



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A INMUNOTERAPIA TRAS
PROVOCACIÓN NASAL ALÉRGICO ESPECÍFICA VALORADA
MEDIANTE RINOMETRÍA ACÚSTICA Y CUESTIONARIO DE
SÍNTOMAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RINITIS
ALÉRGICA.

D^a Teresa Osuna García

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A INMUNOTERAPIA TRAS
PROVOCACIÓN NASAL ALÉRGENO ESPECÍFICA VALORADA MEDIANTE
RINOMETRÍA ACÚSTICA Y CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON RINITIS ALÉRGICA.

Autora: D^a Teresa Osuna García

Directores: D. Vicente María Bosch Giménez y D. José Pastor Rosado



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Teresa Osuna García

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A INMUNOTERAPIA TRAS PROVOCACIÓN NASAL ALERGÉNO ESPECÍFICA VALORADA MEDIANTE RINOMETRÍA ACÚSTICA Y CUESTIONARIO DE SINTOMAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON RINITIS ALÉRGICA

y dirigida por,

D./Dña. Vicente María Bosch Giménez

D./Dña. José Pastor Rosado

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 05 de Septiembre de 2024

Fdo.: Teresa Osuna García

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003, Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos

*“La mente que se abre a una nueva idea
jamás volverá a su tamaño original”*

Albert Einstein.

A los amores de mi vida, Cristian y Carlos.

Agradecimientos

A mi director, Dr. Vicente Bosch, por su apoyo y paciencia, por su disponibilidad. Por guiarme amablemente en el camino del doctorado, y entender mis tiempos. He aprendido mucho de ti.

A mi director, Dr. Pepe Pastor por animarme a iniciar este camino.

A Domingo, por entender fácilmente mis objetivos y obrar magia con la estadística. Por conseguir que lo imposible pareciera fácil.

A Fran y a Mónica, por introducirme en la alergia infantil. Por hacer que la Unidad de Alergia Infantil fuera un espacio de conocimiento, trabajo en equipo y paz. Por vuestra paciencia y disposición, siempre acompañadas de una sonrisa. Sin vosotros nunca hubiera sido posible.

Al servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Elche, a los que están y a los que estuvimos, adjuntos y residentes, por convertirme en pediatra y convertirlos en familia. Por ser mi referente.

A mis padres y hermana, por la educación y por haber sido apoyo y motor en todos los momentos de mi vida.

A Cristian, por ser mi alegría y mi calma. Por creer en mí y acompañarme en todo. Por ser el mejor marido y papá.

A mi pequeño Carlos, que me acompañaste a hacer provocaciones nasales desde dentro y a escribir desde fuera. Gracias por ser la luz de mi vida y por descubrirme este amor.

Contenido

RESUMEN	5
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	11
1. Rinitis alérgica:	11
1.1 Introducción a la rinitis alérgica	11
1.2 Fisiopatología de la rinitis alérgica	11
1.3 Prevalencia de rinitis alérgica	13
1.4 Modelo de vía aérea única: asma alérgica	14
1.5 Impacto de la rinitis alérgica	18
1.6 Diagnóstico de rinitis alérgica	19
1.6.1 Diagnóstico clínico y clasificación	19
1.6.2 Diagnóstico etiológico	20
1.7 Rinometría acústica	23
1.7.1 Definición	23
1.7.2 Usos de rinometría acústica	23
1.7.3 Ventajas de rinometría acústica	24
1.7.4 Inconvenientes de rinometría acústica	24
1.7.5 Experiencia con la rinometría acústica en población infantil	25
2. Tratamiento de la rinitis alérgica	26
2.1 Introducción al tratamiento de la rinitis alérgica	26
2.2 Inmunoterapia	27
2.2.1 ¿qué es la inmunoterapia?	27
2.2.2 Mecanismos de acción de la inmunoterapia	28
2.2.3 Indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia	30
2.2.4 Administración de la inmunoterapia	31
2.2.5 Eficacia de la inmunoterapia según la vía de administración	32
2.2.6 Novedades con respecto a la inmunoterapia	33
3. Valoración de la respuesta a inmunoterapia	34

3.1 Marcadores inmunológicos y herramientas para el seguimiento de la inmunoterapia	34
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	40
HIPÓTESIS.....	43
OBJETIVOS	45
MATERIAL Y MÉTODOS	47
1. Diseño y población del estudio.....	47
2. Ámbito del estudio y periodo de reclutamiento.....	47
3. Sujetos del estudio:	47
4. Criterios de inclusión:	48
5. Criterios de exclusión:.....	48
6. Muestreo y tamaño muestral:	49
7. Variables del estudio:	49
8. Método	51
8.1 Selección de los pacientes.....	51
8.2 Equipo técnico.	51
8.3 Principio físico.....	52
8.4 Registro	53
8.5 Técnica de Provocación nasal valorada por rinometría acústica.....	54
8.6 Elección de ITE	56
9. Recogida y análisis de datos:	56
10. Aspectos éticos a tener en cuenta	58
RESULTADOS.....	60
1. Descripción de la muestra:	60
1.1 Edad y género.....	60
1.2 Patología alérgica:	60
1.3 Estudio de sensibilizaciones.....	61
1.4 Estudios de laboratorio.....	62
1.5 Inmunoterapia.....	63
1.6 Incidencias con la ITE	64
2. Análisis estadístico	64
2. 1 Evaluación de la respuesta a la inmunoterapia con la provocación nasal valorada por rinometría acústica.....	64

2.1.1	Parámetros volumétricos.....	64
2.1.2	Puntuación del sumatorio total de síntomas (STS).....	72
2.2	Evaluación de la respuesta a la inmunoterapia con cuestionarios de síntomas.....	77
2.3	Correlación de los resultados de la provocación nasal valorada por rinometría acústica con los cuestionarios de síntomas.	83
2.4	Relación entre concentración de ácaros y tiempo con inmunoterapia para la la positividad en la provocación nasal valorada por rinometría acústica	87
2.5	Comparación de los resultados obtenidos en la provocación nasal valorada por rinometría acústica y en los cuestionarios de sintomatología según el género	88
2.5.1	Parámetros volumétricos	88
2.5.2	Puntuación del sumatorio total de síntomas (STS).....	93
2.5.3	Puntuación obtenida en los cuestionarios de síntomas	98
2.6.	Comparación de los resultados obtenidos en la provocación nasal valorada por rinometría acústica y en los cuestionarios de sintomatología según la gravedad de la rinitis alérgica.....	102
2.6.1	Parámetros volumétricos	102
2.6.2	Puntuación de sumatorio total de síntomas (STS)	107
2.6.3	Puntuación obtenida en los cuestionarios de síntomas	111
2.7.	Comparación de los resultados obtenidos en la provocación nasal y en los cuestionarios de sintomatología según la presencia o no de asma bronquial	117
2.7.1	Parámetros volumétricos	117
2.7.2	Puntuación de sumatorio total de síntomas (STS)	122
2.7.3	Puntuación obtenida en los cuestionarios de síntomas	127
2.8.	Comparación de los resultados obtenidos en la provocación nasal y en los cuestionarios de sintomatología según el número de sensibilizaciones	133
2.8.1	Parámetros volumétricos	133
2.8.2	Puntuación del sumatorio total de síntomas (STS).....	138
2.8.3	Cuestionarios de síntomas.....	143
2.9	Tablas resumen análisis estadístico:	149
DISCUSIÓN		152
<i>1. Discusión del método:</i>		<i>152</i>
<i>2. Discusión de los resultados:.....</i>		<i>153</i>

