

DESARROLLO DE UN CUESTIONARIO
PILOTO PARA VALORAR LA
RELEVANCIA DE LA SENSIBILIZACIÓN
FRENTE A DIVERSOS
AEROALÉRGENOS EN NIÑOS CON
DIAGNÓSTICO DE
RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA

Tesis doctoral de María Belén García Avilés

Directores de Tesis: Mercedes Juste Ruíz

Jesús María Garde Garde

Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica
de la Universidad Miguel Hernández





D. Francisco Horga de la Parte, Director del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa de la tesis doctoral del trabajo “Desarrollo de un cuestionario piloto para valorar la relevancia de la sensibilización frente a diversos aeroalérgenos en niños con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica” realizado por Dña. María Belén García Avilés bajo la dirección de la Profesora Dña. Mercedes Juste Ruiz y el Doctor Jesús Garde Garde.

Lo que firmo en San Juan a _____ de _____ de Dos Mil Quince.





Dña. Mercedes Juste Ruiz, Profesora titular de la Universidad Miguel Hernández, como directora de la tesis y D. Jesús Garde Garde como director de la tesis

CERTIFICAN

Que el trabajo “Desarrollo de un cuestionario piloto para valorar la relevancia de la sensibilización frente a diversos aeroalérgenos en niños con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica”, realizado por Dña. María Belén García Avilés ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a _____ de _____ de Dos Mil Quince.

Fdo. Prof. M. Juste
Directora de tesis

Fdo. Dr. J. Garde
Director de tesis



A mi familia





AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis Dña. Mercedes Juste Ruiz y D. Jesús Garde Garde

A Dña. Mercedes Juste Ruiz por animarme a escribir la tesis, por su generosidad, esfuerzo, ayuda y dedicación.

A D. Jesús Garde Garde por aportar su extensa experiencia clínica, proyectos de trabajo, su enorme ayuda y su dedicación en el presente trabajo.

A Luis, Teresa, Nuria, Cristina, M. Jesús, M. Jose y Javier por compartir inquietudes profesionales, por sus aportaciones al trabajo y por los buenos momentos que pasamos en reunión.

A Ernesto Cortés que ha colaborado a que se culmine este proyecto.

A María Sempere por su conocimiento, ayuda y orientaciones especialmente en el desarrollo estadístico.

A Juan Fer, por estar siempre a mi lado, por ser como es y ser mi gran apoyo.

A mi hija Belén, que me ha empujado a realizar este trabajo desde antes de nacer, y ha sido una gran aliada.

A mis padres, José y Mari Luz, por su cariño, por ser un ejemplo de vida y por todo lo que me han enseñado.

A mis hermanos

A Jose Luis Mestre que siempre estará en mi memoria y fue una pieza clave en mi formación y en el trabajo del día a día.



CONTENIDO

ABREVIATURAS	13
INDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRAFICOS	14
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Introducción.....	19
1.2. Definición.....	20
1.3 Epidemiología.....	21
1.4 Clasificación.....	22
1.5 Etiología.....	24
1.6. Patogenia	26
1.7 Diagnóstico diferencial	29
1.8. Comorbilidades.....	31
1.9 Diagnóstico etiológico	32
1.10 Tratamiento.....	35
1.10.1 Medidas de prevención	35
1.10.2 Tratamiento farmacológico.....	36
1.10.3 Inmunoterapia.....	41
CAPITULO II: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	47
2.1 Justificación	47
2.2 Hipótesis	48
2.3 Objetivos	48
CAPITULO III: MATERIAL Y METODOS	53
3.1 Diseño del estudio	53
3.2 Población a estudio	53
3.3 Variables a estudio	54
3.4 Recogida de datos.....	56
3.5 Análisis estadístico.....	58
3.6 Plan de trabajo	60
CAPITULO IV: RESULTADOS.....	65
4.1 Descripción de la Muestra.....	65
4.1.1 Datos generales.....	65
4.1.2 Datos clínicos.....	66
4.1.3 Sensibilizaciones	68
4.2 Periodo estacional.....	70
4.3. Perfil de los pacientes y comorbilidades asociadas	73
4.4 Respuestas al cuestionario.....	76
4.5. Comparación respuestas positivas entre monosensibilizados.....	79
4.6. Valoración de las preguntas del cuestionario y modelos predictivos en pacientes monosensibilizados según tipo de alérgeno.....	81
4.6.1 Monosensibilizados a ácaros.....	81
4.6.1.1 Resultados sobre la determinación de las preguntas más relevantes del cuestionario.....	81
4.6.1.2 Modelo predictivo y curva Roc	83
4.6.2 Monosensibilizados a polen.....	88
4.6.2.1 Resultados sobre la determinación de las preguntas más relevantes del cuestionario.....	88

4.6.2.2 Modelo predictivo y curvas Roc.....	89
4.6.3 Monosensibilizados a mohos.	94
4.6.3.1 Resultados sobre la determinación de las preguntas más relevantes del cuestionario.....	94
4.6.3.2 Modelo predictivo y curvas Roc.....	94
CAPITULO V: DISCUSIÓN.....	99
CAPITULO VI: CONCLUSIONES.....	109
CAPITULO VII: ANEXOS.....	113
7.1 Anexo 1.....	113
7.2 anexo 2.....	114
CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFIA.....	117



ABREVIATURAS

APC: célula presentadora de antígeno

ECP: proteína catiónica del eosinófilo

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos

HEP: unidad de Histamina equivalente

IC: intervalo de confianza

IFN-g: Interferón gamma

IgA: Inmunoglobulina A

IgE: Inmunoglobulina E

IgG4: Inmunoglobulina G4

IL: interleucinas

ISAAC: International Study of Asthma and Allergy in Children LT: Leucotrienos

MBP: Proteínas unidas a manosa

ORP: odds Ratio de prevalencia

PAF: factor de agregación plaquetaria

PPN: Prueba de provocación nasal

RAST: Radio Allergo Sorbent Test

RCJA: rincoconjuntivitis alérgica

TGF-b: Factor de crecimiento tumoral beta

Th: Linfocito T helper o colaborador

TNF: factor de necrosis tumoral



INDICE DE TABLAS, FIGURAS Y GRAFICOS

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la rinitis alérgica

Tabla 2. Clasificación de la rinitis alérgica modificada por Valero.

Tabla 3. Alérgenos inhalantes principales

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la rinitis en niños

Tabla 5. Efectos terapéuticos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la rinitis alérgica

Tabla 6. Situaciones en las que los síntomas nasales son particularmente fuerte o intensos

Tabla 7. Reclutamiento de pacientes por hospital

Tabla 8. Asociación entre monosensibilizados según tipo de alérgeno y periodo en que presentan mayor gravedad en los síntomas.

Tabla 9. Monosensibilizados VS Polisensibilizado

Tabla 10. Monosensibilizados a ácaros VS resto monosensibilizados

Tabla 11. Monosensibilizados a mohos VS resto monosensibilizados

Tabla 12. Monosensibilizados a polen VS resto monosensibilizados

Tabla 13. Regresión logística binaria, Odds ratio de prevalencias univariados, variable dependiente sensibilizados a ácaros, grupo de referencia no sensibilizados a ácaros

Tabla 14. Regresión logística binaria modelo multivariado, Odds ratio de prevalencias , variable dependiente sensibilizados a ácaros, grupo de referencia no sensibilizados a ácaros

Tabla 15. Regresión logística binaria, Odds ratio de prevalencias univariados, variable dependiente sensibilizados a polen, grupo de referencia no sensibilizados a polen

Tabla 16. Regresión logística binaria modelo multivariado, Odds ratio de prevalencias, variable dependiente sensibilizados a polen, grupo de referencia no sensibilizados a polen

Tabla 17. Regresión logística binaria, Odds ratio de prevalencias, variable dependiente sensibilizados a mohos, grupo de referencia no sensibilizados a mohos

FIGURAS

Figura 1. Schematic representation of the allergic inflammatory cascade.

Figura 2. Mecanismo de la rinitis alérgica

Figura 3. Antigen capture and processing by dendritic cells

Figura 4. The penetration of diphenhydramine, a first-generation H1-antihistamine, and bepostatine, a second-generation H1-antihistamine, into human brain shown by positron emission tomography.

Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la rinitis alérgica

Figura 6. Mecanismo de acción de la inmunoterapia

GRÁFICOS

Gráfico 1. Edad de los pacientes de la muestra

Gráfico 2. Distribución por sexos

Gráfico 3. Gravedad de la rinitis alérgica

Gráfico 4. Enfermedades alérgicas asociadas

Gráfico 5. Perfil de sensibilizaciones

Gráfico 6. Pacientes monosensibilizados

Gráfico 7. Frecuencia de las sensibilizaciones en muestra general

Gráfico 8. Distribución de alérgenos en pacientes de la muestra

Gráfico 9. Síntomas en periodo estacional de toda la muestra

Gráfico 10. Periodo estacional sintomático en pacientes monosensibilizados a ácaros

Gráfico 11. Periodo estacional sintomático en pacientes monosensibilizados a mohos

Gráfico 12. Período estacional sintomático en pacientes monosensibilizados a pólenes

Gráfico 13. Período estacional sintomático de todos los pacientes monosensibilizados.

Gráfico 14. Respuestas positivas de los pacientes monosensibilizados a ácaros.

Gráfico 15. Respuestas positivas de los pacientes monosensibilizados a alternaria.

Gráfico 16. Respuestas positivas de los pacientes monosensibilizados a pólenes.

Gráfico 17. Porcentaje de respuestas positivas en grupo de pacientes monosensibilizados a ácaros y pólenes

Gráfico 18. Porcentaje de respuestas positivas en grupo de pacientes monosensibilizados a ácaros y alternaria

Gráfico 19. Porcentaje de respuestas positivas en grupo de pacientes monosensibilizados a pólenes y alternaria

Gráfico 20. Curva ROC de monosensibilizados a ácaros

Gráfico 21. Ilustración de sensibilidad y especificidad, punto de corte es donde se maximizan ambas.

Gráfico 22. Curva ROC de monosensibilizados a pólenes

Gráfico 23. Ilustración de sensibilidad y especificidad, punto de corte es donde se maximizan ambas.

Gráfico 24. Curva ROC de monosensibilizados a mohos

Gráfico 25. Ilustración de sensibilidad y especificidad, punto de corte es donde se maximizan ambas.



CAPITULO I: INTRODUCCIÓN



CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal (Dykewicz M. S., 2010). A menudo está asociada con asma bronquial y con síntomas oculares, por lo que es común que se use el término de rinoconjuntivitis alérgica (RCJA) (Del Cuvillo A., 2009).

La rinitis y conjuntivitis alérgicas son procesos que con frecuencia padecen los niños con predisposición atópica. La nariz es un órgano encargado de importantes funciones tales como el olfato, la modulación del habla, el acondicionamiento del aire inhalado y la protección, tanto física como inmunológica, contra diversos agentes del medio ambiente.

A pesar de ello, el padecimiento de una rinitis o rinoconjuntivitis, es frecuentemente minusvalorado, siendo una enfermedad infradiagnosticada e infratratada (Fireman P, 2001).

La rinitis alérgica es un problema de salud global, que puede causar importantes discapacidades. Afecta a la vida social, sueño, escuela y trabajo (Bousquet J, 2008). Su prevalencia está aumentando en todos los países occidentales (Lundback B, 1998) y la comunidad científica está tomando conciencia del impacto sobre la calidad de vida que sufren los pacientes y las familias de los niños aquejados de esta enfermedad (Juniper EF, 1998), así como de la repercusión en el rendimiento escolar de los niños, por afectación del sueño nocturno y provocar como consecuencia somnolencia diurna, inatención y/o absentismo escolar (Jáuregui I., 2009).

Numerosas publicaciones demuestran y advierten que un inadecuado tratamiento y control de esta patología, puede conducir a diversas e importantes complicaciones: sinusitis, disfunción de la trompa de Eustaquio, otitis media, disminución de la función cognitiva, hipoacusia, apnea del sueño e incremento de la propensión a desarrollar asma. Por todo ello, se impone una reflexión sobre lo

adecuado o inadecuado de nuestra actitud, como pediatras, en el diagnóstico, control y tratamiento de los niños que padecen rinitis (Garde JM, 2013).

Una anamnesis completa y detallada es fundamental para el correcto diagnóstico de la rinitis alérgica. La mayoría de los facultativos están persuadidos de que éste es el método diagnóstico por excelencia. Sin embargo no puede descartarse que tal opinión adolezca de una gran subjetivismo que podría conducirnos a importantes errores. De hecho no es infrecuente que el diagnóstico etiológico de un mismo paciente sea diferente cuando es valorado por distintos especialistas. Este es el motivo fundamental por el que se ha pensado la realización del presente trabajo, que intenta objetivar el valor de determinados ítems que todos manejamos a la hora de realizar una anamnesis alergológica.

Los cuestionarios son instrumentos que combinan preguntas abiertas o cerradas, que intentan recoger información relevante con miras a la investigación que se quiere abordar. Puede ser el instrumento único y principal, o un instrumento más de los diversos que se vayan a utilizar en una determinada investigación. Cuando se validan por expertos, los dos aspectos que se valoran son su pertinencia, y su adecuación.

Un instrumento es pertinente si contribuye a los objetivos que nos hemos planteado en la investigación. El cuestionario tiene que contribuir a recoger información relevante para ese propósito. Respecto a la adecuación, se refiere que el instrumento tiene que estar adaptado a las personas a las que se les va a solicitar esa información, tipo de letra, forma de redacción, tipo de ejemplos, de contenidos de referentes que se utilizan para hacer las preguntas

Nosotros nos planteamos mediante el uso de un cuestionario, la posibilidad de discernir la relevancia clínica de un alérgeno concreto, entre los pacientes polisensibilizados con rinitis alérgica.

1.2. Definición

La rinitis se define como un síndrome producido por la inflamación de la mucosa de las fosas nasales, que se caracteriza por dos o más de los siguientes

síntomas: estornudos, prurito nasal, hidrorrea anterior y congestión nasal, que son reversibles espontáneamente o con tratamiento médico. Con frecuencia se acompaña de síntomas que resultan de la afectación de las mucosas conjuntival, ótica o faríngea. En tales casos hablamos de rinoconjuntivitis (RCJ). De acuerdo al documento ARIA, la rinitis alérgica es un proceso inflamatorio de las fosas nasales, tras la exposición a uno o varios alérgenos, por una inflamación, IgE mediada, de las membranas y mucosa nasal (Bousquet J., 2008).

Otras condiciones pueden causar síntomas similares: infecciones, alteraciones hormonales, agentes físicos, anomalías anatómicas y el uso de algunos fármacos. Por lo tanto, un correcto y detallado diagnóstico etiológico, forma las bases para seleccionar un óptimo tratamiento.

1.3 Epidemiología

La rinitis es la enfermedad alérgica más frecuente en la población general, se estima una prevalencia en países desarrollados que oscila del 10-42% (Settipane R.A., 2007). Tras un amplio estudio nacional (Navarro A., 2009), se comprobó una prevalencia entre 10-25%, con un marcado ascenso en las últimas décadas, aunque las cifras exactas van a depender de la edad de los pacientes de la muestra, o de su distribución geográfica (Navarro A, 2009). Los resultados de este estudio, coinciden con un estudio realizado en Europa en 2004, donde la prevalencia total de rinitis alérgica en España fue del 22%. (Bauchau, V., 2004). También se estima que el número de enfermos debe ser mayor, pues muchos de ellos no acuden al médico si la sintomatología es banal o no complicada, y en niños de edad preescolar por su superposición con la rinitis infecciosa viral.

La rinoconjuntivitis es, considerando la frecuencia, el motivo más frecuente de consulta en las unidades de Alergología Infantil. Puede debutar antes de los dos años de vida, aunque su prevalencia aumenta de forma gradual a partir del tercer año, se podría afirmar que alrededor de un 20% de los niños, puede presentarla a lo largo de la edad pediátrica (Ibañez MD, 2009).

Tal como ha demostrado el estudio ISAAC en 2001 (International Study of Asthma and Allergy in Children), que describió la prevalencia y gravedad del asma, rinitis y eccema en los adolescentes, y lo comparó entre países, en concreto en la rinitis alérgica se demostró que su prevalencia varía en los diferentes países y, entre regiones. Este estudio observó que entre los niños españoles de 6-7 años, la prevalencia oscilaba entre el 9,3% en Barcelona y el 21,4% en Madrid y que la incidencia de rinitis alérgica grave difería entre el 2,1% en Barcelona al 9,3% en Madrid. En nuestra propia experiencia, en el Levante español, la rinoconjuntivitis puede debutar a una edad muy temprana. El 11,5% de los niños menores de tres años presentan síntomas leves, aunque claros, de rinoconjuntivitis. Entre los cuatro y los siete años, la presentan el 21,4%, y por encima de los siete años, el 27,2% (Garde JM., 2009).

1.4 Clasificación

Tradicionalmente se ha clasificado la rinitis en función al tiempo y duración de la exposición al alérgeno. Según este criterio, la rinitis se clasificaba en estacional, si los síntomas se concentran en una época del año (pólenes), y perenne, cuando los síntomas son persistentes a lo largo de todo el año (ácaros y epitelio de animales).

Con los criterios actuales la rinitis alérgica se clasifica en: Rinitis intermitente o persistente, y cada una de ellas a su vez en leve, moderada o severa. Es “intermitente” cuando los síntomas están presentes durante menos de 4 días a la semana o menos de cuatro semanas continuadas y “persistente” en el caso contrario. La gravedad de la rinitis leve, moderada o severa se evalúa según la gravedad de los síntomas y el impacto en la calidad de vida de los pacientes. (Bousquet J., ARIA, 2001). *Tabla 1.* Esta nueva clasificación esta justificada por los siguientes hechos:

- Hay muchos lugares donde los pólenes y los mohos, son alérgenos perennes (p.ej: *parietaria* en área mediterránea)

- Los síntomas de rinitis perenne, no siempre están presentes todo el año
- La mayoría de pacientes están sensibilizados a muchos alérgenos, y presentan síntomas durante todo el año.
- Muchos pacientes alérgicos a polen son también alérgicos a mohos y es difícil definir la estación polínica relevante

Tabla 1. Clasificación de la rinitis alérgica (ARIA, 2001)

Según su duración	
INTERMITENTE: los síntomas están presentes:	< 4 días a la semana y/o durante < 4 semanas consecutivas
PERSISTENTE: los síntomas están presentes:	>4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas
Según su gravedad	
LEVE: ninguno de los siguientes ítems está presente	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración del sueño • Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas • Afectación de las tareas escolares o laborales • Síntomas molestos
MODERADA/GRAVE: al menos uno o más de los ítems están presentes	

Muchos autores consideran la clasificación de la gravedad de la rinitis propuesta por el documento ARIA excesivamente ambigua por lo que se ha propuesto una nueva clasificación (Tabla 2), que consideramos más acorde con la realidad clínica de nuestros pacientes.

Tabla 2. Clasificación de la rinitis alérgica modificado por Valero. 2007

Según su duración	
INTERMITENTE: los síntomas están presentes:	< 4 días a la semana y/o durante < 4 semanas consecutivas
PERSISTENTE: los síntomas están presentes:	>4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas
Según su gravedad	
LEVE: ninguno de los siguientes ítems está presente	<ul style="list-style-type: none"> • Alteración del sueño • Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas • Afectación de las tareas escolares o laborales • Síntomas molestos
MODERADA: uno, dos o tres de los anteriores ítems están presentes	
GRAVE: los cuatro ítems están presentes	

1.5 Etiología

La predisposición atópica es la condición más destacada para que se inicie un proceso alérgico (Yilmaz-Demirdag, 2010). La precocidad y la importancia de las distintas manifestaciones (eccema, rinitis, asma...), depende en gran parte, de la presencia de antecedentes familiares atópicos positivos (Keil T., 2010).

Múltiples estudios de cohorte han demostrado que la alergia es el factor de riesgo más importante para padecer rinitis y asma en la infancia. Todos ellos hacen hincapié en la sensibilización alérgica como el factor más importante que se relaciona tanto con la aparición, como con el mantenimiento y la gravedad de la enfermedad (Mascha K., 2010, Keil T., 2010, Westman M., 2012), y la responsable de la cascada alérgica que activa los mediadores inflamatorios como eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos, a su vez, liberadores de múltiples citoquinas que intervienen en el proceso alérgico. (Figura 1)

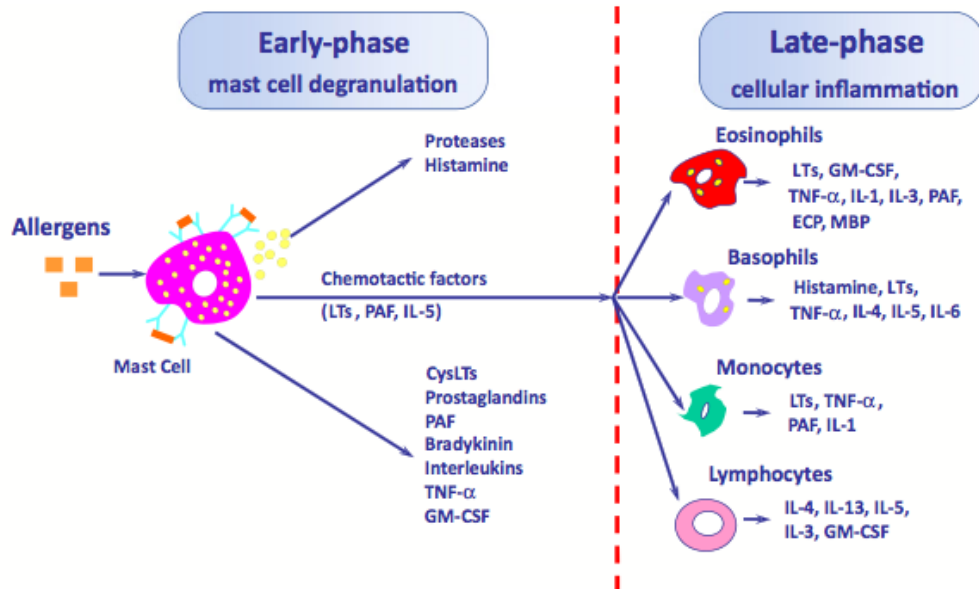


Figura 1. Schematic representation of the allergic inflammatory cascade. (Mullol J., 2015)

Además, es bien conocida la participación de múltiples genes en los diversos procesos de causa alérgica (2, 5, 6, 7, 11, 13, 16 y 20) (Cookson W., 2000), sin olvidar la influencia de los factores ambientales (alérgenos, irritantes, clima, flora intestinal...) que provocan disregulación inmune, pérdida de la biodiversidad microbiana (Kim B-J., 2014), es decir, la interacción genético-ambiental (Seo J-H., 2015, Holloway J.W.,2010).

Distintas células implicadas en los mecanismos de defensa y en la reacción alérgica, abundan en ambas mucosas nasal y conjuntival. Se encuentran mastocitos, linfocitos T (CD4 y CD8), linfocitos B, células plasmáticas productoras de IgA e IgE y eosinófilos.

Los principales alérgenos de nuestro medio, comúnmente implicados en la rinitis alérgica, son: los ácaros del polvo doméstico, epitelio de animales, hongos y pólenes. *Tabla 3.*

Tabla 3. Alérgenos inhalantes principales

Alérgenos inhalantes principales
Ácaros del polvo doméstico: Dermatophagoides Pteronyssinus, Farinae
Pólenes: gramíneas, árboles (olivo, ciprés), malezas (quenopodiáceas, parietaria...)
Mohos: Alternaria, Aspergillus, Cladosporium y Penicilium
Animales domésticos: perro, gato, conejo, ratones....
Cucarachas
Alérgenos ocupacionales

Existen otras causas alérgicas de menor frecuencia como los ácaros de depósito (*Lepidoglyphus*), o la blatella (cucaracha) y otros más raros (roedores, alérgenos profesionales...) que pueden existir como sensibilizaciones primarias (Moral L., 2015). Otras no alérgicas (infecciones, desbalance hormonal, agentes físicos, alteraciones anatómicas o fármacos) que pueden producir síntomas similares. Todas ellas también deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial.

1.6. Patogenia

La rinitis alérgica se debe a una respuesta inmune mediada por IgE contra alérgenos, generalmente alérgenos inhalantes. En esta respuesta inflamatoria participa una compleja red de células, citocinas, quimiocinas, neuropéptidos y moléculas de adhesión, provocando síntomas específicos, así como síntomas inespecíficos de hiperreactividad nasal (Borish L., 2003). *Figura 2.*

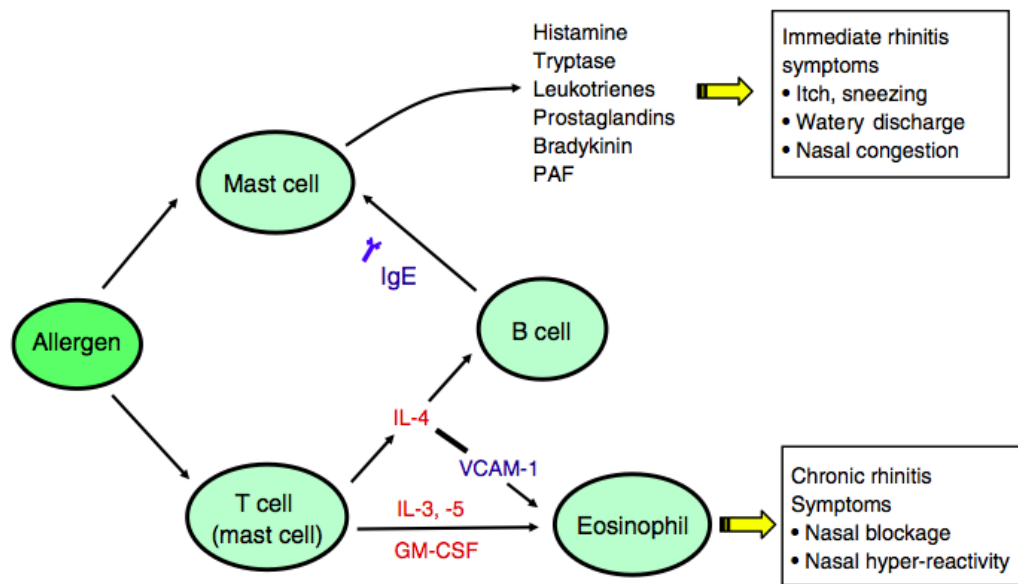


Figura 2. Mecanismo de la rinitis alérgica. (Scadding G.K, 2008).

