenta, es que, los propios pacientes, serán influidos, incluso en sus respuestas clínicas, ya que tanto los pertenecientes al grupo de intervención, como los incluidos en el grupo control, son conscientes de estar estudiados, lo que influirá en su conducta, produciendo un sesgo de “sentirse Observado” o “efecto Hawthorne¹¹⁶”. Pensamos que la asignación aleatoria y la comparabilidad inicial de los grupos neutralizan este efecto.

Finalmente, tenemos que hacer mención a los posibles factores de confusión. En principio, la naturaleza del estudio, deja pocas opciones de confusión, no obstante, dos aspectos como son la presencia de pacientes que conviven con animales dado que esta suele ser una fuente de alérgenos y el consumo de medicaciones no relacionadas con la enfermedad alérgica, podrían implicar una cierta confusión de resultados, no obstante, el número de pacientes que tienen

estas condiciones, es muy pequeño y además es similar, tanto en el grupo control, como en el grupo de intervención, de forma que consideramos que no deber influir de forma decisiva en la investigación.

6. 12. CONSENTIMIENTO – CONSIDERACIONES ETICAS

En relación a las consideraciones éticas^{117,118,119,120}, hay que tener en cuenta los siguientes puntos:

- La contestación, por parte del paciente de la primera carta de información que adjuntaba la primera encuesta clínica (Anexos 1 y 2), supone un consentimiento informado del paciente para ser incluido en el estudio clínico.
- En todo momento, se garantiza una absoluta confidencialidad, ya que desde el principio del estudio, los pacientes sólo van a ser identificados por las iniciales de su nombre y su fecha de nacimiento, así como el "nº de registro".
- Como ya se ha expuesto, la seguridad clínica del paciente estará en todo momento asegurada, ya que cualquier paciente que sufra un proceso relacionado con su enfermedad u otra enfermedad, que pudiera representar un peligro para su salud, será retirado del estudio.

En cuanto a la intervención realizada en el estudio, es decir evitar el consumo de leche en el grupo de intervención, no existe ningún riesgo, dado el plazo de la realización de la investigación, sobre todo teniendo en cuenta los criterios de exclusión, ya descritos.

6.13. BÚSQUEDA BIBLIOGRAFICA

Se han utilizado los siguientes sistemas de búsqueda para conseguir el material bibliográfico:

1. Bases de datos consultadas:

- Base de Datos MEDLINE .MeSH Database
- Base de Datos Teseo
- Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas

2. Criterios y estrategias de búsqueda

- Palabras claves: Rinitis alérgica, leche de vaca, hipersensibilidad, Rhinitis Allergic, Cow`Milk, Hypersensitivity.
- Limites: 10 años, sólo ítems con resúmenes, idioma inglés, estudios controlados en humanos.
- Estrategia de búsqueda para Rhinitis Allergic, asociando clasification, diagnosis, diet therapy, economics, epidemiology, etiology, genetics, immunology, physiopathology.

3. Resultados obtenidos

- MeSH Database:
 - a. Búsqueda sin limites: 2867 documentos.
 - b. Búsqueda sin limites: 187 documentos.
- Base de datos Teseo:
 - a. Motor de búsqueda: “Rinitis Alérgica”: 21 tesis doctorales.
 - b. Motor de búsqueda: “Leche de vaca”: 58 tesis doctorales.
 - c. Motor de búsqueda: “Hipersensibilidad”: 160 tesis doctorales.
- Base de datos Cochrane:
 - a. Para la búsqueda utilizando “Rinitis Alérgica”: 57 documentos encontrados:
 - i. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sitematicas: 25 documentos.
 - ii. Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos: 1 documento.
 - b. Para la búsqueda utilizando “Rhinitis Allergic”: 518 documentos.
 - c. Para la búsqueda utilizando “Leche de Vaca”: 14 documentos.

- d. Para la búsqueda utilizando “Hipersensibilidad”: 104 documentos encontrados.
- e. Para la búsqueda utilizando “Hypersensitivity”: 2932 documentos encontrados, 107 documentos revisados.
- f. Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos: 4 documento revisados.

El total de documentos encontrados, fue de 6948, tras ser sometidos a los límites ya descritos, fueron considerados pertinentes para nuestro estudio 477 documentos y fueron considerados relevantes 168 documentos.



RESULTADOS



7. RESULTADOS

7.1. COMPARABILIDAD INICIAL

Se analizan un total de 70 pacientes, 35 pertenecientes al Grupo Control y 35 al Grupo de Intervención.

Los resultados de la encuesta inicial, se resumen en las tablas 7.1 a 7.5. Los siguientes puntos explican cada una de las variables estudiadas:

1. **Sexo:** Encontramos que en el grupo control el 37,14% eran varones y el 62,85% eran mujeres mientras que en el grupo de intervención es 35,28% eran varones y el 65,71% eran mujeres. Un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de +/- 0,12 y una p de 0,803: no hay diferencia significativa.

2. **Edad de los pacientes:**

- Para el grupo control la media de edad era de 32,82 años, la mediana de 30 años, la desviación estándar fue de 13,49 con una edad máxima de 75 y una edad mínima de 11 años
- Para el grupo de intervención la media de edad fue de 34,80 años, la mediana de 35 años, la desviación estándar fue 15,21 una edad máxima de 65 años y una edad mínima de 11 años.
- Con una diferencia de la media de 1,97, lo que nos da una p de 0,397: no hay diferencia significativa.
- **Antecedentes Familiares:** El 24,3 % de los pacientes incluidos en el grupo control presentaba antecedentes familiares de alguna enfermedad alérgica, mientras que el 28,6% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención presentaba estos antecedentes familiares. Un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $-0,043 \pm 0,114$ y una p de 0,871: no hay diferencia significativa.
- **Antecedentes Personales:** Este punto, se refiere a aquellos pacientes que tienen alguna otra patología asociada. Un 20% de los pacientes incluidos

en el grupo control presentan algún tipo de antecedente personal e igualmente un 20% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención también presenta algún tipo de antecedente personal lo que nos da un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $0 \pm 0,095$, una p entre 0,827: no hay diferencia significativa.

Tabla 7.1 : Datos de pacientes extraídos de la encuesta inicial (datos generales)

	GC (n= 35)	GI(n=35)	IC	P
SEXO:				
Varones	13 varones (37,14%)	12 varones 35,28%	+/-0,12	0,80 NS
Mujeres	22 mujeres 62,85%	23 mujeres 65,71%		
EDAD (años)	Media: 32,82 Mediana:30 Desviación estandar: 13,49 Max: 75 años Mín: 11 años	Media: 34,80 Mediana: 35 Desviación estandar: 15,21 Max: 65 años Mín: 11 años	8,83 / - 4,88	0,4 NS
ANTECEDENTES FAMILIARES	10 (24,3%)	12 (28,6%)	-0,04 +/- 0,12	0,9 NS
ANTECEDENTES PERSONALES	7 (20%)	7 (20%)	0 +/- 0,1	0,9 NS

GC: grupo control, GI: grupo de intervención, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo

- Consumo de alcohol:** Los datos obtenidos fueron los siguientes, un 14,2% de los pacientes incluidos en el grupo control consumían habitualmente alcohol, mientras que un 17,14% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención, lo hacían, esto nos da un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $-0,43 \pm 0,085$, una p de 0,258: no hay diferencia significativa.
- Consumo de tabaco:** Un 20% de los pacientes incluidos en el grupo control reconocen ser fumadores habituales e igualmente un 20% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención son fumadores, esto nos da un intervalo de confianza 95% de $0 \pm 0,094$, una p entre 0,71: no hay diferencia significativa.
- Convivencia habitual con animales domésticos:** El 8,57% de los pacientes incluidos en el grupo control afirmaron poseer algún animal doméstico, mientras que el 11,42% de los pacientes incluidos en el grupo de

intervención lo hacían. Por lo tanto con un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $-0,028 \pm 0,070$ y una p de 0,709. No hay diferencia significativa.

6. **Consumo de otras medicaciones ajenas al tratamiento de la RA:** Un 5,71% de los pacientes incluidos en el grupo control manifestó consumir habitualmente algún tipo de medicación no relacionado con su enfermedad alérgica, mientras que un 5,71% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención lo hacían, esto nos da un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $0 \pm 0,078$ y una χ^2 de 0,262 con lo que la p es de 0,877. No hay diferencia significativa.

Tabla 7.2: Datos de pacientes extraídos de la encuesta inicial (hábitos – higiénicos)

	GC (n= 35)	GI(n=35)	IC	P
CONSUME ALCOHOL	5 (14,2%)	6 (17,14%)	- 0,03 +/-0,09	0,9 NS
CONSUME TABACO	7 (20%)	7 (20%)	0 +/-0,01	0,9 NS
ALIMENTACION SALUDABLE	20 (57,14%)	22 (62,85%)	- 0,05 +/-0,11	0,9 NS
REALIZA EJERCICIO	6 (17,1%)	7 (20%)	- 0,03 +/-0,09	0,9 NS
ANIMALES DOMESTICOS	3 (8,57%)	4 (11,42%)	- 0,03+/-0,07	0,9 NS
CONSUME OTRA MEDICACION	2 (5,71%)	2 (5,71%)	0 +/-0,08	0,75 NS

GC: grupo control, GI: grupo de intervención, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo

7. **Pacientes que presentan el síntoma “rinorrea” al inicio del estudio:** entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 85,71% manifestó sufrir este síntoma, mientras que un 80% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $0,05 \pm 0,086$ y una p de 0,560: No hay diferencia significativa.
8. **Pacientes que presentan el síntoma de “estornudos” al inicio del estudio:** entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 66,71% manifestó sufrir este síntoma, mientras que un 68,57% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $-0,02 \pm 0,110$ y una p de 0,799. No hay diferencia significativa.

9. **Pacientes que presentan el síntoma de “congestión nasal” al inicio del estudio:** entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 77,14% manifestó sufrir éste síntoma, mientras que un 65,71% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de 0,11 +/- 0,106 y una p de 0,290. No hay diferencia significativa.
10. **Pacientes que presentan el síntoma de “picor nasal” al inicio del estudio:** entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 34,29% manifestó sufrir este síntoma, mientras que un 31,42% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de 0,02 +/- 0,110 y una p de 0,799. No hay diferencia significativa.
11. **Pacientes que presentan “síntomas oculares” al inicio del estudio:** entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 57,15% manifestó sufrir este síntoma, mientras que un 54,28% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de - 0,02 +/- 0,117 y una p de 0,810. No hay diferencia significativa.

Tabla 7.3 : datos de pacientes extraídos de la encuesta inicial (síntomas de la rinitis alérgica)

	GC (n= 35)	GI(n=35)	IC	P
RINORREA	30 (85,71%)	28 (80%)	0,05+/-0,09	0,90 NS
ESTORNUDOS	23 (65,71%)	24 (68,57%)	- 0,02+/-0,11	0,90 NS
CONGESTION NASAL	27 (77,14%)	23 (65,71%)	0,11+/-0,11	0,90 NS
PICOR NASAL	12 (34,28%)	11 (31,42%)	0,02 +/-0,11	0,90 NS
SÍNTOMAS OCULARES	19(54,28%)	20 (57,14%)	- 0,02 +/-0,12	0,90 NS

GC: grupo control, GI: grupo de intervención, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo

12. **Pacientes que presentan el síntoma de “dificultad respiratoria” al inicio del estudio:** entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 28,57% manifestó sufrir este síntoma, mientras que un 20% de los pacientes incluidos

en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $0,08 \pm 0,101$ y una p de 0,403. No hay diferencia significativa.

13. Pacientes que presentan el síntoma de “crisis de asma” al inicio del estudio: entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 37,14% manifestó sufrir este síntoma, mientras que un 25,71% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $0,11 \pm 0,109$ y una p de 0,303. No hay diferencia significativa.

14. Pacientes que presentan el síntoma de “dermatitis atópica” al inicio del estudio: entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 28,57% manifestó sufrir este síntoma, mientras que un 17,14% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $0,11 \pm 0,099$ y una p de 0,255. No hay diferencia significativa.

15. Pacientes que presentan el síntoma de “eczemas de contacto” al inicio del estudio: entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 8,57% manifestó sufrir este síntoma, mientras que un 2,85% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $0,05 \pm 0,054$ y una p de 0,303. No hay diferencia significativa.

16. Pacientes que presentan el síntoma de “manchas pruriginosas” al inicio del estudio: entre los pacientes incluidos en el grupo control, un 5,71% manifestó sufrir este síntoma, mientras que un 8,57% de los pacientes incluidos en el grupo de intervención sufrían este síntoma. Estos datos, permiten calcular un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de $-0,03 \pm 0,060$ y una p de 0,643. No hay diferencia significativa.

Tabla 7.4 : datos de pacientes extraídos de la encuesta inicial (síntomas de otras enfermedades atópicas)				
	GC (n= 35)	GI(n=35)	IC 95 %	P
DIFICULTAD RESPIRATORIA	10 (28,57%)	7 (20%)	0,08+/-0,10	0,40 NS
CRISIS DE ASMA	13 (37,14%)	9 (25,71)	0,11+/-0,11	0,75 NS
DERMATITIS A.	10 (28,57)	6 (17,14%)	0,11+/-0,11	0,90 NS
ECZEMAS DE CONTACTO	3 (8,57%)	1 (2,8%)	0,05+/-0,06	0,90 NS
MANCHAS PRURIGINOSAS	2 (5,71%)	3 (8,87%)	- 0,03+/-0,06	0,90 NS
<i>GC: grupo control, GI: grupo de intervención, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95% S: significativo, NS: no significativo</i>				

17. Pacientes agrupados por enfermedades Atópicas: se agrupan los síntomas en sus enfermedades atópicas correspondientes siguiendo los criterios diagnósticos ya comentados^{21,121,122.}, con los siguientes resultados:

- Rinitis Alérgica: 35 pacientes (100%) en el Grupo Control, 35 pacientes (100%) en el Grupo de Intervención, lo que da un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de 0, y la p es 0. No hay diferencia significativa.
- Asma: 14 pacientes (40%) en el Grupo Control, 9 pacientes (25,7%) en el Grupo de Intervención, lo que da un un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de 0,143 +/- 0,217 y la p es 0,5. No hay diferencia significativa.
- Dermatitis Atópica: 10 pacientes (28,57%) en el Grupo Control, 8 pacientes (22, 85%) en el Grupo de Intervención, lo que da un Intervalo de Confianza de la diferencia, al 95% de 0,057 +/- 0,204 y la p es 0,75. No hay diferencia significativa.

Tabla 7.5.: datos de pacientes en encuesta inicial: Enfermedades atópicas				
	GC (n=35)	GI (n=35)	IC 95%	P
RINITIS ALERGICA	35 (100%)	35 (100%)	0	0 NS
ASMA	14 (40%)	9 (25,7%)	0,14 +/- 0,21	0,5 NS
DERMATITIS ATÓPICA	10 (28,57%)	8 (22,85%)	0,06 +/- 0,21	0,75 NS
<i>GC: grupo control, GI: grupo de intervención, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo</i>				

Como puede apreciarse, para las variables analizadas, no existen diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de intervención, por lo tanto puede afirmarse que al inicio del estudio ambos grupos son similares y por tanto comparables, lo que también presupone, que tenemos controlado el error aleatorio.

7.2. VISITAS DE SEGUIMIENTO

Seguidamente, recogeremos los resultados obtenidos en las encuestas de seguimiento, (tablas números 8, y 9, 10, 11, 12 y 13) es decir las respuestas de aquellos síntomas que el paciente manifestaba haber sufrido, en las visitas 1 a 6 respectivamente.

Estas tablas, que se exponen a continuación, recogen los datos referentes al número de casos que aparece en cada punto analizado, apareciendo el dato en su número absoluto y en su porcentaje respecto al total, el intervalo de confianza de la diferencia al 95% y el valor de p.

Por visitas, los resultados son:

- I. Primera visita (tabla N°. 8): Tienen diferencia significativa, los siguientes síntomas: Congestión nasal ($p=0,05$), Síntomas oculares de la RA ($p=0,001$), Crisis de dermatitis atópica ($p=0,03$).