CONCLUSIONES	166
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	169
ANEXOS	185
<i>Anexo 1: interpretación prueba provocación nasal.....</i>	185
<i>Anexo 2: Informe del comité de ética de investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche.....</i>	186

ABREVIATURAS:

- RA: Rinitis alérgica
- ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
- SCIT: Inmunoterapia subcutánea
- SLIT: Inmunoterapia sublingual
- ILIT: Inmunoterapia intralinfática
- EPIT: Inmunoterapia epicutánea
- EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology
- Th2: Linfocitos T colaboradores tipo 2
- IL: Interleucina
- Th1: linfocitos T colaboradores tipo 1
- ECP: proteína catiónica del eosinófilo
- AT: Área Transversa (cm²)
- ATM: Área Transversa Mínima (cm²)
- CAP: Valor de la IgE específica sérica (KU/l)
- IgE: Inmunoglobulina E
- IgG1: Inmunoglobulina G1
- IgA: Inmunoglobulinas A1
- IgA2: Inmunoglobulinas A2
- TGF- β : Factor de crecimiento transformador beta
- AEC: Cámaras de exposición a alérgenos
- E: Especificidad
- PDS: Puntuación de síntomas
- PDV: Puntuación de Volumen
- PDVOL2: Porcentaje de Disminución de Volumen del 2^a segmento
- PNIF: Pico de Flujo Inspiratorio Nasal
- PPN: Prueba de Provocación Nasal
- S: Sensibilidad
- STS: Sumatorio Total de Síntomas
- SEICAP: Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica
- SENP: Sociedad Española de Neumología Pediátrica
- SEPEAP: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención

Primaria

- AEPAP: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria
- SEUP: Sociedad Española de Urgencias Pediátricas
- AEEP: Asociación Española de Enfermería Pediátrica
- LOPD-GDD: Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales
- EVA: Escala analógica visual
- HDS: Hoja de síntomas de Likert

RESUMEN

RESUMEN

Introducción:

La rinitis alérgica es un importante problema de salud pública. Es una enfermedad que disminuye la calidad de vida y puede producir múltiples morbilidades. El único tratamiento etiológico capaz de modificar la historia natural de esta enfermedad es la inmunoterapia. Hasta ahora, no existe ningún instrumento eficaz que permita evaluar la respuesta a la inmunoterapia de forma precoz. En este estudio, se propone la provocación nasal valorada por rinometría acústica, junto con un cuestionario de síntomas y consumo de medicación, como una herramienta útil para medir precozmente la eficacia de la inmunoterapia.

Material y métodos:

Estudio cuasiexperimental, prospectivo, descriptivo y analítico en 57 pacientes de edad pediátrica, diagnosticados de rinitis alérgica por ácaros, candidatos a tratamiento con inmunoterapia específica frente a ácaros.

Se ha realizado la provocación nasal valorada por rinometría acústica junto con un cuestionario de síntomas antes del inicio de la inmunoterapia, a los 6 meses y al año de iniciarla, comparando posteriormente los resultados.

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22.0 para Windows, y se realizó un análisis descriptivo y analítico de las variables.

Resultados:

En la provocación nasal, al comparar los volúmenes de la provocación nasal a concentración de ácaros 1:100 se produce una reducción del descenso de volumen con significación estadística a los 6 meses y al año de haber iniciado ITE. Al igual que encontramos una reducción de la sintomatología durante la provocación nasal con diferencias estadísticamente significativas tanto a concentración de ácaros 1:100 como 1:10.

También se objetiva una mejoría clínica a los 6 meses y un año tras haber iniciado la inmunoterapia, traducida en una mejoría en la puntuación en todas las escalas clínicas, con diferencias estadísticamente significativas.

Al correlacionar las diferentes herramientas utilizadas para evaluar la respuesta a inmunoterapia no encontramos correlación entre las variables objetivas, obtenidas de la provocación nasal con rinometría acústica, y las variables subjetivas, obtenidas de los cuestionarios de síntomas. Sin embargo, ambas son útiles utilizadas de manera independiente.

Por último, se han comparado los resultados obtenidos en la provocación nasal valorada por rinometría y en los cuestionarios de síntomas en función del género, gravedad de la rinitis alérgica, presencia o no de asma bronquial y número de sensibilizaciones, sin encontrar

diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la mayoría de los casos.

Conclusiones:

A la luz de nuestros resultados, podemos concluir que la provocación nasal con rinometría acústica y los cuestionarios de síntomas pueden ser herramientas útiles para evaluar la respuesta a inmunoterapia.

Palabras clave: Rinitis alérgica, inmunoterapia, provocación nasal, rinometría acústica, cuestionario de síntomas, pediatría.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction:

Allergic rhinitis is a major public health problem. It is a disease that reduces the quality of life and can cause multiple morbidities. The only etiological treatment capable of modifying the natural history of this disease is immunotherapy. Until now, there is no effective instrument that allows evaluating the response to immunotherapy early. In this study, nasal provocation assessed by acoustic rhinometry together with a symptom and medication consumption questionnaire is proposed as a useful tool to early measure the effectiveness of immunotherapy.

Material and methods:

Quasi-experimental, prospective, descriptive and analytical study in 57 pediatric patients diagnosed with allergic rhinitis due to mites, candidates for treatment with specific immunotherapy against mites.

Nasal provocation assessed by acoustic rhinometry was carried out together with a symptom questionnaire before the start of immunotherapy, 6 months and one year after starting it, subsequently comparing the results.

The data were processed with the statistical package IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows, and a descriptive and analytical analysis of the variables was carried out.

Results:

In the nasal provocation, when comparing the volumes of the nasal provocation at a mite concentration of 1:100, there is a reduction in the volume decrease with statistical significance at 6 months and one year after starting ITE. Likewise, we found a reduction in symptoms during nasal provocation with statistically significant differences at both 1:100 and 1:10 mite concentrations.