Los mastocitos son las células centrales de la patogenia de la enfermedad. La IgE producida, se une a los mastocitos que poseen receptores de alta afinidad para la misma, dando lugar a la liberación primaria de histamina y triptasa y, posteriormente, de leucotrienos y prostaglandinas que, con la intervención de los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos, linfocitos), (Muñoz L., 2013), serán los responsables de la inflamación y de los síntomas de rinitis, como se muestra en la Figura 2 (Scadding G.K., 2008)

La herencia condiciona el mecanismo de la reacción alérgica: el predominio de la actividad de los linfocitos Th2 y el consiguiente aumento de la IgE específica (Blanco Quirós A., 2000, Dávila I., 2009, Bunyavanich S., 2011). El carácter hereditario de la rinitis alérgica y de otras enfermedades atópicas se ha demostrado frecuentemente en familias y en gemelos (Beijsterveldt C.E., 2007). El cromosoma 5 contiene los genes que modulan la producción de interleucinas secretadas por los linfocitos Th2, tales como IL-3, IL-4, IL-5 e IL-13, responsables de la respuesta inmune específica.

Dicha respuesta inmune comprende dos procesos: sensibilización inicial al alérgeno y desarrollo de una respuesta inmune específica frente al mismo. Durante la sensibilización, células T nativas son activadas por las células presentadoras de

antígenos (APC), generándose células Th2 CD4+ alérgeno-específicas productoras de citoquinas Th2 (como IL-3, IL-4, IL-5 e IL-13), que determinan la producción de IgE específica por parte de las células plasmáticas (Pacheco M., 2009), así como la infiltración eosinofílica en el epitelio y mucosa nasal, y la proliferación de los mastocitos, basófilos e eosinófilos, con la consecuente infiltración e inflamación de la mucosa de la vía aérea (Dykewicz M.S., 2010). La unión de IgE a los receptores para IgE sobre la superficie de diversas células del sistema inmune, determina la sensibilización de estas células. Ante una nueva exposición al alérgeno, se produce un entrecruzamiento de los complejos IgE-receptor, liberándose mediadores inflamatorios, algunos preformados como aminas vasoactivas (como la histamina), y otros sintetizados de novo, como mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos), y citoquinas. *Figura 3* (Bosque M., 2013).

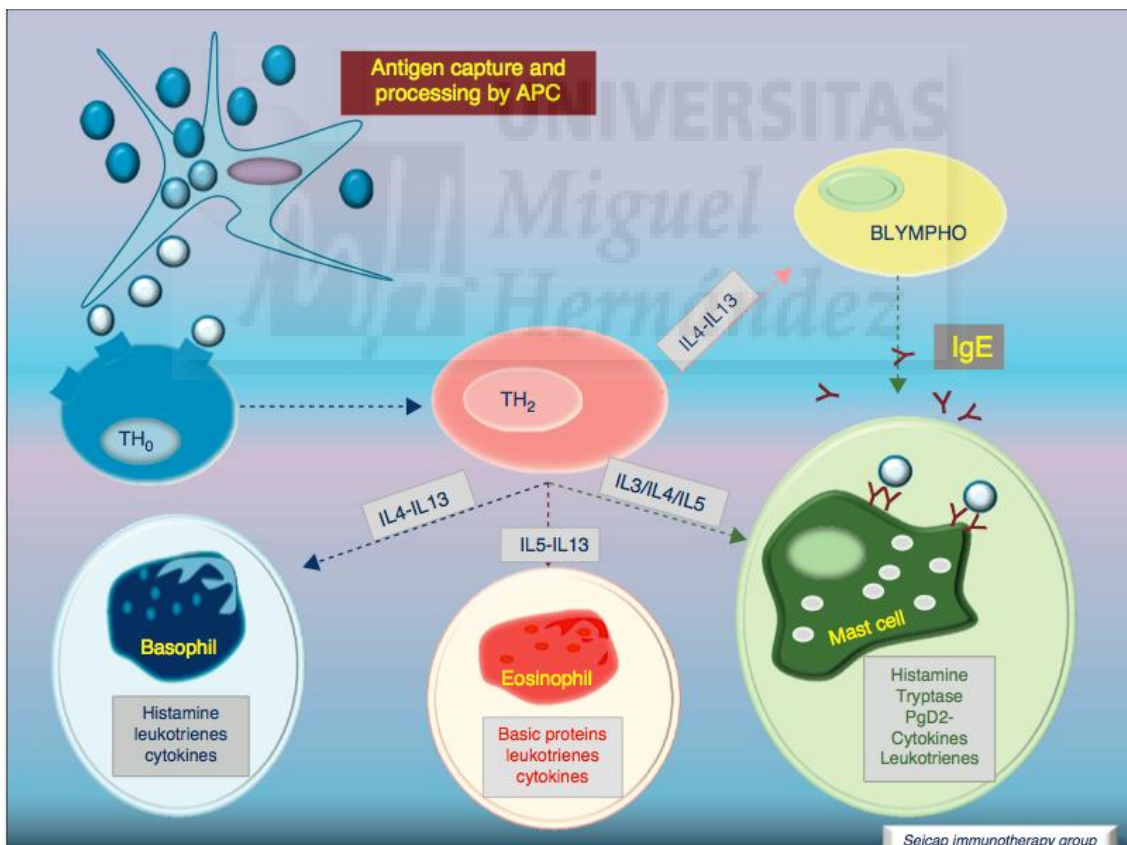


Figura 3. Antigen capture and processing by dendritic cells. Presentation of peptides to Th0 cell. Release to cytokines by Th2 cells. B cell activation and differentiation. IgE release. Basophil, eosinophil and mast cell activation. Release of mediators. (Bosque M. 2013)

Todos estos factores, caso de persistir el estímulo y no tratarse sus consecuencias, participan en la cronificación de la inflamación y el daño tisular.

1.7 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la rinitis alérgica no siempre es fácil, en especial en niños, debido a que los mismos síntomas nasales pueden estar provocados por diferentes causas, o ser manifestaciones de otras enfermedades (Rotiroti G., 2015, Garde J.M., 2013). *Tabla 4.* En los niños es muy importante descartar primero otras enfermedades como la rinitis infecciosa y la hipertrofia de adenoides, así como diversos cuadros que pueden coexistir o aparecer a largo plazo como consecuencia de la rinitis alérgica, entre los que destacan la poliposis nasal, la maloclusión dentaria y las deformidades faciales, los trastornos del sueño (Thompson A., 2013), la sinusitis y la otitis (Álvarez F, 2009).



Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la rinitis en niños

Alérgica		Alteraciones estructurales	
Intermitente, persistente		<ul style="list-style-type: none"> • Desviación del tabique • Pólipos nasales • Hipertrofia de adenoides • Cuerpo extraño • Malformaciones faciales 	
Rinitis persistente no alérgica		Neoplasias	
<ul style="list-style-type: none"> • Rinitis infecciosa • Rinitis eosinofílica • Rinitis idiopática (vasomotora) 		<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células escamosas • Carcinoma nasofaríngeo 	
Infecciosas		Enfermedades granulomatosas	
<ul style="list-style-type: none"> • Agudas o crónicas (sífilis, TBC..) 		<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatosis de Wegener • Sarcoidosis • Granuloma de la línea media • Vasculitis de Churg Strauss 	
Enfermedad sistémica		Otras	
<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis Quística • Inmunodeficiencias • Síndrome de cilios inmóviles • Rinitis hormonal (hipotiroidismo) 		<ul style="list-style-type: none"> • Rinitis atrófica • Rinorrea líquido cefalorraquídeo • Rinitis ocupacional • Reflujo gastroesofágico 	
Inducida por fármacos			
<ul style="list-style-type: none"> • Agonistas a-adrenérgicos tópicos • Estrógenos orales • B-bloqueantes oftálmicos 			

Protoc Diagn Ter Pediatr. 2013; 1:157-75.

La presencia en periodos prolongados (más de cuatro semanas) de dos o más de los siguientes síntomas: rinorrea anterior acuosa, estornudos en salvas, obstrucción nasal y prurito nasal, sugiere el diagnóstico de una rinitis alérgica en niños, especialmente si ha dichos síntomas se asocia prurito conjuntival, ótico o palatino. Por el contrario, los síntomas unilaterales, la obstrucción nasal como única manifestación clínica, la rinorrea mucopurulenta, el goteo posterior con

mucosidad densa en presencia de rinorrea anterior o sin ella, el dolor, la epistaxis recurrente y la anosmia son síntomas que normalmente no se asocian con la rinitis alérgica. (Greiner A.N., 2006).

Otra consideración en el diagnóstico diferencial de los síntomas nasales incluyen los tumores nasales que pueden ser benignos o malignos. El síntoma más común de presentación de tumores es la obstrucción. Los angiofibromas juveniles, a menudo se presentan con sangrado en adolescentes varones. El carcinoma nasal con epistaxis unilateral y dolor nasal. Los niños pequeños pueden introducirse de forma voluntaria objetos extraños en su nariz (pequeños trozos de juguetes...), provocando olor fétido, descarga unilateral purulenta y obstrucción nasal, que predispone a sinusitis. La granulomatosis de Wegener puede presentarse con molestias nasales y de los senos, incluyendo rinorrea purulenta y ocasionalmente erosiones septales y perforaciones. El síndrome de Sjögren puede causar sequedad nasal, congestión y costras. La Sarcoidosis también puede presentarse con obstrucción. (Dykewicz M.S., 2010).

Finalmente, la rinitis vasomotora es más propia de los adultos, pero también puede presentarse en niños. Se caracteriza por una acusada hiperrespuesta nasal frente a irritantes inespecíficos, como los olores intensos, humo de tabaco, o cambios de temperatura o humedad. El mecanismo patogénico exacto es aún desconocido.

1.8. Comorbilidades

La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica tienen asociada alguna comorbilidad, que puede tener un impacto significativo en la salud del niño. Muchas de las enfermedades asociadas, afectan a otros sistemas u órganos relacionados con otras enfermedades atópicas, como se confirma en un estudio reciente en niños españoles de 6 a 12 años, que hasta el 75% de pacientes tenían una enfermedad concomitante. La más frecuente fue la conjuntivitis (53%), seguido de asma (49%) , dermatitis atópica (40%), rinosinusitis (26%), otitis media (23%) e hipertrofia adenoidea un 17%. (Ibañez M.D., 2013).

1.9 Diagnóstico etiológico

El estudio de los pacientes con rinitis alérgica precisa un enfoque sistemático fundamentado en la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias. Es importante asegurarse de que los síntomas que el niño presenta son o no los que cabría esperar en una rinitis alérgica, su intensidad y grado de afectación de su calidad de vida y la respuesta al tratamiento.

a) Anamnesis

En toda anamnesis debe figurar:

- Edad actual, domicilio habitual, área geográfica, medio socioeconómico, profesión de los padres
- Síntoma o signo dominante que más preocupa al paciente
- Descripción detallada de la sintomatología clínica completa. Presencia o ausencia de los síntomas de la rinitis alérgica, y sus características, así como los síntomas asociados
- Definir la edad de inicio, la duración e intensidad de los síntomas, con qué frecuencia aparecen, el periodo estacional en que se presentan y las circunstancias o desencadenantes en los que el niño empeora (en el interior o exterior del domicilio, maniobras de limpieza, días de viento, contacto con animales, aficiones, hábito tabáquico si lo hubiera, características del domicilio, ubicación, humedad, características de las habitaciones...).
- Antecedentes familiares y personales de patología alérgica.
- Tratamientos recibidos, respuesta obtenida.

b) Exploración física

El aspecto general suele ser un niño con facies adenoidea, por la respiración bucal que presenta, pliegue nasal transversal producido por el rascado y el llamado “saludo alérgico”, así como el doble pliegue en el párpado inferior y ojeras marcadas. Se debe valorar los posibles signos de atopia, como dermatitis atópica, conjuntivitis, asma...

Mediante rinoscopia anterior se puede observar posibles desviaciones del tabique nasal, hipertrofia de cornetes, aumento de secreciones, color de las mucosas, sangrado... (Papadopoulos N.G., 2015).

En caso de sospecha puede llevarse a cabo una exploración radiológica para descartar hipertrofia de adenoides, sinusitis o malformaciones del macizo facial.

c) Pruebas complementarias

Un diagnóstico etiológico correcto es fundamental para posteriormente establecer el tratamiento etiológico más adecuado (medidas de evitación de alérgenos y/o inmunoterapia específica).

Para ello, además de las características clínicas, el diagnóstico de rinitis alérgica exige la demostración de una sensibilización IgE mediada frente a algún alérgeno, mediante la realización de pruebas cutáneas o determinación de IgE sérica específica y en caso de dudas, debe completarse el estudio con diagnóstico molecular y pruebas de provocación nasal.

Las pruebas cutáneas son el método más fácil, barato y eficaz para detectar los alérgenos a los que un niño puede estar sensibilizado. Una prueba cutánea positiva, por sí sola, únicamente indica presencia de anticuerpos de tipo IgE específico para ese alérgeno (sensibilización), pero no implica enfermedad (alergia) ni relación causal. No es infrecuente detectar sensibilización alérgica en pacientes asintomáticos, bien porque la enfermedad todavía no se ha manifestado, o por haber alcanzado tolerancia espontánea o inducida. Estos test, tienen generalmente un alto valor predictivo negativo para enfermedades atópicas (Eigenmann P.A., 2013). Antes de su realización se debe tener en cuenta que, determinados fármacos, disminuyen o suprimen la reactividad cutánea, sobre todo los antihistamínicos y los corticoides tópicos, por lo que deben suspenderse entre cuatro y quince días antes de realizar la prueba cutánea (Scadding G.K., 2008).

Otro método diagnóstico disponible en la determinación sérica de la IgE específica (RAST o InmunoCAP), con resultados equivalentes a los obtenidos en las pruebas cutáneas. Detecta anticuerpos IgE específicos libres en suero, por lo que es una prueba menos sensible que la cutánea, aunque tiene la ventaja de ser cuantitativa, por lo que se puede monitorizar el aumento o disminución de las

cifras de IgE. Tiene utilidad cuando no se puede realizar prueba cutánea por algún motivo (imposibilidad de retirar medicación antihistamínica, dermatografismo, dermatitis atópica...) o para estudios de investigación clínica, aunque es más cara e invasiva que la prueba cutánea.

Una vez con los resultados de las pruebas obtenidos, el clínico deberá asegurarse de que cualquier positividad encontrada, se correlaciona con los datos de la historia clínica. Como la mayor parte de los niños con rinitis alérgica están polisensibilizados, no siempre resulta fácil determinar cuál de ellos es el más relevante clínicamente. En estos casos deberá llevarse a cabo un esfuerzo diagnóstico suplementario: relación entre hojas o registro de síntomas y calendarios polínicos y de esporas, diagnóstico molecular por componentes y, si persisten las dudas, realizar una provocación nasal alérgeno-específica.

El diagnóstico molecular por componentes consiste en determinación de IgE específica *in vitro*, a diferentes componentes proteicos presentes en cada uno de los alérgenos nativos o completos, en una misma muestra de suero (Ferrer M., 2009). Algunos de estos alérgenos, son especie-específicos, porque están presentes sólo en los pacientes realmente sensibilizados, y otros son marcadores de reactividad cruzada, presentes en diferentes alérgenos que, en apariencia, nada tienen en común entre sí. Mediante esta técnica se pueden identificar falsas positividades de las pruebas cutáneas e IgE específicas. Aún así, sólo se puede conocer la sensibilización a un determinado alérgeno, y no su relevancia clínica.

Las pruebas de provocación alérgeno-específicas han sido consideradas como la base del diagnóstico etiológico de las enfermedades alérgicas a lo largo del tiempo, ya que ofrecen una prueba directa de la relevancia clínica de un alérgeno en los síntomas de una determinada enfermedad alérgica (Agache I., 2015, Dordal M.T., 2011). Sin embargo, la realidad es que a día de hoy apenas se practican, escudándose en su difícil interpretación y en el consumo de tiempo. Por ello las pruebas de provocación nasal (PPN) han quedado relegadas a trabajos de investigación, aunque cada día son más frecuentes los estudios que se están llevando a cabo en un intento de estandarización y validación de la prueba.(Rondón C.,2011)

1.10 Tratamiento

A la hora de planificar el tratamiento de una rinitis alérgica, en la práctica clínica diaria, el médico debe marcarse objetivos realistas y explicárselos adecuadamente a los pacientes y sus familiares, con el propósito de lograr la mayor colaboración posible. La evolución natural de la enfermedad es la de un empeoramiento progresivo, que forma parte de la llamada “marcha alérgica” durante la infancia, y requiere cada vez un mayor consumo de medicación y, en algunos casos, el inicio de asma alérgica (Ibañez M.D., 2010, Makris M., 2010, Krogsgaard B.L., 2010, Burgess J.A., 2007). El objetivo es lograr el control de la rinitis de modo que el niño pueda llevar a cabo una vida completamente normal, no empeore su calidad de vida, que la rinitis alérgica no evolucione hacia las formas más graves y, en la medida de lo posible, evitar la aparición de nuevas sensibilizaciones y la aparición de asma.

Como en todas las enfermedades alérgicas, en la rinitis alérgica hay que hacer un protocolo terapéutico global que contemple los siguientes apartados:

1.10.1 Medidas de prevención

Prevención primaria: desafortunadamente no existen evidencias de que se pueda evitar la aparición de enfermedades alérgicas (asma y rinitis) mediante medidas de prevención primaria. Algunos autores postulan en los niños de riesgo, la lactancia materna al menos durante 3 primeros meses (Codispoti C., 2010), evitar completamente el tabaquismo pasivo, disminuir la exposición a ácaros y evitar contacto con agentes ocupacionales. Todas las medidas anteriores tienen un grado de evidencia de su eficacia débil y una fuerza de recomendación débil (Grabhenrich L., 2015). No se ha demostrado que la evitación del alérgeno, reduzca la sensibilización alérgica en la mayoría de los pacientes. (Huiyan W., 2014).

Prevención secundaria: una vez se ha detectado sensibilización alérgica, se pueden realizar medidas específicas para evitar el contacto con aquellos alérgenos con los que el paciente está sensibilizado, como medidas antiácaros y evitación del

contacto con alérgenos ocupacionales. Una reciente revisión sistemática sobre los ensayos clínicos realizados en rinitis alérgica por ácaros, añade que las medidas de evitación específicas antiácaros pueden ser útiles para reducir los síntomas (Sheikh A., 2010). Recientemente, se ha publicado un estudio sobre el uso de filtros nasales para el tratamiento de la rinitis alérgica, donde encuentran una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de los síntomas con respecto a placebo, en el alivio de síntomas nasales en pacientes con rinitis alérgica estacional. (Kenney P., 2014) La fuerza de recomendación de estas medidas es fuerte, a pesar de un grado de evidencia débil.

Aunque cuando la evitación no es completa, o cuando el paciente es sensible a más de un alérgeno, tan sólo se obtiene una mejoría parcial, la mayor parte de la veces no significativa, lo que conlleva a sopesar otras opciones de tratamiento activo (Navarro A.M, 2002).

1.10.2 Tratamiento farmacológico

El uso de cada fármaco dependerá de la edad, la gravedad y duración de la enfermedad, las preferencias del paciente, y la disponibilidad y coste de los tratamientos. Se realizará un abordaje personalizado, actuando de forma escalonada según la intensidad y la evolución de los síntomas.

Entre las opciones terapéuticas tenemos los antihistamínicos anti-H1 que actúan inhibiendo de forma competitiva la interacción entre el receptor H1 y la histamina, por lo que evitan los efectos mediados por el receptor H1, como la vasodilatación, los estornudos y el prurito, y ejercen un escaso o nulo efecto sobre los mediados por receptores H2 o H3 (Martín M.A., 2011). La vía de administración puede ser oral y tópica nasal. El efecto de los antihistamínicos comienza a los 20 minutos y persiste durante varias horas. Los resultados son mejores si se usan de forma continuada o profiláctica. Hay dos grupos de fármacos que se diferencian entre sí por sus efectos sedantes y anticolinérgicos. Los de segunda generación o no sedantes, que carecen de acción anticolinérgica y no atraviesan la barrera hematoencefálica como se muestra en la *Figura 4* (Church M.K., 2010), por tanto no

producen somnolencia como principal efecto secundario (Wallece D.V., 2008), a diferencia de los de primera generación.

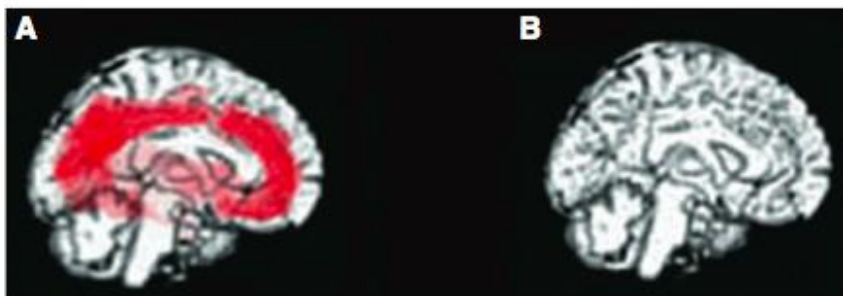


Figura 4. The penetration (red colouring) of (A) diphenhydramine, a first-generation H1-antihistamine, and (B) bepostatine, a second-generation H1-antihistamine, into human brain shown by positron emission tomography. Church M.K, 2010

Otra opción posible, son los antagonistas de los receptores de leucotrienos (Montelukast), que han demostrado su efectividad en el asma. En la rinitis se ha demostrado que alivian la congestión nasal, y mejoran los estornudos y la rinorrea después de 2 semanas de administración (Okubo K., 2014), que es por vía oral.

Los corticoides tópicos intranasales son efectivos en el alivio de la mayoría de los síntomas de la rinitis alérgica: congestión, rinorrea y estornudos, aunque menos para el prurito. Cuando se utilizan profilácticamente, atenúan tanto las reacciones de fase temprana como tardía. Disminuyen la infiltración celular secundaria a la inflamación, en particular el número de mastocitos y eosinófilos en la capa superficial de la mucosa nasal: disminuyen la hiperreactividad y la permeabilidad vascular, así como los mediadores de los mastocitos. Se precisan aproximadamente 7 días para obtener su beneficio máximo. Como efectos secundarios locales, pueden aparecer costras, sequedad nasal, sangrado ocasional y, excepcionalmente, perforación septal. Cuando se controlen los síntomas riniticos, debe disminuirse la dosis. En la actualidad se encuentran disponibles en el mercado: beclometasona, budesonida, fluticasona y mometasona. (Storms W. W, 2004, Ferrer M., 2009), en numerosos estudios han demostrado ser bien tolerados y

efectivos en controlar los síntomas nasales en niños con rinitis alérgica perenne (Berger W.E., 2015) y estacional (Storms W.W., 2013).

Otro grupo de fármacos no usados en la práctica habitual son los vasoconstrictores tópicos u orales, son eficaces para reducir la congestión, al producir un efecto rápido vasoconstrictor, por la activación de receptores alfa adrenérgicos, con reducción del edema, pero no ejercen ningún efecto sobre la respuesta nasal al antígeno. Su efecto es poco duradero, aumentando la permeabilidad nasal, con riesgo de producir, tras su uso continuado, una rinitis medicamentosa (recomendar como uso máximo tres o cuatro días consecutivos). Tienen un papel limitado en el tratamiento de la rinitis alérgica (Greiner A.N., 2006),

Otro grupo de fármacos menos usados son las cromonas, que tienen su efecto terapéutico en la estabilización de la membrana de los mastocitos nasales, no afecta a la unión alérgeno-IgE de la superficie del mastocito, pero impide su degranulación y la liberación de mediadores. La protección se obtiene después de varios días de uso y no tiene efecto en la fase aguda de la rinitis. El cromoglicato disódico, en forma de spray o gotas, se usa cada 6-8 horas, puede plantear problemas de cumplimiento. El nedocromil sódico tiene una mayor seguridad y comodidad, ya que se aplica cada 12 horas. Ambos son fármacos de uso prolongado en la rinitis perenne y de uso temporal en las rinitis alérgicas polínicas. Finalmente los anticolinérgicos tópicos como el bromuro de ipatropio, se recomienda para mejorar la rinorrea, pero no actúa sobre otros síntomas.

Como resumen en la *tabla 5*, se muestran los efectos terapéuticos de los fármacos disponibles en el tratamiento de la rinitis alérgica. (Scadding G.K, 2008).

Tabla 5. Efectos terapéuticos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la rinitis alérgica (Scadding G.K, 2008).