Tabla 8: tabla de resultados de síntomas recogidos en la visita nº 1 (número de casos afirmativos)

SINTOMA	nA	nB	% nA	% nB	IC	
RINORREA	23	14	65,71	40	0,25+/-0,23	0,10 NS
ESTORNUDOS	17	12	48,57	34,28	0,14+/-0,22	0,05 S
CONGESTION NASAL	22	12	62,85	34,28	0,28+/-0,22	0,9 NS
PICOR NASAL	8	6	22,85	17,14	0,06+/-0,18	0,01 S
SÍNTOMAS OCULARES	14	3	40	8,57	0,31+/-0,18	0,75 NS
DIFICULTAD RESPIRATORIA	5	5	14,28	14,28	0+/-0,16	0,75 NS
CRISIS DE ASMA	5	4	14,28	11,42	0,03+/-0,15	0,05 S
DERMATITIS ATOPICA	8	1	22,85	2,85	0,2+/-0,15	0,75 NS
ECZEMAS DE CONTACTO	0	0	0	0	--	0,75 NS
MANCHAS PRURIGINOSAS	0	1	0	2,85	-0,03+/-0,05	0,10 NS

nA número de casos en GC; nB.: número de casos en GI, %; nA: % número de casos en GC; % nB: % número de casos en GI, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo

II. Segunda visita (tabla N°. 9): Tienen diferencia significativa, los siguientes síntomas: Rinorrea (p=0), Estornudos (p=0), Congestión nasal (p=0,001), Picor nasal (p=0,006), Síntomas oculares de la RA (p=0,006), Crisis de dermatitis atópica.(p=0,023)

Tabla 9: tabla de resultados de síntomas recogidos en la visita n° 2 (número de casos afirmativos)

SINTOMA	nA	nB	% nA	% nB	IC	P
RINORREA	24	6	68,5	17,1	0,51+/-0,19	< 0,01 S
ESTORNUDOS	19	5	54,2	14,2	0,40+/-0,20	< 0,01 S
CONGESTION NASAL	20	5	57,1	14,2	0,42+/-0,20	< 0,01 S
PICOR NASAL	9	1	25,7	2,8	0,22+/-0,15	0,01 S
SÍNTOMAS OCULARES	12	2	34,2	5,7	0,28+/-0,17	0,01 S
DIFICULTAD RESPIRATORIA	0	3	0	8,5	-0,08+/-0,09	0,25 NS
CRISIS DE ASMA	1	4	2,8	11,4	-0,08+/-0,11	0,5 NS
DERMATITIS ATOPICA	9	1	25,7	2,8	0,22+/-0,15	0,01 S
ECZEMAS DE CONTACTO	2	0	5,7	0	0,05+/-0,07	0,6 NS
MANCHAS PRURIGINOSAS	0	1	0	2,8	-0,02+/-0,05	0,975 NS

nA número de casos en GC; nB.: número de casos en GI, %; nA: % número de casos en GC; % nB: % número de casos en GI, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo

III. Tercera visita (tabla N°. 10):Tienen diferencia significativa, los siguientes síntomas: Rinorrea (p=0,002), Estornudos (p=0,001), Congestión nasal (p=0,003), Picor nasal (p=0,004), Síntomas oculares de la RA (p=0,043)

Tabla 10: tabla de resultados de síntomas recogidos en la visita n° 3 (número de casos afirmativos)

SINTOMA	nA	nB	% nA	% nB	IC	P
RINORREA	17	3	48,5	8,5	0,40+/-0,18	< 0,001 S
ESTORNUDOS	15	3	42,8	8,5	0,34+/- 0,18	0,001 S
CONGESTION NASAL	16	3	45,7	8,5	0,37+/-0,18	0,001 S
PICOR NASAL	8	0	22,8	0	0,22+/-0,13	0,001 S
SÍNTOMAS OCULARES	8	1	22,8	2,8	0,20+/-0,14	0,05 S
DIFICULTAD RESPIRATORIA	2	0	5,71	0	0,05+/-0,07	0,5 NS
CRISIS DE ASMA	3	0	8,5	0	0,08+/-0,09	0,75 NS
DERMATITIS ATOPICA	8	2	22,8	5,7	0,17+/-0,15	0,1 NS
ECZEMAS DE CONTACTO	2	1	5,7	2,8	0,02+/-0,09	0,975 NS
MANCHAS PRURIGINOSAS	1	1	2,8	2,8	0+/-0,07	0,975 NS

nA número de casos en GC; nB.: número de casos en GI, %; nA: % número de casos en GC; % nB: % número de casos en GI, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo

IV. Cuarta Visita (tabla N°. 11): Tienen diferencia significativa, los siguientes síntomas: Rinorrea ($p=0,001$), Estornudos ($p=0,009$), Congestión nasal ($p=0$), Picor nasal ($p=0,01$), Síntomas oculares de la RA ($p=0,015$)

Tabla 11: tabla de resultados de síntomas recogidos en la visita n° 4 (número de casos afirmativos)

SINTOMA	nA	nB	% nA	% Nb	IC	P
RINORREA	17	2	60,7	7,4	0,53+/-0,18	< 0,001 S
ESTORNUDOS	14	3	60,8	13,6	0,47+/-0,19	0,001 S
CONGESTION NASAL	17	1	68	4,5	0,63+/-0,16	< 0,001 S
PICOR NASAL	7	0	58,3	0	0,58+/-0,16	0,02 S
SÍNTOMAS OCULARES	11	2	61,1	10,5	0,50+/-0,19	0,02 S
DIFICULTAD RESPIRATORIA	1	0	10	0	0,10+/-0,10	0,975 NS
CRISIS DE ASMA	0	0	0	0	--	0,975 NS
DERMATITIS ATOPICA	8	2	80	40	0,40+/-0,21	0,1 NS
ECZEMAS DE CONTACTO	2	1	66,6	100	-0,33+/-0,15	0,975 NS
MANCHAS PRURIGINOSAS	1	2	50	66,6	-0,16+/-0,22	0,975 NS

nA número de casos en GC; nB.: número de casos en GI, %; nA: % número de casos en GC; % nB: % número de casos en GI, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo

V. Quinta visita (tabla N°. 12): Tienen diferencia significativa, los siguientes síntomas: Rinorrea ($p=0$), Estornudos ($p=0,002$), Congestión nasal ($p=0$), Picor nasal ($p=0,002$), Síntomas oculares de la RA ($p=0,001$)

Tabla 12: tabla de resultados de síntomas recogidos en la visita n° 5 (número de casos afirmativos)

SINTOMA	nA	nB	% nA	% nB	IC	P
RINORREA	25	2	71,4	5,7	0,65+/-0,16	< 0,001 S
ESTORNUDOS	18	5	51,4	14,2	0,37+/-0,20	0,001 S
CONGESTION NASAL	21	4	60	11,4	0,48+/-0,19	< 0,001 S
PICOR NASAL	11	2	31,4	5,7	0,25+/-0,17	0,02 S
SÍNTOMAS OCULARES	15	3	42,8	8,5	0,34+/-0,18	0,01 S
DIFICULTAD RESPIRATORIA	2	1	5,7	2,8	0,02+/-0,09	0,975 NS
CRISIS DE ASMA	3	1	8,5	2,8	0,05+/-0,10	0,750 NS
DERMATITIS ATOPICA	6	1	17,1	2,8	0,14+/-0,13	0,250 NS
ECZEMAS DE CONTACTO	2	1	5,7	2,8	0,02+/-0,10	0,975 NS
MANCHAS PRURIGINOSAS	1	1	2,8	2,8	0+/-0,07	0,975 NS

nA número de casos en GC; nB.: número de casos en GI, %; nA: % número de casos en GC; % nB: % número de casos en GI, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo

VI. Sexta visita (tabla N° 13): Tienen diferencia significativa, los siguientes síntomas: Rinorrea ($p=0,002$), Estornudos ($p=0$), Congestión nasal ($p=0,007$), Síntomas oculares de la RA ($p=0,005$)

Tabla 13: tabla de resultados de síntomas recogidos en la visita n° 6 (número de casos afirmativos)

SINTOMA	nA	nB	% nA	% nB	IC	P
RINORREA	14	1	40	2,8	0,37+/-0,17	< 0,001 S
ESTORNUDOS	14	0	40	0	0,4+/-0,16	< 0,001 S
CONGESTION NASAL	10	0	28,5	0	0,28+/-0,15	0,01 S
PICOR NASAL	5	0	14,2	0	+0,14/-0,12	0,1 NS
SÍNTOMAS OCULARES	9	0	25,7	0	0,25+/-0,14	0,01 S
DIFICULTAD RESPIRATORIA	0	0	0	0	---	0,975 NS
CRISIS DE ASMA	0	0	0	0	---	0,975 NS
DERMATITIS ATOPICA	7	0	20	0	0,2+/-0,13	0,02 S
ECZEMAS DE CONTACTO	2	1	5,7	2,8	0,03+/-0,09	0,5 NS
MANCHAS PRURIGINOSAS	1	0	2,8	0	0,03+/-0,05	0,975 NS

nA número de casos en GC; nB.: número de casos en GI, %; nA: % número de casos en GC; % nB: % número de casos en GI, IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%, S: significativo, NS: no significativo

Si agrupamos los síntomas de la RA, siguiendo el criterio de que los síntomas más importantes son: rinorrea, estornudos, congestión nasal, picor nasal y síntomas oculares de la RA, utilizando los criterios diagnósticos desarrollados en el punto 1.2.5 de este estudio²¹, obtendremos que en las seis visitas aparece diferencia significativa para la enfermedad RA.:

Tabla 14: pacientes con episodios de Rinitis Alérgica en las vistas 1 a 6						
ENFERMEDAD RINITIS ALERGICA	NC.GC	%nA	N.C.GI	% nB	I.C. 95%	p
Visita 1	28	80%	16	45,71%	0,34+/-0,21	0,001 S
Visita 2	29	82,85%	9	25,71%	0,56+/-0,19	< 0,001 S
Visita 3	21	60%	5	14,28%	0,46+/-0,20	< 0,001 S
Visita 4	21	60%	5	14,28%	0,46+/-0,20	< 0,001 S
Visita 5	27	77,14%	8	22,85%	0,54+/-0,20	< 0,001 S
Visita 6	20	57,14%	1	2,85%	0,54+/-0,20	< 0,001 S

GC: grupo control; GI: grupo de intervención; NC.GC.: número de casos en GC; N.C.GI.: número de casos en GI %; nA: % respuestas afirmativas en GC; % nB: % respuestas afirmativas en GI; IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%; S: significativo; NS: no significativo

Por lo tanto, en relación al objetivo principal de este estudio, podremos afirmar que sí existe diferencia significativa entre ambos grupos a estudio, diferencia que encontramos en todas las visitas, de la 1 a la 6

En relación a los objetivos secundarios de este estudio, tendremos que analizar los resultados por “síntomas” resumidos en las tablas 8 a 13.

De este análisis obtenemos las siguientes conclusiones:

- Para el síntoma “Rinorrea”, encontramos diferencia significativa entre ambos grupos a estudio, en las visitas 2, 3, 4, 5 y 6
- Para el síntoma “Rinorrea”, no encontramos diferencia significativa entre ambos grupos a estudio, en la Visita 1
- Para el síntoma “Estornudos”, encontramos diferencia significativa entre ambos grupos a estudio, en las visitas 2, 3, 4, 5 y 6
- Para el síntoma “Estornudos”, no encontramos diferencia significativa entre ambos grupos a estudio, en la Visita 1

- Para el síntoma “Congestión nasal”, encontramos diferencia significativa entre ambos grupos a estudio, en las visitas 1,2, 3, 4, 5 y 6
- Para el síntoma “Picor Nasal”, encontramos diferencia significativa entre ambos grupos a estudio, en las visitas 2, 3, 4 y 5
- Para el síntoma “Rinorrea”, no encontramos diferencia significativa entre ambos grupos a estudio, en las visitas 1 y 6
- Para los “síntomas oculares de la RA”, encontramos diferencia significativa entre ambos grupos a estudio, en las visitas 1,2, 3, 4, 5 y 6

Estos datos, los podemos ver resumidos en la tabla 15:

Tabla 15: Síntomas, según significación estadística en las visitas 1 a 6

SINTOMA	VTA1	VTA2	VTA3	VTA4	VTA5	VTA6
RINORREA	NS	S	S	S	S	S
ESTORNUDOS	NS	S	S	S	S	S
CONGESTION NASAL	S	S	S	S	S	S
PICOR NASAL	NS	S	S	S	S	NS
SÍNTOMAS OCULARES	S	S	S	S	S	S

VTA: visita; S: significativo; NS: no significativo

Seguidamente, se exponen los resultados, en relación al objetivo terciario de este estudio, que será valorar la sintomatología concomitante, en relación a otras enfermedades atópicas como son el asma y la dermatitis atópica.

Para el asma, los síntomas escogidos fueron dificultad respiratoria y crisis asmáticas y por último para la enfermedad dermatitis atópica se consideraron los síntomas de crisis de dermatitis atópica, eczemas de contacto y manchas pruriginosas.

Para el asma, nos basaremos en los criterios del The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)¹²¹ y para la dermatitis atópica en los criterios propuestos por Hannifin y Rajka en 1979 y reconocidos internacionalmente¹²²:

1. Prurito
2. Dermatitis crónica y recurrente
3. Morfología típica y distribución
 1. Adultos: Liquenificación flexural y linealidad
 2. Niños: Afectación facial y áreas extensoras
4. Historia personal o familiar de atopía

Los resultados (Tablas 16 y 17) son los siguientes:

- Visita número 1:
 - No hay diferencia significativa, en los pacientes que sufren la enfermedad "asma".
 - Si hay diferencia significativa, en los pacientes que sufren "dermatitis atópica".
- Visita número 2:
 - No hay diferencia significativa, en los pacientes que sufren la enfermedad "asma".
 - Si hay diferencia significativa, en los pacientes que sufren "dermatitis atópica".
- Visita número 3:
 - No hay diferencia significativa, en los pacientes que sufren la enfermedad "asma" y "dermatitis atópica".
- Visita número 4:

- No hay diferencia significativa, en los pacientes que sufren la enfermedad "asma" y "dermatitis atópica".
- Visita número 5:
 - No hay diferencia significativa, en los pacientes que sufren la enfermedad "asma" y "dermatitis atópica".
- Visita número 6:
 - No hay diferencia significativa, en los pacientes que sufren la enfermedad "asma".
 - Si hay diferencia significativa, en los pacientes que sufren "dermatitis atópica".

Tabla 16: pacientes con episodios de Asma en las visitas 1 a 6

ENFERMEDAD – ASMA	GNC.GC	%nA	N.C.GI	% nB	I.C.	p
Visita 1	6	17,14%	7	20%	0,234	NS
Visita 2	1	2,85%	4	11,42%	0,702	NS
Visita 3	3	8,57%	0	0%	0,702	NS
Visita 4	1	2,85%	0	0%	0,234	NS
Visita 5	4	11,12%	1	2,85%	0,702	NS
Visita 6	0	0%	0	0%	-	NS

GC: grupo control; GI: grupo de intervención; GNC.GC.: número de casos en GC; N.C.GI.: número de casos en GI %; nA: % respuestas afirmativas en GC; % nB: % respuestas afirmativas en GI; IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%; S: significativo; NS: no significativo

Tabla 17: pacientes con episodios de Dermatitis Atópica en las visitas 1 a 6						
ENFERMEDAD – DERMATITIS ATOPICA	GNC.GC	%nA	N.C.GI	% nB	I.C.	p
Visita 1	8	22,85%	1	2,85%	1,639	S
Visita 2	9	25,71%	1	2,85%	1,874	S
Visita 3	8	22,85%	3	8,57%	1,171	NS
Visita 4	8	22,85%	4	11,42%	0,937	NS
Visita 5	6	17,14%	2	5,71%	0,937	NS
Visita 6	7	20%	1	2,85%	1,405	S

GC: grupo control; GI: grupo de intervención; GNC.GC.: número de casos en GC; N.C.GI.: número de casos en GI %; nA: % respuestas afirmativas en GC; % nB: % respuestas afirmativas en GI; IC: intervalo de confianza de la diferencia al 95%; S: significativo; NS: no significativo

A modo de resumen la tabla nº 18 recoge estos datos, señalando únicamente la significación estadística para los síntomas de asma y dermatitis atópica:

Tabla 18: Síntomas de Asma y Dermatitis Atópica según significación estadística						
SINTOMA	VTA1	VTA2	VTA3	VTA4	VTA5	VTA6
DIFICULTAD RESPIRATORIA	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CRISIS DE ASMA	NS	NS	NS	NS	NS	NS
DERMATITIS ATOPICA	S	S	NS	NS	NS	NS
ECZEMAS DE CONTACTO	NS	NS	NS	NS	NS	NS
MANCHAS PRURIGINOSAS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

VTA: visita; S: significativo; NS: no significativo

ANALISIS DE LAS PERDIDAS

Una vez analizados los resultados de la encuesta inicial y de las encuestas de seguimiento, era importante analizar si había diferencia significativa entre el GC y el GI, observando los pacientes que habían abandonado el estudio prematuramente o bien habían sido retirados por alguna razón, es decir habría que analizar el resultado del porcentaje acumulado de cumplidores en cada Visita con el fin de ver si los dos grupos estudio se mantenían comparables a lo largo del estudio, así como los factores de incumplimiento.