Also, a clinical improvement was observed 6 months and one year after starting immunotherapy, translated into an improvement in the score on all clinical scales, with statistically significant differences.

When correlating the different tools used to evaluate the response to immunotherapy, we found no correlation between the objective variables, obtained from nasal provocation with acoustic rhinometry, with the subjective variables, obtained from the symptom questionnaires. Although both are useful used independently.

Finally, the results obtained in the nasal provocation assessed by rhinometry and in the symptom questionnaires have been compared according to gender, severity of allergic rhinitis, presence or absence of bronchial asthma and number of sensitizations, without

finding statistically significant differences between both groups in most cases.

Conclusions:

In light of our results, we can conclude that nasal provocation with acoustic rhinometry and questionnaires can be useful tools to evaluate the response to immunotherapy.

Keywords: Allergic rhinitis, immunotherapy, nasal provocation, acoustic rhinometry, symptom questionnaire, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Rinitis alérgica:

1.1 Introducción a la rinitis alérgica

La rinitis alérgica (RA) se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes del mundo.

La rinitis se define como un síndrome producido por inflamación de la mucosa nasal y se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas nasales: estornudos en salvas, rinorrea anterior o posterior, característicamente clara, prurito nasal y/o congestión nasal. Estos síntomas ocurren durante dos o más días consecutivos durante más de 1 hora la mayoría de los días(1).

La RA es la forma más común de rinitis no infecciosa, se produce por una respuesta inmunitaria mediada por IgE contra alérgenos a los que el paciente se ha sensibilizado previamente(2). En caso de afectación de la mucosa conjuntival se asocia también prurito ocular, hiperemia conjuntival y lagrimeo, denominándose rinoconjuntivitis alérgica.

Varias afecciones no alérgicas pueden causar síntomas similares como las infecciones, el desequilibrio hormonal, agentes físicos y anomalías anatómicas(1).

1.2 Fisiopatología de la rinitis alérgica

La nariz es la puerta de entrada a la vía respiratoria y su función fisiológica más importante es acondicionar y filtrar el aire que llega a los pulmones, analizándolo para detectar agentes irritantes, infecciosos y alérgenos. El epitelio nasal es respiratorio, de tipo cilíndrico, pseudoestratificado, constituido por células caliciformes y ciliadas, que además de actuar como una barrera defensiva, juega un papel clave en los mecanismos de reconocimiento alérgico(3).

En el caso de la rinitis alérgica y del asma alérgica los alérgenos entran en el organismo por vía inhalada, denominándose aeroalérgenos, los principales son los ácaros del polvo, el polen, el epitelio y la orina de ciertos animales, el moho y los hongos.

La mayor parte de los aeroalérgenos son proteínas solubles y glicoproteínas, y las partes expuestas de estos son las que el sistema inmune reconoce produciendo anticuerpos.

Es necesario un contacto previo con el alérgeno para que la persona alérgica se sensibilice y en el siguiente contacto desencadene la reacción alérgica(3).

Existen factores que influyen en la capacidad de un antígeno para actuar como

alérgeno como son la estabilidad estructural, las características bioquímicas, concentración, solubilidad y facilidad para contactar con el sistema inmune de un individuo(4). Se denomina alérgenos mayoritarios aquellos que son reconocidos por IgE específica en más del 50% de los pacientes alérgicos(2).

Además de las características de los alérgenos, la integridad epitelial, la disfunción de la barrera y la diversidad de la microbiota también juegan un papel importante en la respuesta inmunitaria hacia la sensibilización(5).

Tras la sensibilización, se pone en marcha una serie de reacciones que provocan que los linfocitos B produzcan un anticuerpo llamado inmunoglobulina específica contra el alérgeno (IgE)(6). La IgE se sitúa en los mastocitos ubicados en zonas de fácil acceso para los alérgenos, de modo que en cuanto entra en contacto con su correspondiente alérgeno provoca la liberación de mediadores inflamatorios que actúan sobre las terminaciones nerviosas, los vasos sanguíneos y las glándulas de la mucosa nasal, desencadenando los síntomas de la rinitis alérgica(7).

Entre los mediadores inflamatorios, se encuentran(8):

- La histamina, presente en los gránulos de los mastocitos y los basófilos, ejerce sus acciones a través de sus receptores específicos: H1, H2, H3 y H4, aunque la mayoría de las reacciones alérgicas están mediadas por H1. La acción de la histamina sobre las terminaciones nerviosas provoca vasodilatación, aumento de la secreción glandular y extravasación de plasma, produciendo prurito, estornudos y taponamiento nasal.

- La triptasa, presente en los gránulos secretorios de todos los mastocitos, donde se almacena y se libera tras su activación junto con la histamina, aunque su aparición en la circulación es más tardía, se cree que porque difunde más lentamente desde los tejidos.

- Los metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos), que ejercen sus efectos a través de receptores específicos en células inflamatorias y endoteliales, provocando principalmente obstrucción nasal.

- Los neuropéptidos, la inervación de la vía respiratoria juega un papel modulador esencial en la patogenia de la rinitis alérgica(9).

La respuesta alérgica en la mucosa nasal tiene un componente precoz y otro tardío que contribuyen indistintamente a las manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica. La fase precoz ocurre en los primeros minutos de la exposición y persiste durante 2-3 horas e implica la activación aguda de las células efectoras de la reacción alérgica mediante la interacción alérgeno-IgE específica, lo que desencadena todo el espectro de síntomas típicos de la rinitis

alérgica. La fase tardía aparece a las 4-6 horas de la exposición al alérgeno y se caracteriza por el reclutamiento y activación de células inflamatorias que sintetizan nuevos mediadores que prolongan los síntomas, pudiendo provocar una obstrucción nasal mantenida que dure hasta 18-24 horas(8)(10).

1.3 Prevalencia de rinitis alérgica

Como anteriormente se ha comentado, la rinitis alérgica constituye un destacado problema de salud pública.

En la población general, su prevalencia en los países occidentales se estima en un 20-25% aunque probablemente sea mayor debido a que en muchas ocasiones no precisa asistencia sanitaria si la sintomatología es leve y no complicada(11).

La rinitis alérgica es la más prevalente de todas las enfermedades crónicas, afectando a un 22-41 % de la población europea y a un 12,6 % de los niños de 0 a 18 años(12).

Aunque en el pasado se pensaba que estas enfermedades ocurrían con mayor frecuencia en poblaciones de países desarrollados, se ha demostrado en el estudio ISAAC que la prevalencia en los países subdesarrollados es similar o incluso mayor(13)(14).