	Estornudos	Rinorrea	Obstrucción nasal	Prurito nasal	Síntomas oculares
Antihistamínicos					
Orales	++	++	+	+++	++
Intranasales	++	++	+	++	0
intraoculares	0	0	0	0	+++
Corticoides					
Intranasales	+++	+++	+++	++	++
Cromonas					
Intranasales	+	+	+	+	0
Intraoculares	0	0	0	0	++
Descongestivos					
Intranasales	0	0	++++	0	0
Orales	0	0	+	0	0
Anticolinérgicos	0	++	0	0	0
Antileucotrienos	0	+	++	0	++

Por lo general, ante un nuevo caso de rinitis alérgica, se prescribe un primer tratamiento sintomático con antihistamínicos orales de segunda generación. En muchos casos son suficientes para mantener al niño bajo control. En tal caso se clasifica de rinitis alérgica de leve intensidad y se le aconseja tratamiento de modo continuado durante el periodo estacional en el que, habitualmente, el niño presenta síntomas. Por lo general se pospone en estos casos la administración de inmunoterapia hasta valorar la evolución.

En algunos niños, en especial si asocian asma, se administra montelukast, de modo aislado o asociado a los antihistamínicos (Meltzer E.O., 2000, Lis K., 2001). Si esta actitud es insuficiente para el control de los síntomas, sobre todo la obstrucción nasal, se sustituye el tratamiento antihistamínico por corticoides intranasales uno o dos veces al día, según la intensidad de los síntomas (Scadding G.K., 2001, Pullerits T., 2002), de modo ininterrumpido durante el período estacional más sintomático (Brozek J.L., 2010). En caso de control adecuado, se califica la rinitis

alérgica del niño como moderada y se puede plantear a los padres la conveniencia de iniciar tratamiento con inmunoterapia.

En el caso de que con las medidas anteriores no se haya logrado un adecuado control de los síntomas, se califica a la rinitis alérgica de grave, y se procede a aumentar el tratamiento farmacológico y aconsejar la adición de otras medidas terapéuticas como la inmunoterapia.

En la *Figura 5*, se muestra el algoritmo terapéutico recomendado por el documento ARIA.

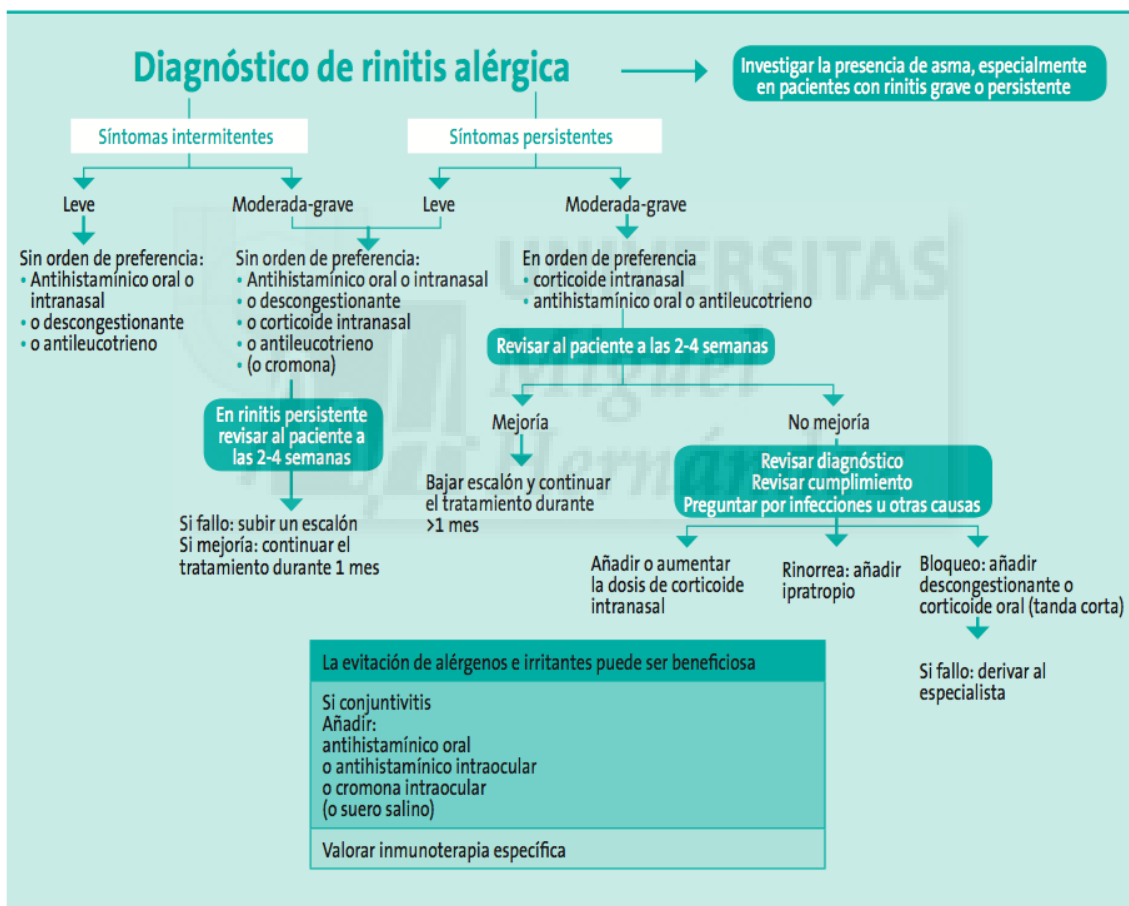
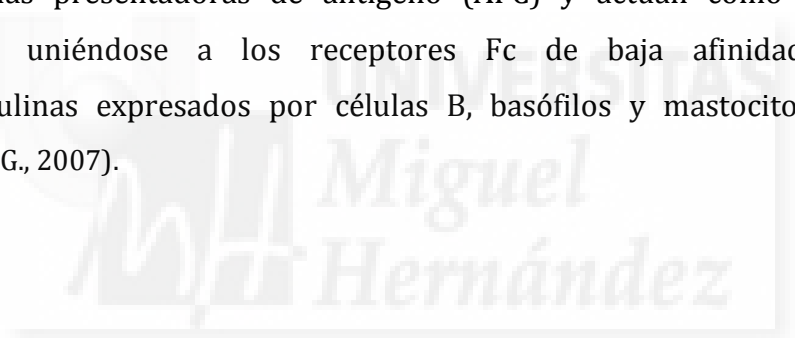


Figura 5. Algoritmo de tratamiento. Garde JM et al. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2013, 1. 157-75.

1.10.3 Inmunoterapia

Por el momento, solo la inmunoterapia alérgeno-específica, ha mostrado una relativa eficacia en la modificación de la historia natural de la enfermedad. Su eficacia ha sido extensamente reconocida y el paradigma central actual se basa en una desviación de la respuesta de células T específicas desde un patrón Th2 a Th1, junto con un interés creciente en el papel de las células T reguladoras, capaces de modular a la baja tanto las repuestas Th2, mediante la producción de IL10 y TGF- β . Los anticuerpos IgG también están implicados y tienen una importancia funcional, ya que contribuyen a la eficacia clínica a través de distintos mecanismos, desempeñando una actividad moduladora de la respuesta inmune: compiten con la IgE para unir el alérgeno, previenen la activación y degranulación de mastocitos y basófilos, así como la captura y presentación del alérgeno a las células T por parte de las células presentadoras de antígeno (APC) y actúan como anticuerpos bloqueantes uniéndose a los receptores Fc de baja afinidad para las inmunoglobulinas expresados por células B, basófilos y mastocitos. *Figura 6.* (Passalacqua G., 2007).



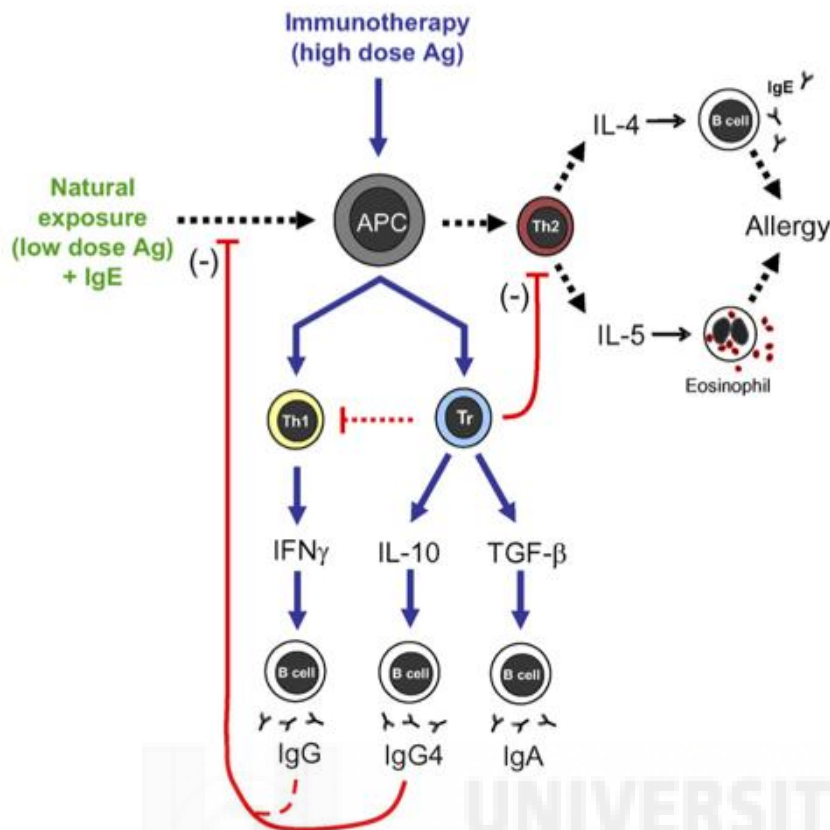


Figura 6. Mecanismo de acción de la inmunoterapia. (Passalacqua G., 2007).

La duración recomendada de la inmunoterapia es de tres a cinco años. (Alvarez F., 2010). Diversos metaanálisis han demostrado la capacidad de la inmunoterapia subcutánea y sublingual en reducir los síntomas y la necesidad de medicación para controlar la enfermedad (Di Bona D., 2012), (Walker S.M. 2011), incluso en la primera estación tras en inicio del tratamiento, comparado con el tratamiento farmacológico con antihistamínicos en pacientes con rinitis alérgica estacional (Matricardi P.M, 2011). Así mismo, se ha visto que después de un tratamiento de 3 años con inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica, el uso de recursos y costes después del tratamiento fue significativamente reducido respecto a niveles pre-inmunoterapia. (Hankin C.S., 2008)

También existe evidencia que la ITE reduce la hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis alérgica (Polosa R., 2004) y parece capaz de prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones y asma en niños y adultos, no solo durante

el periodo en que es administrada, sino incluso años después de terminada (Reha C.M 2007) (Passalacqua G., 2007), (Pajno GB, 2001), confirmando de ese modo, cierta capacidad preventiva.

En un estudio realizado en España comparando los distintos tratamientos según la sensibilización a distintos aeroalérgenos (Dominguez-Ortega J., 2014), comprobaron que los pacientes sensibilizados a ácaros, al tener rinitis persistente, era más extendido el uso de inmunoterapia específica que en pacientes con una rinitis intermitente sensibilizados a pólenes, grupo en el que más frecuentemente se prescribían antihistamínicos orales y corticoides tópicos intranasales.

Actualmente, de acuerdo al documento ARIA, se debe valorar la administración de inmunoterapia en niños con rinitis alérgica persistente o intermitente de moderada o severa intensidad.

Por lo tanto, las indicaciones para una pautar inmunoterapia específica son (Romero R.M, 2009) CUANDO:

1. El tratamiento farmacológico o la evitación de los alérgenos sea insuficiente para el control de los síntomas
2. Los pacientes no desean realizar tratamiento farmacológico a largo plazo
3. El tratamiento farmacológico provoque efectos secundarios no deseados y/o inaceptables
4. En pacientes con rinitis alérgica se persigue modificar el curso natural de la enfermedad alérgica y su progresión hacia el asma bronquial
5. En los niños se aplican las mismas consideraciones que en los adultos, estando indicada la inmunoterapia específica en rinoconjuntivitis y asma alérgicos mediados por IgE y en las reacciones anafilácticas graves secundarias a picaduras de himenópteros





CAPITULO II: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



CAPITULO II: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica que acuden a consulta en la zona del levante español, son pacientes polisensibilizados (pruebas cutáneas positivas a muchos alérgenos). Ello plantea un problema práctico al alergólogo a la hora de decidir la inmunoterapia más conveniente para cada paciente.

Los trabajos han demostrado que la inmunoterapia es más eficaz cuanto menos extractos alérgénicos la componen (idealmente sólo uno), siempre que ese alérgeno sea el responsable de la sintomatología del paciente (Vidal C., 2014). Llamamos relevancia clínica de un alérgeno a la importancia que un determinado alérgeno tiene en la sintomatología que presenta el paciente. No todos los alérgenos a los que un paciente está sensibilizado tienen la misma relevancia clínica. Como ya se ha dicho, las pruebas cutáneas y la cuantificación de la IgE específica no son suficientes por sí solas, para realizar el diagnóstico ni prescribir el tratamiento en estos pacientes polisensibilizados. Una posibilidad de conocer la relevancia clínica de un alérgeno es la prueba de exposición o de provocación. Fácil de realizar, aunque peligrosa, en la alergia a alimentos y a fármacos; pero muy difícil de realizar e interpretar en la alergia respiratoria.

La prueba de provocación nasal está indicada en la confirmación diagnóstica de la rinitis alérgica, como medio para evaluar la relevancia clínica de un alérgeno en pacientes polisensibilizados. También indicada cuando hay discrepancias entre la historia clínica del paciente y los resultados de las pruebas cutáneas. Sin embargo, esta es una técnica que consume mucho tiempo, requiere visitas sucesivas, para testar los distintos alérgenos, por lo que debido a la dificultad en la realización e interpretación de las pruebas de provocación órgano-específicas. Por todo ello, no suele ser una prueba a realizar en la práctica clínica habitual diaria.

Muchos clínicos están convencidos de que mediante una anamnesis bien dirigida son capaces, en la mayoría de las ocasiones, de determinar la relevancia clínica de un alérgeno, pero otros muchos clínicos tienen serias dudas al respecto.

Por tal motivo, surge la idea de elaborar un listado con las preguntas más habituales que se hacen a nuestros pacientes en relación a los llamados desencadenantes, (situaciones en los que el paciente dice que sus molestias empeoran), y comprobar su grado de coincidencia en pacientes con rinitis alérgica cuya etiología se conoce por otros medios. De ahí se seleccionó un conjunto de datos clínicos, basados en la experiencia de un grupo de pediatras alergólogos, habituados a tratar a pacientes con rinitis alérgica polisensibilizados, para evaluar el definitivo cuestionario.

2.2 Hipótesis

El cuestionario propuesto, es una herramienta útil para discriminar la relevancia clínica de un determinado alérgeno, en pacientes polisensibilizados con rinoconjuntivitis, y por ello, facilita al clínico la adecuada prescripción del tratamiento, y al paciente, una mejor respuesta al tratamiento específico con inmunoterapia indicada.

2.3 Objetivos

PRINCIPALES:

1. Desarrollar un cuestionario autocumplimentado con el que poder identificar el perfil alergológico de un paciente con rinoconjuntivitis, que resulte útil para determinar la relevancia clínica de un determinado alérgeno en pacientes polisensibilizados.
2. Determinar el peso (valor) de cada situación o desencadenante en la relevancia clínica según su asociación a cada aeroalérgeno determinado en la patología del paciente.

SECUNDARIOS:

1. Determinar las comorbilidades asociadas en pacientes con rinitis alérgica
2. Conocer el perfil de sensibilización de dichos pacientes
3. Determinar la importancia del empeoramiento clínico en estos pacientes, según el periodo estacional referido.
4. Conocer la frecuencia con que se reconocen determinadas situaciones o desencadenantes con la sensibilización a los principales aeroalérgenos.
5. Obtener un punto de corte que discrimine entre los polisensibilizados, la relevancia clínica de su positividad ante un determinado aeroalérgeno entre todas sus sensibilizaciones.







CAPITULO III: MATERIAL Y METODOS



CAPITULO III: MATERIAL Y METODOS

3.1 Diseño del estudio

Se parte de un marco de una población infantil con rinoconjuntivitis alérgica, donde se realiza un estudio observacional de una serie de casos.

El enfoque de esta tesis se plantea como un estudio descriptivo transversal que consistirá en determinar la “relevancia clínica” en el diagnóstico de pacientes con rinoconjuntivitis alérgica, obtenido éste por las variables clínicas recogidas en consulta y por las variables recogidas cuestionario específico para tal fin.

Es un estudio multicéntrico en el que colaboran las consultas de alergología pediátrica de los hospitales de la provincia de Alicante (Hospital Clínico Universitario de Sant Joan d’Alacant, Hospital General Universitario de Alicante, Hospital General Universitario de Elche, Hospital Universitario del Vinalopó de Elche, Hospital General Universitario de Elda, Hospital Vega Baja de Orihuela). El periodo de reclutamiento de pacientes fue de Diciembre 2013 a Mayo 2014.

De cara a determinar si el cuestionario elaborado es una herramienta que pueda usarse en la práctica habitual, en pacientes polisensibilizados, ayudando al clínico a valorar qué alérgeno tiene o no relevancia clínica, se parte de pacientes monosensibilizados, en los que existen pocas dudas sobre que dicho alérgeno es el responsable de los síntomas que presenta el paciente, y se comparan con el resto de pacientes monosensibilizados no sensibilizados al alérgeno a estudio, obteniendo así las preguntas con mayor peso del cuestionario que mejor discriminan a un paciente sensibilizado al alérgeno a estudio.

3.2 Población a estudio

Se reclutan para el estudio a todos los niños con rinoconjuntivitis alérgica que acuden a las Consultas de alergología pediátrica por primera vez, de los hospitales mencionados, que tras ser informados de los motivos del estudio y

garantizada la confidencialidad de los datos, acepten participar en el estudio a través del documento de Consentimiento Informado (anexo 2). El estudio fue aprobado por los diferentes Comités Éticos de los diferentes hospitales involucrados en el estudio.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron:

1. Todo niño entre 1 y 15 años
2. Con diagnóstico de rinoconjuntivitis, definida por la presencia de al menos dos o más síntomas nasales persistentes: estornudos en salvas, hidrorrea, prurito y obstrucción nasal, con o sin conjuntivitis o asma, que no pueden ser justificados por infecciones u otros diagnósticos específicos.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Niños o padres o tutores con dificultades para la comprensión lectora.

3.3 Variables a estudio

Para ampliar el conocimiento del perfil de nuestros pacientes, se estudiaron las siguientes variables:

- **Variabes clínicas:**
 - edad
 - género
 - presencia de otras comorbilidades como: asma, conjuntivitis, alergia alimentaria, dermatitis atópica o alergia a fármacos.
 - Periodo o época estacional en la que los pacientes presentan empeoramiento de sus síntomas, y la intensidad de la rinitis alérgica según ARIA (Leve, Moderada o Grave)
- **Variabes inmunológicas:** se realizó a todos los pacientes sospechosos de rinitis alérgica por historia clínica, una prueba cutánea (prick test)

estándar, que determina alérgenos inhalantes como son: Ácaros domésticos (*D. Pteronyssinus* y *D. Farinae*), mohos (*Alternaria*, *Aspergillus* y *Cladosporium*), Epitelios (Gato, Perro, Caballo y Conejo), pólenes de árboles (Olivo, Ciprés, Plátano y Palmera), pólenes gramíneas (*Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Phleum pratense* y *Poa pratensis*), pólenes de malezas (*Salsola*, *Parietaria*, *Artemisa*, *Chenopodium* y *Plantago*)

- **Variables técnicas** que consisten en preguntas del cuestionario, situaciones en las que los síntomas son particularmente fuerte o intensos.

Se clasificaron en:

- preguntas sobre ácaros (de la 1 a la 8): maniobras de limpieza (barrer, quitar el polvo), cambios de domicilio, al sacar las ropas de invierno de los armarios, en salas o habitaciones con alfombras o moquetas, en casas viejas, húmedas, con polvo, habitualmente deshabitadas, por la noche al acostarse, en lugares cerrados, en su propio domicilio.
- preguntas sobre epitelios (de la 9 a la 13): en casas en las que hay gatos en el interior, en casas en las que hay perros en el interior, en casas en las que cerca de ellas, en el exterior, hay animales (caballos, conejos, cabras...), cuando está cerca de animales. En el zoológico, en el circo, en cabalgatas, etc..., en el colegio o en el trabajo.
- preguntas sobre pólenes (de la 14 a la 17): al aire libre. En el campo, parques, cerca de árboles, praderas. Los días de viento, SOLO durante las primaveras. Los días de viento, durante las primaveras y otoños. Los días de viento, independientemente de la época del año.
- preguntas sobre mohos (de la 18 a la 20): al aire libre. Los días de viento tras días lluviosos o épocas de riego. Cuando hace frío o humedad. En lugares húmedos y sombríos. Casas con humedad, invernaderos, sótanos húmedos, cuevas...
- preguntas inespecíficas o irritantes: (de la 21 a la 24): cambios bruscos de temperatura o aire acondicionado. Con olores fuertes, colonias, ambientadores. Con el humo del tabaco o chimeneas, contaminación. Los días de tormenta.

3.4 Recogida de datos

Los pacientes fueron incluidos en la primera visita, con sospecha de rinitis alérgica. Si cumplían el criterio principal, se les pasa un cuestionario autocompletable por el paciente o en su defecto, ayudados por sus padres, antes de entrar a la consulta. Se completaron el 100% de los cuestionarios repartidos. A todos los pacientes incluidos, se les realizó test cutáneos a aeroalérgenos estándar con extracto estandarizado de la casa comercial LETI®, llevado a cabo por personal de enfermería especializado para realizar el procedimiento diagnóstico cutáneo.

Los datos clínicos se registraban en la hoja del cuestionario, que eran rellenados por el médico que atendía al paciente, después de que el cuestionario era devuelto al facultativo, y éste además, revisaba las repuestas dadas por el paciente.

Todos los investigadores (alergólogos pediátricos), que participaron en el estudio, se reunieron varias veces para elaborar una herramienta que les ayudara en la práctica clínica, con el fin de valorar la relevancia clínica de los diferentes alérgenos para el diagnóstico de la gravedad y tratamiento de la sintomatología alérgica. En dichas reuniones cada uno aportó un listado con las preguntas habituales que realiza en el curso de la anamnesis. Se estandarizó y unificó por consenso un cuestionario con el listado de las preguntas más relevantes para el diagnóstico. Un vez elegido el cuestionario se corrigió el estilo de alguna de las preguntas seleccionadas de cara a hacerla lo más comprensible posible por nuestros pacientes o tutores. Este primer cuestionario se sometió a un análisis por un profesor de literatura que dio el visto bueno a la redacción de las preguntas. Se procedió, en una primera fase, a pasar los cuestionarios en cada uno de los servicios colaboradores, con la única intención de comprobar la comprensión del cuestionario por nuestros pacientes. Una vez terminado este periodo se reunieron nuevamente todos los investigadores y el experto en gramática y, a la vista de alguna de las dificultades de comprensión, se volvió a modificar alguna expresión original. Finalmente se seleccionaron un total de 24 "situaciones o desencadenantes" posibles, que miden los problemas directos relacionados con la

rinitis alérgica. Cada pregunta del cuestionario tiene por respuesta tres ítems: “sí”, “no” y “no sé”. *Tabla 6.*

Tabla 6. Situaciones en las que los síntomas nasales son particularmente fuertes o intensos:

Relacionadas con sensibilización a ácaros	Relacionadas con sensibilización a epitelios
1. Maniobras de limpieza 2. Cambios de domicilio (ciudad/playa) 3. Sacar del armario la ropa de invierno 4. Habitaciones con alfombras o moquetas 5. Casas viejas, húmedas, deshabitadas 6. Por la noche, al acostarse 7. En lugares cerrados 8. En su propio domicilio	9. Casas con gatos en el interior 10. Casas con perros en el interior 11. Cerca de casas con caballos, cabras... 12. Zoológico, circo, cabalgatas... 13. En el colegio
Relacionadas con sensibilización a pólenes	Relacionadas con sensibilización a mohos
14. Al aire libre, en el campo, parques... 15. Al aire libre, días de viento en primaveras 16. Al aire libre, días de viento en primaveras/otoños 17. Al aire libre, días de viento cualquier época del año	18. Al aire libre, días de viento, días cálidos tras lluvia o épocas de riego 19. Al aire libre cuando hace frío y humedad 20. Casas y lugares húmedos y sombríos: invernaderos, sótanos, cuevas...
Irritantes inespecíficos	
21. Cambios de temperatura. Aire acondicionado 22. Olores fuertes, colonias, ambientadores 23. Humo de tabaco o chimeneas. Contaminación 24. Los días de tormenta	

Para confirmar el diagnóstico de rinitis alérgica, se les realizó a todos los pacientes que rellenaron el cuestionario la técnica diagnóstica de punción única o Prick Test.

1. Inicialmente se procede a la limpieza de la piel de la región correspondiente a la cara interna del antebrazo mediante torunda impregnada en alcohol al 70%.
2. Sobre la piel en un punto marcado se aplica una gota del alérgeno, que luego se atraviesa ligera y rápidamente con la punta de una lanceta; la punción es superficial para que no sangre. Una vez realizada la punción en un ángulo de 90°, se retira ligeramente la lanceta que se aplicó contra la piel, se bascula en un ángulo de 45° y finalmente se retira.
3. Para apreciar la capacidad individual de reacción de la piel de cada paciente, se practica además una prueba con suero salino fisiológico negativa, que se considera una reacción nula, y otra prueba con solución histamina, que se considera positiva.
4. Pasados 15 minutos de la punción, se procede a medir el resultado de la prueba, midiendo el habón producido en el sitio de la punción.
5. La prueba es positiva cuando se obtiene un diámetro medio de habón > 3mm con el extracto alérgico, y negativa cuando es < a 3mm. El diámetro de la histamina también tiene que ser > a 3mm para considerarla positiva la prueba.