Estos datos, se pueden concretar en los siguientes puntos:

1. No hay “pérdidas” en las tres primeras visitas.
2. En la cuarta visita, cuatro pacientes, dos de grupo control y dos del grupo de intervención, abandonan el estudio, al no contestar los cuestionarios de seguimiento, en cuestión. Hay que precisar que estos abandonos ocurrieron durante los meses de Marzo y Abril, tal vez influidos por la estación primaveral, no obstante ninguno de los cuatro pacientes manifestó haber abandonado, por problemas clínicos.
3. En la quinta visita, se produjo una pérdida mas, en este caso dentro del grupo de intervención. Este paciente, manifestó que abandonaba el estudio por no poder mantener por mas tiempo las recomendaciones dietéticas, es decir dejar de consumir leche de vaca.
4. En la sexta visita, se produjeron dos nuevas pérdidas, una en grupo control y otra en el grupo de intervención, ambas ocurrieron en los meses de julio y agosto de 1999 y en ninguna de las dos perdidas, pudo obtenerse una razón para el abandono, ya que en los dos casos, los pacientes, no sólo no contestaron las encuestas, sino que tampoco respondieron a las llamadas telefónicas que se les realizaron para concertar una consulta clínica.

A modo de resumen la tabla 19 recoge los datos de cumplimiento a lo largo del estudio.

Tabla 19: Cumplimiento de estudio desde la visita 1 a la visita 6

	GLOBAL (n=70)	GC (n=35)	GI (n=35)	p
CUMPLIDORES VISITA 1	70 (100%)	35 (100%)	35 (100%)	NS
CUMPLIDORES VISITA 2	70 (100%)	35 (100%)	35 (100%)	NS
CUMPLIDORES VISITA 3	70 (100%)	35 (100%)	35 (100%)	NS
CUMPLIDORES VISITA 4	66 (94,28%)	33 (94,28%)	33 (94,28%)	NS
CUMPLIDORES VISITA 5	65 (92,85%)	33 (94,28%)	32 (91,42%)	NS
CUMPLIDORES VISITA 6	63 (90,00%)	32 (91,42%)	31 (88,57%)	NS

GC: grupo control; GI: grupo de intervención; resultados expresados en número absoluto (en porcentaje entre paréntesis); p calculada con t de Student; NS: No significativo

7.3. RESULTADOS FINALES

Finalmente, tras describir los resultados parciales, procedemos a la exposición de los resultados principales del estudio, concretados en las tablas N° 20, 21.1 y 21.2

En la tabla N° 20, se relacionan los resultados por enfermedades entre la encuesta inicial y los obtenidos en el sexto y último seguimiento.

Tabla 20.1: tabla relacionando las enfermedades atópicas en la encuesta inicial y la sexta visita

Enfermedad	ENCUESTA INICIAL				VISITA N° 6			
	GC (n=35)	GI (n=35)	I.C. 95%	P	GC (n=35)	GI (n=35)	I.C. 95%	p
Rinitis Alérgica	35 (100%)	35 (100%)	-----	0 NS	20 (57,14%)	1 (2,85%)	0,54+/-0,17	>0,001 S
Asma	14 (40%)	9 (25,71%)	0,14+/-0,22	0,5NS	0 (0%)	0 (0%)	---	0 NS
Dermatitis Atópica	10 (28,57%)	8 (22,85%)	0,06+/-0,20	0,7NS	7 (20%)	1 (2,85%)	0,26+/-0,16	0,01 S

GC: grupo control; GI: grupo de intervención; resultados expresados en número absoluto (en porcentaje entre paréntesis); I.C Intervalo de Confianza de la diferencia al 95%; S: significativo; NS: No significativo

Las figuras 1, 2 y 3 ilustran los pacientes afectados de Rinitis Alérgica, Asma y Dermatitis Atópica, respectivamente, relacionando los incluidos en el GC y los del GI, al inicio y al final del estudio, contabilizando únicamente los casos recogidos, con respuesta afirmativa a esas enfermedades.

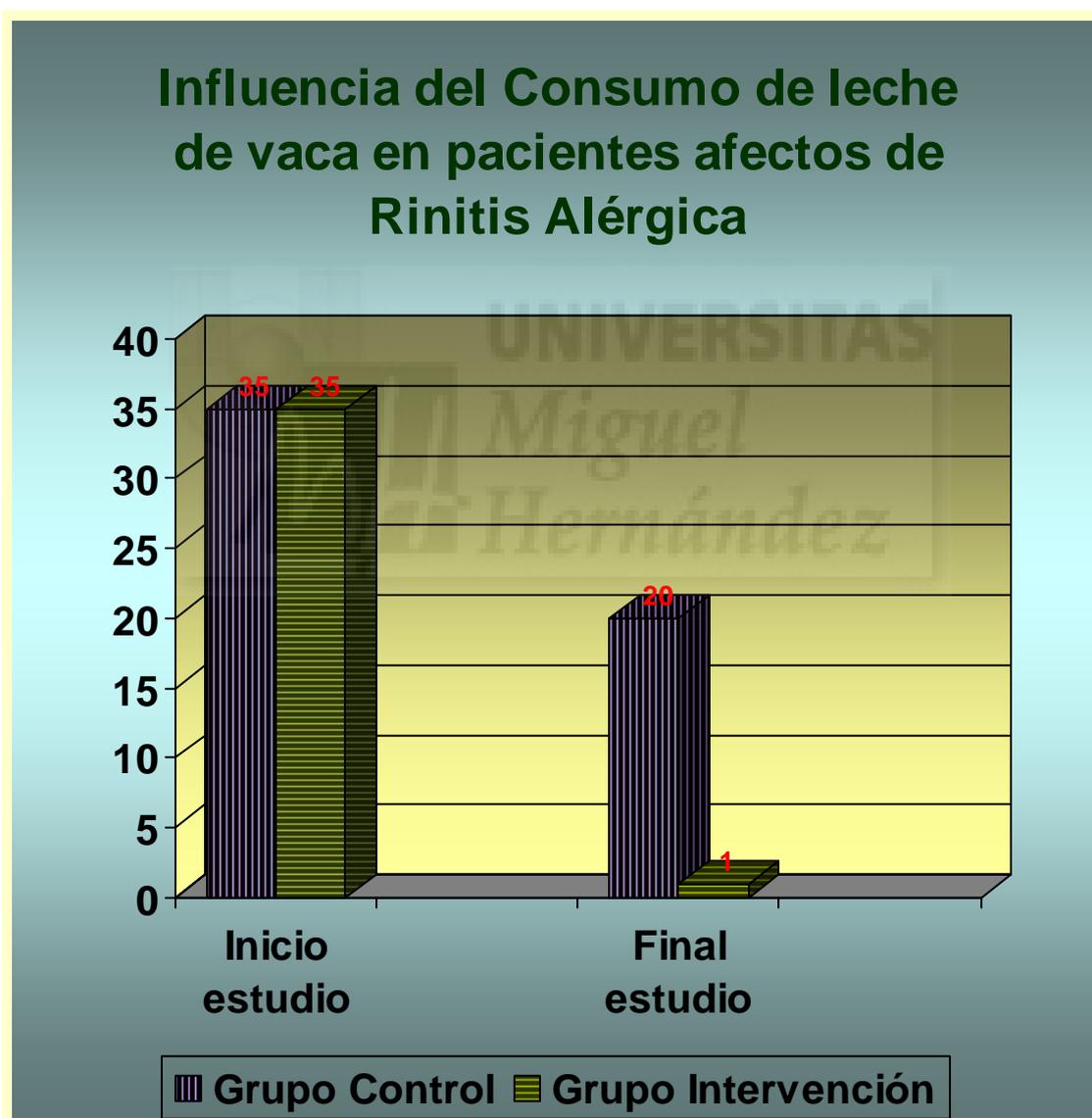


Figura 1: Relación de pacientes afectados de Rinitis Alérgica, al principio y al final del estudio

Influencia del Consumo de leche de vaca en pacientes afectados de Asma

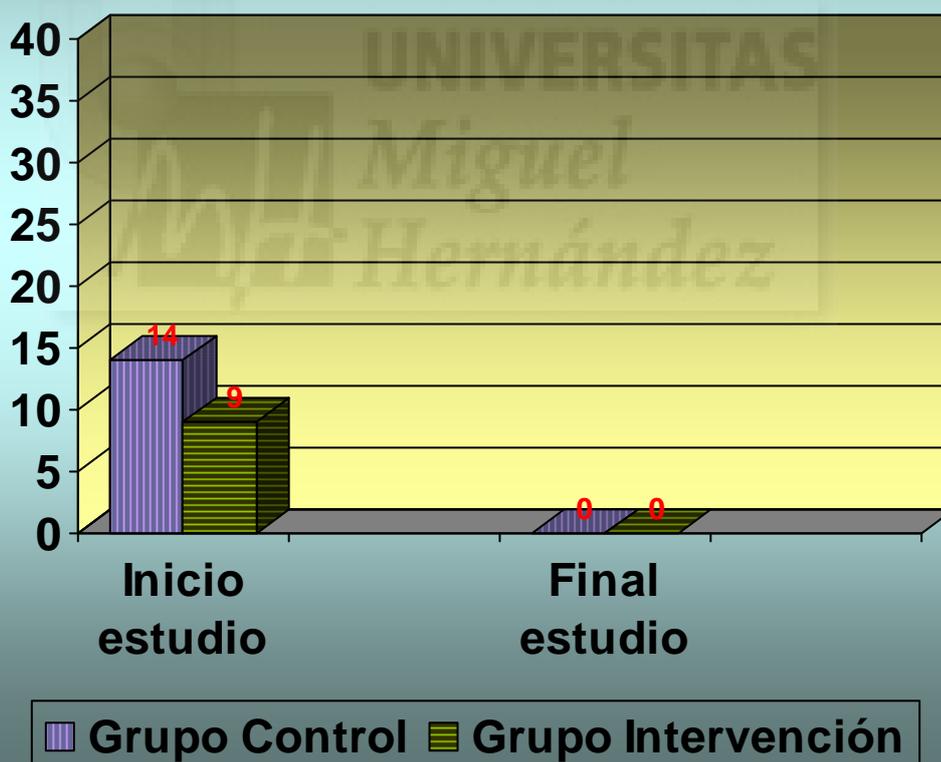


Figura 2: Relación de pacientes afectados de Asma, al principio y al final del estudio

Influencia del Consumo de leche de vaca en pacientes afectados de Dermatitis Atópica

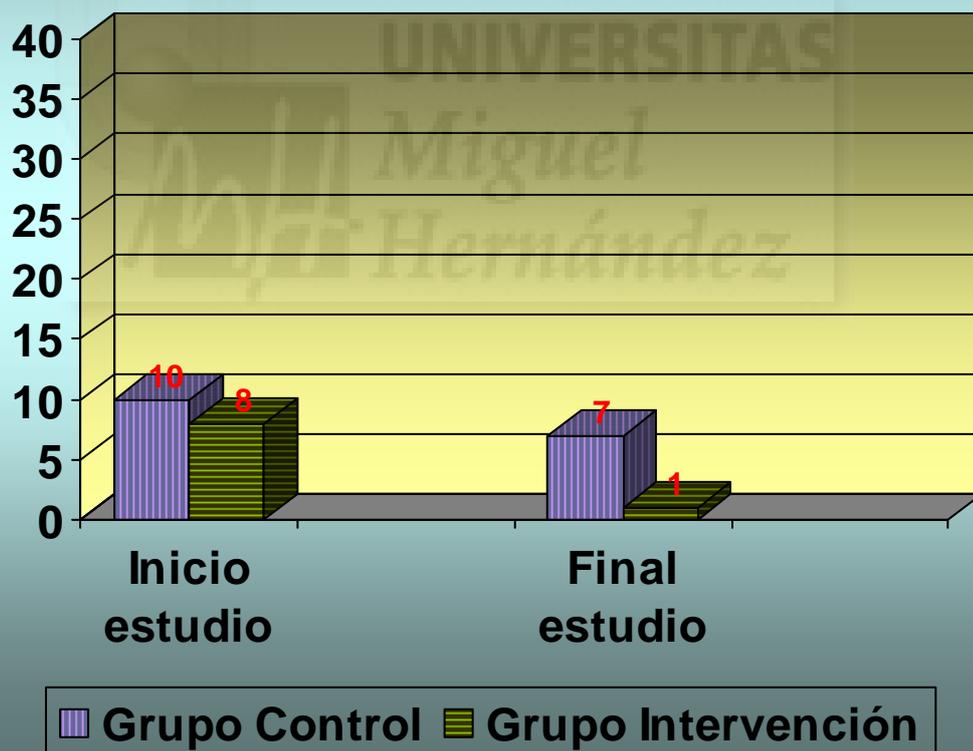


Figura 3: Relación de pacientes afectados de Dermatitis Atópica, al principio y al final del estudio

En la tabla N° 21.1, se exponen los indicadores de relevancia clínica [Reducción de Riesgo Absoluto (RRA), la Reducción de Riesgo Relativo (RRR) y el Número de pacientes Necesario para Tratar (NNT)^{107,108}], para los objetivo principal (enfermedad Rinitis Alérgica) y parte de los secundarios (Asma y Dermatitis Atópica).

En la tabla 21.2, se exponen los indicadores de relevancia clínica para el objetivo secundario (síntomas de Rinitis Alérgica).

Para la realización de estos cálculos de relevancia clínica, necesitamos tener en cuenta las pérdidas que hemos tenido a lo largo del estudio, en concreto, tres pacientes del grupo control, no finalizaron el estudio, mientras que no lo hicieron cuatro pacientes del grupo de intervención.

Por lo tanto, asumimos las peores condiciones posibles que son:

- Todos los pacientes del grupo control perdidos, suponemos que no sufrieron ningún síntoma ni patología atópica.
- Todos los pacientes del grupo de intervención perdidos, suponemos que sufrieron todos los síntomas y todas las patologías atópicas.

Tabla 21. 1. Indicadores de relevancia clínica, por “intención de tratar” asumiendo las peores condiciones (enfermedades atópicas)						
Enfermedad	GC (n=35) (PER=3)	GI (n=35) (PER=4)	IC 95%	RRA	RRR	NNT
Rinitis Alérgica	20(57,14%)	5(14,2%)	0,43 +/- 0,20	0,43	0,75	2,33
Asma	0 (0%)	4 (11,4%)	- 0,11 +/- 0,05	- 0,12	-0,9	-7,77
Dermatitis Atópica	7(20%)	5(14,2%)	0,06+/- 0,17	0,16	0,29	17,49

GC: casos grupo control, GI: casos grupo intervención, PER: pérdidas
 RAR: reducción absoluta del riesgo, RRR: reducción relativa del riesgo,
 NNT: número de pacientes necesarios para tratar.

Tabla 21. 2. Indicadores de relevancia clínica, por “intención de tratar” asumiendo las peores condiciones (síntomas de Rinitis Alérgica)						
Síntomas	GC (n=35) (PER=3)	GI (n=35) (PER=4)	IC 95%	RRA	RRR	NNT
Rinorrea	14 (40%)	5(14,2%)	0,26+/-0,17	0,25	0,64	3,88
Estornudos	14 (40%)	4 (11,42%)	0,29+/-0,19	0,29	0,71	3,50
Congestión Nasal	10 (28,5%)	4 (11,42%)	0,17+/-0,18	0,17	0,60	5,83
Picor Nasal	5 (14,2%)	4 (11,42%)	0,02+/-0,15	0,03	0,20	35
Síntomas Oculares	9 (25,7%)	4 (11,42%)	0,14+/-0,17	0,14	0,56	7

GC: casos grupo control, GI: casos grupo intervención, PER: pérdidas
 RAR: reducción absoluta del riesgo, RRR: reducción relativa del riesgo,
 NNT: número de pacientes necesarios para tratar.