Centrándonos en la población pediátrica, disponemos de una prevalencia a nivel mundial que estima una prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica de 7,7 % en el grupo de niños y del 13,3 % en el grupo de adolescentes, publicado en un reciente estudio multicéntrico internacional en el que se incluyó a adolescentes de entre 13-14 años de 25 países y a niños de entre 6-7 años de 16 países(15).

A nivel nacional, la rinitis es el motivo más frecuente de consulta en Alergología Infantil (53,8 % de los niños)(16,17). Según el informe anual del Sistema Nacional de Salud (SNS) de 2018 (18), la rinitis alérgica afectaba a 1 de cada 10 menores de 14 años.

El estudio ISAAC(19)determinó una prevalencia en España de síntomas de rinoconjuntivitis del 7,9 % en los niños de 6-7 años (con un incremento anual de 0,33) y del 15 % en los niños de 13-14 años (incremento anual de 0,10).

En un estudio anterior publicado en 2011(20), en niños de 6-12 años diagnosticados de rinitis en España, se observó que un 59,5 % era rinitis intermitente y un 40,5 % persistente, siendo estacional en el 60,7 % de los casos.

La rinoconjuntivitis estacional tiene como origen la alergia a los pólenes, con variaciones geográficas debidas a la climatología y al tipo de polen predominante en la zona(10)(21). Los ácaros del polvo son los alérgenos más implicados en la rinitis perenne,

siendo predominantes en las zonas costeras. Están implicados(16) en un 43,2 % de las rinitis, siendo los *Dermatophagoides* los más frecuentes. Otros aeroalérgenos que pueden ser responsables de la rinoconjuntivitis serían los epitelios de animales (21,3 %), siendo en este caso el gato el más implicado, y los hongos (7,6 %), principalmente *Alternaria*.

En la población pediátrica de nuestro medio (sudeste peninsular, con proximidad a la costa) los ácaros del polvo constituyen el principal alérgeno doméstico causante de rinitis alérgica. Numerosos estudios(11,13,19) han demostrado hace años la relación de los ácaros del polvo doméstico con la patología alérgica, reportándose que hasta un 85% de los casos de asma de Norte y Sudamérica, Europa, sudeste asiático y Australia está causado por este alérgeno(13). Respecto a la edad pediátrica, el 75% de los pacientes con dermatitis atópica y el 82% de los pacientes con asma están sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico(18).

Los ácaros son artrópodos de la clase *Arachnida*, presentando reactividad cruzada con el marisco. Son más abundantes en zonas de costa, ya que su hábitat ideal son temperaturas cálidas con humedad alta.

Los ácaros implicados con mayor frecuencia en la alergia respiratoria en España, son los procedentes del polvo doméstico: *Dermatophagoides pteronyssinus* (41 % de los pacientes sensibilizados) y *Dermatophagoides farinae* (32,9 %)(2).

Los antígenos mayores de *Dermatophagoides pteronyssinus* es el grupo 1 (Der p 1, Der f 1 y Eur m 1) y el grupo 23 (Der p 23), que es un nuevo alérgeno con una alta prevalencia notificada entre los pacientes sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus* y del *Dermatophagoides farinae* el grupo 2 (Der p 2, Der f 2 y Eur m 2)(22).

1.4 Modelo de vía aérea única: asma alérgica

Desde la publicación en 2001 del documento ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) se considera que rinitis y asma alérgicas son la misma enfermedad inflamatoria mediada por IgE con diferentes expresiones clínicas(23). A este hecho se le ha denominado modelo de la vía aérea única(24).

El asma alérgica se caracteriza clínicamente por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica; fisiológicamente por procesos de obstrucción (generalmente reversible) de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial; histológicamente por inflamación crónica de la vía aérea, en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores; e inmunológicamente, por la producción de anticuerpos IgE frente a algunos alérgenos ambientales(23). El diagnóstico de asma se basará en la concordancia entre la historia clínica y el resultado de pruebas de función respiratoria, la espirometría con prueba broncodilatadora

es la prueba de elección.

La utilidad de las pruebas de función respiratoria en el niño para el diagnóstico del asma es menor que en el adulto, ya que la mayoría de los niños con asma (incluidas formas moderadas o graves) presenta un FEV1 dentro de los valores de referencia. Pueden contribuir al diagnóstico, aunque su normalidad no lo excluye. No discriminan suficientemente el nivel de gravedad(25–28).

La aparición de asma se relaciona con la gravedad de la rinitis y con los años de evolución de esta(24). Por ello, en todos los pacientes asmáticos se recomienda una anamnesis que incluya los antecedentes personales y familiares de atopia (rinoconjuntivitis, dermatitis atópica, alergia a alimentos y a fármacos) y la relación de los síntomas con la exposición alérgica, así como el estudio de sensibilización a aeroalérgenos. La prueba de provocación bronquial específica puede ser útil cuando existe discrepancia entre la historia clínica y los resultados de sensibilización obtenidos, aunque no se recomienda de forma rutinaria ya que puede tener complicaciones graves, y necesita ser realizada por profesionales expertos.

Por ello, en los pacientes con asma alérgica es crucial el tratamiento con inmunoterapia frente al alérgeno para eliminar la fuente desencadenante(25).

La clasificación de la gravedad del asma se determinará en función de las necesidades mínimas de tratamiento de mantenimiento para lograr el control.

Si el paciente no estuviera siendo tratado, se establecerá al inicio del tratamiento dependiendo de la frecuencia y de la intensidad de los síntomas (número de crisis y situación entre ellas, fundamentalmente la tolerancia al ejercicio y los síntomas nocturnos), la necesidad de broncodilatadores de rescate y los valores de la exploración funcional respiratoria, reevaluándola una vez que se alcance el control.

En función de la frecuencia, algunos niños con asma presentan síntomas de forma intermitente, episódica, con mayor o menor frecuencia, mientras que otros los tienen de forma más persistente.

El carácter de moderada o grave viene determinada por la frecuencia e intensidad de los síntomas. En cualquier caso, la clasificación por gravedad se establece una vez iniciado el tratamiento, en función de la medicación necesaria para mantener al niño bien controlado.

De esta forma, el paciente que requiera un escalón 1 ó 2 tendrá un asma leve, el que precise un escalón 3 ó 4 un asma moderada y el que requiera un escalón 5 ó 6 tendrá un asma grave.

- Escalón 1: Aquellos niños que presentan síntomas ocasionales de asma, sin síntomas nocturnos y sin factores de riesgo para exacerbación.