Las punciones fueron realizadas con un orden preestablecido y a las concentraciones del alérgeno que se enumeran a continuación. Así para ácaros (*D. Pteronyssinus* y *D. Farinae*) la concentración es de 100 HEP/ml, en el resto de alérgenos la concentración es de 30 HEP/ml del vial.

Una vez terminado el periodo de reclutamiento se procedió a la informatización de la base de datos para su posterior análisis estadístico.

3.5 Análisis estadístico

El estudio estadístico se divide en partes, una primera parte descriptiva de la muestra, presentándose en mayor medida mediante gráficos de barras. Las variables categóricas se representan mediante tablas de frecuencia en las que

aparece la frecuencia y el porcentaje. Las variables de tipo numérico se presentan la media y desviación típica.

Una segunda parte se estudia el nivel de asociación bivariada, para evaluar la relación de la sintomatología y características de los pacientes, se aplicará la prueba Chi-cuadrado cuando ambas variables sean de tipo categórico.

En una tercera parte se crea una variable dependiente por cada grupo de alérgenos en pacientes monosensibilizados (sólo un alérgeno positivo) con prueba positiva a: ácaros, polen, epitelios y mohos categorizados en si/no. Posteriormente en cada caso se mide su asociación con las respuestas del cuestionario atendiendo a cada uno de los alérgenos a estudio en pacientes monosensibilizados mediante regresión logística binaria univariante, del que obtenemos las preguntas que por sí solas se asocian a dicho alérgeno.

A continuación se realiza por cada grupo un estudio de regresión logística multivariante ajustando por las preguntas que habían sido significativas en el estudio univariado, con el fin de obtener un modelo predictivo por cada grupo atendiendo al tipo de alérgeno. El modelo se ajustó por el método de Wald hacia atrás. Se calcularon también las probabilidades pronosticadas por dichos modelos. Los resultados se presentan en una tablas con el tamaño por categorías en la variable, Odds Ratio de Prevalencia (ORP) e intervalo de confianza al 95%, p-valores y ajuste global del modelo. Así como las ecuaciones de dichos modelos.

De cada modelo predictivo se realizará un estudio mediante curvas Roc, para determinar el mejor punto de corte sobre las probabilidades pronosticadas en cada modelo, que discrimine entre sensibilizados al alérgeno en cuestión o no sensibilizados. Se presentan tablas descriptivas gráficos ilustrativos, mejor punto de corte con sus valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y área de bajo la curva con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y p-valor.

Finalmente con dichos modelos predictivos mediante las ecuaciones halladas calculamos las probabilidades y bajo los criterios determinamos que alérgeno es el que más peso tiene en la sintomatología del paciente polisensibilizado, se presentan gráficos y tablas que ilustran los resultados obtenidos.

El programa estadístico usado en los análisis estadísticos ha sido el IBM-SPSS versión 18. Y para el estudio de curvas Roc se usó MedCalc version11.3. Se trabajó con un nivel de significación del 0,05 en todos los contrastes de hipótesis.

3.6 Plan de trabajo

El proyecto se inició en Enero del 2013, momento en el que se realiza la primera reunión con todos los investigadores que iban a participar en el trabajo, y se procede a la elaboración del cuestionario y se estructura el protocolo de recogida de datos.

En Febrero 2013 se corrige el estilo de alguna de las preguntas seleccionadas de cara a hacerla lo más comprensible posible por nuestros pacientes o tutores. Este primer cuestionario se sometió a un análisis por un profesor de literatura que dio el visto bueno a la redacción de las preguntas.

Durante el mes de Marzo 2013, se procedió a pasar los cuestionarios en cada uno de los servicios colaboradores, con la única intención de comprobar la comprensión del cuestionario por nuestros pacientes.

En Mayo 2013 todos los investigadores y el experto en gramática se reunieron con el fin de dar elaborar el cuestionario definitivo para el estudio y, a la vista de alguna de las dificultades de comprensión se volvió a modificar alguna expresión original.

Hasta que se inició la recogida de datos, se inicia el proceso de elaboración de la introducción, y la búsqueda bibliográfica minuciosa, durante los meses de Junio a Noviembre del 2013.

A partir del mes de Diciembre 2013, una vez depuradas todas las preguntas y con los objetivos del trabajo claros, se solicitó mediante encuesta, a todo paciente que completara un cuestionario que consta de 24 preguntas estructuradas en bloques, en el que los síntomas son particularmente fuertes o intensos, y se inicia por tanto, la recogida principal de datos, por todos los colaboradores del estudio, que estaban especializados en su práctica habitual, a tratar con pacientes alérgicos

Una vez obtenidos todos los datos del estudio, se procedió a realizar una informatización de los mismos, y posteriormente, análisis estadístico de los mismos durante el periodo de Septiembre a Diciembre 2014.

La redacción de resultados y discusión, así como las constantes revisiones de tesis se llevaron a cabo desde Enero a Agosto 2015.







CAPITULO IV: RESULTADOS



CAPITULO IV: RESULTADOS

4.1 Descripción de la Muestra.

4.1.1 Datos generales

Se incluyeron 505 pacientes, con una media \pm desviación de edad de 10,2 \pm 4,78 años, distribución de las edades en la muestra se presenta en la *Gráfico 1*.

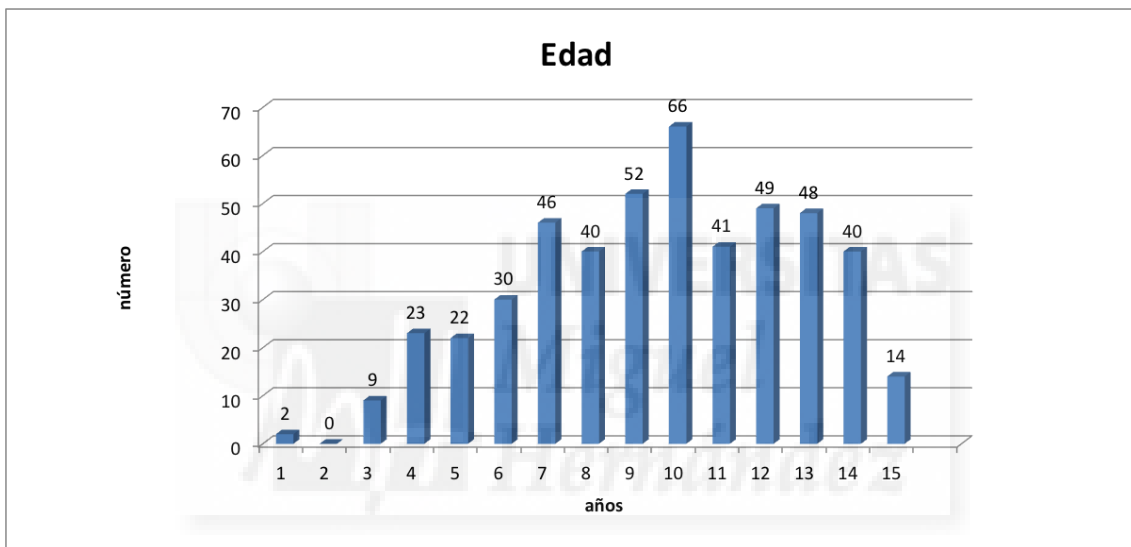


Gráfico 1. Edad de los pacientes de la muestra

La distribución por sexos fue 59% varones y 41% mujeres. *Gráfico 2*.

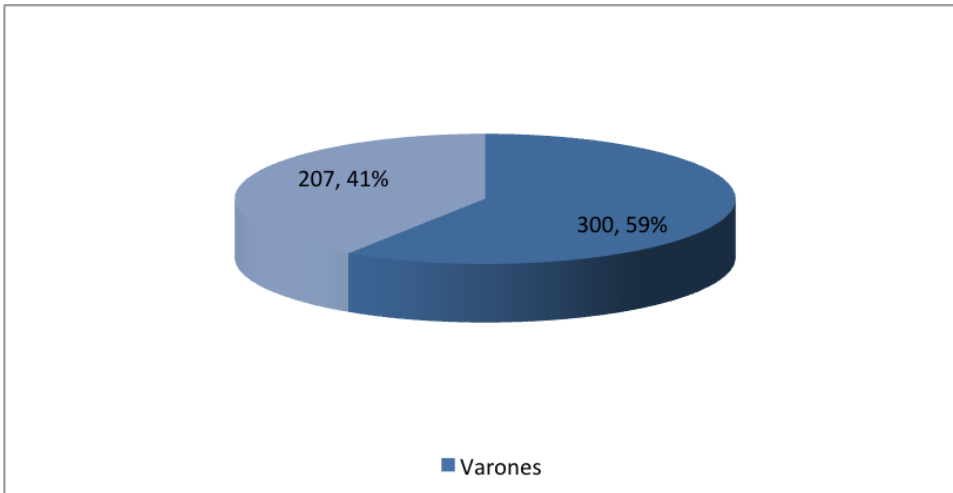


Gráfico 2. Distribución por sexos

Reclutamiento de pacientes por hospital. *Tabla 7*

Tabla 7. Reclutamiento de pacientes por hospital

Hospital	n	%
HGUElche	226	44,8
Vinalopó	30	5,9
HGUAlicante	75	14,9
H. San Juan	59	11,7
H Elda	54	10,7
H. Orihuela	61	12,1

4.1.2 Datos clínicos

El 55% de la muestra presentaba una rinitis leve, el 34% moderada y el 10% una rinitis grave según los criterios modificados de ARIA. *Gráfico 3.*

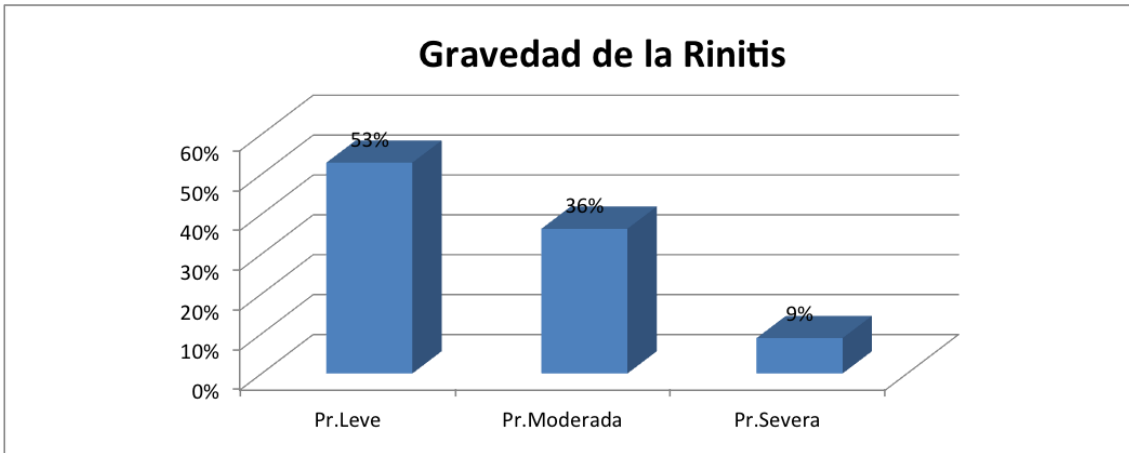


Gráfico 3. Gravedad de la rinitis alérgica

Respecto a otras enfermedades alérgicas asociadas, el 40% tenía asma, el 49% tenía conjuntivitis, el 11% alergia alimentaria, el 6% alergia a fármacos y el 12% dermatitis atópica. *Gráfico 4.*

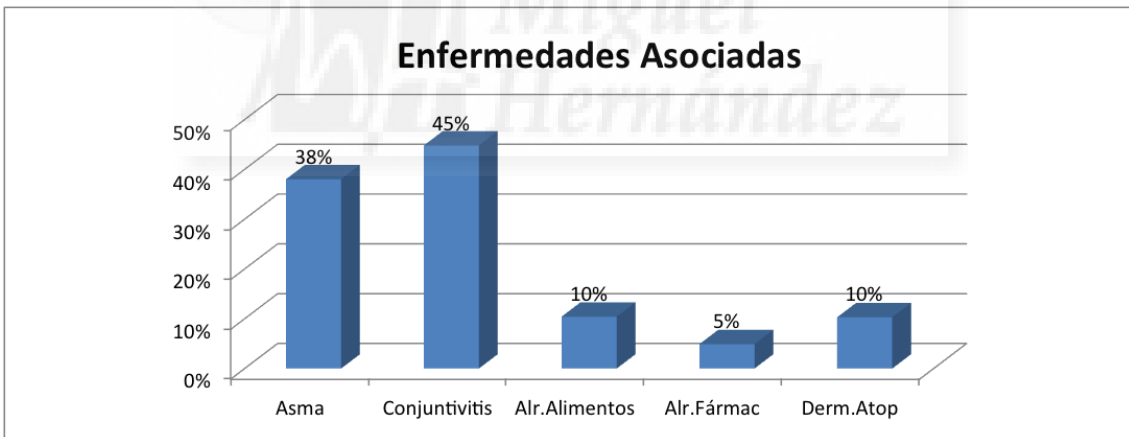


Gráfico 4. Enfermedades alérgica asociadas

4.1.3 Sensibilizaciones

El perfil de sensibilización de la muestra nos encontramos; monosensibilizados un 37% (186 totales), polisensibilizados un 58% (294 totales), pacientes no sensibilizados un 5% (25 totales) *Grafico 5*

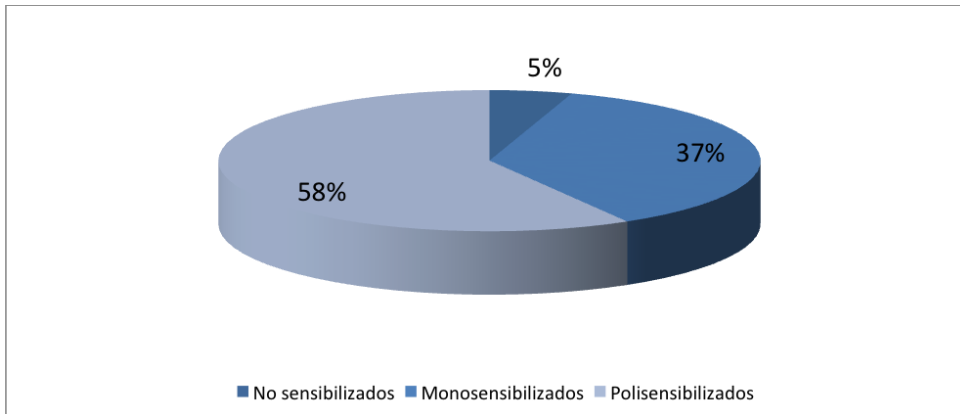


Gráfico 5. Perfil de sensibilizaciones

De los pacientes monosensibilizados (total 186) un 21% (107) están a ácaros, 3,6% (18) a mohos, un 10,7% (54) a pólenes y un 1,4% (7) a epitelios.

Grafico 6

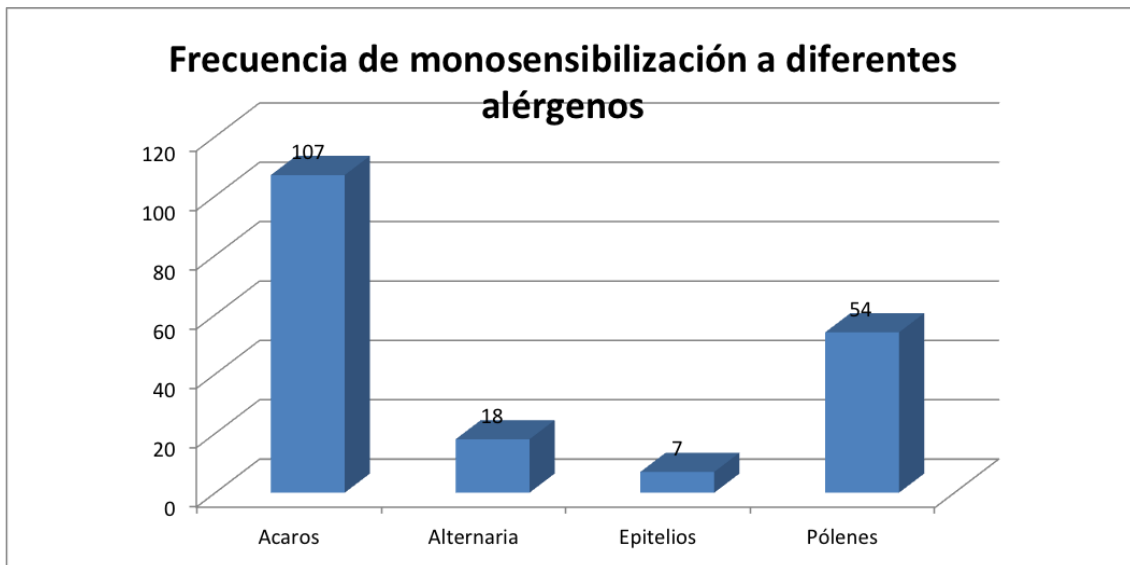


Gráfico 6. Pacientes monosensibilizados

De entre los polisensibilizados, la frecuencia de sensibilizaciones en nuestro medio se distribuye mayoritariamente en ácaros dermatofagoides un 66%, otros ácaros 2%, alternaria 25%, epitelio de gato 25%, epitelio de perro 32%, otros epitelios 7%, polen de olivo 50%, polen de salsola 35%, gramíneas 22%, otros pólenes 9%, y no alérgicos como ya se ha referido antes un 5%. *Gráfico 7.*

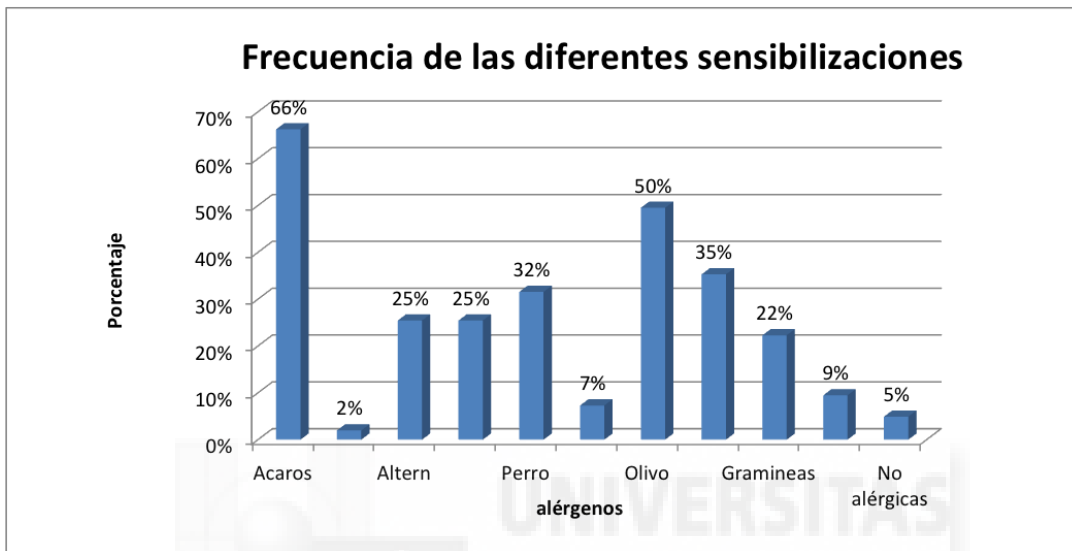


Gráfico 7. Frecuencia de las sensibilizaciones en muestra general

De los polisensibilizados, que en la práctica clínica diaria son la mayoría, para describir la muestra, se han agrupado en las distintas sensibilizaciones que presentan a modo de esquema distribuyen según este gráfico. *Gráfico 8.*

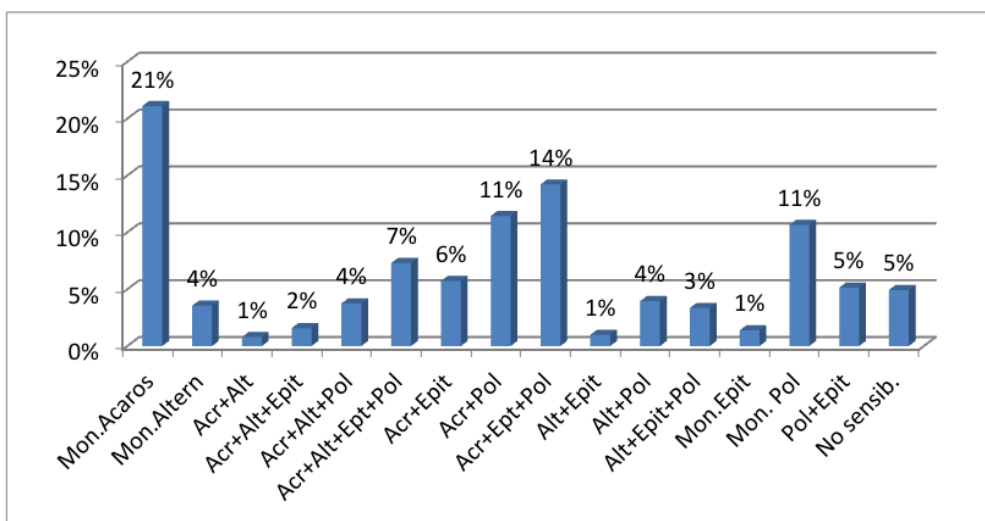


Gráfico 8. Distribución de alérgenos en pacientes de la muestra. Mon: monosensibilizados. Acr: ácaros. Alt: alternaria. Epit: epitelios. Pol: pólenes.

4.2 Periodo estacional

Uno de los factores más importantes por los que el clínico suele valorar la relevancia clínica de un alérgeno es el periodo estacional en el que un paciente, en particular, presenta síntomas. Primaveras en el caso de pacientes polínicos, primaveras y otoños en el caso de pacientes acarianos. Sin embargo como vamos a ver a continuación, esa “regla” no siempre se cumple.

Respecto a la variable del periodo estacional en el que manifiestan más los síntomas los pacientes de nuestra muestra, destacamos la primavera (abril-mayo) y otoño (septiembre-octubre) como épocas más sintomáticas, como podemos ver en el *gráfico 9*, independientemente de sus sensibilizaciones.