Las figuras 4, 5 y 6 ilustran los pacientes afectados de Rinitis Alérgica, Asma y Dermatitis Atópica, respectivamente, relacionando los incluidos en el GC y los del GI, al inicio y al final del estudio, asumiendo las peores condiciones.

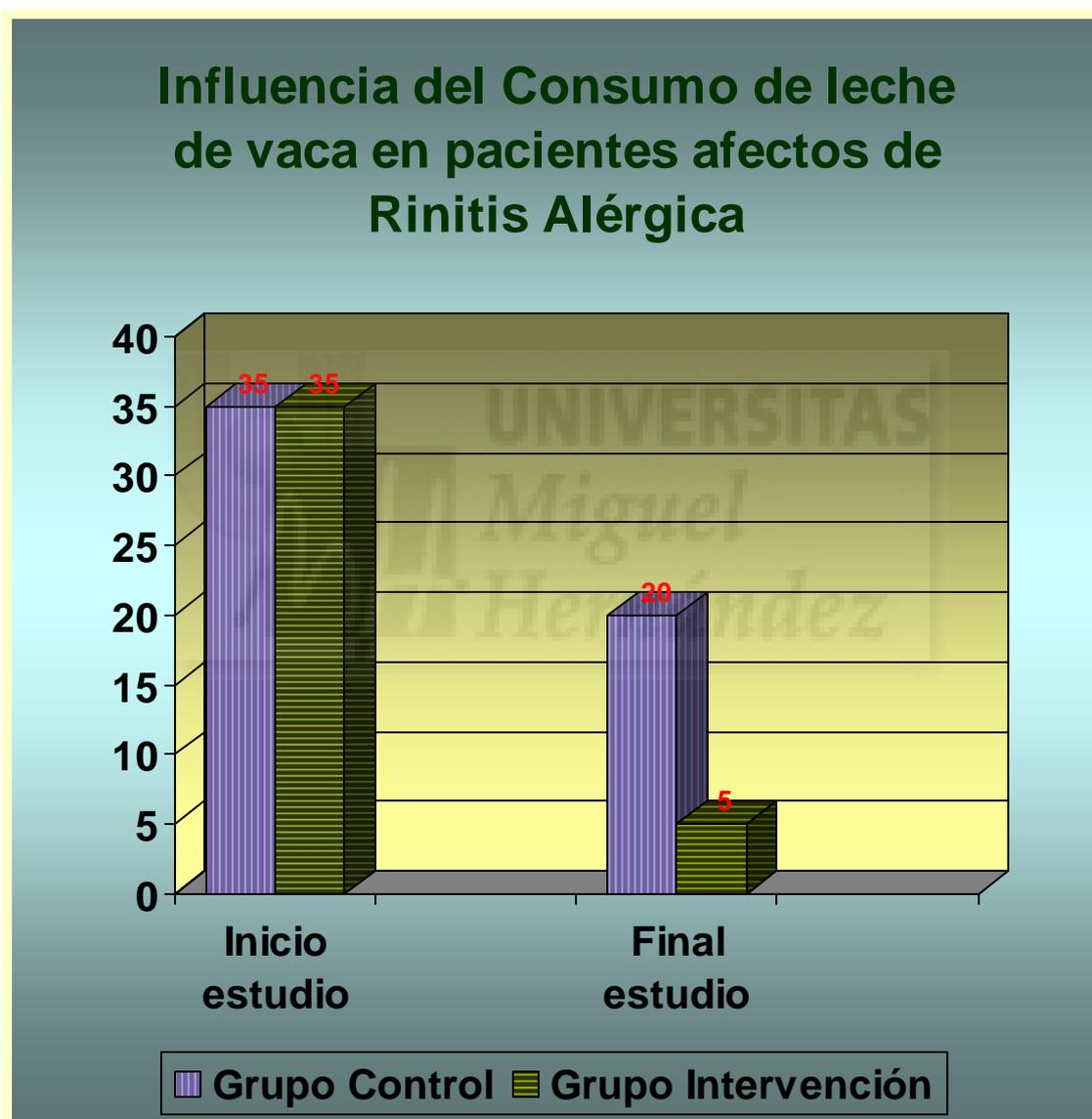


Figura 4: Relación de pacientes afectados de Rinitis Alérgica, al principio y al final del estudio(asumiendo las peores condiciones)

Influencia del Consumo de leche de vaca en pacientes afectados de Asma

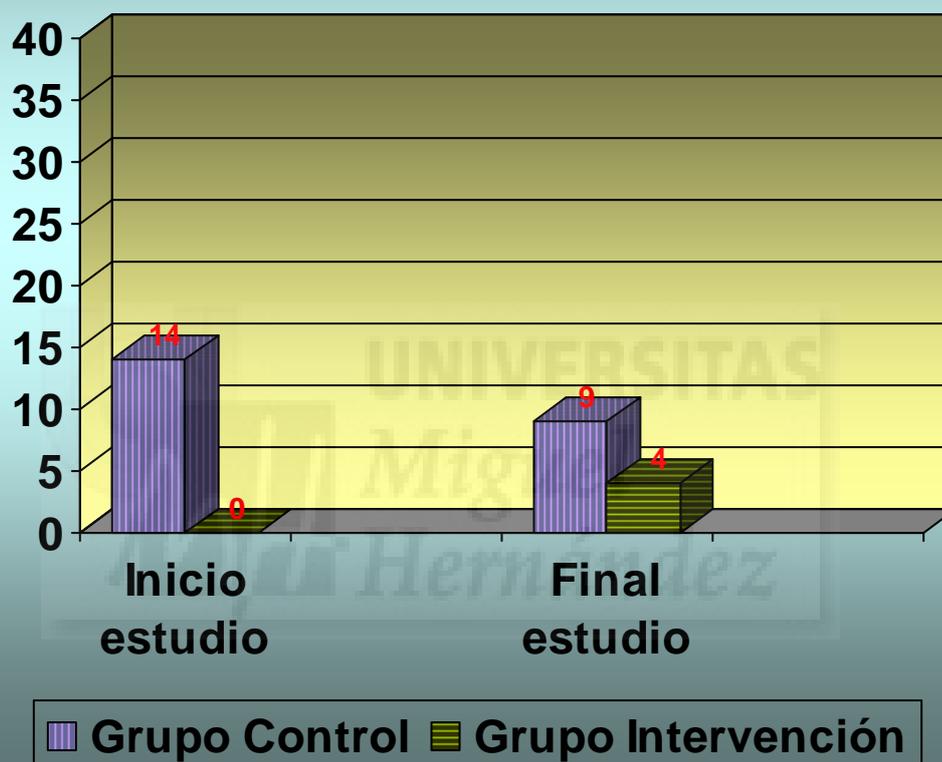


Figura 4: Relación de pacientes afectados de Asma, al principio y al final del estudio, por intención de tratar (Asumiendo las peores condiciones)

Influencia del Consumo de leche de vaca en pacientes afectados de Dermatitis Atópica

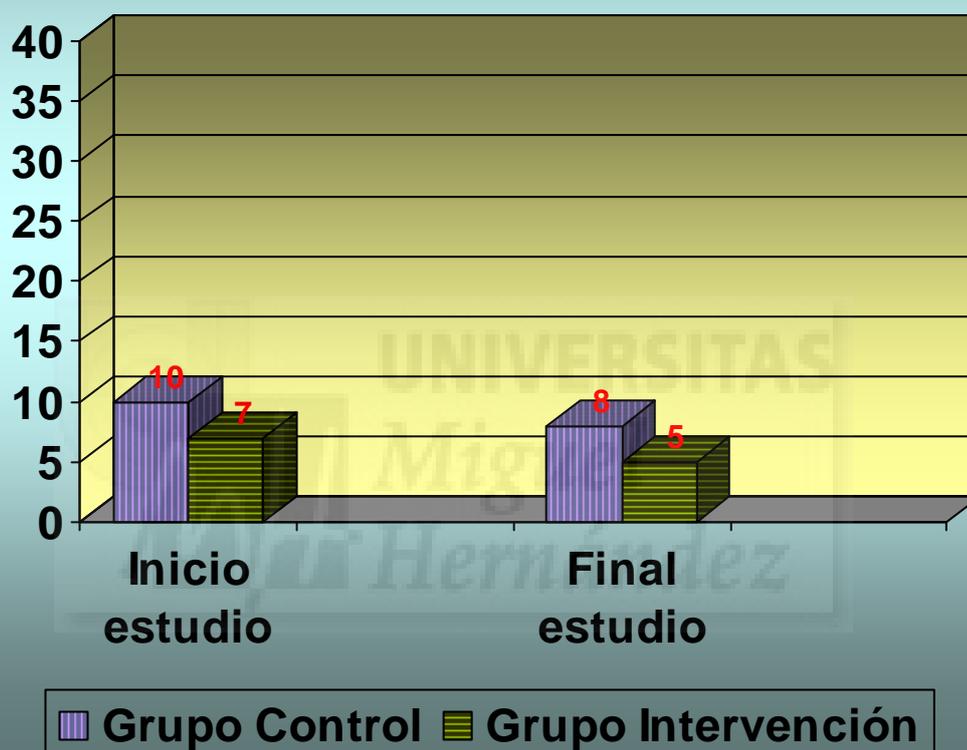


Figura 6: Relación de pacientes afectados de Dermatitis Atópica, al principio y al final del estudio, por intención de tratar (Asumiendo las peores condiciones)

DISCUSION



8. DISCUSION

Como se señaló en la introducción, la Rinitis Alérgica, es una enfermedad de extraordinaria frecuencia en la práctica clínica².

Además, su etiología es multifactorial, interviniendo factores muy diversos, entre los más importantes, están los genéticos, inmunológicos y ambientales⁴.

Entre los factores ambientales, en este estudio, centramos nuestra atención, en los factores nutricionales y más específicamente en el consumo de leche de vaca, en la dieta de pacientes previamente diagnosticados de Rinitis Alérgica.

Afortunadamente, contamos con un número muy importante de estudios trabajos, publicaciones, libros, etc., centrados en la RA, lo que nos facilitó enormemente la comprensión de la enfermedad^{124,125,126}, empezando por el estudio de las reacciones de hipersensibilidad^{8,9}, y continuando para la RA propiamente dicha.

Por otra parte, el número de estudios que asocian la intolerancia a la lactosa con las enfermedades alérgicas^{127,128,129}, puede contarse por cientos o incluso miles, existiendo revisiones recientes de sumo interés, sobretodo en el campo de las enfermedades alérgicas de los niños^{130,131,132}.

Aparecen, últimamente en el campo de la investigación de la prevención de las alergias en relación con alimentación, varios artículos sobre el interés de utilizar lácteos fermentados en el curso del tratamiento de la RA¹³³, y algunos estudios que orientan a la supresión de proteínas de la leche de vaca como factor preventivo secundario en enfermedades alérgicas, sobretodo en lactantes^{134,135}.

Lo que no aparece, de forma explícita, son estudios que relacionen directamente las enfermedades alérgicas y el consumo de leche de vaca en pacientes que no presenten ni alergia a las proteínas de leche de vaca, ni galactosemia, ni alergia a la lactosa, es decir que no presenten ningún tipo de intolerancia a la leche de vaca como alimento.

Éste fue motivo, de pensar que era conveniente realizar un estudio clínico de estas características.

8.1 DISCUSION DE LOS OBJETIVOS

El objetivo de esta investigación era comprobar si el consumo de leche de vaca, en la dieta de pacientes afectados de rinitis alérgica, pudiera tener alguna influencia en la aparición o desarrollo de la enfermedad.

Primeramente, teníamos que precisar, que no estábamos hablando de los cuadros comprobados de intolerancia a la lactosa, o los cuadros de intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, por ello, era importante para el curso de esta investigación dejar claro que la influencia de la leche de vaca, tenía que ser estudiada en pacientes en los cuales estamos seguros no existía ninguna de las citadas intolerancias.

Por lo tanto, el objetivo específico^{104,136}, o primario de éste estudio, tenía que ser encontrar, o no encontrar, una relación entre el consumo de leche de vaca y la aparición de episodios de RA en pacientes previamente diagnosticados mediante pruebas inmunológicas, siendo el factor de estudio, el consumo de leche de vaca, el criterio de evaluación, la aparición de episodios de RA y la población de estudio, los pacientes afectos de RA^{104,137}.

En cuanto al objetivo secundario, tenía que ser encontrar o no encontrar, una relación entre el consumo de leche de vaca y la recidiva de los síntomas, más frecuentes de la rinitis alérgica.

Por último, como valoraron síntomas de otras enfermedades alérgicas, como son el Asma y la Dermatitis Atópica, nos propusimos un objetivo terciario, donde trataríamos de encontrar una relación entre el consumo de leche de vaca y la aparición concomitante de síntomas de Dermatitis Atópica y el Asma Reagínico.

8.2. DISCUSION DEL DISEÑO DEL ESTUDIO Y DE LA HIPOTESIS DE TRABAJO

El objetivo de los estudios experimentales biomédicos, es evaluar la eficacia de cualquier intervención preventiva, curativa o rehabilitadora.

Estos estudios, se definen por dos características^{105,136}:

- a) Control por parte del investigador del factor de estudio, en este caso, el consumo de leche de vaca.
- b) Asignación de los pacientes a los distintos grupos de estudio de forma aleatoria.

Por lo tanto, si los grupos obtenidos eran comparables, podremos afirmar que los posibles resultados obtenidos pueden deberse a la intervención con un alto grado de convicción.

De entre los distintos estudios experimentales, escogimos el ensayo clínico aleatorio, por una parte, por ser el tipo de estudio experimental que permite controlar mejor los sesgos y por tanto la fiabilidad de los resultados¹⁰⁵.

A pesar de las limitaciones de la estadística, el término "estadísticamente significativo"¹¹³, se percibe como una etiqueta que indicase "garantía de calidad".

Los test de contraste de hipótesis son test de significación estadística que cuantifican hasta que punto la variabilidad de la muestra puede ser responsable de los resultados de un estudio en particular.

La H_0 (hipótesis nula) representa la afirmación de que no hay asociación entre las dos variables estudiadas y la H_a (hipótesis alternativa) afirma que hay algún grado de relación o asociación entre las dos variables^{138,139,140}.

Basándonos en el concepto anterior, elegimos llamar hipótesis nula H_0 , aquella según la cual, tras la valoración estadística de los resultados, quedaba demostrado, que no había diferencia significativa entre el grupo de pacientes afectos de Rinitis Alérgica, que sin ser sometidos a un tratamiento específico, consumieron leche de vaca, es decir el llamado "Grupo Control" y aquellos pacientes que igualmente sin ser sometidos a un tratamiento específico, se les privó del consumo de leche de vaca es decir el llamado "Grupo de Intervención".

Por lo tanto, existe la llamada hipótesis alternativa H_a , en la cual sí que existe diferencia significativa entre ambos grupos.

8.3. DISCUSION DE LOS PACIENTES Y METODOS

En relación a la metodología, tenemos que tener en cuenta los siguientes puntos:

I. DISCUSION DEL AMBITO DE ESTUDIO

Los pacientes que podrían ser sometidos al estudio, fueron extraídos del archivo de historias clínicas propiedad del investigador y realizadas en una consulta de medicina naturista y homeopatía situada en la ciudad de Alicante – España.

Este ámbito de estudio, fue seleccionado para facilitar la obtención de posibles pacientes dispuestos a ser incluidos en el estudio y además por ser accesibles al investigador.

II. DISCUSION DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral necesario para la realización de este ensayo clínico, tuvimos en cuenta varias estrategias¹⁰⁶:

- Las respuestas que esperábamos, en principio, según los datos epidemiológicos de la RA, tenían que ser frecuentes, lo que nos permitiría ajustar el tamaño muestral.
- Los criterios de inclusión y exclusión, determinaban una población homogénea, en el que la variabilidad de las características, pueda influir menos en los resultados finales.
- En el diseño del estudio utilizamos una asignación aleatoria a los grupos de estudio, lo que disminuye la variabilidad
- Diseñar un estudio con siete seguimientos (encuesta inicial y seis visitas), a lo largo de un año, lo que equivale una realizar medidas repetidas de un evento.