- Escalón 2: Los niños con necesidad de agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA) entre dos o más veces al mes, sin síntomas en intercrisis y con función pulmonar normal.
- Escalón 3-4: Los niños con más de 6-8 episodios de asma al año, síntomas en los periodos intercrisis, despertares por asma una vez por semana y/o afectación de la función pulmonar.
- Escalón 5-6: En los niños con síntomas persistentes, necesidad de ciclos cortos de Glucocorticoides orales (GCO), sibilancias al mínimo esfuerzo y afectación de la función pulmonar.

El tratamiento de mantenimiento según la guía GEMA 5.3(25) se detalla en la Figura 1.

	Tratamiento escalonado	Tratamiento de mantenimiento		
		≥ 4 años	< 4 años	
	1	Sin medicación de control		MEDICACIÓN DE RESCATE
Evaluación de la adhesión y de la técnica inhalatoria	2	GCI dosis bajas o ARLT	GCI dosis bajas o ARLT	
Control ambiental	3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT	GCI dosis medias o GCI dosis bajas + ARLT	
	4	GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT	GCI dosis medias + ARLT	
Evaluar comorbilidades	5	Control en el hospital		
	6	GCI dosis altas + LABA Si no control añadir: ARLT, tiotropio	GCI a dosis altas + ARLT Si no control considerar añadir: LABA**, macrólidos, tiotropio**, GC oral	

Figura 1. Tratamiento de mantenimiento extraído de la guía GEMA 5.3(25).

GCI: glucocorticoides inhalados. ARLT: antileucotrienos. LABA: agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada.

El asma infantil es una enfermedad muy variable en el tiempo, pudiendo incluso variar a lo largo del año, lo que dificulta su clasificación. La mayoría de los niños pequeños tienen asma exclusivamente durante las infecciones virales y, por tanto, pueden tener un asma moderada o grave durante el invierno y estar asintomáticos durante la primavera y verano. Para tipificar correctamente el asma es necesario especificar, además de la gravedad, los

factores de riesgo desencadenantes en el paciente y el grado de control(25).

Según el consenso realizado en 2021 entre 6 sociedades pediátricas relacionadas con el asma (Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) y Asociación Española de Enfermería Pediátrica (AEEP)), avalado por la Asociación Española de Pediatría(29), el asma se clasifica en función del grado de afectación del paciente y de la intensidad del tratamiento necesario para conseguir el control (Tabla 1).

Para facilitar la evaluación del control de los síntomas se dispone de cuestionarios específicos, validados en castellano, como el cuestionario Control del Asma en el Niño (CAN) y el Childhood Asthma Control Test (c-ACT). Cuando los síntomas del asma estén controlados durante al menos 2-3 meses, se puede bajar de escalón terapéutico con el objetivo de encontrar el tratamiento mínimo efectivo. Si no se consigue una respuesta adecuada o se pierde el control previo, se debe evaluar al paciente antes de subir de escalón.

Tabla 1. Gravedad y grado de control del asma según consenso SEICAP, SENP, SEPEAP, AEPAP, SEUP y AEEP (29).

		Episódica (leve)	Persistente (moderada)	Difícil control (grave)
Características clínicas	Crisis	Infrecuentes leves	y Frecuentes o no leves	Frecuentes y graves
	Síntomas entre crisis	Ausentes	Ocasionales	Frecuentes
	Tolerancia al ejercicio	Buena	Regular	Mala
	Calidad de vida (por el asma)	Buena	Regular	Mala
Tratamiento y seguimiento	Uso de broncodilatadores	Ocasional	Frecuente	Muy frecuente
	Función pulmonar	Normal	Poco alterada	Muy alterada
	Tratamiento de mantenimiento de elección (mínimo)	No precisa	GCI a dosis bajas o montelukast	GCI a dosis medias con LABA o terapia SMART
	Tratamientos alternativos (adicionales)	GCI a dosis bajas o montelukast en periodos de peor control	GCI a dosis bajas con LABA o GCI a dosis medias con montelukast	Asociar varios fármacos, incluyendo tiotropio Dosis altas de GCI Fármacos biológicos Otros fármacos o medidas de uso inusual o eficacia menos establecida
	Tratamiento de alivio	SABA a demanda con método adecuado a la edad. Considerar formoterol+budesonida en adolescentes		
	Aspectos comunes	Educación sanitaria. Evitación de agentes nocivos. Detección		

(intensificar conforme aumenta la gravedad)	de diagnósticos alternativos, factores de riesgo y comorbilidades. Comprobar el cumplimiento y la técnica de administración. Plan de acción para el asma, preferentemente escrito.		
Evaluación alérgica	Si presenta patrón indicativo de alergia o asocia rinitis alérgica	Generalmente recomendado	Evaluación alérgica/neumológica especializada

GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada; SABA: agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta; SMART: tratamiento de mantenimiento y de alivio con formoterol+budesonida en un mismo dispositivo de inhalación. Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP) y Asociación Española de Enfermería Pediátrica (AEEP).

1.5 Impacto de la rinitis alérgica

La rinitis alérgica, además de ser un factor predisponente en el desarrollo de conjuntivitis y asma(30), como hemos visto previamente, si no se trata apropiadamente, puede complicarse con múltiples morbilidades como otitis y sinusitis.

La rinitis alérgica afecta negativamente al sueño, a la concentración, al aprendizaje, a las actividades escolares, al deporte y a la vida social de los pacientes. Los síntomas diurnos, incluyendo somnolencia, irritabilidad, estado de ánimo depresivo y alteraciones cognitivas, tienen un impacto directo en la calidad de vida del paciente y de sus familiares(31).

Por otro lado, también supone una de las principales causas del absentismo por problemas de salud(32) y conlleva una importante repercusión económica, tanto en el consumo de recursos sanitarios como en la pérdida directa e indirecta de la productividad(33). El estudio FERIN(34) realizado en España estableció que el coste para la rinitis alérgica por paciente y año era de 2.326,70 € (costes directos 553,80 €; e indirectos 1.772,90 €).

En la actualidad, existen varios cuestionarios para medir la calidad de vida de los pacientes, tanto genéricos como específicos(33). La adopción de cuestionarios de calidad de vida relacionada con la rinitis alérgica además amplía la información obtenida sobre el efecto de la intervención terapéutica y ayuda a centrarse en cuestiones relevantes para cada paciente individual. Hay que tener en cuenta que no es sólo la enfermedad la que puede afectar negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud, la terapia administrada, aunque pretende ser beneficiosa, también puede causar efectos secundarios que pueden detectarse gracias a estos cuestionarios de calidad de vida(31).

1.6 Diagnóstico de rinitis alérgica

1.6.1 Diagnóstico clínico y clasificación

Para el diagnóstico de la rinitis alérgica es imprescindible una anamnesis completa, que permite el diagnóstico, clasificarla según la intensidad y conocer la respuesta al tratamiento(11).