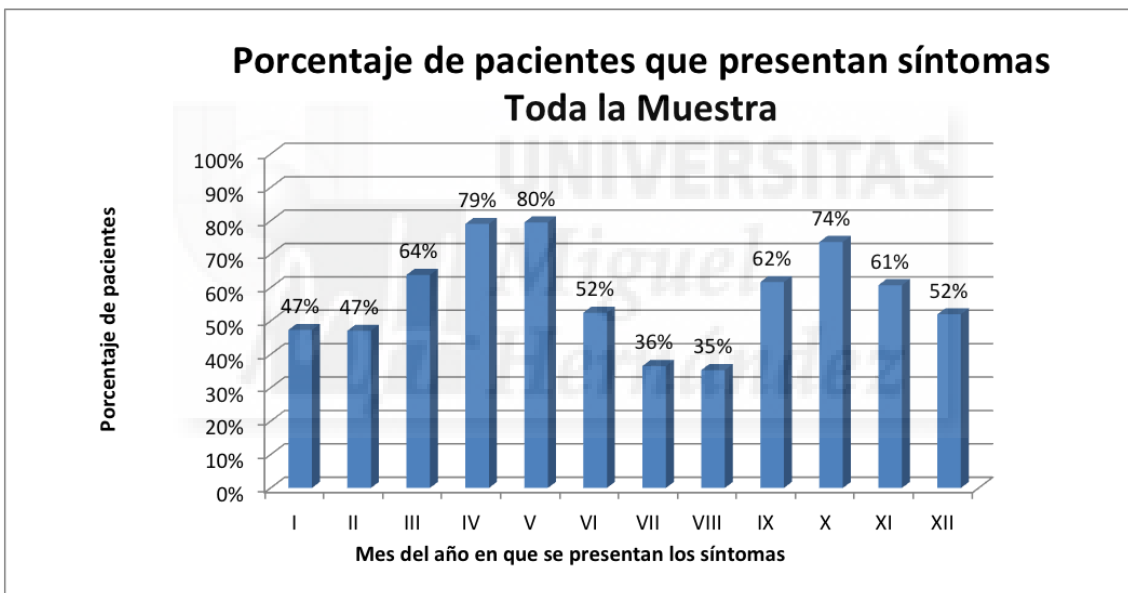


Gráfico 9. Síntomas en periodo estacional de toda la muestra

Para describir mejor la muestra, se estudia el periodo estacional más sintomático entre los monosensibilizados a los 3 grupos de alérgenos mayoritarios (ácaros, alternaria y pólenes respectivamente). *Gráfico 10, 11 y 12.*

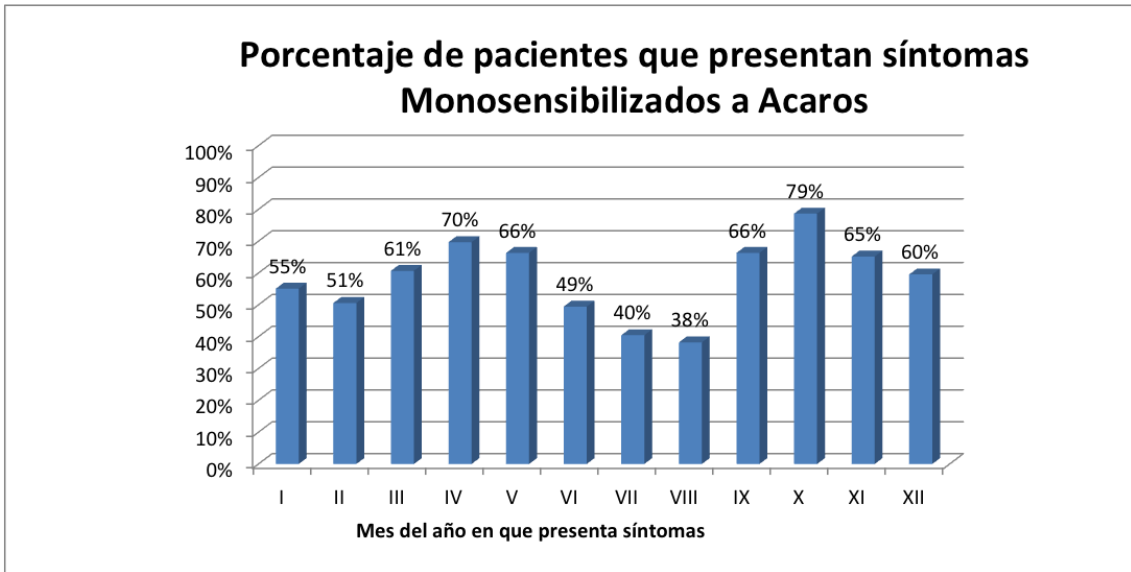


Gráfico 10. Periodo estacional sintomático en pacientes monosensibilizados a ácaros

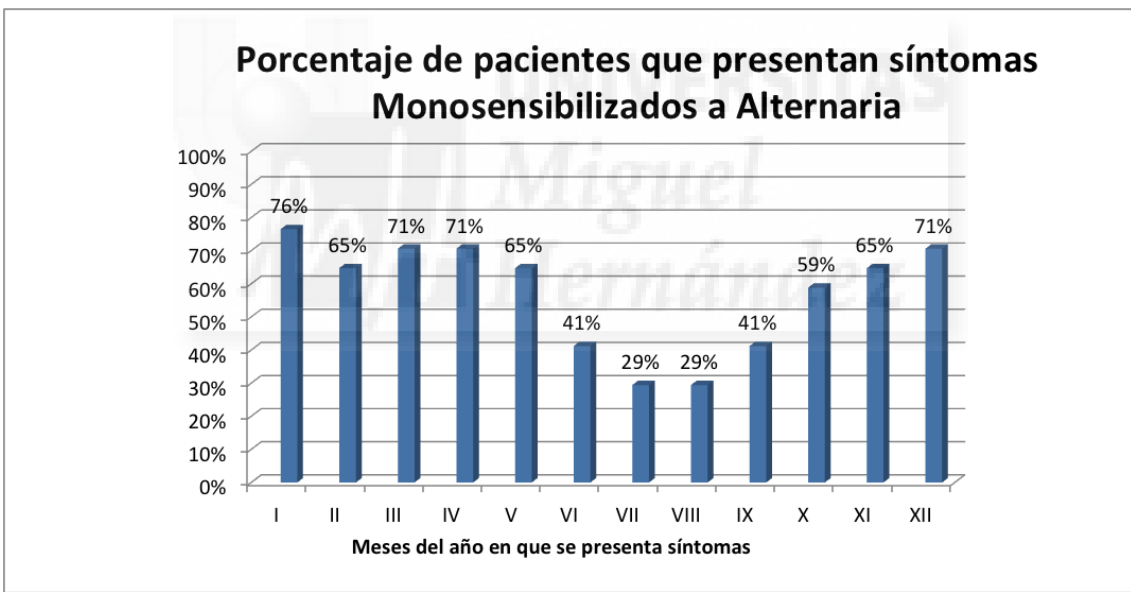


Gráfico 11. Periodo estacional sintomático en pacientes monosensibilizados a mohos

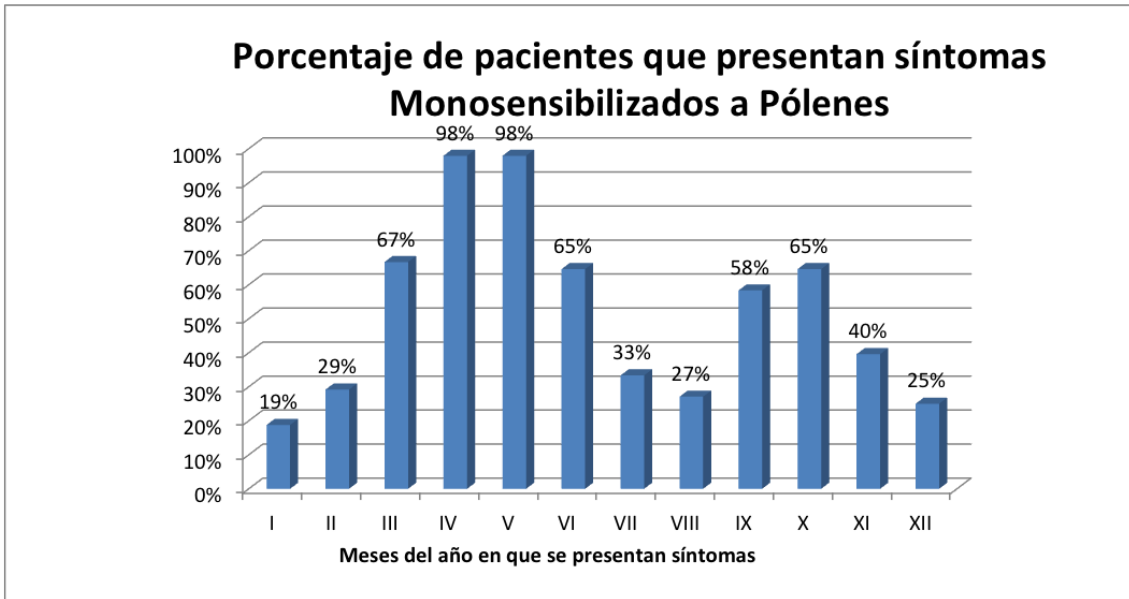


Gráfico 12. Período estacional sintomático en pacientes monosensibilizados a pólenes

A modo más esquemático, se estudia de forma conjunta los 3 grupos de pacientes, se aprecia que hay un patrón homogéneo de empeoramiento de síntomas durante todo el año, con un aumento en periodo primaveral de los pacientes polínicos de sus síntomas, y no así en el resto de pacientes sensibilizados a otros alérgenos. Gráfico 13.

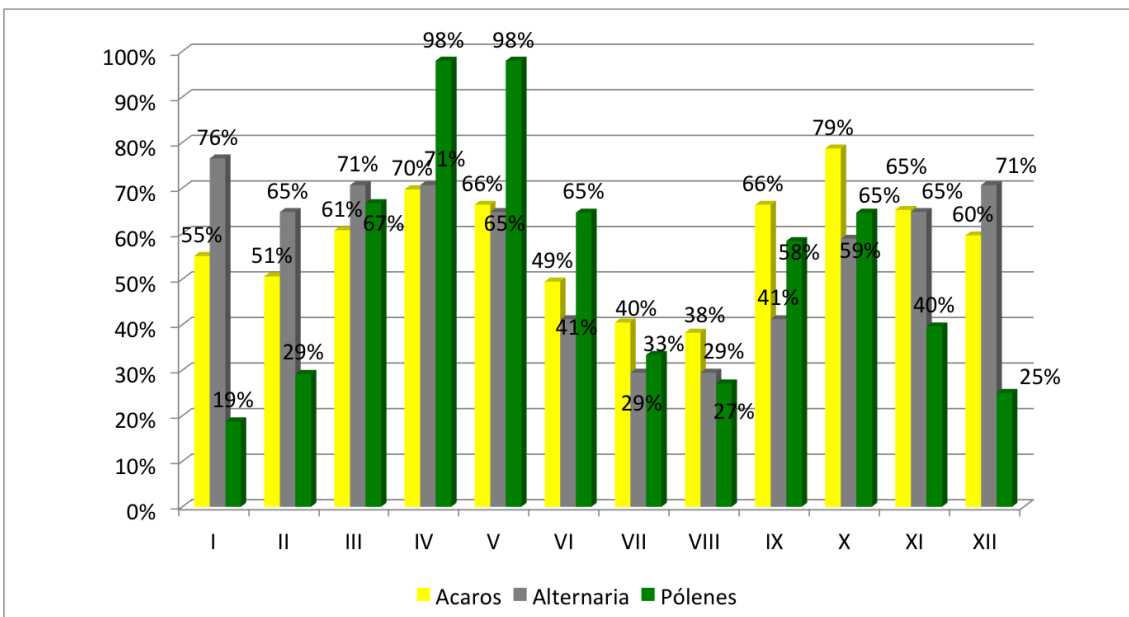


Gráfico 13. Período estacional sintomático de todos los pacientes monosensibilizados.

Sobre el análisis descriptivo referente al periodo en el que los pacientes refieren los síntomas, se ha realizado un estudio de asociación, entre los pacientes monosensibilizados (descartando los epitelios por la escasa muestra), tomando como referencia los meses de mayo (primavera), Agosto (verano), Octubre (otoño) y Diciembre (invierno), comparando la significación de los síntomas en los distintos períodos estacionales. *Tabla 8.*

Tabla 8. Asociación entre monosensibilizados según tipo de alérgeno y periodo en que presentan mayor gravedad en los síntomas.

Monosensibilizados		Síntomas							
		Mayo		Agosto		Octubre		Diciembre	
		No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
ácaros	n	49	58	73	34	37	70	54	53
	%	45,80%	54,20%	68,20%	31,80%	34,60%	65,40%	50,50%	49,50%
mohos	n	7	11	12	6	7	11	6	12
	%	38,90%	61,10%	66,70%	33,30%	38,90%	61,10%	33,30%	66,70%
polen	n	7	47	41	13	23	31	42	12
	%	13,00%	87,00%	75,90%	24,10%	42,60%	57,40%	77,80%	22,20%
P-valor		<0,001*		0,561		0,606		<0,001*	

Prueba Chi-cuadrado.

*La prueba es significativa a un nivel 0,05.

Se encuentra que hay diferencias estadísticamente significativas en los pacientes monosensibilizados a pólenes, con un claro predominio de síntomas positivos en el periodo primaveral (mayo como referencia), respecto a los monosensibilizados a ácaros o a mohos. Resulta interesante comprobar que nuestros pacientes sensibilizados a mohos, se comportan en la práctica, como pacientes polínicos pero cuyos síntomas persisten durante el invierno, quizás por nuestro clima benigno.

4.3. Perfil de los pacientes y comorbilidades asociadas

En el análisis descriptivo de la sintomatología que presentan los pacientes,

se realiza un estudio de asociación según: monosensibilizados VS polisensibilizados y monosensibilizados en función del tipo de alérgeno presente según prueba cutánea. No se realiza en epitelios porque solo hay 7 pacientes. *Tabla 9,10,11 y 12.*

Tabla 9. Monosensibilizados VS Polisensibilizado

		Monosensibilizado		Polisensibilizado		P-valor
		n	%	n	%	
Gravedad rinoconjuntivitis	Leve	102	39,5%	156	60,5%	0,895
	Moderada	64	37,4%	107	62,6%	
	Grave	18	40,0%	27	60,0%	
Asma	No	117	40,1%	175	59,9%	0,516
	Si	69	37,1%	117	62,9%	
Conjuntivitis	No	109	43,6%	141	56,4%	0,045*
	Si	73	34,4%	139	65,6%	
Alergia alimentos	No	166	39,4%	255	60,6%	0,399
	Si	17	33,3%	34	66,7%	
Alergia a fármacos	No	172	40,5%	253	59,5%	0,097
	Si	5	22,7%	17	77,3%	
Dermatitis atópica	No	161	40,0%	242	60,0%	0,497
	Si	16	34,8%	30	65,2%	
Sexo	Hombre	110	37,9%	180	62,1%	0,649
	Mujer	76	40,0%	114	60,0%	

*La prueba es significativa a un nivel 0,05.

Sólo aparecen diferencias significativas respecto a la variable conjuntivitis, vemos que de los pacientes con conjuntivitis el 65,5% se da en los polisensibilizados respecto a los monosensibilizados.

Tabla 10. Monosensibilizados a ácaros VS resto monosensibilizados

		Monosensibilizado a ácaros				P-valor
		NO		SI		
		n	%	n	%	
Gravedad rinoconjuntivitis	Leve	41	40,2%	61	59,8%	0,661
	Moderada	29	45,3%	35	54,7%	
	Grave	9	50%	9	50%	
Asma	No	51	43,6%	66	56,4%	0,688
	Si	28	40,6%	41	59,4%	
Conjuntivitis	No	36	33%	73	67%	0,004*
	Si	40	54,8%	33	45,2%	
Alergia alimentos	No	66	39,8%	100	60,2%	0,014*
	Si	12	70,6%	5	29,4%	
Alergia a fármacos	No	70	40,7%	102	59,3%	NC
	Si	5	100%	0	0%	
Dermatitis atópica	No	65	40,4%	96	59,6%	088
	Si	10	62,5%	6	37,5%	
Sexo	Hombre	47	42,7%	63	57,3%	0,933
	Mujer	32	42,1%	44	57,9%	

NC: no concluyente, por falta de masa crítica

*La prueba es significativa a un nivel 0,05.

Se encuentran también diferencias significativas respecto la variable conjuntivitis en pacientes monosensibilizados a ácaros en los que presentan conjuntivitis un 67% respecto al resto de monosensibilizados.

Tabla 11. Monosensibilizados a mohos VS resto monosensibilizados

		Monosensibilizado a mohos				P-valor
		NO		SI		
		n	%	n	%	
Gravedad rinoconjuntivitis	Leve	93	91,2%	9	8,8%	NC
	Moderada	57	89,1%	7	10,9%	
	Grave	16	88,9%	2	11,1%	
Asma	No	106	90,6%	11	9,4%	0,868
	Si	62	89,9%	7	10,1%	
Conjuntivitis	No	96	88,1%	13	11,9%	0,143
	Si	69	94,5%	4	5,5%	
Alergia alimentos	No	149	89,8%	17	10,2%	NC
	Si	16	94,1%	1	5,1%	
Alergia a fármacos	No	155	90,1%	17	9,3%	NC
	Si	5	100%	0	0%	
Dermatitis atópica	No	146	90,7%	15	9,1%	NC
	Si	14	87,5%	2	12,5%	
Sexo	Hombre	80	92,7%	8	7,3%	0,182
	Mujer	66	86,8%	10	13,2%	

NC: no concluyente, por falta de masa crítica

No aparece ninguna diferencia significativa debido seguramente al escaso número de pacientes monosensibilizados a mohos de nuestra muestra.

Tabla 12. Monosensibilizados a polen VS resto monosensibilizados

		Monosensibilizado a polen				P-valor
		NO		SI		
		n	%	n	%	
Gravedad rinoconjuntivitis	Leve	75	73,5%	27	26,5%	0,520
	Moderada	44	68,8%	20	31,3%	
	Grave	11	61,1%	7	38,9%	
Asma	No	81	69,2%	36	30,8%	0,497
	Si	51	73,9%	18	26,1%	
Conjuntivitis	No	89	81,7%	20	18,3%	<0,001*
	Si	41	56,2%	32	43,8%	
Alergia alimentos	No	123	74,1%	43	25,9%	0,004*
	Si	7	41,2%	10	58,8%	
Alergia a fármacos	No	126	73,3%	46	26,7%	NC
	Si	0	0%	5	100%	
Dermatitis atópica	No	118	73,3%	43	26,7%	0,049*
	Si	8	50%	8	50%	
Sexo	Hombre	75	68,2%	35	31,8%	0,314
	Mujer	57	75%	19	25%	

NC: no concluyente, por falta de masa crítica

*La prueba es significativa a un nivel 0,05.

Encontramos diferencias a favor de no padecer conjuntivitis en pacientes monosensibilizados a pólenes en un 18% respecto al resto de monosensibilizados.

4.4 Respuestas al cuestionario

En el resultado de las respuestas al cuestionario que los distintos pacientes han dado como positivas (si), negativas(no) o dudosa (no se) Inicialmente, se muestran las respuestas a las preguntas de los pacientes monosensibilizados a ácaros: *Gráfico 14.*

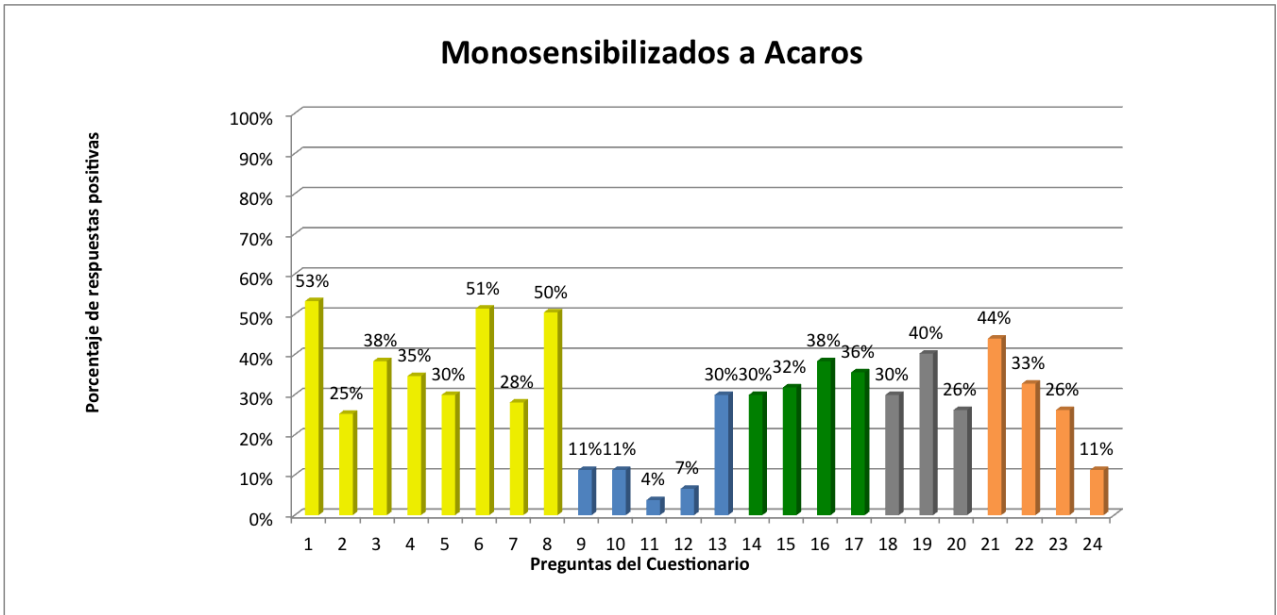


Gráfico 14. Respuestas positivas de los pacientes monosensibilizados a ácaros.
 Amarillo: preguntas pacientes alérgicos ácaros
 Azul: preguntas pacientes alérgicos epitelios
 Verde: preguntas pacientes alérgicos pólenes
 Gris: preguntas pacientes alérgicos mohos
 Naranja: preguntas inespecíficas

Las respuestas de los monosensibilizados a mohos. Gráfico 15.

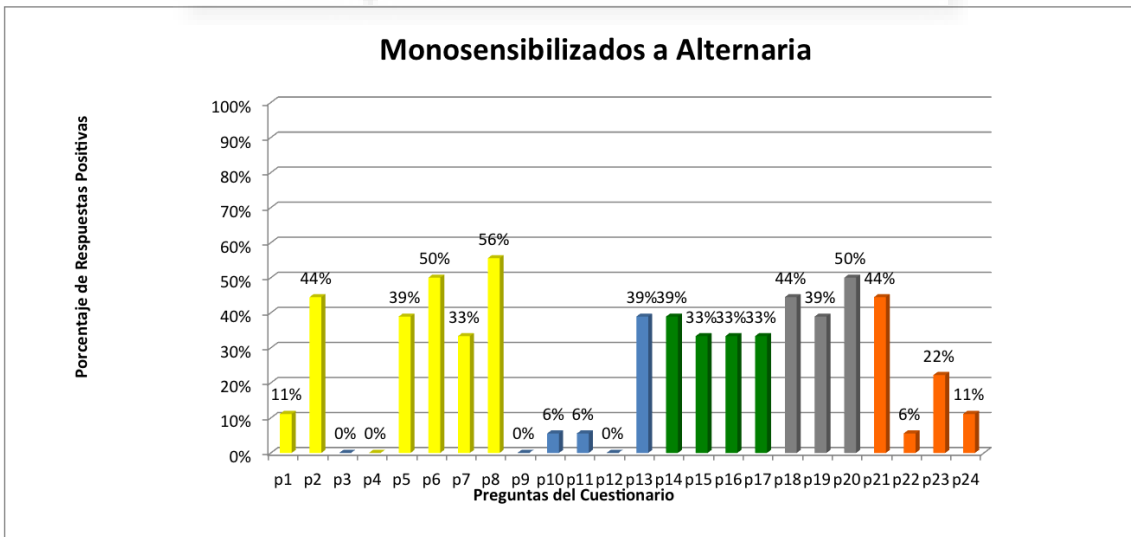


Gráfico 15. Respuestas positivas de los pacientes monosensibilizados a alternaria.
 Amarillo: preguntas pacientes alérgicos ácaros
 Azul: preguntas pacientes alérgicos epitelios
 Verde: preguntas pacientes alérgicos pólenes
 Gris: preguntas pacientes alérgicos mohos
 Naranja: preguntas inespecíficas

Respuestas positivas de los pacientes monosensibilizados a pólenes. *Gráfico*

16.

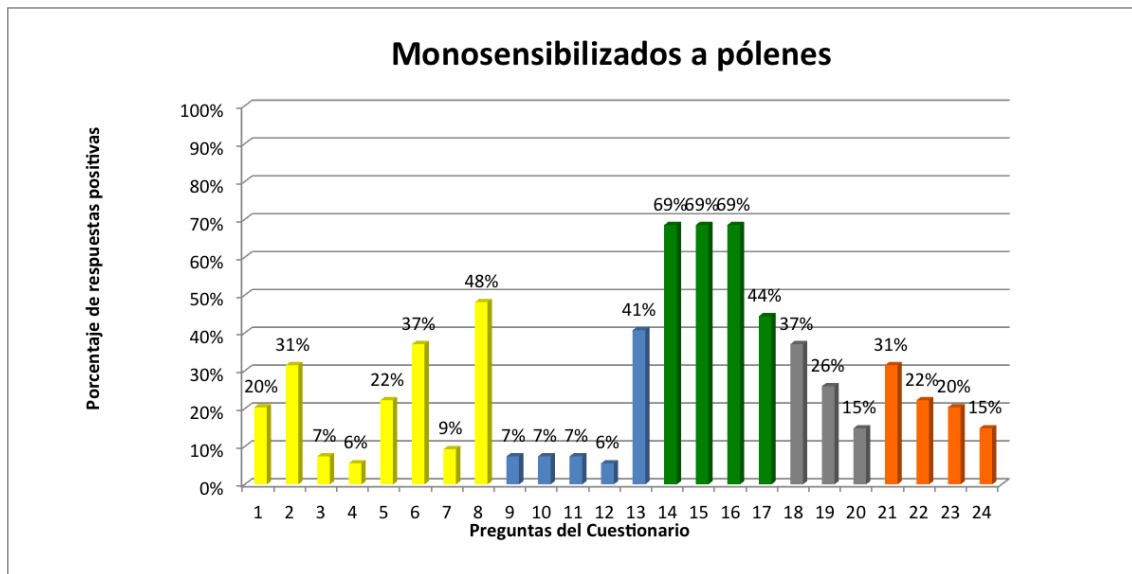


Gráfico 16. Respuestas positivas de los pacientes monosensibilizados a pólenes.

Amarilo: preguntas pacientes alérgicos ácaros

Azul: preguntas pacientes alérgicos epitelios

Verde: preguntas pacientes alérgicos pólenes

Gris: preguntas pacientes alérgicos mohos

Naranja: preguntas inespecíficas

En las 3 gráficas anteriores, puede comprobarse el importante porcentaje de respuestas positivas a todas las preguntas, independientemente de que los pacientes estén monosensibilizados a ácaros, mohos o pólenes, lo que indica por sí mismo, la probablemente escasa especificidad de estas preguntas para valorar la relevancia clínica del alérgeno al que están sensibilizados.

4.5. Comparación respuestas positivas entre monosensibilizados

Se han comparado varios subgrupos relacionando entre sí las respuestas positivas de los monosensibilizados a ácaros y pólenes. *Gráfico 17. Ácaros y mohos. Gráfico 18. Y pólenes y mohos. Gráfico 19.*

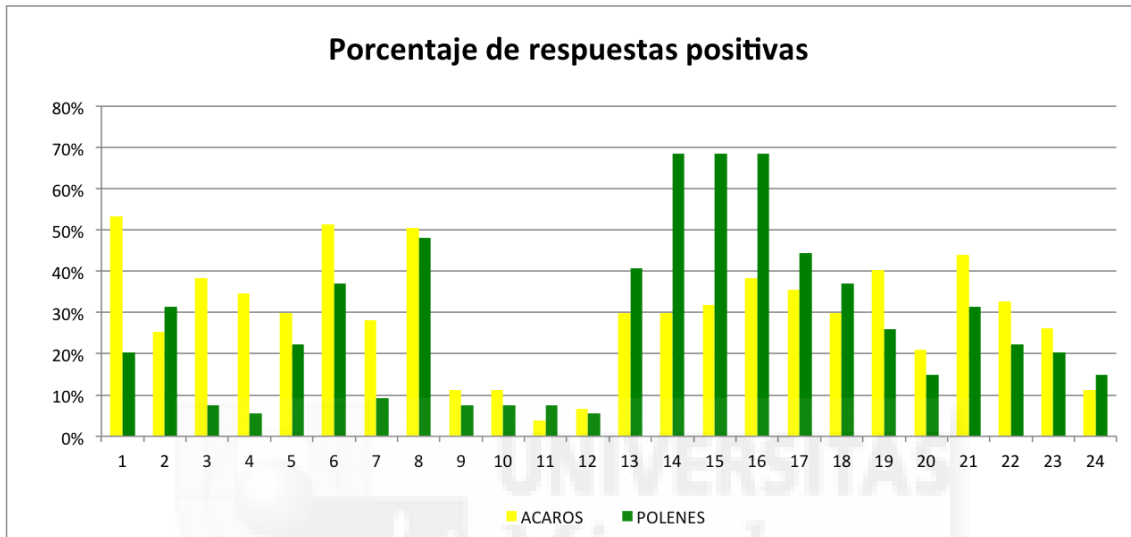


Gráfico 17. Porcentaje de respuestas positivas en grupo de pacientes monosensibilizados a ácaros y pólenes

Se observa gráficamente que en las preguntas número 1, 3 y 4 es donde se encuentra una mayor diferencia a favor de los pacientes acarianos de manera positiva y en la 14,15 y 16 en los pacientes polínicos también de manera positiva.