A partir de estos conceptos decidimos utilizar las tablas para el cálculo del número de sujetos necesario en cada grupo de estudio para la comparación de dos proporciones, con los parámetros expresados en el punto 6.2 de este estudio.

III. DISCUSION DE LOS CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

En toda investigación clínica, la población diana que va a participar en el estudio, tiene que ser sometida a unos criterios de exclusión e inclusión que aseguren, por una parte una objetividad del estudio, pero que por otra parte tengan en cuenta que nuestro trabajo se centre, lo mas posible, sobre un segmento de la población lo más general posible, para que los resultados puedan aplicarse lo mas "universalmente" posible¹⁴¹.

Evidentemente, el seleccionar una población homogénea (población diana, es decir susceptible de ser sometida al estudio), va a traer como consecuencia una disminución de la representatividad de los resultados a nivel de la población en general¹⁴¹.

Por otra parte, a los sujetos elegidos, se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, antes de realizar el estudio, lo que trajo como consecuencia, que tanto la inclusión como la exclusión de determinados pacientes, no iba a suponer un sesgo en la comparación de los dos grupos estudio, es decir no afecta a la validez interna de los resultados^{109,142}.

Como era de esperar, en los criterios de inclusión, el argumento principal fue que los pacientes estuvieran diagnosticados de rinitis alérgica según unos parámetros internacionalmente reconocidos²¹.

En relación al diagnostico previo de RA, exigimos que en todos los casos existieran pruebas cutáneas positivas a alguno de los alérgenos más frecuentes en la provincia de Alicante.

Es decir, no podíamos conformarnos con disponer únicamente de síntomas relevantes de rinitis alérgica, por lo tanto lo mejor era escoger unas pruebas objetivas, y sin duda, las que más valor nos podían aportar, eran las pruebas

epicutáneas o intradérmicas a los aeroalérgenos mas frecuentes del hábitat del enfermo, ya que son hasta el momento las pruebas “in vivo” mas sensibles en la práctica clínica para el diagnostico de la rinitis alérgica¹⁷.

Otro criterio de inclusión importante, fue que todos los pacientes, tenían que consumir antes del estudio, leche de vaca, en su dieta habitual, ya que si alguno de los pacientes tuviera una cierta aversión a este alimento, podría producir errores en los resultados, de muy difícil cuantificación.

En cuanto a los criterios de exclusión sus fundamentos fueron los siguientes:

- Evitamos incluir pacientes de más de 75 años de edad, ya que en general, en éstos periodos de la vida, suelen presentarse, a menudo patologías múltiples, que entrarían en contradicción con el punto anterior.
- Evitamos incluir niños menores de siete años de edad, ya que en el caso de ser asignados al grupo de intervención, habría que retirar la leche de vaca de su dieta habitual, y dado que están en crecimiento, tal vez no fuera muy ético, sin pruebas científicas concluyentes, evitar el consumo de este alimento a niños tan pequeños. Este razonamiento, también podría haber sido usado en niños de más de siete años, pero como la rinitis alérgica aparece muy frecuentemente en la infancia, creímos que era importante incluir niños en el estudio y decidimos que a partir de los siete años estar un tiempo sin tomar leche de vaca no sería un déficit nutricional de extrema importancia.
- También evitamos incluir en éste estudio pacientes que por su profesión tuvieran un excesivo contacto con posibles alérgenos, como por ejemplo jardineros, panaderos, agricultores, ganaderos, cuidadores de animales, ya que esta presunta excesiva exposición a alérgenos podría influir en el desarrollo de los síntomas de rinitis alérgica introduciendo un sesgo muy difícil de valorar en el estudio.
- En cuanto a la exclusión de mujeres embarazadas o bien en período de lactancia, es razonable, ya que en estos períodos, las necesidades de los nutrientes derivados de la leche de vaca son muy importantes tanto para la

mujer embarazada, como para la mujer lactante.

- Evitamos incluir en el estudio pacientes que sufrieran una intolerancia alimentaria demostrada, tanto a la lactosa, a las proteínas de leche de vaca como a otros alérgenos alimentarios conocidos, como el pescado, el huevo, etc. La razón de estas exclusiones, es evitar un sesgo de comparación, ya que probablemente, sería difícil que existiera un número similar de pacientes intolerantes a un determinado alimento, en ambos grupos de estudio.
- Evitamos incluir en el estudio, pacientes, que por la experiencia, que nos daban sus historias clínicas, nos hicieran dudar del adecuado cumplimiento, por parte del paciente, de las recomendaciones clínicas y terapéuticas, que se le prescribieran.
- Por la posible interferencia sobre el desarrollo de la RA, preferimos excluir a todos aquellos pacientes que hubieran sido tratados en los seis últimos meses con corticosteroides o tres meses anteriores, con antihistámicos, estimando que este periodo sería suficiente para asegurar que el efecto de posibles tratamientos, no va a influir en la aparición de episodios de RA.

IV. DISCUSION DE LA SELECCION Y ALEATORIZACION

Los pacientes que integraron la población estudiada se seleccionaron entre pacientes que habían acudido en los meses anteriores, a una consulta privada de Medicina Naturista y Homeopatía.

La primera pregunta que podríamos hacernos, es, si al ser pacientes seleccionados dentro de la propia consulta, ¿podría deducirse que los resultados no pudieran generalizarse adecuadamente?^{142,143,144}. En realidad, creímos, que la selección fue realizada sobre una “muestra” de la población general, ya que al ser pacientes de procedencia, profesiones, edades, etc. muy heterogénea, y teniendo en cuenta que los pacientes que acuden a una consulta de medicina

naturista no provienen de ningún grupo social específico, se puede considerar que los pacientes seleccionados, son una “muestra” de la sociedad en general. En cuanto al método de selección de sujetos, consideramos que es suficientemente objetivo, por los siguientes motivos:

- a) Por una parte, todos los pacientes debían aportar pruebas diagnósticas de RA objetivas, como las pruebas epicutáneas
- b) La recogida de datos clínicos, se realiza mediante un cuestionario común para todos los pacientes (Anexo 2)
- c) Se comprueban los datos obtenidos en esta primera encuesta clínica (Anexo 2) mediante entrevistas clínicas personalizadas.

Es importante señalar que de los primeros 150 pacientes preseleccionados, sólo contestan aceptando entrar en el estudio, 76 pacientes, es decir sólo un 50,6%, o lo que es lo mismo un 49,4% de los pacientes preseleccionados, no mostró interés en participar en un estudio.

Si en general es difícil encontrar pacientes que deseen formar parte de un ensayo clínico, la dificultad, se ve aumentada, por dos razones:

- a) Por una parte, a los pacientes se les solicitaba no realizar un tratamiento específico de su Rinitis Alérgica
- b) Por otra a los pacientes del Grupo de Intervención se les solicitó cambiar sus hábitos de alimentación y no consumieran leche de vaca, algo, por lo general de gran dificultad, para cualquier persona, ya que tal y como defendía el profesor Francisco Grande Covián “es más difícil cambiar de alimentación que de religión”¹⁴⁵.

Una vez seleccionados los pacientes, y disponiendo del pertinente “consentimiento Informado”, era necesario distribuirlos en los dos grupos a estudio, es decir el grupo control y el grupo de intervención, además, como en toda investigación clínica, era importante que los dos grupos comparados en el estudio fueran lo más homogéneos posible.

También, era imprescindible que los sujetos a estudio fueran asignados de forma totalmente aleatoria bien al grupo control o bien al grupo de intervención.

Para ello, lo mas sencillo, fue crear una tabla de números aleatorios¹⁴⁶, utilizando una hoja de cálculo, en particular el programa Excel 97 (Microsoft®).

Por lo tanto, todos los pacientes fueron distribuidos usando un método de distribución aleatoria simple¹¹¹.

V. DISCUSION DEL DESARROLLO DEL ESTUDIO

Como ya se ha señalado anteriormente, de los 150 pacientes preseleccionados sólo contestaron 76 y seis de ellos, no superaron los criterios de inclusión y exclusión fundamentalmente a causa de su edad (mayores de 75 años o menores de siete años de edad), y un paciente por su profesión (específicamente un jardinero).

No obstante, como estos seis pacientes no fueron incluidos en el estudio, no podrían influir ni en el grupo control ni en el grupo de intervención, por lo que no podrían suponer un sesgo de comparación.

Tras la primera encuesta clínica, una vez seleccionados los pacientes que serian integrados en el estudio y una vez realizadas las entrevistas clínicas iniciales y obtenidos los pertinentes “consentimientos informados” el estudio contemplaba la realización de hasta seis visitas, mediante seis cuestionarios “cerrados”¹¹⁰, en los que los pacientes sólo tenían que señalar aquellos síntomas relacionados con la rinitis alérgica u otra enfermedad atópica, de las que ya habían declarado previamente en la primera encuesta clínica, es decir sólo tenían que señalar las posibles recidivas sintomáticas que hubieran sufrido desde la anterior encuesta.

Esta duración de un año se consiguió, enviando los cuestionarios de seguimiento con una periodicidad de aproximadamente cada dos meses, como eran seis visitas, el estudio, en su fase de recogida de datos transcurre durante doce meses.

Con esta duración, además de cumplir con los requisitos de los postulados de la medicina basada en la evidencia^{107,108}, incluía las posibles variaciones estacionales, importantes en el desarrollo de la rinitis alérgica.

Hay que destacar, que tanto la primera encuesta clínica, como las seis visitas posteriores, se realizan mediante cuestionarios autocumplimentados, que posteriormente, en entrevista personal, en consulta, son revisados, para mejorar un mayor porcentaje de respuestas, clarificar las respuestas, si fuera necesario y mejorar el control sobre las respuestas y sobre la evolución clínica del pacientes¹¹⁰.

No obstante, hay que insistir en que en todo momento, las preguntas y por lo tanto las respuestas de los cuestionarios son “cerradas” para facilitar la codificación y la uniformidad de respuestas¹¹⁰.

VI. DISCUSION DEL CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Los periodos del cronograma, tenían como fundamento, por una parte diseñar bien el estudio y por otra darle una duración suficiente, para cumplir con los postulados de la medicina basada en la evidencia^{107,108}.

Por causa de circunstancias personales del investigador, el periodo de análisis tuvo que ser interrumpido durante varios años, pudiendo reanudar la investigación en septiembre de 2004, pero como todos los datos obtenidos en el periodo de estudio (trabajo de campo), estaban recogidos y guardados, este retraso no influyo en el análisis del estudio.

VII. DISCUSION DE LA ESTRUCTURA, NECESIDADES ADMINISTRATIVAS Y COSTE ECONOMICO

Muy frecuentemente, se tiende a infravalorar tanto, el coste económico, como el personal de los trabajos de investigación.

Una investigación biomédica, necesita unos conocimientos previos, unas observaciones que den lugar a una idea, a una necesidad, así como unas búsquedas documentales, también son necesarios unos objetivos, una hipótesis de trabajo y por supuesto un campo de investigación.

Pero lo que no siempre tenemos en cuenta, es que también se requieren unas necesidades administrativas (papel, ordenadores, programas informáticos,

sobres, sellos, material de oficina, etc.) y un coste económico, en forma del tiempo empleado en la investigación, salarios, documentación, etc.

Por lo tanto, debemos de valorar todos estos aspectos, ya que sin ellos, la investigación, no podría sostenerse.

La estructura asignada para la realización de este estudio, fue suficiente para la consecución de los objetivos.

VIII. DISCUSION DEL REGISTRO Y TRATAMIENTO DE DATOS

Durante la realización del trabajo de investigación, fue necesario vigilar la calidad de los datos¹⁰⁸.

Su verificación detectaría inexactitudes, errores u omisiones, así como datos incorrectamente recogidos y resultados dudosos o improbables.

Durante el estudio, los cuestionarios debían de ser revisados periódicamente para comprobar que contenían todos los datos.

Así se pudo, detectar errores en las contestaciones a algún cuestionario, lo que nos permitió realizar esas preguntas en las entrevistas clínicas, evitando la pérdida de información.

Por otra parte, también era interesante, disponer de personas, que aunque ajenas a la investigación, pudieran revisar los cuestionarios, comprobando que estos se habían rellenado correctamente.

IX. DISCUSION DEL ANALISIS ESTADISTICO

Los conceptos estadísticos deben considerarse como una parte integrante del método científico.

La aplicación del razonamiento estadístico comienza en la fase de planificación y debe continuar a lo largo de todo el estudio.

Su adecuada utilización permitió evaluar y cuantificar la variabilidad debida al azar, y poder reducirla, de forma que el estudio pudiera tener las máximas garantías de alcanzar el objetivo deseado.

Clásicamente, la estadística se diferencia en descriptiva e inferencial¹⁴⁷, y últimamente siguiendo los conceptos de la medicina basada la evidencia se añade el análisis por “intención de tratar”¹¹².

La estadística descriptiva comprende la organización, presentación y síntesis de la información y fue fundamental en la revisión de los datos recogidos en el estudio, para asegurar su calidad y la validez del análisis a que fueron sometidos.

La estadística inferencial, nos permitió establecer conclusiones relacionadas con las poblaciones estudiadas a partir de los resultados obtenidos, basándonos en la teoría probabilística¹¹³.

En cuanto al análisis por “intención de tratar”¹¹², fue útil para no introducir errores debidos a las “pérdidas”, ya que aquí todos los pacientes se analizaron en los grupos a los que fueron asignados al inicio, sin tener en cuenta si recibieron o no la intervención.

X. DISCUSION DE LA VALORACION Y CONTROL DE SESGOS

En toda investigación clínica, siempre existe una posibilidad de que se nos introduzca un cierto sesgo que hay que intentar prever en el diseño del estudio y valorar su posible magnitud al final de la investigación^{105,115}.

En el punto 6.10 de este trabajo, se describió como se abordaron estos errores o sesgos y como controlarlos, así tenemos:

- Error aleatorio: nace del hecho de que estamos trabajando sobre unas muestras limitadas de población y no sobre toda la población. Fue controlado, diseñando el estudio con un tamaño muestral "suficiente"
- Errores sistemáticos: se producen cuando la medición de alguna de las variables en estudio es considerablemente desigual entre los distintos grupos. Lo controlamos con una buena planificación del estudio.
- Sesgos de selección: puede limitar la comparabilidad final del estudio. Para su control, teníamos que asegurarnos que los individuos que se "pierden" tienen la misma probabilidad de desarrollar los síntomas de Rinitis Alérgica que los individuos que terminan el estudio.

- Sesgos de información: Los criterios de evaluación tenían que hacerse con las mismas pruebas, los mismos test y la misma frecuencia en todos los individuos estudio, además las respuestas realizadas por los pacientes a las encuestas clínicas, tenían que ser suficientemente sensibles y específicas. Lo controlamos mediante técnicas de "ciego" y aplicando las mismas encuestas clínicas por igual a los dos grupos estudiados.
- Efecto del investigador sobre el análisis de los datos: dado que no podía ser un ensayo clínico "cerrado", para controlar este efecto, debimos encargar el análisis de los datos a personal externo al estudio, en particular, la unidad de epidemiología clínica del Departamento de Medicina de la Universidad Miguel Hernández
- Efecto Hawthorne: el sólo hecho de que un paciente sepa que esta incluido en un estudio, posibilita este efecto. La asignación aleatoria y la comparabilidad inicial de los grupos neutralizan este efecto.

Con estas precisiones, podemos afirmar que este estudio tiene suficiente fiabilidad.

XI. DISCUSION DEL CONSENTIMIENTO – CONSIDERACIONES ETICAS

Un ensayo clínico, es en esencia, una investigación experimental aplicada a seres humanos, por lo que es necesario tener en cuenta una serie de aspectos éticos de suma importancia, ya que no siempre, es fácil justificar una intervención hecha sobre personas, sobre todo cuando este ensayo clínico, no había sido realizado anteriormente.