El documento ARIA (Tabla 2) clasifica las rinitis según la **gravedad** de los síntomas en leve, moderada y grave. Se considera una rinitis de leve intensidad aquella que no interfiere en las actividades académicas o laborales, que no implique una modificación en su rutina diaria, que no le dificulten el descanso y que el paciente no perciba sus síntomas como molestos o problemáticos. En caso de que alguno de estos síntomas esté presente, se considerará la rinitis moderada o grave (35).

Así mismo, el documento ARIA divide las rinitis según su **frecuencia** en intermitentes y persistentes según la duración de sus síntomas. La rinitis persistente es aquella que presenta una duración de más de 4 días a la semana durante más de 4 semanas consecutivas. Las rinitis intermitentes son aquellas que no cumplen las dos condiciones de las rinitis persistentes.

Tabla 2. Clasificación de las rinitis según su duración y frecuencia, extraído de documento ARIA (35).

<i>Según la duración</i>	
Intermitente: < 4 días/semana o < 4 semanas/ episodio	Persistente: ≥ 4 días/semana y ≥ 4 semanas/ episodio
<i>Según la gravedad</i>	
Leve: ninguno de los siguientes síntomas: – Sueño alterado – Se altera la actividad diaria – Con afectación escolar – Con síntomas molestos	Moderada: 1-3 de los ítems anteriores Grave: Los 4 ítems anteriores

En la exploración física en la inspección podemos encontrar algunos signos característicos como respiración bucal, ojeras alérgicas, saludo alérgico junto con el pliegue

nasal horizontal secundario al frecuente rascado nasal y la línea de Dennie (pliegue adicional en párpado inferior). Es frecuente encontrar signos cutáneos de dermatitis atópica.

En la rinoscopia anterior se pueden encontrar hallazgos como edema de cornetes inferiores, secreciones fluidas y en meatos anomalías mucosas y secretoras como edema, pólipos y supuración que pueden sugerir afectación sinusal(35). Se deberá evaluar también si existe paladar ojival, hipertrofia amigdalara, rinorrea posterior, otitis o hipoacusia(36).

En ocasiones se deberá recurrir a pruebas complementarias como estudios radiológicos y/o fibrorinoscopia que descarten otras patologías como malformaciones anatómicas o hipertrofia adenoidea(37).

1.6.2 Diagnóstico etiológico

Ante la sospecha de rinitis alérgica es preciso conocer el agente etiológico para así poder adoptar medidas de evitación o inmunoterapia en caso de ser necesaria.

El diagnóstico etiológico se basa en tres pilares básicos: la historia clínica, detección de sensibilización IgE mediada frente a algún alérgeno y las pruebas de provocación nasal alérgeno específicas(11).

Una correcta anamnesis es crucial. Para ello es necesario que el alergopediatra conozca las características de los diferentes alérgenos existentes en el medio del paciente. La información acerca de la estacionalidad, de cómo influyen las condiciones meteorológicas y del lugar de presentación de los síntomas, nos proporcionará posibles alérgenos etiológicos, que luego pondrá confirmarse mediante pruebas in vivo o in vitro.

Las pruebas in vivo son las pruebas cutáneas y las pruebas de provocación órgano-específica, y las pruebas in vitro son la determinación de la IgE sérica específica a aeroalérgenos y el diagnóstico molecular.

- Las pruebas in vivo:
 1. Pruebas cutáneas o Prick test: Es la respuesta in vivo de la IgE específica ligada a los receptores celulares de la superficie de los mastocitos cutáneos a los que el sujeto está sensibilizado. A los cinco minutos de la inoculación del alérgeno comienza la liberación de mediadores mastocitarios preformados (histamina y triptasa), y alcanzan un pico máximo antes de los 30 minutos. Estos mediadores son los responsables de la formación de la pápula y el eritema. Se trata del método diagnóstico de elección (Nivel de evidencia A), ya que es una técnica sencilla, con resultados inmediatos, que puede realizarse a cualquier edad y que tiene alta sensibilidad y especificidad con un bajo coste. Además, esta técnica tiene un alto

valor predictivo y muestra una buena correlación con otras pruebas diagnósticas in vitro e in vivo.

2. Provocación órgano-específica: Se puede usar para confirmar el diagnóstico ante duda o discrepancia entre la clínica y la sensibilización mostrada por el paciente o, en su caso, la adquisición de tolerancia. Consiste en la administración controlada y gradual del alérgeno sospechoso a través de diferentes vías: conjuntival, bronquial o nasal. Está indicada en niños colaboradores mayores de 6-7 años para que la respuesta pueda ser evaluada conforme a parámetros de referencia. Existen distintos tipos de provocación órgano-específica:

- Provocación conjuntival: se realiza en pacientes afectados de conjuntivitis alérgicas en las que existan dudas sobre el alérgeno responsable. También se aplica esta técnica como valoración de respuesta en ensayos clínicos de inmunoterapia específica a aeroalérgenos.

- Provocación bronquial específica: puede ser útil cuando existe discrepancia entre la historia clínica y los resultados de sensibilización obtenidos, no suele realizarse en la clínica habitual por el riesgo de presentar complicaciones graves y requiere considerable experiencia para su realización.

- Provocación nasal: permite reproducir in vivo en el propio órgano de choque la supuesta reacción alérgica en condiciones estandarizadas y controladas. Se trata de una técnica simple, segura y barata que se puede utilizar como procedimiento estándar para diagnosticar la rinitis alérgica, en investigación y también cuando las pruebas cutáneas arrojan resultados confusos (positividad con varios alérgenos o positividad sin relación aparente con los síntomas) o cuando sea necesario demostrar que un determinado alérgeno es el causante de los síntomas. La aplicación del alérgeno en la mucosa nasal provoca una reacción inmunológica tipo I inmediata y provoca los síntomas cardinales de rinitis como estornudos, picazón, obstrucción de las vías respiratorias nasales y secreción nasal. Comúnmente asociados están los síntomas oculares, mientras que las reacciones sistémicas y el exantema son raros. Los cambios clínicos pueden evaluarse subjetiva u objetivamente mediante puntajes de síntomas o diferentes métodos objetivos para medir la permeabilidad nasal, entre los que se encuentra la rinometría acústica(5)(38).

En una revisión sistemática, André et al(39) concluyeron que se debe valorar la respuesta nasal a la provocación mediante evaluaciones subjetivas y objetivas, ya que evalúan diferentes aspectos de la obstrucción nasal.

La permeabilidad nasal se puede evaluar objetivamente mediante los siguientes

métodos, todos aceptados tras el trabajo de Augé et al(38).