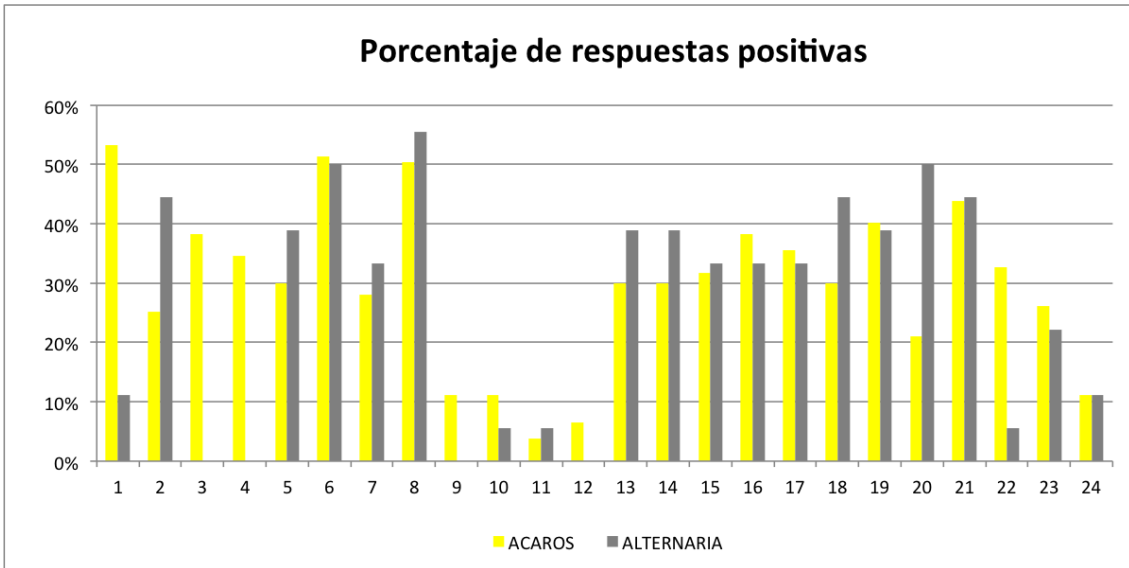


Gráfico18. Porcentaje de respuestas positivas en grupo de pacientes monosensibilizados a ácaros y alternaria

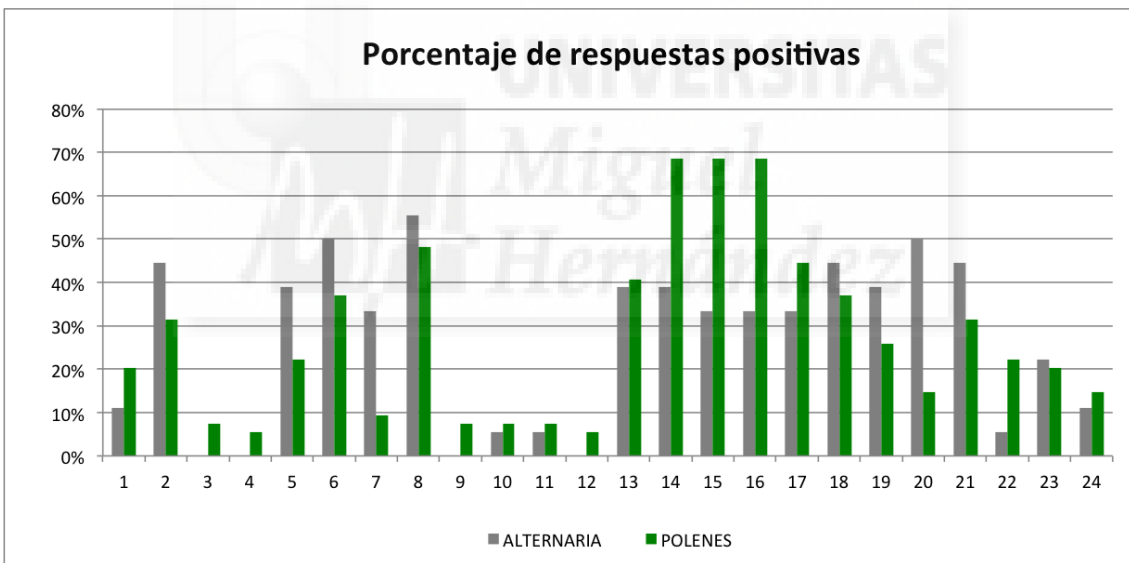


Gráfico 19. Porcentaje de respuestas positivas en grupo de pacientes monosensibilizados a pólenes y alternaria

Los monosensibilizados a alternaria también tienen un patrón claramente negativo a las preguntas acarianas 1, 3, 4, en cambio no hay claramente respuesta positivas supuestamente “típicas” de sensibilización a mohos salvo la 20 que analizaremos su importancia más adelante.

Después de un primer análisis gráfico, pasamos a realizar el estudio estadístico entre las respuestas de los monosensibilizados entre sí. Para ello se ha hecho un primer análisis univariado comparando cada pregunta entre todos los monosensibilizados.

4.6. Valoración de las preguntas del cuestionario y modelos predictivos en pacientes monosensibilizados según tipo de alérgeno.

A continuación se presentan los resultados en cuanto al estudio de regresión logística univariada, que nos aportará que preguntas se asocian a cada tipo de sensibilización, las cuales serán usadas para hallar el modelo predictivo multivariado. Con las probabilidades pronosticadas calculadas mediante cada modelo se determinará el mejor punto de corte que discrimina entre sensibilizados o no al alérgeno en cuestión.

Recordando que se han creado variables que clasifican a los pacientes monosensibilizados según tipo de alérgeno positivo frente al resto de pacientes monosensibilizados a otros alérgenos, creándose así 4 variables dependientes, de las que se realizará el estudio de asociación con respecto a las preguntas del cuestionario. Para este estudio no se han incluido los epitelios por el reducido tamaño de muestra.

4.6.1 Monosensibilizados a ácaros.

4.6.1.1 Resultados sobre la determinación de las preguntas más relevantes del cuestionario.

Si se toma como variable dependiente los monosensibilizados a ácaros y se estudia la asociación de cada una de las preguntas mediante regresión logística binaria univariada, se puede ver que las preguntas que se asocian con la variable dependiente independientemente del resto de preguntas son: 1, 3, 4, 5, 14, 15 y 23.

Todas estas respuestas positivas, aumentan las probabilidades de estar sensibilizado, de modo relevante frente a ácaros.

Las respuestas positivas a la pregunta número 1 (empeoramiento con las maniobras de limpieza) tiene un ORP de 6,552 (IC 95% 3,158-13,594; $p < 0,001$). Las respuestas positivas a la pregunta número 3 (sacar del armario la ropa de invierno) aumenta la probabilidad en un 11,255 (IC 95% 4,323-29,301; $p < 0,001$). Las respuestas positivas a la pregunta número 4 (empeoramiento en habitaciones o salas con moqueta o alfombra) aumenta la probabilidad en un 12,333 (IC 95% 4,442-34,244; $p < 0,001$) respecto a responder negativamente. Con todo esto se puede afirmar que las preguntas que reducen las posibilidades de estar sensibilizados de modo relevante frente a ácaros al responder positivamente son: 14, 15 y 23, empeoramiento al aire libre, los días de viento, durante las primaveras y empeoramiento al aire libre, en el campo, parque, cerca de árboles o praderas, obteniendo valores similares con unas ORP de 0,316 (IC 95% 0,163-0,612; $p = 0,001$) y 0,327 (IC 95% 0,162-0,657; $p = 0,002$) respectivamente respecto a responder no. En cuanto a las respuestas de la pregunta número 23 (empeoramiento frente a la exposición del humo de tabaco o chimeneas) responder de forma dudosa aumenta las probabilidades de estar sensibilizado a ácaros en 3,078 (IC 95% 1,358-6,973; $p = 0,007$). El resto de preguntas analizadas no han dado un valor estadístico significativo, por lo que para un segundo análisis no se han incluido. Los datos aparecen en la *tabla 13*.

Tabla 13. Regresión logística binaria, Odds ratio de prevalencias univariados, variable dependiente sensibilizados a ácaros, grupo de referencia no sensibilizados a ácaros

		n	ORP	I.C. 95% para ORP		P-valor
				Inferior	Superior	
1. Maniobras de Limpieza.	No	79	1			
	Si	72	6,552	3,158	13,594	<0,001*
	No sé	34	2,463	1,083	5,604	0,032*
3. Sacar del armario la ropa de invierno.	No	90	1			
	Si	47	11,255	4,323	29,301	<0,001*
	No sé	48	3,003	1,449	6,226	0,003*
4. En habitaciones o salas con moqueta o alfombra	No	96	1			
	Si	42	12,333	4,442	34,244	<0,001*
	No sé	47	3,929	1,857	8,311	<0,001*
5. Casa viejas, húmedas, con polvo...	No	67	1			
	Si	52	1,821	0,874	3,793	0,110
	No sé	66	2,643	1,303	5,361	0,007*
14. Al aire libre. En el campo, parques...	No	78	1			
	Si	77	0,316	0,163	0,612	0,001*
	No sé	30	0,889	0,362	2,183	0,797
15. Al aire libre. D.Viento. Primavera	No	65	1			
	Si	77	0,327	0,162	0,657	0,002*
	No sé	43	0,632	0,28	1,423	0,268
23. Humo de tabaco, chimeneas...	No	101	1			
	Si	45	1,748	0,853	3,584	0,127
	No sé	39	3,078	1,358	6,973	0,007*

*La prueba es significativa a un nivel de 0,05.

4.6.1.2 Modelo predictivo y curva Roc

En un segundo análisis, se realiza un ajuste con un modelo de regresión logística binaria del multivariado usando las preguntas significativas del estudio univariado en caso de los pacientes monosensibilizados a ácaros, se han tenido en cuenta las preguntas 1, 3, 4, 14, 15 y 23. Se obtiene un modelo predictivo con una chi-cuadrado de máxima verosimilitud en la bondad de ajuste de 72,58 ($p < 0,001$), quedando en el modelo las preguntas: 1, 3, 4 y 15. Teniendo en cuenta el resto de variables en el ajuste se aprecia que las que aumentan las probabilidades de estar sensibilizado de modo relevante frente a ácaros son las respuestas positivas a las maniobras de limpieza, con un aumento de las posibilidades de 3,215 (IC 95% 1,352-7,648; $p = 0,008$), sacar del armario la ropa de invierno aumenta las probabilidades en un 6,491 (IC 95% 2,060-20,452; $p = 0,001$), en habitaciones o salas con moqueta o alfombra en un 5,997 (IC 95% 1,906-18,868; $p = 0,002$)

respecto a responder negativamente. La respuesta positiva a la pregunta al aire libre, los días de viento, durante las primaveras reduce las posibilidades de estar sensibilizados a ácaros de manera relevante en 0,217 (IC 95% 0,091-0,515; p=0,001). Los datos aparecen en la *Tabla 14*.

Tabla 14. Regresión logística binaria modelo multivariado, Odds ratio de prevalencias, variable dependiente sensibilizados a ácaros, grupo de referencia no sensibilizados a ácaros

		n	ORP	I.C. 95% para ORP		P-valor
				Inferior	Superior	
1. Maniobras de limpieza	No	79	1			
	Si	72	3,215	1,352	7,648	0,008*
	No sé	34	1,537	0,552	4,279	0,411
3. Sacar del armario la ropa de invierno.	No	90	1			
	Si	47	6,491	2,060	20,452	0,001*
	No sé	48	2,281	0,942	5,522	0,068
4. En habitaciones o salas con moqueta o alfombra	No	96	1			
	Si	42	5,997	1,906	18,868	0,002*
	No sé	47	1,881	0,747	4,737	0,18
15. Al aire libre. D.Viento. Primaveras	No	65	1			
	Si	77	0,217	0,091	0,515	0,001*
	No sé	43	0,492	0,182	1,328	0,162

Ajuste global del modelo, Chi-cuadrado de la razón de verosimilitud 72,578 (P-valor <0,001*).

Basándonos en estos resultados del modelo ajustado, obtenemos una fórmula capaz de reconocer a pacientes acarianos entre los monosensibilizados que posteriormente usaremos en los pacientes polisensibilizados sobre la base de las respuestas al cuestionario que sean positivas, negativas o dudosas de las distintas preguntas formuladas por estos, con el fin de determinar si están o no sensibilizados a ácaros, de manera relevante, en este caso.

La ecuación del modelo ajustado con las que se hallan las probabilidades de estar sensibilizado o no a ácaros es:

ECUACIÓN DEL MODELO AJUSTADO

$$P(\text{paciente monosens. ácaros}) = \frac{1}{1 + e^{-(-0,461 + 1,168x_1 + 0,43x_2 + 1,87x_3 + 0,824x_4 + 1,791x_5 + 0,632x_6 - 1,529x_7 - 0,709x_8)}}$$

x1=1 si p1=si
x2=1 si p1=no sé
x3=1 si p3=si
x4=1 si p3=no sé
x5=1 si p4=si
x6=1 si p4=no sé
x7=1 si p15=si
x8=1 si p15=no sé
En el resto de casos las x's toman valor 0

Con las probabilidades que se obtienen del modelo logístico calculamos el punto de corte que mejor discrimine a los pacientes sensibilizados o no a ácaros, para tal fin aplicamos un estudio de curvas ROC. *Gráfico 19 y 20.*

Valores reales

	n
Positivo^a	106
Negativo	79

a.El estado real positivo es paciente Monosensibilizado a ácaros.

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado positivo

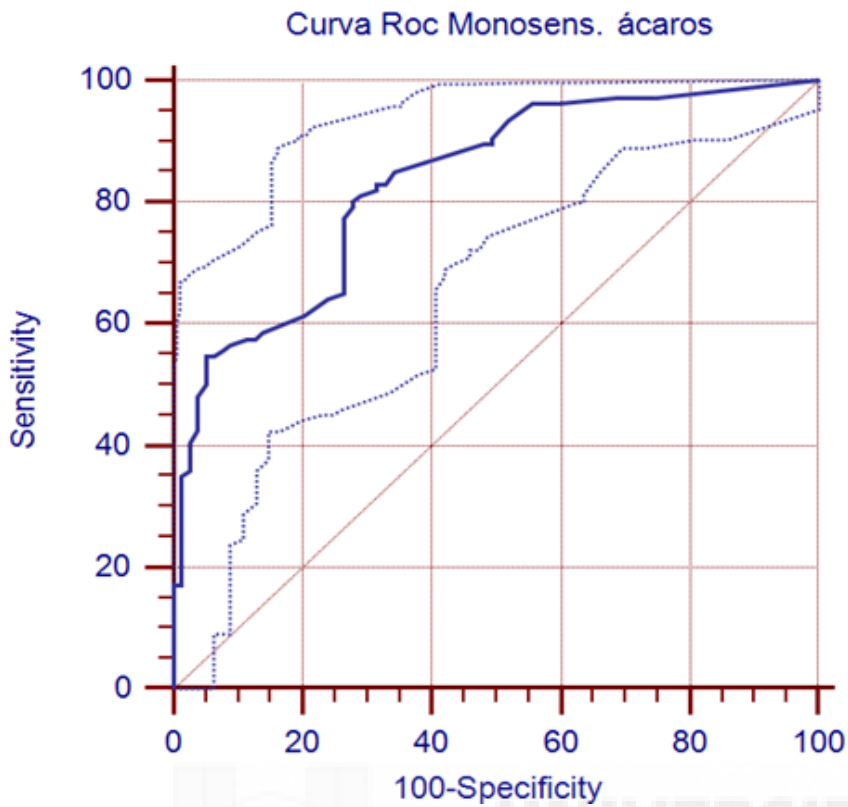


Gráfico 19. Curva ROC de monosensibilizados a ácaros

Área	Error Tip.	P-valor ^a
0,834	0,0292	<0,001

a. Hipótesis nula: área verdadera =0,5

b. De Long et. al. 1988

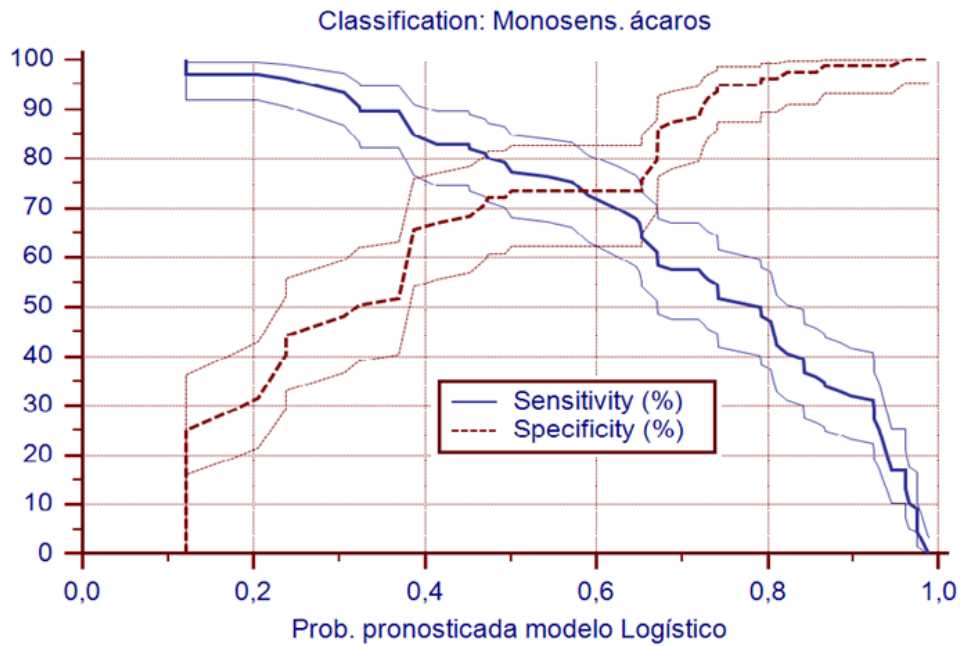


Gráfico 20. Ilustración de sensibilidad y especificidad, punto de corte es donde se maximizan ambas.

Criterio: probabilidad pronosticada >0,59

		IC _{95%}
Sensibilidad	72,64	63,1-80,9
Especificidad	73,42	62,3-82,7
Valor predictivo positivo	78,6	69,1-86,3
Valor predictivo negativo	66,7	55,7-76,4

Por lo tanto si aplicáramos la formula sobre pacientes monosensibilizados hallaríamos la probabilidad de ser un paciente acariano con relevancia clínica, si se obtiene un resultado > 0,6, clasificaríamos al paciente en acariano con una sensibilidad del 72,64% y una especificidad del 73,42%.

4.6.2 Monosensibilizados a polen.

4.6.2.1 Resultados sobre la determinación de las preguntas más relevantes del cuestionario.

Tomando como variable dependiente los monosensibilizados a polen se obtiene que las preguntas aumentan las probabilidades de estar sensibilizado de manera relevante a pólenes independientemente del resto de preguntas del cuestionario, son: la pregunta 14, empeoramiento al aire libre, en el campo, parques, cerca de árboles o praderas con un ORP de 5,087 (IC 95% 2,378-10,88; $p<0,001$), empeoramiento al aire libre, los días de viento, durante las primaveras ha dado unos valores muy similares a la pregunta 14, en la pregunta 16, empeoramiento al aire libre, los días de viento, durante las primaveras y otoños, la ORP para la respuesta positiva ha sido de 4,529 (IC 95% 1,91-10,74; $p=0,001$). Las variables con respuesta positiva que reducen el riesgo a estar sensibilizado de manera relevante a polen son: la pregunta 1 frente a maniobras de limpieza con una ORP de 0,195 (IC 95% 0,089-0,424; $p<0,001$), también para la pregunta 3 de empeoramiento de síntomas al sacar del armario la ropa de invierno, se encuentra una ORP 0,102 (IC 95% 0,034-0,307; $p<0,001$), en la pregunta 4, empeoramiento clínico en habitaciones o salas con moqueta o alfombra, hemos obtenido una ORP de 0,095 (IC 95% 0,027-0,328; $p<0,001$). Los datos aparecen en la *tabla 15*.

Tabla 15. Regresión logística binaria, Odds ratio de prevalencias univariados, variable dependiente sensibilizados a polen, grupo de referencia no sensibilizados a polen

		n	ORP	I.C. 95% para ORP		P-valor
				Inferior	Superior	
1. Maniobras de Limpieza.	No	79	1			
	Si	72	0,195	0,089	0,424	<0,001*
	No sé	34	0,186	0,065	0,530	0,002*
3. Sacar del armario la ropa de invierno.	No	90	1			
	Si	47	0,102	0,034	0,307	<0,001*
	No sé	48	0,187	0,076	0,46	<0,001*
4. En habitaciones o salas con moqueta o alfombra	No	96	1			
	Si	42	0,095	0,027	0,328	<0,001*
	No sé	47	0,253	0,107	0,598	0,002*
5. Casas viejas, húmedas, deshabitadas.	No	67	1			
	Si	52	0,348	0,156	0,779	0,010*
	No sé	66	0,232	0,104	0,52	<0,001*
7. En lugares cerrados.	No	99	1			
	Si	42	0,199	0,072	0,551	0,002*
	No sé	44	0,379	0,165	0,874	0,023*
14. Al aire libre. En el campo, parques...	No	78	1			
	Si	77	5,087	2,378	10,88	<0,001*
	No sé	30	1,1	0,352	3,44	0,87
15. Al aire libre. D.Viento. Primavera	No	65	1			
	Si	77	5,087	2,266	11,42	0,001*
	No sé	43	1,069	0,373	3,066	0,901
16. Al aire libre. D.Viento. Primavera/Otoño	No	55	1			
	Si	85	4,529	1,91	10,74	0,001*
	No sé	45	1,469	0,516	4,183	0,472
20. Casas con Humedades	No	73	1			
	Si	46	0,255	0,105	0,622	0,003*
	No sé	66	0,297	0,139	0,637	0,002*
22. Olores fuertes de colonias ambientadores	No	100	1			
	Si	50	0,598	0,282	1,268	0,180
	No sé	35	0,220	0,072	0,672	0,008*
23. Humo tabaco chimeneas contaminación	No	101	1			
	Si	45	0,493	0,224	1,085	0,079
	No sé	39	0,127	0,037	0,441	0,001*

*La prueba es significativa a un nivel de 0,05

4.6.2.2 Modelo predictivo y curvas Roc

Al ajustar un modelo de regresión logística binaria del multivariado usando las preguntas significativas del estudio univariado en caso de los pacientes monosensibilizados a polen. Obtenemos un modelo predictivo con una chi-cuadrado de máxima verosimilitud en la bondad de ajuste de 77,613 ($p < 0,001$),

quedando en el modelo las preguntas: 1, 3, 14 y 16. Teniendo en cuenta el resto de variables en el ajuste se aprecia que las que aumentan las probabilidades de estar sensibilizado a polen de manera relevante son las respuestas positivas: al aire libre, en el campo, parques... en 3,587 (IC 95% 1,367-9,413; p=0,009) y al aire libre, los días de viento, durante las primaveras/otoños en 7,244 (IC 95% 2,38-22,048; p<0,001). Las variables que reducen las posibilidades de estar sensibilizado a polen de manera relevante, teniendo presente el resto de variables en el ajuste al responder positivamente son: las maniobras de limpieza, reducen de las posibilidades de 0,281 (IC 95% 0,082-0,577; p= 0,002) y sacar del armario la ropa de invierno en un 0,095 (IC 95% 0,026-0,345; p<0,001), respecto a responder negativamente. Los datos aparecen en la *tabla 16*.

Tabla 16. Regresión logística binaria modelo multivariado, Odds ratio de prevalencias, variable dependiente sensibilizados a polen, grupo de referencia no sensibilizados a polen

		n	ORP	I.C. 95% para ORP		P-valor
				Inferior	Superior	
1. Maniobras de limpieza.	No	79	1			
	Si	72	0,218	0,082	0,577	0,002*
	No sé	34	0,159	0,044	0,579	0,005*
3. Sacar del armario la ropa de invierno.	No	90	1			
	Si	47	0,095	0,026	0,345	<0,001*
	No sé	48	0,218	0,074	0,642	0,006*
14. Al aire libre. En el campo, parques...	No	78	1			
	Si	77	3,587	1,367	9,413	0,009*
	No sé	30	1,143	0,279	4,68	0,853
16. Al aire libre. D.Viento. Primaveras/otoño	No	55	1			
	Si	85	7,244	2,38	22,048	<0,001*
	No sé	45	2,136	0,597	7,648	0,243

Ajuste global del modelo, Chi-cuadrado de la razón de verosimilitud 77,613 (P-valor <0,001*).