Además de las exigencias legales^{117,118,119,120}, nos propusimos una serie de restricciones éticas^{105,148, 149}, que fueron:

- Los factores a estudio debían limitarse a los aspectos potencialmente preventivos de una enfermedad o sus consecuencias. El presente estudio cumplía, sin problemas, este aspecto, ya que buscábamos conocer la

influencia del consumo de leche de vaca en enfermos de rinitis alérgica, con una finalidad principalmente preventiva.

- Las exposiciones en todos los grupos de estudio debían ser igualmente aceptables según los conocimientos actuales. En este estudio, no se sometió a ningún paciente a ninguna exposición, en especial, ya que únicamente se trataba de evitar el consumo de leche de vaca de forma temporal, en el caso del grupo de intervención, mientras que en el grupo control no hay ninguna acción externa ni ninguna supresión dietética, por lo tanto también se puede afirmar que este estudio cumple este aspecto ético.
- Los sujetos incluidos en un estudio clínico no debían de ser privados en ningún momento de las mejores medidas terapéuticas y preventivas. Es verdad, que evitamos la aplicación de medidas terapéuticas, pero siempre teniendo en cuenta que las posibles crisis de rinitis alérgica que pudiera sufrir alguno de los pacientes, no fueran muy intensas, muy duraderas, o muy molestas para el paciente, y por supuesto, en caso surgir alguna patología atópica grave, como por ejemplo una crisis de asma, el paciente en cuestión, tendría que ser tratado de forma adecuada y retirado del estudio.
- Los sujetos debían de ser informados de su participación en un experimento y sus posibles consecuencias. Como ya hemos descrito en el punto 6, a todos los pacientes candidatos a ser incluidos en la investigación, se les envió una carta (Anexo1) explicándoles la finalidad del mismo, informándoles en que consistiría su participación en la investigación, asegurándoles a todos, que toda la información que aportarían, sería tratada con absoluta confidencialidad. La contestación a esta carta, supuso, de hecho, un “consentimiento informado”, con todas sus consecuencias.
- Toda la investigación, debía de ser monotorizada constantemente, de forma que de aparecer alguna circunstancia anómala, indeseable o

peligrosa para el paciente, esta debía de ser motivo de finalización anticipada del estudio. Afortunadamente en este trabajo, no fue preciso retirar a ningún paciente anticipadamente, ya que salvo alguna crisis asmática, que se resolvió con el uso de salbutamol, no se presentaron problemas importantes para los pacientes.

8.4. DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Los resultados de este estudio, se pudieron resumir en los siguientes puntos:

a) Resultados por síntomas de enfermedades

- Los síntomas de la rinitis alérgica, presentaron una diferencia significativa (en general creciente) a partir del segundo seguimiento, esta diferencia significativa se mantuvo hasta el sexto seguimiento, con la única excepción del síntoma "picor nasal" que en el sexto seguimiento apareció con diferencia no significativa. Por lo tanto, para los síntomas de la rinitis alérgica pudimos rechazar la hipótesis 0 (H_0) y aceptar la hipótesis alternativa (H_a).
- En cuanto a los síntomas más relacionados con la enfermedad asma reagénico, encontramos que no aparece a lo largo de todo el estudio ningún síntoma con diferencia significativa. Por lo tanto para los síntomas del asma tenemos que aceptar la hipótesis 0 (H_0) y rechazar hipótesis alternativa (H_a).
- Por último, para los síntomas de la enfermedad dermatitis atópica, encontramos que en general todos sus síntomas no presentan diferencia significativa a lo largo de todo el estudio, únicamente en el caso de crisis de dermatitis atópica, como síntoma, sí presentaba diferencia significativa en las visitas uno y dos, diferencia significativa que desaparece a partir de la visita número 3, hasta el final del estudio, por lo tanto para los síntomas de la dermatitis atópica, tenemos que aceptar la hipótesis 0 (H_0) y rechazar la hipótesis alternativa (H_a).

b) Cuando agrupamos los síntomas en enfermedades según los criterios diagnósticos ya descritos señalados en el punto 7 de este estudio^{21,121,122}, encontramos una tendencia similar a la obtenida en los resultados por síntomas con alguna excepción:

- En la enfermedad Rinitis Alérgica encontramos una diferencia significativa, a partir de la segunda visita, esta diferencia significativa se mantuvo hasta la sexta visita. Por lo tanto, para la enfermedad “rinitis alérgica” tendríamos que rechazar la hipótesis 0 (H_0) y aceptar la hipótesis alternativa (H_a).
- La enfermedad Asma, no presentó diferencia significativa a lo largo de todo el estudio. Por lo tanto para la misma, teníamos que aceptar la hipótesis 0 (H_0) y rechazar hipótesis alternativa (H_a).
- En cuanto a la enfermedad Dermatitis Atópica, al agrupar los síntomas nos encontramos con un resultado un tanto diferente al obtenido al analizar los síntomas individualmente, de forma que sí encontramos diferencia estadísticamente significativa en las visitas 1, 2, 3, 5 y 6 y únicamente en el visita número 4 no apareció diferencia significativa entre los pacientes del grupo control y los pacientes del grupo de intervención. Por lo tanto, como existía diferencia significativa entre la sexta visita y la encuesta inicial, consideramos que para enfermedad dermatitis atópica, teníamos que rechazar la hipótesis 0 (H_0) y aceptar la hipótesis alternativa (H_a).

c) Una vez analizados los resultados de la encuesta inicial y de las encuestas de seguimiento, era importante analizar si había diferencia significativa entre los pacientes que habían abandonado el estudio prematuramente o bien habían sido retirados por alguna razón, es decir, habría que analizar el resultado del porcentaje acumulado de cumplidores en cada seguimiento con el fin de ver si los dos grupos estudio se mantenían comparables a lo largo del estudio. Los resultados fueron los siguientes:

1. Accedieron a ser incluidos en el estudio 76 pacientes

2. Tras ser aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, se aceptaron 70 pacientes en el estudio
 3. Se formaron dos grupos con 35 pacientes cada uno
 4. En las tres primeras visitas no hubo pérdidas
 5. En la cuarta visita, se perdieron dos pacientes del GC y dos pacientes del GI. Como se trataba de datos cuantitativos, se aplicó el t-test con el resultado de que no había diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos que continuaron el estudio.
 6. En la quinta visita, se perdió sólo un paciente del GI, y al aplicar el t – test, tampoco apareció diferencia significativa entre ambos grupos, a pesar de las pérdidas.
 7. En la sexta y última visita, se perdieron, un paciente del GC y un paciente del GI. Tras aplicar el t – test no había diferencia significativa entre ambos grupos estudio.
- d) Posteriormente, relacionamos los resultados obtenidos en la encuesta inicial, y los obtenidos en la sexta visita, observándolos únicamente desde un punto de vista descriptivo, ya que no se tienen en cuenta las pérdidas, ya comentadas. Esta relación la expusimos en la tabla N° 20, donde se compararon los resultados por enfermedades en la encuesta inicial y en la visita 6.
- e) Como en todo ensayo clínico, lo que mas nos interesó, era encontrar datos de relevancia clínica. Para calcularlos, no era suficiente calcular la Reducción del Riego Absoluta (RRA), Reducción del Riego Relativa (RRR) o el Número Necesario de pacientes para Tratar (NNT)^{107.108}, contabilizando únicamente los pacientes que habían finalizado el estudio, sino que era importante tener en cuenta igualmente a los pacientes que lo habían abandonado prematuramente. Evidentemente, en esas condiciones, no podíamos conocer que pacientes “perdidos”, podrían sufrir o no sufrir los diversos síntomas o patologías a estudio, y como es

lógico, podríamos enfrentarnos al mejor escenario posible, que era que todos los pacientes perdidos del grupo control sufrieran los síntomas o patologías, mientras que todos los pacientes perdidos de grupo de intervención no los sufrieran.

Pero este escenario, evidentemente no es realista, por lo tanto decidimos asumir las peores condiciones posibles, que eran aceptar que ninguno los pacientes perdidos del grupo de intervención sufriera síntomas o patologías, mientras que todos los pacientes perdidos del grupo de intervención, sufrieran todos los síntomas y patologías estudiados.

Los resultados se recogen en las tablas 21.1 y 21.2.

De las puntualizaciones anteriormente expuestas, podemos extraer las siguientes consideraciones:

1. No existe diferencia significativa en ninguna de las tres enfermedades (rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica), en la encuesta inicial, por lo tanto son grupos comparables al inicio del estudio.
2. Al término del estudio, más de un año después y con la única diferencia de retirar el consumo de leche de vaca en la dieta de los pacientes incluidos en el grupo de intervención, hay una diferencia estadísticamente significativa evidente, entre los pacientes del grupo control para la enfermedad rinitis alérgica, incluso asumiendo las peores condiciones
3. Al término del estudio, encontramos diferencia significativa para la enfermedad dermatitis atópica, pero si asumimos las peores condiciones, esta diferencia significativa desaparece.
4. Al término del estudio, no hay diferencia significativa en los pacientes que sufren asma.

Por lo tanto el resultado del estudio, nos indica que para la enfermedad rinitis alérgica podemos rechazar la hipótesis nula (H_0) y aceptar la

hipótesis alternativa, mientras que para las enfermedades asma y dermatitis atópica, tenemos que aceptar la hipótesis nula (H_0).

Si comparamos nuestros resultados con estudios similares, observamos que no existe una uniformidad de criterios, de forma que encontramos estudios donde siendo evidente la relación entre la hipersensibilidad a la leche de vaca y las enfermedades atópicas, esta relación se muestra fundamentalmente positiva en el caso de pacientes que tienen antecedentes familiares de intolerancia a las proteínas de leche de vaca, a la lactosa o bien que sufren enfermedades atópicas siendo mucho menos evidente en el resto de los pacientes a estudio.

Así, tenemos que tener en cuenta trabajos como de Iacomo et al., en 1998¹⁵⁰ donde además de la influencia familiar, extraemos otras consecuencias, como son, él que la intolerancia a las proteínas de la leche de vaca, evoluciona con el tiempo y además, esta intolerancia, aumenta la frecuencia, en estos pacientes de alergias a otros alimentos.

Otro estudio interesante, es el de Marini et al.¹⁵¹, en 1996, donde se demuestra que controlar la dieta de los lactantes alérgicos, evitando la leche de vaca, mejora la respuesta clínica, de estos pacientes, a lo largo del tiempo. Este trabajo, enfrentó un grupo control integrado por 80 niños atópicos, frente a un grupo de intervención integrado por 279 niños atópicos, obteniendo como conclusión más interesante, que tras un año de estudio, sufrían síntomas un 11,5% del grupo de intervención frente al 54,6% del grupo control, tras dos años era un 14,9% del grupo de intervención frente al 65,6% del grupo control y en el tercer año fueron un 20,6% del grupo de intervención frente al 74,1% del grupo control.

Halken, por su parte, en un estudio del año 2004 hace referencia al interés de controlar el uso de leches hidrolizadas para lactantes por su relación en la aparición de enfermedades atópicas. Este trabajo se hizo desde un punto de vista preventivo¹³⁴.

En esta misma dirección, tenemos que hacer referencia a la excelente revisión de Murano et al, en el año 2004, donde se demuestra que, de nuevo en lactantes, el uso de leches exentas de leche de vaca reduce la alergenicidad de estos pacientes^{130,131,133}.

No obstante, también hay estudios, como el de García et al., donde se extrae la conclusión de que la incidencia de la alergia a las proteínas de la leche de vaca, en lactantes, es tan pequeña que no merece la pena someter a estos niños a dietas especiales¹⁵².

Estos estudios, demuestran que la supresión de leche de vaca, sobre todo en la lactancia, se puede considerar un factor de prevención contra enfermedades alérgicas como la rinitis alérgica, la dermatitis atópica e incluso el asma, y esta prevención se extiende no sólo durante los primeros años de la infancia, sino también hasta la adolescencia, pero no detallan datos de su influencia en la población adulta.

De hecho, se ha intentado comparar la frecuencia de aparición de enfermedades alérgicas en aquellos pacientes que consumían leche de vaca, lactancia materna o bien bebida de soja, demostrando que sobre todo en los pacientes con historia familiar alérgica, la supresión de la leche de vaca y su sustitución por fórmulas de soja, se mostraba eficaz en la prevención de las enfermedades alérgicas, pero de nuevo este estudio igualmente se centra en las edades infantiles, así encontramos que trabajos como el de Pourpak et al., en el año 2004, éste llega a la conclusión de que el consumo de proteínas de leche de vaca influyen en la aparición de enfermedades alérgicas y Gruskay en 1982, postulaba esta posible influencia^{153,154,155}.

Incluso, se han buscado que moléculas son las responsables de la antigenicidad que presenta la leche de vaca en muchos de los pacientes atópicos, así, hemos encontrado estudios como Lin Hy et al, en 1998, en el cual encontramos los diversos porcentajes de antigenicidad de las proteínas de la leche de vaca, afirmando que la alpha S1- Caseína es la que mas porcentaje presenta, llegando a encontrarse en 36,7% de los pacientes alérgicos, afirmación que respalda

posteriormente Elsayed S et Al., en su trabajo de 2004 “Evaluation of the allergenicity and antigenicity of bovine-milk alphas1-casein using extensively purified synthetic peptides”^{156,157}

También, hemos encontrado trabajos que demuestra la existencia de epitopos de reconocimiento a estas moléculas, en la superficie de las células T, así, el trabajo de Elsayed S, Eriksen J, Oysaed LK, Idsoe R, Hill DJ , en su trabajo de 2004 “T cell recognition pattern of bovine milk alphaS1-casein and its peptides” demuestran la presencia de receptores de péptidos de alpha S1- Caseina en linfocitos CD4 + TH1 y CD4 + TH2^{158,159}.



CONCLUSIONES

*Miguel
Hernández*

9. CONCLUSIONES

Tras el análisis de los resultados y tras el contraste de hipótesis, las conclusiones en relación a los objetivos son las siguientes:

1. Para el Objetivo Especifico o Primario, se puede afirmar que el consumo de leche de vaca influye negativamente, en la aparición de episodios de Rinitis Alérgica, aumentando su frecuencia.
2. En relación al objetivo secundario, por una parte, se puede afirmar que el consumo de leche de vaca favorece la aparición de síntomas relacionados con la RA. Además, encontramos que el consumo de leche de vaca, influye moderadamente, en la aparición de episodios de dermatitis atópica, pero no influye, en absoluto, en la aparición de síntomas de asma.

Estos resultados, parecen indicar, sin lugar a duda, que el consumo de leche de vaca interviene muy negativamente, en el desarrollo de la enfermedad rinitis alérgica, de aquí que la recomendación más importante en lo que se refiere a la práctica clínica, sería evitar el consumo de este alimento a aquellos pacientes diagnosticados de esta enfermedad.

No obstante, somos conscientes de que este estudio tiene que ser sólo el punto de partida de otros trabajos más amplios, en pacientes y en duración, que confirmen o descarten los resultados de nuestro trabajo, dada la importancia de tan prevalente enfermedad y de la responsabilidad del consejo dietético consistente en retirar el consumo de leche.

ANEXOS



10. ANEXOS

Anexo 1: Carta enviada para solicitar al paciente, su inclusión en el estudio:

Estimado paciente:

Me dirijo a ti para pedir tu cooperación.

Como sabes, estoy muy interesado en el estudio de las enfermedades alérgicas, y es por esto, que bajo la dirección del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández, estoy realizando una Tesis Doctoral, que nos aporte información científica, la cual, tal vez nos permitirá encontrar mejores pautas terapéuticas para este grupo de enfermedades tan molestas y cada vez mas frecuentes.

Tu colaboración es sencilla, únicamente, tendrás que rellenar unos cuestionarios que periódicamente te enviaré, cuestionarios que no incluyen nada mas que datos clínicos, que son absolutamente anónimos; con lo cual se asegura la intimidad de los datos que nos aportéis todos aquellos que queráis colaborar en éste proyecto.

Una vez hayas cumplimentado los citados cuestionarios, concertaremos una cita, en consulta, para proceder a realizarte las exploraciones y exámenes que sean oportunos, para asegurar el buen seguimiento clínico a lo largo de todo el estudio, cita que por supuesto será gratuita, dado que se trata de un ensayo clínico.

También será necesario, tu compromiso en seguir unas determinadas pautas terapéuticas, así como unas recomendaciones dietéticas determinadas.

Como te he dicho, periódicamente recibirás en tu domicilio una encuesta con un sobre ya franqueado para remitírmela cuando la hayas rellenado.