- El flujo inspiratorio nasal máximo (PNIF) es el método más fácil y económico para medir el flujo de aire nasal, pero depende en gran medida de la colaboración y la función pulmonar de los pacientes. Por lo tanto, las variaciones entre medidas pueden ser significativas y una medida representa solo una inspiración momentánea(40,41).

- La rinometría acústica (AcRh) es rápida y fácil de realizar, sin necesidad de la colaboración del paciente. Fue estandarizado en 2005 por el Comité de Estandarización de Evaluación Objetiva de la Vía Aérea Nasal de la Sociedad Europea de Rinología(42,43).

- La rinomanometría anterior activa (AAR) es un método sensible, altamente específico y actualmente aceptado como método estándar internacional para mediciones objetivas de la permeabilidad nasal(44).

- La rinomanometría de cuatro fases (4PR) es el método técnico más confiable para evaluar la ventilación nasal y la permeabilidad, así como la región de la válvula nasal(45).

Tras la provocación nasal, puede ser necesario el uso de medicación sintomática para los síntomas desencadenados, como son los antihistamínicos orales, los corticosteroides orales o intramusculares, los agonistas beta-2 de acción corta inhalados y los descongestionantes nasales. Aunque es extremadamente raro, puede ocurrir una reacción anafiláctica después de la exposición al alérgeno nasal, por lo que los pacientes, sus padres o tutor legal deben firmar un documento de consentimiento informado por escrito antes de someterse a la prueba y es necesario que todo el personal médico involucrado en el procedimiento esté capacitado en el reconocimiento y manejo de emergencias alérgicas, así como tener preparado un kit de emergencia con adrenalina intramuscular y oxigenoterapia(38).

- Pruebas in vitro(25): Determinación de IgE sérica específica a aeroalérgenos. Hay dos tipos la IgE específica a extracto completo y la IgE de componentes moleculares.

- IgE específica a extracto antigénicos completos. Esta técnica indica sensibilización, al igual que las pruebas cutáneas, está indicada en situaciones en que las pruebas cutáneas estén contraindicadas y los resultados deben valorarse junto a las pruebas cutáneas y la clínica que presenta el paciente. Los pacientes con antecedentes personales o familiares de atopia, especialmente aquellos con IgE total elevada pueden tener IgE positivas a alérgenos sin repercusión clínica.

- IgE de componentes moleculares. Cada alérgeno contiene gran número de componentes moleculares. Los componentes pueden ser específicos de la especie (alérgenos

mayores y menores) o compartidos con otras especies (panalérgenos). El diagnóstico molecular permite investigar el reconocimiento específico de la IgE frente a componentes alérgicos, en lugar del alérgeno completo. El estudio molecular no necesariamente debe estar en el estudio inicial del diagnóstico de un paciente con rinitis o asma alérgico, sino que se emplea en en pacientes polisensibilizados, con sospecha de sensibilización a panalérgenos (reactividad cruzada) o cuando vamos a indicar una inmunoterapia específica. Este estudio también permite diferenciar si la sensibilización ha sido primaria o es cruzada a través de otro alérgeno.

1.7 Rinometría acústica

1.7.1 Definición

La rinometría acústica es una técnica diagnóstica diseñada para evaluar la geometría nasal, basada en la emisión y reflexión de una onda acústica que proporciona la medición de diferentes áreas transversales nasales respecto a la distancia de las narinas(46,47).

Para ello se aplica una sonda micrófono en el vestíbulo nasal y se mide el tiempo transcurrido entre la onda emitida y la reflejada. Los cambios de la impedancia de la onda reflejada están relacionados de forma inversa con el área atravesada. Estas variaciones serán utilizadas por un software informático que las transforma en una representación gráfica tridimensional de las estructuras nasales(48).

Esta técnica determina el volumen nasal gracias al volumen de todas las áreas y permite comprobar la reducción del volumen de la cavidad nasal tras una provocación, lo que supone una medición directa y objetiva del aumento de la congestión nasal(48,49).

1.7.2 Usos de rinometría acústica

Numerosos trabajos(48–52) señalan que la rinometría acústica es una técnica que presenta una buena reproducibilidad al realizarla en un paciente en diferentes momentos de un mismo día y en diferentes días, y fijan las indicaciones en las que se puede practicar la rinometría acústica:

- Valoración de la respuesta nasal en el contexto de la provocación nasal.
- Estudio del ciclo nasal.
- Valoración tras cirugía nasal.

- Estudio de procesos que cursan con obstrucción de las fosas nasales.
- Estudio del síndrome de apnea del sueño.

1.7.3 Ventajas de rinometría acústica

Las ventajas que ofrece frente a otras técnicas, como la rinomanometría, es que al no precisar de flujo ni de resistencias, permite la exploración en caso de obstrucción total o perforación septal y que ha demostrado ser más sensible a la hora de detectar cambios de volumen nasal tras la instilación de un alérgeno(48).

Además, se trata de un método seguro, sencillo, rápido, altamente reproducible, con escasa variabilidad (2-6%) y que no depende de la colaboración del paciente, lo que la hace adecuada para su aplicación en el paciente pediátrico(49).

Las mediciones obtenidas mediante rinometría acústica guardan una buena correlación con el volumen nasal obtenido por técnicas de imagen como la resonancia magnética o la tomografía computerizada(48–52).

1.7.4 Inconvenientes de rinometría acústica

Entre los inconvenientes de la rinometría acústica, de poca importancia a los efectos que nos ocupan, varios trabajos(33,53,54) citan los siguientes:

- La información obtenida mediante la prueba es estática, por lo que no aporta información sobre la repercusión aerodinámica que produce la obstrucción.
- Mala correlación entre valores obtenidos por rinometría y la valoración subjetiva de la obstrucción nasal del paciente, que no es específica de la rinometría.
- Dificultades en la medición de segmentos posteriores de las fosas nasales. La rinometría acústica se encuentra validada para la evaluación de los primeros 6 cm de las fosas nasales, debido a la distorsión de la onda sonora a través del complejo osteomeatal producida por los senos nasales.
- Transmisión y aumento de los errores en las medidas en mediciones posteriores. Este hecho se produce por el algoritmo de funcionamiento acumulativo en los rinómetros, lo que implica que el cálculo del área de un punto concreto de la fosa dependa del cálculo de la medición anterior.
- Ausencia de valores absolutos de normalidad. Éstos dependerán de la raza, perímetro craneal y del tipo de rinómetro. Se dispone de datos orientativos de normalidad en

España extraídos de los estudios llevados a cabo por Márquez y Orús, en individuos sin patología nasal(55).