A continuación se muestra la ecuación con las que se hallan las probabilidades pronosticadas de ser sensibilizado a polen.

ECUACIÓN DEL MODELO AJUSTADO

$$P(\text{paciente monosens. polen}) = \frac{1}{1 + e^{-(-1.189 - 1.523x_1 - 1.837x_2 - 2.355x_3 - 1.523x_4 + 1.277x_5 + 0.133x_6 + 1.98x_7 + 0.759x_8)}}$$

x1=1 si p1=si
x2=1 si p1=no se
x3=1 si p3=si
x4=1 si p3=no se
x5=1 si p14=si
x6=1 si p14=no se
x7=1 si p16=si
x8=1 si p16=no se
En el resto de casos las x's toman valor 0

Con las probabilidades pronosticadas con el modelo ajustado calculamos el mejor punto de corte, mediante curva ROC.

Valores reales

	n
Positivo^a	54
Negativo	131

a.El estado real positivo es paciente Monosensibilizado a polen.

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado positivo

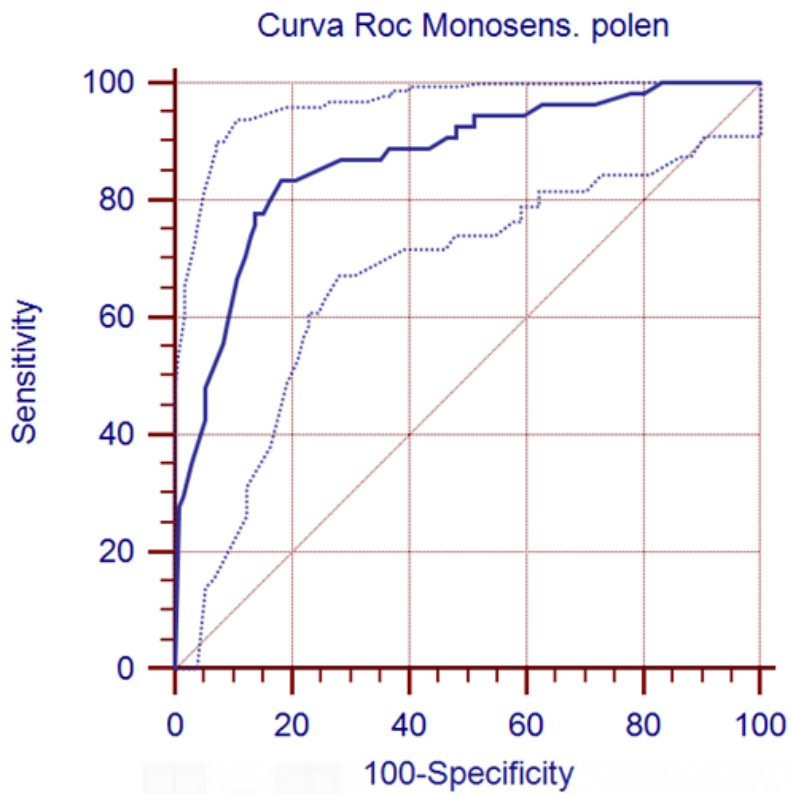


Gráfico 21. Curva ROC de monosensibilizados a pólenes

Área	Error Tip.	P-valor ^a
0,87	0,0297	<0,001

- a. Hipótesis nula: área verdadera =0,5
- b. De Long et. al. 1988

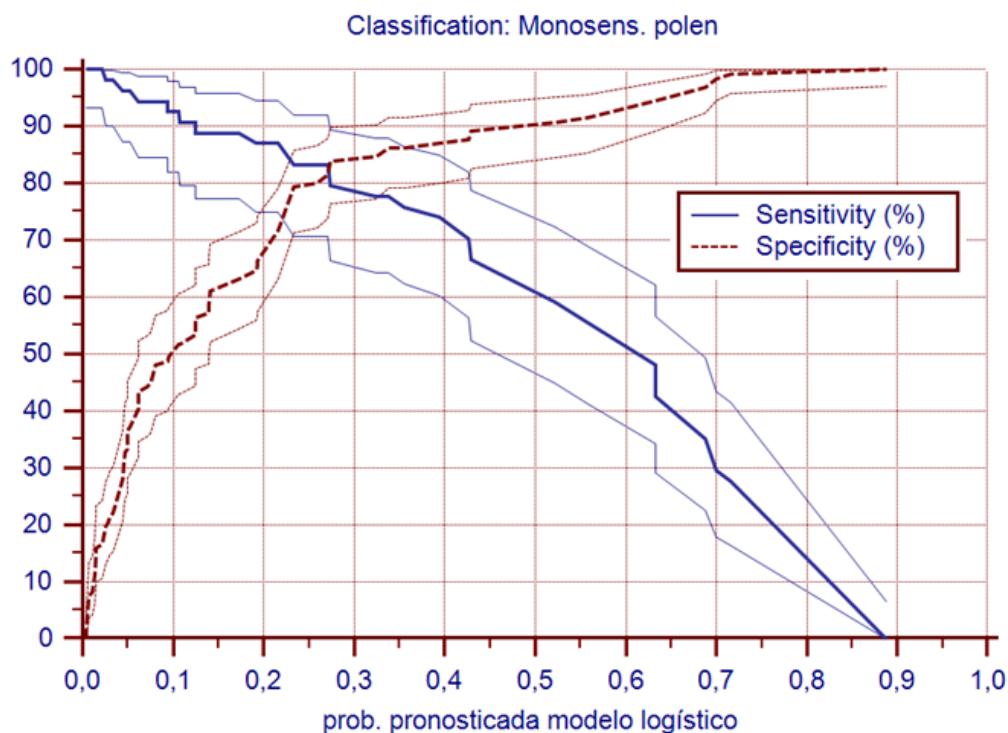


Grafico 22. Ilustración de sensibilidad y especificidad, punto de corte es donde se maximizan ambas.

Criterio: probabilidad pronosticada $>0,2709$

		IC _{95%}
Sensibilidad	83,33	70,7-92,1
Especificidad	81,68	74,0-87,9
Valor predictivo positivo	65,2	52,7-76,4
Valor predictivo negativo	92,2	85,7-96,4

Por lo tanto si aplicáramos la fórmula sobre pacientes monosensibilizados hallaríamos la probabilidad de ser un paciente sensibilizado a polen con relevancia clínica, si se obtiene un resultado $> 0,27$, clasificaríamos al paciente en sensibilizado a polen con una sensibilidad del 83,33% y una especificidad del 81,68%.

4.6.3 Monosensibilizados a mohos.

4.6.3.1 Resultados sobre la determinación de las preguntas más relevantes del cuestionario.

En el caso de los pacientes sensibilizados a mohos la única variable significativa ha sido la pregunta 20, empeoramiento de los síntomas en casas con humedad en las paredes, invernaderos, sótanos, etc... con una ORP de 5,675 (IC 95% 1,448-22,247; p=0,013). Los datos están representados en la *tabla 17*.

Tabla 17. Regresión logística binaria, Odds ratio de prevalencias, variable dependiente sensibilizados a mohos, grupo de referencia no sensibilizados a mohos

		n	ORP	I.C. 95% para ORP		P-valor
				Inferior	Superior	
20. Casas con humedades...	No	73	1			
	Si	46	5,675	1,448	22,247	0,013*
	No sé	66	2,333	0,559	9,732	0,245

Ajuste global del modelo, Chi-cuadrado de la razón de verosimilitud 7,358 (P-valor 0,025*).

*la prueba es significativa a un nivel de 0,05.

4.6.3.2 Modelo predictivo y curvas Roc

Al solo encontrar una variable significativa, el modelo predictivo es el hallado en el apartado anterior. La chi-cuadrado de máxima verosimilitud en la bondad de ajuste de 7,358 (p=0,025), La ecuación para el cálculo de las probabilidades pronosticadas se presenta a continuación.

ECUACIÓN DEL MODELO AJUSTADO

$$P(\text{paciente monosens. mohos}) = \frac{1}{1 + e^{-(-3,149 + 1,736x_1 + 0,847x_2)}}$$

x1=1 si p20=si

x2=1 si p20=no sé

En el resto de casos las x's toman valor 0

Con las probabilidades pronosticadas con el modelo ajustado se ha calculado el mejor punto de corte, mediante curva ROC.

Valores reales

	n
Positivo^a	18
Negativo	167

a. El estado real positivo es paciente Monosensibilizado a mohos.

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado positivo

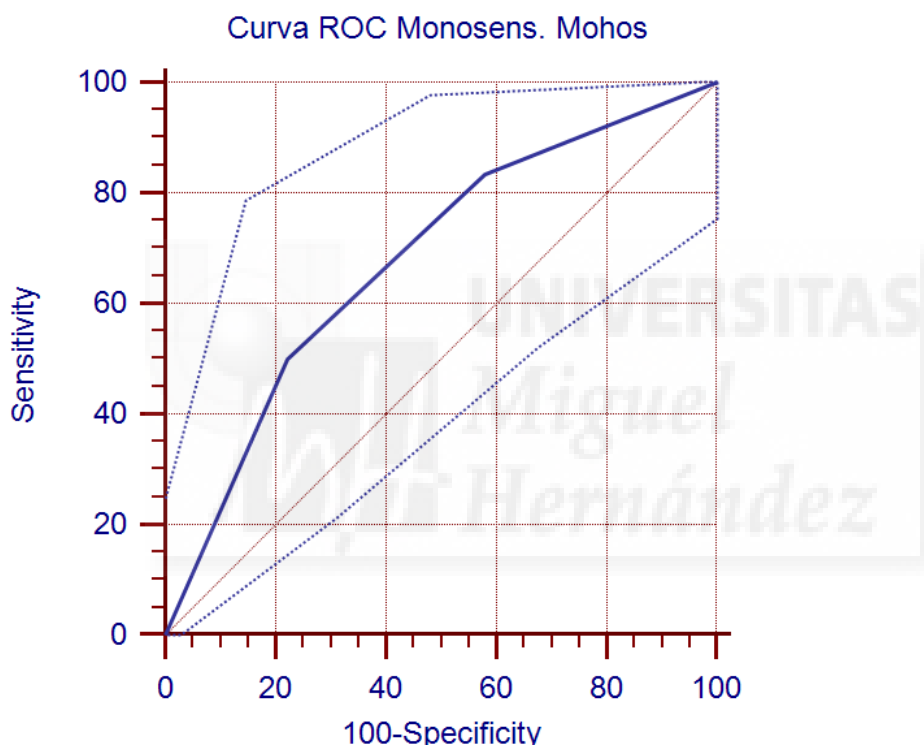


Gráfico 23. Curva ROC de monosensibilizados a mohos

Área	Error Tip.	P-valor^a
0,679	0,063	0,0045

a. Hipótesis nula: área verdadera =0,5

b. De Long et. al. 1988

El modelo no es adecuado puesto que el área bajo de la curva es de 0,679.

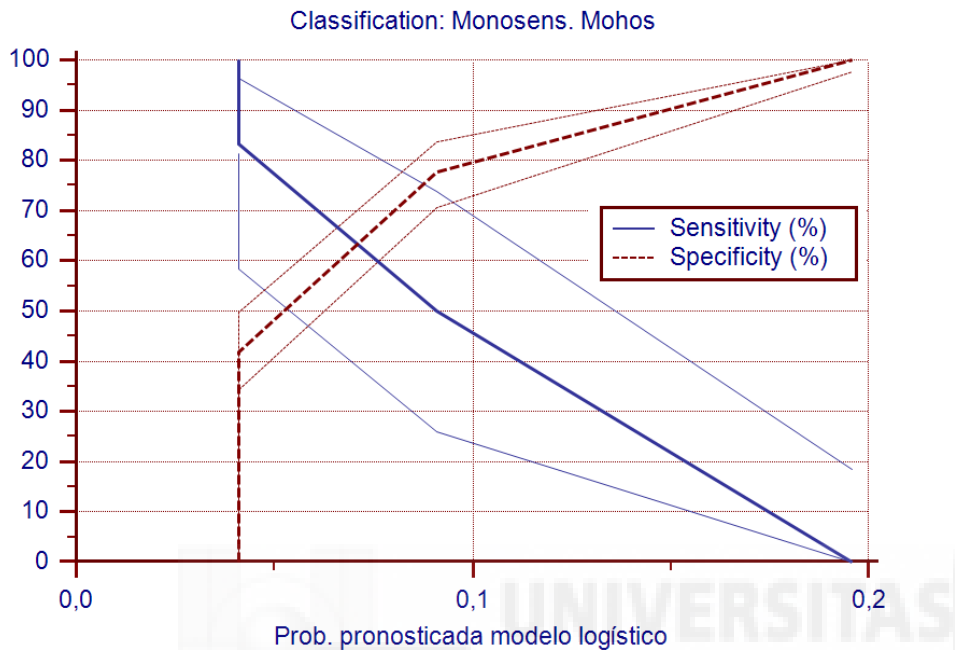


Gráfico 24. Ilustración de sensibilidad y especificidad, punto de corte es donde se maximizan ambas.

Criterio: probabilidad pronosticada >0,0909

		IC _{95%}
Sensibilidad	50	26-74
Especificidad	77,84	70,8-83,9
Valor predictivo positivo	19,6	9,4-33,9
Valor predictivo negativo	93,5	88,1-97

Este último modelo no es aplicable para predecir, ya que el área debajo la curva es muy baja, y se obtiene valores de sensibilidad y especificidad extremos debido en parte a los pocos casos de pacientes monosensibilizados a mohos.



CAPITULO V: DISCUSIÓN



CAPITULO V: DISCUSIÓN

La rinitis alérgica, como ya se ha dicho, es la enfermedad alérgica más frecuente en niños, que en formas moderadas y graves afecta a la calidad de vida de nuestros pacientes (Padjas A., 2014)

En nuestro estudio, como en la mayoría de los trabajos publicados, existe una mayor prevalencia de rinitis alérgica en varones respecto a mujeres, (Ibañez M.D., 2013 y 2010), se corresponde con una mayor prevalencia de atopia en niños varones (Arnedo-Pena A, 2005).

Aunque la rinitis puede aparecer los primeros años de vida (Hardjojo A., 2015), es más frecuente encontrarla a partir de los 6-7 años, con un pico de incidencia a los 13-14 años al igual que ocurre en nuestra muestra. (Asher M.I., Kurukulaaratchy R.J., 2011)

Generalmente, cuando un paciente atópico padece rinitis alérgica, ésta no suele ir aislada sino que se asocia a otras comorbilidades, lo que hace más complejo su manejo (Deliu M., 2014, Ibero M., 2012, Ibañez M.D., 2013, Buslau A., 2014, Cibela F., 2015). En nuestro trabajo hemos visto aumentado el riesgo de padecer conjuntivitis asociada a la rinitis, en pacientes polisensibilizados respecto a los monosensibilizados, y dentro del grupo de monosensibilizados, encontramos más riesgo en los sensibilizados a ácaros. Del resto, llama la atención, que en nuestro trabajo no se haya podido relacionar estadísticamente, la gravedad de la rinitis y la presencia de otras comorbilidades, como sucede en los trabajos comentados. Creemos que esto es debido a la precocidad (no existencia de lista de espera en nuestros servicios) con la que nuestros pediatras nos remiten los niños con síntomas sugestivos de rinitis alérgica, ello, probablemente, hace que, en una mayoría de niños, todavía no se hayan desarrollado otras comorbilidades o las formas más graves de rinitis.

Nuestros pacientes están sensibilizados mayoritariamente a ácaros y pólenes, principalmente el de olivo y salsola, coincidiendo con estudios previos realizados en nuestro medio, donde se encontró el mismo patrón de sensibilizaciones. (Moral L., 2008).

Típicamente se considera que los niños con rinitis alérgica por sensibilización a ácaros suelen presentar los síntomas a lo largo de todo el año, con empeoramiento durante las épocas cálidas (20-25°C) y con alta humedad relativa, generalmente primaveras y otoños (Garde JM, 2013). En nuestros pacientes acarianos, efectivamente se reproduce el mismo patrón (Gráfico 9), pero sin encontrar diferencias significativas entre las épocas de empeoramiento típicos. (tabla X). Esto puede ser debido a varios factores. En primer lugar muchos de nuestros pacientes acarianos, empeoran durante los veranos porque es la época en que se trasladan por vacaciones a sus segundas viviendas en la playa. En segundo lugar, un porcentaje importante de niños acarianos, presentan también síntomas durante el invierno que nos explicamos por la benignidad de nuestro clima, así como por la alta humedad relativa que existe en nuestra zona, y el efecto de la climatización de los domicilios. Por todo ello, el “típico” periodo estacional atribuido a la sensibilización relevante a ácaros, no es tan “típico” en nuestro medio, y no nos ayuda a fijar la relevancia clínica con este dato, en nuestros pacientes.

Los mohos provocan síntomas cuando existe una alta concentración de esporas en la atmósfera, siendo muy variable de una zona geográfica a otra. Por lo general se precisa humedad y temperaturas altas. Son alérgenos que se pueden encontrar tanto en el interior como en el exterior de los domicilios (Garde JM, 2013). En la zona de levante, el mayor número de esporas en la atmósfera se recogen durante las primaveras, veranos y otoños (gráfico 24), por lo que cabría esperar que nuestros niños monosensibilizados a mohos, presentaran síntomas coincidiendo con ese periodo, sin embargo, solo ha sido así relativamente, (gráfico 10), dado que nuestros pacientes monosensibilizados a mohos, han presentado síntomas a lo largo de todo el año, incluido el invierno, algo que nos explicamos de nuevo, por el clima benigno de nuestra comunidad.

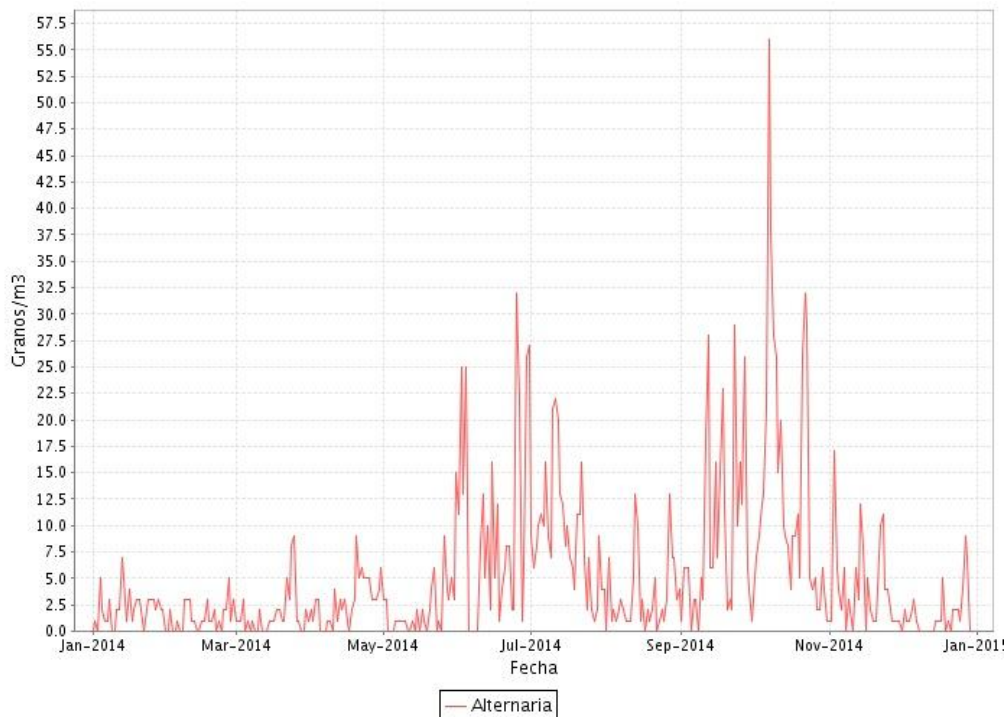


Gráfico 24. Recuento de esporas de Alternaria en Alicante durante el año 2014. Comité de Aerobiología de la SEAIC.

Los pólenes son alérgenos del exterior del domicilio. Cada planta suele tener un calendario de polinización relativamente fijo, en cada zona geográfica, que se puede consultar en las distintas páginas web de las sociedades científicas, aunque no siempre es fácil relacionar los síntomas con la estación polínica, por la coincidencia de polinización de muchas de estas plantas. En nuestro medio, los más relevantes son el polen del olivo y el polen de salsola (Moral L., 2008). El primero poliniza en nuestra zona de abril a junio, con predominio en mayo (Gráfico 25), y el segundo en primavera y otoño (Gráfico 26). Nuestros pacientes polínicos, sí han referido empeoramiento clínico más marcado durante los meses de primavera con una diferencia significativa respecto a otras épocas, así como un repunte en otoño, aunque sin significación estadística, que se explica debido a que en otoño se produce una mayor concentración de los diferentes aeroalérgenos (ácaros, mohos y pólenes) en la atmósfera. El empeoramiento sintomático de los pacientes polínicos durante las primaveras, puede que sea debido a la elevada

concentración de alérgenos como el polen de olivo y gramíneas que se produce en nuestro medio.

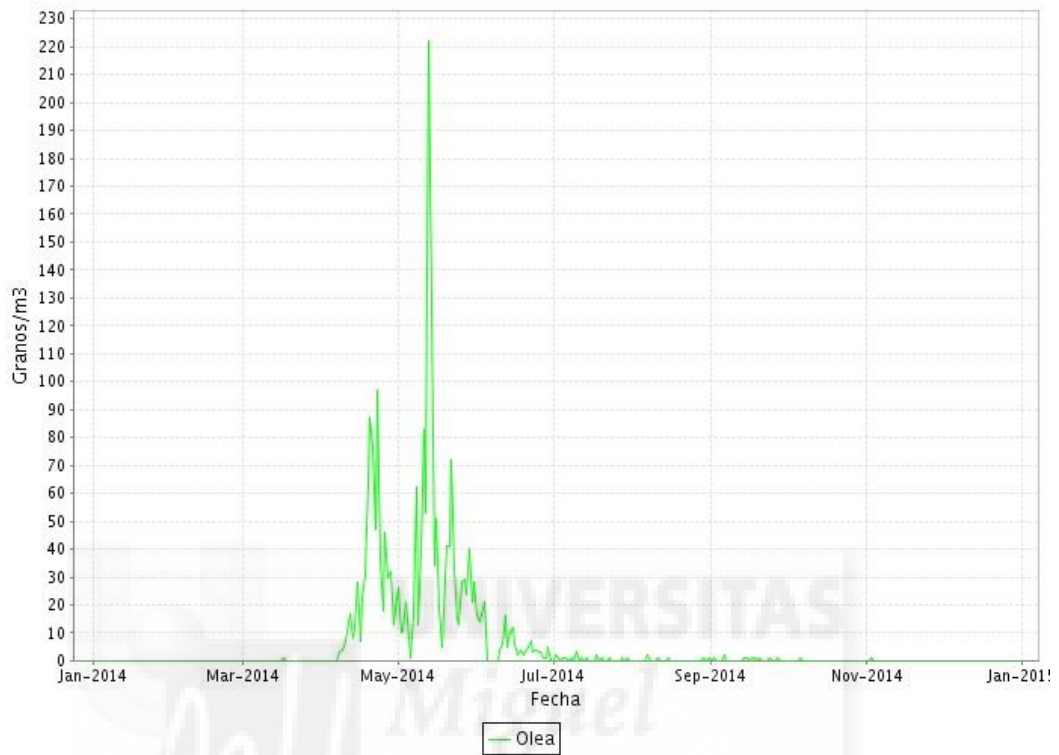


Gráfico 25. Recuento de pólen de Olivo en Alicante durante el año 2014.
Comité de Aerobiología de la SEAIC

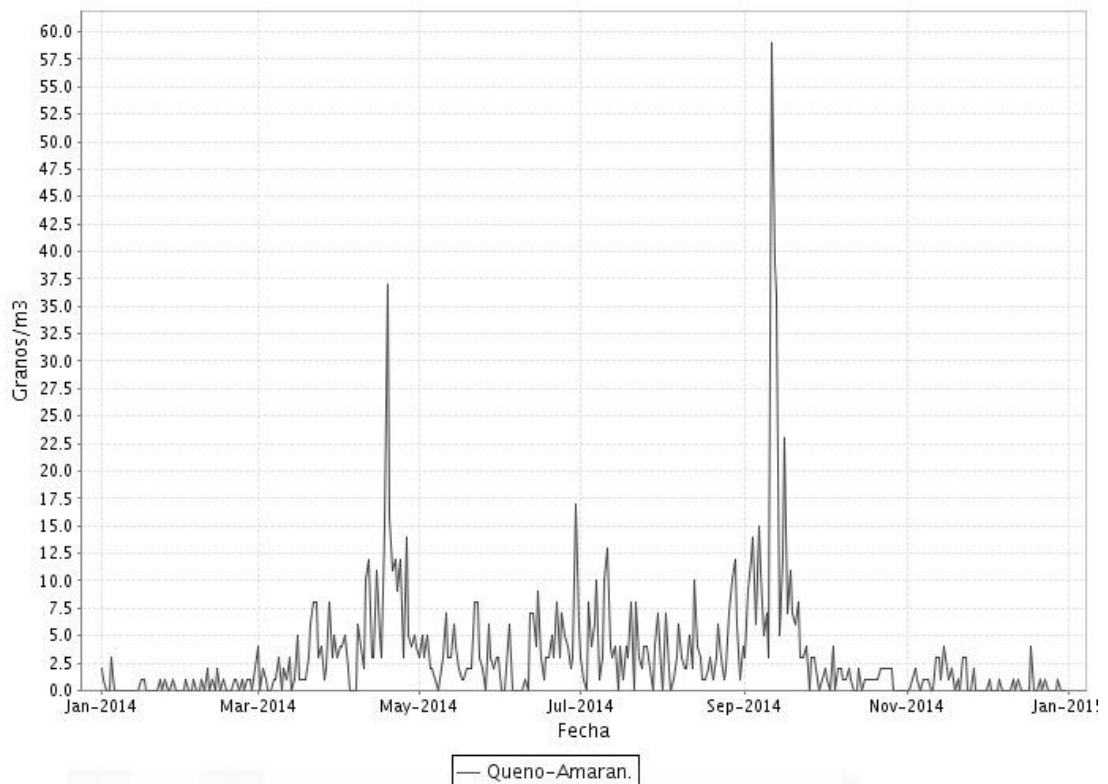


Gráfico 26. Recuento de pólen de Salsola en Alicante durante el año 2014.
Comité de Aerobiología de la SEAIC

Por todo ello, puede comprobarse que, en nuestro medio, el periodo estacional en el que los niños presentan síntomas no nos aclara demasiado la relevancia clínica de un alérgeno en particular.