De aceptar ser incluido en estudio, te ruego firmes tu consentimiento, así como, procedas a complimentar la primera encuesta clínica que va adjunta a esta carta.

Te agradezco anticipadamente tu colaboración, que te aseguro, será de gran utilidad para entender mejor las enfermedades alérgicas, y así de este modo poder tratarlas cada vez con más eficacia.

Afectuosamente.

Fdo: Juan Carlos Villanueva - Medico Naturista

Nombre del paciente y Firma de aceptación a ser incluido en el estudio.

Anexo 2: modelo de la encuesta Clínica inicial:

INICIALES DEL NOMBRE Y APELLIDOS

(POR EJEMPLO JUAN MARTINEZ GARCIA: JMG).....

FECHA DE NACIMIENTO (día/mes/año).....

OCUPACION.....

=====

ANTECEDENTES FAMILIARES

¿Algún pariente próximo (abuelos, padres, hermanos, hijos o tíos) ha sufrido o sufre alguna de las siguientes enfermedades o alguno de los siguientes síntomas clínicos? Señalar en caso afirmativo

- Rinitis alérgica
- Asma
- Mucosidad nasal
- Estornudos frecuentes
- Conjuntivitis frecuente
- Dificultad respiratoria (fatiga)
- Eczemas de contacto
- Congestión nasal
- Prurito o picor nasal
- Aparición de manchas con picores en piel
- Dermatitis atópica

ANTECEDENTES PERSONALES

¿Ha sufrido o sufre alguna de las siguientes enfermedades o síntomas clínicos? Señalar en caso afirmativo

- Rinitis alérgica en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el ultimo año?
- Asma en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el ultimo año?
- Dermatitis atópica en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el ultimo año?
- Estornudos frecuentes en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el ultimo año?
- Conjuntivitis frecuente en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el último año?
- Dificultad respiratoria (fatiga) en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el último año?
- Eczemas de contacto en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el ultimo año?

-
- Congestión nasal en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el ultimo año?
 - Picor nasal en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el ultimo año?
 - Aparición de manchas pruriginosas (con picores) en piel en caso afirmativo ¿aproximadamente cuántas crisis en el ultimo año?
 - Hipertensión Arterial
 - Diabetes
 - Colesterol alto
 - ¿Ha sufrido algún proceso respiratorio grave? , en caso afirmativo ¿cuál?
 - ¿Ha sufrido algún proceso cardiaco grave? , en caso afirmativo ¿cuál?
 - ¿Ha sufrido algún proceso renal grave? , en caso afirmativo ¿cuál?
 - ¿Ha sufrido algún proceso digestivo grave? , en caso afirmativo ¿cuál?.....
 - ¿Ha sufrido alguna intervención quirúrgica? , en caso afirmativo ¿cuál?
 - ¿Ha sufrido alguna otra enfermedad? , en caso afirmativo ¿cuál?
 - ¿Toma en este momento alguna medicación? , en caso afirmativo ¿cuál o cuales?

HABITOS PERSONALES

Señalar en caso afirmativo

- ¿Hace ejercicio frecuentemente?
 - ¿Consume habitualmente frutas?
 - ¿Consume habitualmente verduras?
 - ¿Consume habitualmente cereales?
 - ¿Consume habitualmente hortalizas ?
 - ¿Consume habitualmente pescado?
 - ¿Consume habitualmente legumbres?
 - ¿Consume habitualmente carne?
 - ¿Consume habitualmente leche de vaca?
 - ¿Consume habitualmente queso?
 - ¿Consume habitualmente yogurt?
 - ¿Consume habitualmente otros lácteos?
 - ¿Fuma? en caso afirmativo ¿cuantos cigarrillos al día? ..
 - ¿Consume habitualmente alcohol
 - ¿Consume habitualmente café o Té?
- ¿Tiene algún animal de compañía? , en caso afirmativo ¿cuál o cuales?.....

Anexo 3: Encuesta Inicial - Variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO VARIABLE	RELACION CON LOS OBJETIVOS
SEXO:	CUALITATIVO: Varones Mujeres	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
EDAD (años)	CUANTITATIVO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención Criterio de Inclusión / Exclusión
ANTECEDENTES FAMILIARES	CUALITATIVO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
ANTECEDENTES PERSONALES	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
CONSUME ALCOHOL	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
CONSUME TABACO	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
ANIMALES DOMESTICOS	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
CONSUME MEDICACION OTRA	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención Criterio de Inclusión / Exclusión
RINORREA	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención Criterio de Inclusión / Exclusión
ESTORNUDOS	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención Criterio de Inclusión / Exclusión
CONGESTION NASAL	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención Criterio de Inclusión / Exclusión
PICOR NASAL	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención Criterio de Inclusión / Exclusión
SINTOMAS OCULARES DE LA R.A.	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención Criterio de Inclusión / Exclusión
DIFICULTAD RESPIRATORIA	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
CRISIS DE ASMA	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
DERMATITIS A.	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
ECZEMAS	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención
MANCHAS PRURIGINOSAS	CUALITATIVO: SI/NO	<ul style="list-style-type: none"> Analizar comparabilidad inicial y factor asociado a respuesta intervención

Anexo 4: Carta enviada a los pacientes incluidos en el grupo control con las pautas terapéuticas y dietéticas

Estimado paciente:

De nuevo, me dirijo a ti para pedir tu cooperación.

Como recordarás, en el mes de marzo te envié una carta solicitando tu colaboración en un estudio clínico, necesario para la realización de mi tesis doctoral.

En esta carta, te comentaba que tu colaboración consistiría en el seguimiento de unas pautas terapéuticas y dietéticas, así como la cumplimentación de unos cuestionarios que periódicamente recibirás en tu casa y que deberás cumplimentar y devolverme en el sobre pre flanqueado que encontrarás junto con los citados cuestionarios.

En cuanto a las pautas terapéuticas, te solicito, que mantengas los tratamientos médicos que sigues en este momento.

Sobre las medidas dietéticas, te solicito que continúes consumiendo leche de vaca, como haces hasta el momento, rogándote, que en caso de precisar la retirada del consumo de leche de vaca de tu dieta, por cualquier razón, me lo comuniques lo más pronto posible.

Si a lo largo del estudio, sufrieras un agravamiento de tu cuadro clínico, u otro proceso clínico, igualmente, te ruego te pongas en contacto conmigo inmediatamente

Agradeciendo anticipadamente tu colaboración.

Afectuosamente.

Fdo: Juan Carlos Villanueva - Medico Naturista

Anexo 5: Carta enviada a los pacientes incluidos en el grupo de intervención con las pautas terapéuticas y dietéticas

Estimado paciente:

De nuevo, me dirijo a ti para pedir tu cooperación.

Como recordarás, en el mes de marzo te envié una carta solicitando tu colaboración en un estudio clínico, necesario para la realización de mi tesis doctoral.

En esta carta, te comentaba que tu colaboración consistiría en el seguimiento de unas pautas terapéuticas y dietéticas, así como la cumplimentación de unos cuestionarios que periódicamente recibirás en tu casa y que deberás cumplimentar y devolverme en el sobre pre flanqueado que encontrarás junto con los citados cuestionarios.

En cuanto a las pautas terapéuticas, te solicito, que mantengas los tratamientos médicos que sigues en este momento.

Sobre las medidas dietéticas, te solicito que mientras dure este estudio, dejes de consumir leche de vaca en tu dieta habitual.

Si por alguna razón, te fuera imposible o significara una gran inconveniencia de algún tipo la privación del consumo de leche de vaca, es necesario que me lo comuniques lo más pronto posible.

Si a lo largo del estudio, sufieras un agravamiento importante de tu cuadro clínico, u otro proceso clínico importante, igualmente, te ruego te pongas en contacto conmigo inmediatamente

Agradeciendo anticipadamente tu colaboración.

Afectuosamente.

Fdo: Juan Carlos Villanueva - Medico Naturista

Anexo 6: Encuestas de seguimiento

INICIALES DEL NOMBRE Y APELLIDOS:

FECHA DE NACIMIENTO (día/mes/año).....

SEGUIMIENTO CLINICO

Señalar en caso afirmativo:

¿En el periodo de tiempo transcurrido desde la última encuesta, ha sufrido o sufre alguna de las siguientes enfermedades o síntomas clínicos? :

- Rinorrea (moqueo profuso y claro)
- Asma
- Dermatitis atópica
- Estornudos frecuentes
- Conjuntivitis frecuentes
- Dificultades respiratorias (fatiga)
- Eczemas
- Congestión nasal
- Picor nasal
- Aparición de manchas pruriginosas (con picores) en piel
- ¿Mantiene el tratamiento indicado en la última consulta?
- Con relación a los síntomas anteriormente consultados, preciso algún otro tratamiento medico en este periodo sí no
- ¿Consume habitualmente leche de vaca?

BIBLIOGRAFIA



11. BIBLIOGRAFIA

1. **Johansson SG, et al.** A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813 - 24
2. **Settipane RA.** Rhinitis: a dose of epidemiological reality. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 147-54.
3. **Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B.** Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 199 and 1991. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 814-9
4. **Sly RM.** Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Ummunol* 1999; 82: 233-48
5. **Arnedo-Pena A. et Al.** Evolución temporal de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 13 – 14 años de 8 áreas españolas entre 1993 – 1994 y 2001 – 2002 según el Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC). *Med. Clin.* 2004; 123: 490-5
6. **Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al.** International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995; 8: 483-91
7. **Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N.** Aria Workshop Group and World Health Organization. Allergic rhinitis and impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:334
8. **Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra J.** Alergia e hipersensibilidad. En Aleu SA, ed. *Inmunología.* 4ª ed. Barcelona: Masson; 2000. p. 461 - 484
9. **Regueiro, JR, Lopez Larrea, C.** Excesos de la Inmunidad: Alergias y otras Hipersensibilidades. En: *Inmunología Biología y patología del Sistema Inmune.* 2ª ed. Madrid: Panamericana 1997. p. 141 – 146

10. **Roitt, Brostoff, Male.** Introducción al sistema inmunitario. En: Diorkí, ed. *Inmunología*. 4ª ed. Madrid. Harcourt Brace 1998. p. 1.1-1.12
11. **Robbins, S.** Trastornos de la inmunidad. En: Saubders C, ed. *Patología Estructural y Funcional*. 5ª ed. Madrid. Mc Graw – Hill – Interamericana 1996. p. 191 – 267
12. **Prausnitz C, Küstner H.** *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1962: 808 – 816
13. **Gali S.** New concepts about the mast cell. *N Engl. J. Med.* 1993. 328
14. **Roitt, Brostoff, Male.** Introducción al sistema inmunitario. En: Diorkí, ed. *Inmunología*. 4ª ed. Madrid. Harcourt Brace 1998. 23.1 – 23.10
15. **Roitt, Brostoff, Male.** Hipersensibilidad de tipo III. En: Diorkí, ed. *Inmunología*. 4ª ed. Madrid. Harcourt Brace 1998: 24.1-24.12
16. **Roitt, Brostoff, Male.** Hipersensibilidad de tipo IV. En: Diorkí, ed. *Inmunología*. 4ª ed. Madrid. Harcourt Brace 1998. 25.1 – 25.12
17. **David, P. Skoner, MD.** Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001. 108: 2S – 8S
18. **Ware JE Jr, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun. 30: 473-83.
19. **Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwaru G, Anderson HR, et al.** Worldwide variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997: 161-76.
20. **Baena-Cagnani, CE.** Impacto de la rinitis alérgica en asma: ARIA. Una colaboración con la Organización Mundial de la Salud. *Arch. de Alérg. e Inmunol. clín.* 2001. 32: 2.

21. **International Consensus Report On The Diagnosis And Management Of Rhinitis:** International Rhinitis Management Working Group. 1994. *Allergy*. 1994. 9: 1 – 34.
22. **Valente, J.** Epidemiología y factores de riesgo de la rinitis alérgica y las enfermedades alérgicas. *Alergia Asma e Inmunología pediátricas*. 2001. 10: 32.
23. **Wüthrich B.** Epidemiology of allergic rhinitis. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology ECACY 1995: 299-304
24. **Newachek PW, Mac Manus MA, Fox HB.** Prevalence and impact of chronic illness among adolescents. *Am J Dis Child*. . 1991. 145: 1367 – 1373
25. **Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, Olinsky A, Robertson Cf.** Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ*. 2003. 326: 422-3.
26. **Fuertes Fernandez-Espinar J, Meriz Rubio J, Pardos Martínez C, Lopez Cortes V, Ricarte Diez J, Gonzalez Perez-Yarza E.** Current prevalence of asthma, allergy and bronchial hyperresponsiveness in children aged 6 to 8 years old. *An Esp Pediatr*. 2001. 54: 18-26.
27. **Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC.** Chronic sinusitis in the allergic child. *Pediatr Clin North Am*. 1988. 35: 1091-101.
28. **Reilly MJ et al.** Surveillance for occupational asthma--Michigan and New Jersey, 1988-1992. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1994. 43: 9-17.
29. **Baraniuk JN , Meltzer EO, Spector SL.** The pathophysiology of allergic rhinitis. *J Resp Dis*. 1996. 17: S6 – S-10.
30. **Naclerio RM.** Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 1997. 52: 113.

31. **Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka et al.** Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Resp Dis* 1983. 129: 597-602.
32. **Mygind N, Johnson NJ, Thomsen J.** Intranasal allergen challenge during corticosteroid treatment. *Clin Allergy*. 1977. 7: 69.
33. **Mygind N And Weeke B.** Allergic and nonallergic rhinitis. In: *Allergy Principles and Practice*. Ed by E. Middleton, Ch. E. Reed. and E. F. Ellis. 2 Ed. The Mosby Co. St. Louis. 1983. 1101- II: 7:69.
34. **Olive A.** Rinitis vasomotoras colinérgicas. Rinitis yatrogénicas. Sinusitis. Otitis media serosa. En: *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid. Ed. Luzan; 1986; p 183-194
35. **American Academy Of Allergy, Asthma And Immunology.** Task force on allergic disorders: promoting best practice. Raising the standard of care for patients with allergic disorders, executive summary report. AAAAI, Milwaukee, Wis. 1998.
36. **Spector S.** Ideal pharmacotherapy for allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S386 - 7.
37. **Mazzotta P et al.** Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations. *Drug Saf* 1999; 20: 361-75.
38. **Pedinoff AJ.** Approaches to the treatment of seasonal allergic rhinitis. *South Med J* 1996; 89: 1130-9.
39. **Fireman, P.** Therapeutic approaches to allergic rhinitis: Treating the child. *JACI* 2000; 105 S616-621.
40. **Dykewicz MS et al.** Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 463-518.
41. **Galant SP et al.** Allergic rhinitis: An assessment of current pharmacotherapeutic options. *Formulary* 1999; 34: 1016-32.

42. **López Serrano MC.** Tratamiento tópico de la rinitis. *Medicine* 1999; 7: 5781-7.
43. **Simons FER, Simons KJ.** Pharmacologic Treatment Of Rhinitis. *Clin Rev Allergy* 1984; 2: 237-242.
44. **Lieberman P.** Management of allergic rhinitis with a combination antihistamine/ antiinflammatory agents. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 400-404.
45. **Banov CH, Lieberman P.** Vasomotor Rhinitis Study Groups. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 Jan; 86: 28-35.
46. **Slates JW, Zechmich AD, Hexby GG.** Second generation antihistamines: A comparative review. *Drugs* 1999; 5.7: 31-47.
47. **Togias A, Proud D, Kagey-Sobotka A, Norman P, Lichtenstein L, Naclerio R.** The effect of topical tricyclic antihistamine on the response of the nasal mucosa to challenge with cold, dry air and histamine. ; *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 549-604.
48. **Bendi M, Pipkom U.** Topical levocabastine, a selective H1 antagonist, in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1987; 42: 512-515.
49. **Laforce C.** Use of nasal steroids in managing allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 388-394.
50. **Boxer HM.** The topical administration of corticosteroids to nasal and bronchial mucous membranes: problems and solutions. *Proc Inst Med (Chicago)* 1962; 24: 115-119.
51. **Nelson BL, Jacobo RL.** Response of the non allergic rhinitis with eosinophilia (NARES) syndrome to 4% cromolyn sodium nasal solution. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 125-128.
52. **Hillas J, Booth RJ, Somerfield S, Morton R, Avery J, Wilson JD.** A comparative trial of intra-nasal beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate in patients with chronic perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1980; 10: 253-258

53. **Dolovich J, Kennedy L, Vickersen F, Kazim F.** Control of the hipersecretion of vasomotor rhinitis by topical ipratropium bromide. *J Allergy Clin Immuno* 1987; 80: 274-278.
54. **Levine M et al.** Drugs of choice. A formulary for general practice. Therapeutics Initiative 1997. 86-8.
55. **Parikh A et al.** Seasonal allergic rhinitis. *BMJ* 1997; 314: 1392-5.
56. **Meltzer EO, Schatz M, Zeiger RS.** Rinitis alérgica y no alérgica. In: *Alergia: Principios y Práctica*. Ed by Middleton, E. Jr. Reed, C.E. Ellis, E.F. Adkinson, N. F. Jr. and Yunginger, J. W. Ed by Salvat Editores Barcelona. 1992: p 1164-1199.
57. **Hadley JA.** Evaluation and management of allergic Rhinitis. *Med Clin North Am* 1999. 83: 13-25.
58. **Bousquet J et al.** WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 2-42.
59. Libro blanco sobre el futuro de la Alergología e Inmunología Clínica en España en el horizonte del año 2005. Madrid: C.B.F. Leti, 1998.
60. **Donahue JG et al.** Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 339-47.
61. **Navarro Pulido AM.** Avances en el tratamiento de la rinitis alérgica en niños y adultos. *Alergol Unmunol Clin* 2002. 17: 35 – 38
62. **Demoly P, Dhivert-Donnadieu H, Bousquet J.** Vaccination with allergens in children. *Aller Immunol (Paris)* 2000. 32: 397-401.
63. **Marmouz F.** Childhood allergic rhinitis. *Allerg Immunol (Paris)* 2000 Dec. 32: 381-387.
64. **Arteche Gacia A., Banaclocha B.** Fitoterapia. Vademécum de prescripción. Bilbao: Cita; 1992.
65. **Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS, Soejarto DD, Guo Z.** *Bull World Health Organ.* 1985. 63: 965-81.

66. **Houghton PJ.** The role of plants in traditional medicine and current therapy. *J Altern Complement Med.* 1995. 1: 131-43.
67. **Steinhoff B.** E/S/C/O/P--the European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Phytomedicine.* 2002. 9: 485.
68. **Font Quer P.** *Plantas Medicinales, El Dioscórides renovado.* 8ª ed. Barcelona. Labor. 1982.
69. **Peris JB, Stübing G, Banaclocha B.** *Fitoterapia aplicada.* Valencia: M.I.C.F. de Valencia; 1995.
70. **Facino RM, Carini M, Franzoi L, Pirola O, Bosisio E.** Phytochemical characterization and radical scavenger activity of flavonoids from *Helichrysum italicum* G. Don (Compositae). *Pharmacol Res.* 1990. 22: 709-21.
71. **Suzgec S, Mericli AH, Houghton PJ, Cubukcu B.** Flavonoids of *Helichrysum compactum* and their antioxidant and antibacterial activity. *Medicinal plants in therapy. Fitoterapia.* 2005. 76: 269-72.
72. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report: national institutes of health. National heart, lung and blood institute. 1995. 95: 3659.
73. **Huang BW.** Microwave treatment of ethmoidal nerve under nasal endoscopy in the patients with allergic rhinitis. *Lin chuang er bi yan heou ke za zhi* 2000.1-3
74. **Schauss AG.** Nutrition and behavior: complex interdisciplinary resears. *Nutr Health.* 1984. 3: 9 – 37
75. **Mejor, R.** *A history of Medicine.* Ch. Thomas, Publish. Sprigh. Ill. 1954
76. **Lain Entralgo P.** *La medicina hipocrática.* Madrid: Alianza Editorial; 1970.
77. **Holsinger VH, Rajkowski KT, Stabel JR.** Milk pasteurisation and safety: a brief history and update. *Rev Sci Tech.* 1997. 16: 441-51.
78. **Cruz Cruz, J.** *Alimentación y cultura. Antropología de la conducta*

- alimentaria. Pamplona. Universidad de Navarra, 1990.
79. **Jean Amito et al.** Ciencia y tecnología de la leche: principios y aplicaciones. Acribia, Zaragoza; 1991.
80. **Varnam, AH, Sutherland JP.** Leche y productos lácteos. Ed. Acribia. Zaragoza; 1995
81. **Repullo Picasso, R.** Dietética Razonada – La alimentación en la salud y en la enfermedad. Madrid. Ed. Marban. 1979
82. **Cecilia M, Pemberton RD, Clifford I, Gastineau MD, eds.** Nutrición normal y dietas terapéuticas para lactantes y niños. En: Cecilia M, Pemberton RD, Clifford I, Gastineau MD, eds. Manual De Dietetica De La Clínica Mayo. Barcelona: Ed. Medici; 1984. p 181-234
83. **Kathlen Maban L.; Escott – Stump S.** Nutrición en lactantes. En: Mc Graw – Hill Interamericana ed. Nutrición y dietética de Krause. Mc Graw – Hill Interamericana. Mexico D.F: 1998. p 215 - 232
84. **Cervera P, Clapes P, Rigolfas R.** Los alimentos. En: Artome ed. Dietética. Madrid: Interamericana Mc Graw – Hill 1987. p 86 – 89
85. **Ibáñez MD, Alonso E, Blanco C, Cisteró AM, Cuesta J, Fernández-Rivas M et al.** Comité de Reacciones Adversas a Alimentos. Metodología diagnóstica en alergia a alimentos. Alergol Immunol Clin 1999. 14: 50-62.
86. **Rojas Hidalgo, P.** La alimentación del niño sano. En: CEA SA ed. Dietética, principios y aplicaciones. Ed. C.E.A. 1985. p 93 - 109.
87. **Cecilia M, Pemberton RD, Clifford I, Gastineau MD, eds.** Modificaciones terapéuticas de la dieta. En: Cecilia M, Pemberton RD, Clifford I, Gastineau MD, eds. Manual De Dietetica De La Clínica Mayo. Barcelona: Ed. Medici; 1984. p 27 - 169
88. **Kathlen Maban L, Escott – Stump S.** Atención nutricional en las alergias e intolerancias a alimentos. En: Mc Graw – Hill Interamericana ed. Nutrición y dietética de Krause. Mc Graw – Hill

- Interamericana. Mexico D.F: 1998. p 865 - 886
89. **Cervera P, Clapes, P, Rigolfas R.** Dietas Terapéuticas. En: Artome ed. Dietética. Madrid: Interamericana Mc Graw – Hill 1987. p 324 - 325
90. **Robbins, S.** Trastornos Genéticos. En: Saubders C, ed. Patología Estructural y Funcional. 5ª ed. Madrid. Mc Graw – Hill – Interamericana 1996. p.. 137 - 190
91. **Rojas Hidalgo, P.** Modificaciones de los carbohidratos. En: CEA SA ed. Dietética, principios y aplicaciones. Ed. C.E.A. 1985. p 139 - 158.
92. **Robbins, S.** Enfermedades durante la lactancia y la niñez. En: Saubders C, ed. Patología Estructural y Funcional. 5ª ed. Madrid. Mc Graw – Hill – Interamericana 1996. p.. 479 – 517
93. **Conti A, Godovac-Zimmermann J, Liberatori J, Braunitzer G.** The primary structure of monomeric beta-lactoglobulin I from horse colostrum (*Equus caballus*, *Perissodactyla*). Hoppe Seylers Z. Physiol Chem. 1984. 365:1393-401.
94. **Monti JC, Mermoud Af, Jolles P.** Anti-bovine beta-lactoglobulin antibodies react with a human lactoferrin fragment and bovine beta-lactoglobulin present in human milk. *Experientia*. 1989. 45: 178-80.
95. **Neuteboom B, Giuffrida MG, Cantisani A, Napolitano L, Alessandri A, Fabris C, Bertino E, Conti A.** Human milk components cross-reacting with antibodies against bovine beta-lactoglobulin. *Acta Paediatr*. 1992. 81: 469-74.
96. **Venien A, Levieux D, Astier C, Briand L, Chobert JM, Haertle T.** Production and epitopic characterization of monoclonal antibodies against bovine beta-lactoglobulin. *J Dairy Sci*. 1997. 80: 1977-87.
97. **Densupsoontorn N, Jirapinyo P, Thamonsiri N, Chantaratin S, Wongarn R.** Lactose intolerance in Thai adults. *J Med Assoc Thai*. 2004.87: 1501-5.

98. **Bahna SL, Gandhi MD.** Milk hypersensitivity. II. Practical aspects of diagnosis, treatment and prevention. *Ann Allergy.* 1983. 50: 295-301.
99. **Fiocchi A, Restani P, Leo G, Martelli A, Bouygue GR, Terracciano L, Ballabio C, Valsasina R.** Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics.* 2003. 112: 359-62.
100. **Segal S, Berry GT. Disorders Of Galactose Metabolism. In: Scriver Cr, Beaudet Al, Sly Ws, Valle D.** The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1995: p 967–1000
101. **Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al.** Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child.* 1999. 81: 80 –84
102. **Marmouz F.** Childhood allergic rhinitis. *Allerg Immunol (Paris)* 2000. 32: 381-387.
103. **Host A.** Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994. 5: 1-36
104. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Objetivo del estudio. En: Doyma libros SA ed. *Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud.* Madrid. Harcourt Brace. 1996: 61-67
105. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Estudios experimentales. En: Doyma libros SA ed. *Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud.* Madrid. Harcourt Brace. 1996: 19 – 31
106. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Tamaño de la muestra. En: Doyma libros SA ed. *Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud.* Madrid. Harcourt Brace. 1996: 77 - 90
107. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Tabla C: Número de sujetos necesarios en cada grupo de estudio para la comparación de

dos proporciones. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 258

108. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Recogida de datos. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 123 - 133
109. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Elección de sujetos. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 69 - 76
110. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Cuestionarios. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 135 - 148
111. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Asignación a los grupos de estudio. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 101 - 108
112. **Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Murherjee J.** Can simple clinical measurements detect patient noncompliance?. Hipertensión. 1980. 2: 757 - 64
113. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Papel de la estadística. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 151 - 165
114. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Medición de variables. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 110 - 121
115. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Interpretación de los resultados. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación

aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 187 - 194

116. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Plan general de la investigación. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 8 – 11
117. **Ley orgánica 15/1999**, de 13 de diciembre, de Protección De Datos De Carácter Personal (BOE núm. 298, de 14-12-1999, pp. 43088-43099)
118. **Ley 41/2002**, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. (BOE núm. 274 de 15 -11-2002. pp. 40126 – 40132)
119. **Real decreto 561/1993**, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (BOE núm. 114 de 13 de mayo [RCL 1993,1476]).
120. **Commission Directive 2005/28/EC** of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products
121. **The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)** Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998;351:1225-1232.
122. **Hanifin JM.** Atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1984. 73: 211-26.
123. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Tabla C: Número de sujetos necesarios en cada grupo de estudio para la comparación de dos proporciones. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación

aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 258

124. **Demoly P, Allaert Fa, Lecasble M, Bousquet J.** Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy*. 2003. 58: 672-5.
125. **Strachan D, et al.** Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 1997. 8:161-76.
126. **[No authors listed]** Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998. 351: 1225-32.
127. **Woods RK, Thien F, Raven J, Walters EH, Abramson M.** Prevalence of food allergies in young adults and their relation to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002. 88 : 183 – 9.
128. **Cantani A, Micera M.** Natural History of cow`s milk Allergy. An eight.year follow- up study in 115 atopic children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004. 8 : 153 – 164.
129. **Novembre E, Vierucci A.** Milk Allergy/intolerante and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy*.2001. 56: 105 – 8.
130. **Muraro A, et al.** Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004. 15:103-11.
131. **Muraro A, et al.** Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*.

2004. 15: 196-205.

132. **Muraro A, et al.** Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004. 15:291-307.
133. **Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Hirata H, Nishimura A, Kajimoto O, Fujiwara S.** Clinical Effects of *Lactobacillus acidophilus* Strain L-92 on Perennial Allergic Rhinitis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Dairy Sci.* 2005. 88: 527-33.
134. **Cantani A, Micera M.** Epidemiology of atopy in 220 children. Diagnostic reliability of skin prick tests and total and specific IgE levels. *Minerva Pediatr.* 2003. 55:129-37, 138-42.
135. **Halken S.** Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004. 15: 4-5, 9-32.
136. **Diamond GA, Forrester JS.** Clinical trials and statistical verdicts: probable grounds for appeal. *Ann Intern Med.* 1983. 98: 385-394
137. **Marks RG.** Designing a research Project: the basics of biomedical reseca methodology. Belmont.Lifetime Learning Publications, 1982.
138. **Porta M, Plasencia A, Sanz FL.** Calidad de la información clínica (III): ¿estadísticamente significativo o clínicamente importante? *Med Clin (Barc)* 1988. 90: 463-468.
139. **Donner A.** A bayesian approach to the interpretation of subgroup results in clinical trials. *J, Chron Dis* 1982. 35: 429-435.
140. **Altman DG.** Statistic and ethics in medical resears: VII. Interpreting results. *Br Med J* 1980. 281: 1621-1614.
141. **Boissel JP.** Planning of clinical trials. *J Intern Med.* 2004. 255: 427-38.

142. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Tabla C: Sujetos a incluir en el análisis. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 177 - 185
143. **May GS, De Mets DL, Friedman LM, Furberg CD, Passamani E.** The randomized clinical trial: bias in analysis. *Circulación* 1981. 64: 669- 673
144. **Ellenberg JH, Nelson KB.** Sample selection and the natural history of disease: studies of febrile seizures. *JAMA* 1980. 243: 1337 – 1340
145. **Grande Covian F.** La alimentación y la vida. Barcelona. Ed Debate. 2000.
146. **Argimón Pallás, JM, Jiménez Villa J.** Muestreo. En: Doyma libros SA ed. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de la salud. Madrid. Harcourt Brace. 1996: 91 - 100
147. **Sachs L.** Estadística Aplicada. Barcelona. Labor. 1978
148. **Armitage P.** Exclusions, losses of follow-up and withdrawals. En: clinical trials. En: Shapiro SH, Louis TA, eds. Clinical trials: issues and approaches. Nueva York, Marcel Dekker. 1983
149. **Rothman KJ.** Modern Epidemiology. Boston, Little, Brown & Co. 1986
150. **Iacono G, Cavataio F, Montalbo G, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A.** Persistent cow's milk protein in infants: the changing faces of the same disease. *Clin Exp Allergy*. 1998. 28: 817 – 23
151. **Marini A, Agosti M, Motta G, Mosca F.** Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow – up. *Acta Paediatr Suppl*. 1996. 414: 1 – 21.
152. **García Ara MC, et al.** Incidencia de alergia a proteínas de leche de vaca en el primer año de vida y su repercusión en el consumo de hidrolizados. *An Pediatr*, 2003. 58: 100-5

153. **Oddy WH, De Klerk NH, Sly PD, Holt PG.** The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J.* 2002.19: 899-905
154. **Pourpak Z, et al.** The role of cow milk allergy in increasing the severity of atopic dermatitis. *Immunol Invest.* 2004. 33: 69-79.
155. **Gruskay FL.** Comparison of breast, cow, and soy feedings in the prevention of onset of allergic disease: a 15-year prospective study. *Clin Pediatr (Phila).* 1982. 21: 486-91
156. **Lin HR, Shyur SD, Fu JL, Lai YC.** Whey and casein specific IgE and the cow's milk challenge test for atopic children. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1998. 39: 99-102.
157. **Elsayed S, Hill DJ, Do TV.** Evaluation of the allergenicity and antigenicity of bovine-milk alphas1-casein using extensively purified synthetic peptides. *Scand J Immunol.* 2004. 60: 486-93.
158. **Vila L, Beyer K, Jarvinen KM, Chatchatee P, Bardina L, Sampson HA.** Role of conformational and linear epitopes in the achievement of tolerance in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy.* 2001. 31: 1599-606.
159. **Elsayed S, Eriksen J, Oysaed LK, Idsoe R, Hill DJ.** T cell recognition pattern of bovine milk alphaS1-casein and its peptides. *Mol Immunol.* 2004. 41: 1225-34.