Los niños sensibilizados a ácaros pueden presentar síntomas en todas aquellas situaciones en que se exponen a una mayor concentración de ácaros: maniobras de limpieza, estancias en viviendas habitualmente deshabitadas, en especial si están próximas a la playa, cambio estacional de ropa, etc.... En nuestro cuestionario se realizaron las ocho primeras preguntas en ese sentido. Al analizar las respuestas hemos visto, como era de esperar, que se encuentra una correlación positiva entre el empeoramiento de la rinitis y las maniobras de limpieza (pregunta 1), sacar la ropa de invierno del armario (pregunta 3), o estancias en habitaciones o salas con moquetas o alfombras (pregunta 4), así como una correlación negativa con empeoramiento en los días de viento, al aire libre, y

durante las primaveras (pregunta 15). Las preguntas 6 (empeoramiento nocturno), 7 (empeoramiento en lugares cerrados) y 8 (empeoramiento en su propio domicilio), no nos han sido de utilidad, bien por la ambigüedad de las propias preguntas o bien por el hecho de que se trata de situaciones en las que la mayoría de los pacientes alérgicos sea cual sea su etiología, presentan síntomas. Nos llama la atención el hecho de que no se haya encontrado significación en la pregunta 2 (empeoramiento en los cambios de domicilio de la ciudad a la playa o al campo y viceversa). Creemos que puede ser debido a una incorrecta redacción de la pregunta, puesto que es muy típico en nuestro medio, que los niños con rinitis alérgica debido a ácaros, empeoren claramente en sus ocasionales estancias en sus segundas viviendas en la playa.

Los niños con alergia a polen tienen sus síntomas al exponerse a una mayor concentración de alérgenos polínicos, que son alérgenos del exterior, por lo que presentan los síntomas de un modo más acusado al aire libre, en determinadas épocas del año, especialmente los días de viento. Las preguntas 14 a 17 estaban encaminadas a preguntarles por este hecho. Al analizar las respuestas se comprueba que existe un empeoramiento al aire libre en el campo, parques cerca de árboles o praderas (pregunta 14), y especialmente durante los días de viento en las primaveras y otoños (pregunta 16). Se observa una correlación negativa al preguntarles si existe un empeoramiento con las maniobras de limpieza (pregunta 1) y al sacar las ropas de invierno de los armarios (pregunta 3). Llama la atención que nuestros pacientes polínicos no respondan positivamente cuando se les pregunta si experimentan un empeoramiento de síntomas al exponerse al aire libre los días de viento sólo en primaveras (pregunta 15), como cabría esperar en otras zonas geográficas en donde la sensibilización a olivo y gramíneas es la más prevalente. No sucede así en nuestro medio, debido a que la sensibilización al polen de la salsola es la más prevalente y, como ya se ha dicho, este polen presenta sus picos más altos tanto en primaveras como en otoño. La no existencia de correlación positiva en la pregunta 17, empeoramiento al aire libre durante los días de viento, independientemente de la época del año, la consideramos esperable, sugiriendo que, cuando dicha pregunta se responde positivamente, el

paciente presenta una hiperreactividad inespecífica de las fosas nasales, frente a todo tipo de irritantes.

Los niños con alergia a mohos empeoran sus síntomas al exponerse a una mayor concentración de mohos o sus esporas. Por lo que se idearon tres preguntas (18,19 y 20) con el fin de comprobar su validez. De las tres preguntas sólo la número 20 presenta un mayor número de respuestas positivas en los pacientes monosensibilizados frente a alternaría en relación a monosensibilizados a ácaros o a pólenes, con diferencias significativas ($p=0,013$) (tabla 17), pero no se pudo determinar un punto de corte dado el escaso número de pacientes monosensibilizados a alternaría que compusieron la muestra.

El mismo problema (falta de muestra) se presentó a la hora de valorar las preguntas de niños sensibilizados a epitelios que, supuestamente presentan síntomas al exponerse en ambientes en los que hay o ha habido animales. Con el objetivo de identificarlos se realizan cinco preguntas del cuestionario (9 a la 13). Desafortunadamente sólo 7 pacientes de la muestra eran niños monosensibilizados a animales, por lo que no se pudo analizar ningún dato al respecto. Estos dos hechos son una importante limitación de nuestro estudio, dado que creemos que no siempre son fiables los datos recogidos, a este respecto, en la anamnesis. En nuestra experiencia son numerosos los niños que manifiestan empeoramiento de sus síntomas, dependiendo si se ponen en contacto con un animal en casa de un familiar u otro y, sobre todo, los que niegan síntomas cuando dichos animales son sus propias mascotas. Por ello consideramos de interés que se profundice en esta cuestión con otros estudios.

De acuerdo a nuestros resultados, el cuestionario de 24 ítems, podría reducirse a seis preguntas: 1, 3, 4, 14, 15 y 16. Aplicando a ellas las formulas halladas en nuestro trabajo, obtendríamos en pacientes polisensibilizados una probabilidad de que su sensibilización ácaros y/o pólenes sea o no relevante.

La sensibilidad y especificidad del cuestionario es relativamente bueno para valorar la relevancia clínica de la sensibilización a pólenes 83,3% y 82,6% respectivamente, y más moderada en su capacidad para detectar relevancia clínica de la sensibilización a ácaros: 72,6% y 73,4% respectivamente. Estos resultados modestos pueden deberse por una parte, a que el criterio oro con los que se ha

comparado el cuestionario: pacientes con rinitis alérgica monosensibilizados, no sea tan seguro como cabría pensarse. Ha de tenerse en cuenta la existencia de pacientes sensibilizados (mono o polisensibilizados) que pueden ser, simplemente, pacientes atópicos, con sensibilización subclínica, en los que todavía no se ha desarrollado la enfermedad alérgica propiamente dicha. Por otra parte, ha de tenerse en cuenta que un paciente con rinitis puede empeorar de manera inespecífica al exponerse a cualquier tipo de irritantes, incluido el viento, maniobras de limpieza, etc...

Aún así, consideramos que nuestro trabajo tiene una gran utilidad. En primer lugar porque es la primera vez que se intenta desarrollar un cuestionario para valorar la relevancia clínica de determinados alérgenos en niños con rinoconjuntivitis. En segundo lugar, porque hace más sencilla la anamnesis y permite concentrarnos en aquellas preguntas que han demostrado una mayor utilidad. En tercer lugar, porque el cuestionario, al repetirse en cada una de las visitas, fija en la mente de los padres de los niños, aquellos desencadenantes en los que deben estar atentos, permitiéndonos en sucesivas visitas aclarar las dudas que puedan surgir en las primeras visitas, y por último porque, en los pacientes a los que se administra inmunoterapia específica, puede monitorizarse la progresiva desaparición de los desencadenantes que, inicialmente provocaban los síntomas a medida que el niño va alcanzando tolerancia inmunológica al alérgeno al que inicialmente era alérgico. Puede convertirse, así, en una herramienta diagnóstica más, que unida a las ya existentes (pruebas cutáneas, la determinación de IgE específica, el diagnóstico molecular en casos de sensibilizaciones complejas a pólenes, como propone Sastre (Sastre J., 2012) y finalmente la realización de una provocación nasal específica), ayude a un mejor diagnóstico etiológico.

Dado que es la primera vez que se intenta la validación de un cuestionario como el nuestro, para valorar la relevancia clínica de diferentes alérgenos, no podemos comparar nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios. De cualquier forma ha de tenerse presente siempre, que tanto el periodo estacional como otros factores, pueden ser diferentes en las diferentes áreas geográficas, en las que los alérgenos están presentes.



CAPITULO VI: CONCLUSIONES



CAPITULO VI: CONCLUSIONES

1. Con este trabajo se ha desarrollado un cuestionario autocumplimentado que, mediante un análisis de regresión logística multivariante, ha podido identificar que sólo seis de las veinticuatro preguntas iniciales, permite valorar en nuestro medio, la relevancia clínica de la sensibilización a ácaros o pólenes en pacientes polisensibilizados.
2. Se ha hallado una fórmula que permite el cálculo de un punto de corte (P) capaz de predecir la sensibilización relevante a ácaros y/o pólenes con una sensibilidad y especificidad aproximada del 75% en ácaros y del 80% en pólenes.
3. Este cuestionario no resulta útil para determinar la sensibilización relevante a mohos ni epitelios.
4. Con los resultados obtenidos parece interesante realizar nuevas investigaciones para establecer puntos de corte similares para la sensibilización frente a epitelios y mohos, ampliando la muestra. Así como comparar los resultados obtenidos en diferentes áreas geográficas.
5. No existen diferencias significativas, en la gravedad de la rinitis, de niños polisensibilizados respecto a los monosensibilizados.
6. Tampoco se ha hallado una mayor comorbilidad en pacientes polisensibilizados respecto a los monosensibilizados, salvo un mayor porcentaje de presencia de conjuntivitis.
7. Los niños con rinoconjuntivitis, en nuestro medio, son pacientes polisensibilizados, siendo los ácaros del polvo doméstico y los pólenes, en especial el polen de olivo y salsola, los alérgenos más prevalentes.

8. El periodo estacional en el que empeoran sus síntomas, no ha sido útil para determinar la relevancia clínica de un alérgeno.





CAPITULO VII: ANEXOS



CAPITULO VII: ANEXOS

7.1 Anexo 1.

Cuestionario modelo para los pacientes con rinitis alérgica.

Datos del paciente	Ints	Cj	AB	AA	AF	DA	Ac r	Alt	Gat	Per	Olv	Sal	Grm	Pari	Otros (especificar)
	1-2-3														
Periodo Estacional	Enero	Febr	Marz	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agsto	Sept	Octb	Novb	Dc			

Situaciones en las que los síntomas nasales son particularmente fuertes o intensos:

Poner una X en SI, NO o No sé (cuando no se esté seguro). Escribir libremente cualquier observación que considere oportuna o aclaratoria.

	SI	NO	No sé	Observaciones
1				Maniobras de limpieza. (Barrer, quitar el polvo, etc.)
2				Cambios de domicilio. (De la ciudad a la playa o al campo y viceversa....)
3				Al sacar las ropas de invierno de los armarios.
4				En salas o habitaciones con alfombras o moquetas
5				En casas viejas, húmedas, con polvo, habitualmente deshabitadas.
6				Por la noche al acostarse.
7				En lugares cerrados.
8				En su propio domicilio
9				En casas en las que hay gatos (en el interior)
10				En casas en las que hay perros (en el interior)
11				En casas en las que cerca de ellas, en el exterior, hay animales (caballos, conejos, cabras, etc.)
12				Cuando está cerca de animales. En el zoológico, en el circo, en cabalgatas, etc.
13				En el colegio o en el trabajo
14				Al aire libre. En el campo, parques, cerca de árboles, praderas...
15				Al aire libre. Los días de viento, SOLO durante las primaveras.
16				Al aire libre. Los días de viento, durante las primaveras y otoños.
17				Al aire libre. Los días de viento, independientemente de la época del año
18				Al aire libre. Los días de viento tras días de lluviosos o épocas de riego, etc.
19				Al aire libre. Cuando hace frío y humedad.
20				Lugares húmedos y sombríos. Casas con humedad, invernaderos, sótanos húmedos, cuevas, etc.
21				Cambios bruscos de temperatura. Aire acondicionado
22				Olores fuertes, colonias, ambientadores
23				Humo del tabaco o chimeneas, contaminación
24				Los días de tormenta

Contacto diario o casi diario con animales (interior casas)	NO	SI	SI	SI	SI	SI	¿Años contacto?
25 ¿Tiene el paciente contacto habitual con gatos?			En su domicilio		En casa familiares/amigos		Desde el nacimiento
26 ¿Tiene el paciente contacto habitual con perros?			En su domicilio		En casa familiares/amigos		Desde el nacimiento
27 ¿Tiene el paciente contacto habitual con otros animales?			En su domicilio		En casa familiares/amigos		Desde el nacimiento

7.2 anexo 2.

Consentimiento informado

Estimado señor/a:

En nuestra sección se esta llevando a cabo un trabajo consistente en el desarrollo de un cuestionario que nos pueda ayudar a detectar aquellas causas que le provocan los síntomas alérgicos a su hijo/a.

Si desea colaborar en este proyecto le rogamos que lea atentamente el cuestionario adjunto y lo conteste lo mejor que pueda.

No se preocupe si no entiende completamente alguna de las preguntas. Contestela tal y como la haya entendido y posteriormente, comunique su duda al médico que le atienda.

Si no tiene tiempo o por cualquier motivo no desea cumplimentar el cuestionario, la atención posterior, no va a ser distinta si no participa en el estudio. Tanto si cumplimenta el cuestionario como si no, se le van a realizar las mismas pruebas y va a recibir el mismo trato, que se realizan a todas las primeras visitas que acuden a la consulta.

Gracias por su atención y colaboración

Nombre del padre o de la madre:

Firma:

Fecha:



CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFIA



CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFIA

- Agache I, Bilò M, Braunstahl G-J. Et al. In vivo diagnosis of allergic diseases-allergen provocation tests. *Allergy* 2015; 70(4): 355-365.
- Alvarez Caro F, Álvarez Berciano F, Rinitis alérgica en el niño y sus comorbilidades. *Acta Pediatr Esp.* 2010; 68(1):6-12.
- Alvaro M, Sancha J, Larramona H, et al. Allergen-specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(4): 265-272.
- Arnedo-Pena A, García -Marcos L, García G, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de la rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas, según el ISAAC. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62(3): 229-36.
- Asher M.I, Montefort S, Bjökstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross sectional surveys. *Lancet* 2006; 368 (9537): 733-743.
- Baroody F.M, Brown D, Gavanescu L, et al. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 927-934.
- Bauchau V, Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Resp J.* 2004; 24: 758-764.
- Berger W.E, Jacobs R.L, Amar N.J, et al. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate nasal aerosol in children with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 1-7. Article in press.

- Blanco Quirós A, Tellería JJ, Castro J. Genética de la alergia. *Allergol Immunol Clin*. 2000; 15 (extrNº2): 40-7.
- Borish L. Allergic rhinitis: Systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1021-1031.
- Bousquet J, Khaltaev N., Cruz A.A., *et al.* Allergic rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy*. 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
- Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E, *et al.* Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-476.
- Bunyavanich S., Shargorodsky J., Celedón J.C. A meta-analysis of Th2 pathway genetic variants and risk of allergic rhinitis. *Pediatric Allergy Immunology* 2011; 22: 378-387.
- Burges J.A., MEpid, Walters E.H., *et al.* Childhood allergic rhinitis predicts asthma: incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 863-869.
- Chu L., Rennie D., Cockcroft D., *et al.* Agreement between questionnaire report of allergy-related outcomes in school-age children and objective measures of atopy: the Saskatchewan rural health study. *Clinical et Experimental Allergy*, 2015; 45: 1337-1345.
- Church M.K., Mauer M., Simons F.E.R, *et al.* Risk of first-generation H1-antihistamines: a GALEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-466.

- Cibela F., Ferrante G., Cuttitta G., et al. The Burden of Rhinitis and Rhinoconjunctivitis in Adolescents. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015; 7(1): 44-50.
- Codispoti C., Levin L., LeMasters G.K. et al. Breast-feeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy are determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1054-1060.
- Cookson W, Moffatt M. Genetics of asthma and allergic disease. *Human Molecular Genetics.* 2000. Vol 9. 16; 2359-2364.
- Dávila I., Mullol J., Ferrer M., et al. Genetic aspects of allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19, Suppl. 1: 25-31.
- Del Cuvillo A., Sastre J., Montoro J., et al. Allergic Conjunctivitis and H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19, S1: 11-18.
- Deliu M., Belgrave D., Simpson A., et al. Impact of rhinitis on asthma severity in school-age children. *Allergy* 2014; 69: 1515-1521.
- Di Bona D., Plaia A., Leto-Barone M.S., et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol 130; 5. 1097-1107.
- Dikewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S 103-115.
- Domínguez-Ortega J., Quirce S., Delgado J., et al. Diagnostic and therapeutic approaches in respiratory allergy are different depending on the profile of aeroallergen sensitization. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014; 42(1): 11-18.

- Dordal M.T., Lluch-Bernal M., Sánchez M.C., et al. Allergen-specific nasal provocation testing: Review by the Rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21 (1): 1-12.
- Dretzke J., Meadows A, Novielli N., et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol 131; 5. 1361-66.
- Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., Hourihane J.O'B., et al. Testing children for allergies: why, how, who and when. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 195-209.
- Ferrer M., Jorro G. Rinitis y conjuntivitis alérgicas. *Manual de alergia clínica*. 2009; Capítulo 16: 235-247
- Ferrer M., Sanz M.L., Sastre J., et al. Molecular diagnosis in Allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19, S1: 19-24.
- Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: Treating the child. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: S 616-621.
- García-Marcos L., Batlles J., Busquets R.M., et al. Estudio ISAAC España. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y de dermatitis atópica en adolescentes. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 369-376.
- Garde J, Hervás D, Marco, et al. Calculating the prevalence of atopy in children. *Allergol et Immunopathol (Madr)*. 2009; 37 (3) 129-34.

- Garde JM, García Avilés B, Marco N, and col. Rinoconjuntivitis alérgica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013; 1: 157-75.
- Grabenhenrich L, Keil T, Reich A, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015; article in press.
- Greiner A.N., Meltzer E.O. Pharmacologic rationale for treating allergic and noallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 985-996.
- Hankin C.S., Cox L., Lang D., et al. Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: Patterns of care, resource use, and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 227-232.
- Hardjojo A, Goh A, Shek L, et al. Rhinitis in the first 18 months of life: Exploring the role of respiratory viruses. *Pediatric Allergy and Immunology* 2015; 26: 25-33.
- Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: S 81-94.
- Huiyan W, Yuhe G, Junyan Z, et al. The Importance of Allergen Avoidance in High Risk Infants and Sensitized Patients: A Meta-Analysis Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014; 6(6): 525-534.
- Ibañez MD, Garde JM. Allergy in Patients Under Fourteen Years of age in *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19, Supl.2: 61-8.
- Ibañez M.D., Navarro A., Sánchez M.C., et al. Rhinitis and its association with asthma in patients under 14 years of age treated in allergy departments in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20:402-406

- Ibañez M.D., Valero A.L., Montoro J., et al. Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain. *Pediatric Allergy Immunol* 2013; 24: 678-684.
- IberoM., Justicia J.L., Álvaro M., Diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children: Results of the PETRA study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012; 40(3): 138-143.
- Jáuregui I., Mullol J., Dávila I., et al. Allergic rhinitis and School Performance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19, S1: 32-39.
- Juniper E.F. Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: S 386-391.
- Keil T, Bockelbrinck A, Reich A, et al. The natural history of allergic rhinitis in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21: 962-9.
- Kenney P., Hilberg O., Pedersen H., et al. Nasal filters for the treatment of allergic rhinitis: A randomized, double- blind, placebo-controlled crossover clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1477-1480.
- Kim B-J., Lee S-Y., Kim H-B., et al. Environmental Changes, Microbiota, and Allergic Diseases. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014; 6(5): 389-400.
- Krogsgaard B.L., Bonnelykke K., Kreiner-Moller E., et al. Children with allergic and no allergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 567-573.

- Kurukulaaratchy R.J., Karmaus W., Raza A., et al. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. *Clinical et Experimental Allergy* 2011; 41: 851-859.
- Lis K., Malmstrom K., Nayak AS. Et al. Treatment of fall allergic rhinitis with montelukast alone or in combination with loratadine in a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S158.
- Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28 (Suppl 2): 3-10.
- Makris M., Koulouris S., Koti I., et al. Temporal relationship of allergic rhinitis with asthma and other co-morbidities in a Mediterranean country: A retrospective study in a tertiary reference allergy clinic. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010; 38(5): 246-253.
- Martín M.A. Rinitis alérgica. *Tratado de alergología pediátrica*. 2ª edición. 2011; Capítulo 13. 155-166.
- Mascha K, Rochat MD, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 1170-5.
- Matricardi P.M., Kuna P., Panetta V., et al. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: A comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 791-799.
- Meltzer E.O., Malmstrom K., PharmD S.L, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 917-922.

- Moral L., Roig M., Garde J., et al. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Allergol et Immunopathol.* 2008; 36 (3): 128-133.
- Moral L., Toral T., Segura S., et al. Sensibilización a alérgenos inhabituales de caracter domiciliario y origen animal en población pediátrica con síntomas respiratorios. *Allergologia et immunopathologia proceedings.* ISSN: 2014-9859: 160.
- Mullol J., Bousquet J., Bachert C., et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy* 2015; 70: 1-24.
- Muñoz López F. Rinoconjuntivitis alérgica. *Pediatr Integral* 2013; XVII (8): 564-573
- Navarro A.M. Avances en el tratamiento de la rinitis alérgica en niños y adultos. *Alergol Inmunol Clin* 2002; 17 (extraordinario num 2): 35-38.
- Navarro A., Colás C., Antón E., et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Allergy Consultations in Spain: *Alergológica-2005.* *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19, Supl.2: 7-13.
- Okubo K., Kurono Y., Fujieda S., Japanese Guideline for allergic rhinitis 2014. *Allergology International.* 2014;63: 357-375.
- Pacheco M., Sánchez I., Conde J., et al. Mecanismos de acción de la inmunoterapia. Capítulo 4. Inmunoterapia. Bases y manejo práctico. 2009

- Padjas A., Kehar R., Aleem S., et al. Methodological rigor and reporting of clinical practice guidelines in patients with allergic rhinitis: QuGAR study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 177-83.
- Pajno GB, Barberio G, De Luca F., et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-1397.
- Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015; 70: 474-494.
- Passalacqua G., Durham S.R. Allergic rhinitis and its impact on Asthma update: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881-891.
- Polosa R, Li Gotti F., Mangano G., et al. Effect of immunotherapy on asthma progression, Bronchial hyperresponsiveness (HBR) and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy*. 2004; 59: 1224-1228.
- Pullerits T., Praks L., Ristioja V., et al. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis; 109: 949-955.
- Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007; 35: 44-51.
- Romero R.M., Daza J.C., Segura C., et al. Indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia específica. Capítulo 7. Inmunoterapia. Bases y manejo práctico. 2009

- Rondón C., Campo P., Herrera R., et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergy rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 1192-1197.
- Rondón C, Campo P, Togias A., et al. Local allergy rhinitis: Concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1460-1467.
- Rotitori G., Roberts G., Scadding G. Rhinitis in Children: Common clinical presentations and differential diagnoses. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 103-110.
- Sastre J., Landivar M.E., Ruiz-García M., et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012; 67: 709-711.
- Scadding G.K., Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S59-64.
- Scadding G.K., Durham S.R., Mirakian R., et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy* 2008; 38: 19-42.
- Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2015; 152: S1-S43.
- Seo J-H., Kim H.Y., Jung Y-H., et al. Interactions Between Innate Immunity Genes and Early-Life Risk Factors in Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015; 7 (3): 241-248.
- Settiple R.A., Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and non-allergic. *Clin Exp Allergy.* 2007; 19: 23-34.

- Sheikh A., Hurwitz B., Nurmatov U., et al. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *The Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7.
- Skoner. D.P. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S 2-8.
- Storms W. Pharmacologic approaches to daytime and nighttime symptoms of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S146-153.
- Storms W.W., Segall N., Mansfield L. E., et al. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate nasal aerosol in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 408-414.
- Thompson A., Sardana N., Craig T.J., Sleep impairment and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis: the role of congestion and inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 446-451
- Valero A., Ferrer M., Sastre J., et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 359-365.
- Van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Genetics of parentally reported asthma, eczema and rinitis in 5-yr-old twins. *Eur Respir J.* 2007; 29: 516-521.
- Vidal C., Enrique E., Gonzalo A., et al. Diagnosis and allergen immunotherapy treatment of polysensitized patients with respiratory allergy in Spain: an allergists' Consensus. *Clinical and Translational Allergy* 2014; 4:36.
- Walker S.M, Durham S.R, Till S.J., et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clinical et experimental Allergy.* 2011; 41. 1177-1200.

- Wallece D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: S1-84.
- Westman M., Stjarne P., Asarnej A., et al. Natural course and comorbidities of allergic and noallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 403-408.
- Yilmaz-Dermirdag Y., Prather B., Bahna S.L. Does heredity determine the allergy manifestation or the sensitization to a specific allergen? *Allergol Immunopatol (Madr)*, 2010; 38(2): 56-59.