A pesar de estos inconvenientes, cabe destacar que la interpretación en un paciente determinado no se ve influenciada por la ausencia de unos valores absolutos de normalidad, puesto que la interpretación se realizará sobre los valores previos del paciente y no sobre unos términos absolutos. Tampoco, dado que el resultado de la prueba depende de la variación del volumen de las fosas nasales entre 1-4 cm, por ser esta el área más reactiva en el caso de los niños, influye el resto de inconvenientes citados.

1.7.5 Experiencia con la rinometría acústica en población infantil

Como ya hemos comentado, la rinometría acústica supone un procedimiento seguro y altamente reproducible, con una variabilidad del 2-6%, que requiere una mínima colaboración por el paciente, lo cual resulta especialmente atractivo en la población infantil.

En la actualidad, la rinometría acústica se ha utilizado en la práctica clínica en niños con distintos usos:

1. Valoración de la geometría nasal comparándolo con otras técnicas consideradas gold estándar según la patología: En el estudio de Akemi et al (56) se utiliza en una población infantil con labio leporino y paladar hendido y atresia maxilar comparándolo con la tomografía computarizada de haz cónico. Otro estudio publicado en 2022 (56) lo compara con la faringometría acústica, obteniendo ambos métodos un coeficiente de confiabilidad de Houston de 0,952 y 0,999 respectivamente.

2. Estudio del Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño: se ha utilizado en niños con sospecha de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, ya sea por hipertrofia amigdalina y adenoidea(57-59) como en niños con malformaciones craneo-faciales, como acondroplasia o síndrome de Down (58–60), con el objetivo de correlacionar las mediciones de la rinometría acústica con el índice de apnea-hipopnea obstructiva (OAH), demostrándose que es una herramienta válida para valorar la obstrucción nasal en estos pacientes.

3. Estudio de sensibilización en pacientes pediátricos con patología alérgica: se ha utilizado en pacientes con rinitis alérgica(11,61–63) y asma alérgico para realizar un diagnóstico más preciso de la patología alérgica, permitiendo al clínico prescribir correctamente la ITE específica, al seleccionar correctamente el alérgeno relevante, así como conocer la prevalencia de sensibilizaciones según el área geográfica.

4. Estudios en otorrinolaringología y en odontología: Un ejemplo es esta revisión (64) publicada en 2021, que tuvo como objetivo verificar sistemáticamente los estudios que evaluaron los efectos de un procedimiento de ortodoncia denominado expansión maxilar rápida, sobre la permeabilidad nasal en niños y adolescentes con respiración bucal, concluyéndose que el tratamiento estudiado aumentó las áreas transversales nasales mínimas y el volumen nasal independientemente del diseño del aparato.

5. Eficacia a tratamiento: Recientemente se ha publicado un estudio(65) que investiga la eficacia de un fármaco expectorante en el alivio de los síntomas nasales en niños con rinitis crónica, utilizando un cuestionario de sintomatología y la rinometría acústica, al plantear la hipótesis de una mejora en el volumen nasal y el área transversal con dicho fármaco.

6. Evaluación del efecto del ejercicio sobre las funciones nasal y pulmonar en adolescentes nadadores de élite(66), utilizando la rinometría acústica para evaluar las vías respiratorias nasales y la espirometría para evaluar la broncoconstricción inducida por ejercicio.

7. Análisis de las características clínicas de pacientes con diferentes trastornos olfativos(67): Las características clínicas de estos pacientes se han analizado mediante diferentes técnicas, como la función electrofisiológica con potenciales del nervio olfativo (oERP) y del nervio trigémino (tERP) y la rinometría acústica.

2. Tratamiento de la rinitis alérgica

2.1 Introducción al tratamiento de la rinitis alérgica

El tratamiento incluye tres pilares fundamentales: la evitación de alérgenos específicos e irritantes inespecíficos, tratamiento sintomático con antihistamínicos orales y corticoides intranasales, y el tratamiento modificador del curso de la enfermedad, la inmunoterapia específica con alérgeno (ITE).

Con respecto a los antihistamínicos orales, utilizaremos siempre los antihistamínicos H1 no sedantes. Estos bloquean todos los efectos de la histamina excepto la obstrucción, se cree que porque esta última está causada posiblemente por otros receptores como el H3(10).

La ITE es el único tratamiento etiológico que ha demostrado eficacia relativa en la modificación de la historia natural de la enfermedad, mediante la inducción de un estado de tolerancia inmunológica. Además, por su efecto preventivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha denominado como “la vacuna contra las alergias” y la considera la piedra

angular del tratamiento de las enfermedades alérgicas(23,68).

2.2 Inmunoterapia

2.2.1 ¿qué es la inmunoterapia?

La inmunoterapia (ITE) consiste en la progresiva administración de cantidades crecientes de alérgeno, modulando la respuesta inmune IgE-mediada al mismo, disminuyendo así la intensidad de los síntomas y mejorando la calidad de vida. Disminuye el absentismo en el colegio y en el trabajo. Además de tratar los síntomas de la rinitis, la inmunoterapia parece prevenir la progresión de la rinitis al asma alérgico y el desarrollo de nuevas sensibilizaciones a alérgenos en sujetos monosensibilizados, siendo el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de la enfermedad respiratoria alérgica(69).

Una revisión sistemática con metaanálisis de 24 estudios (12 aleatorizados y 12 no aleatorizados) publicada en 2022(70) demostró que la ITE utilizada en pacientes con rinitis alérgica disminuye el riesgo de desarrollar asma en el 25 % (RR 0,75; IC 95 %: 0,64-0,88). Esta intervención fue especialmente eficaz en 3 grupos: niños (RR 0,71; IC 95 %: 0,53-0,96), enfermos después de ≥ 3 años de ITE (RR 0,64; IC 95 %: 0,47-0,88), y pacientes monosensibilizados (RR 0,49; IC 95 %: 0,39-0,61).

En diferentes estudios se demuestra que el tratamiento con ITE es coste-efectivo en comparación con el tratamiento sintomático(54).

La inmunoterapia dura entre tres y cinco años, y logra el control de los síntomas hasta 15 años después de finalizado el tratamiento(37,71). A través de cuestionario para conocer de evaluación de la inmunoterapia, hasta el 15% de los pacientes han informado de mejoras en los síntomas dentro de los 3 meses después de comenzar la ITE(55,72).

En la ITE se utilizan extractos alérgicos de tres tipos: nativos, moleculares y modificados (alergoides/polimerizados). Los nativos incluyen la fuente alérgica completa sin modificar (alérgenos mayores, menores y otras proteínas no alérgicas), los moleculares incluyen una sola proteína que coincide con el alérgeno mayor y los modificados son extractos nativos completos en los que se ha atenuado su alergenidad químicamente(73).

Actualmente la inmunoterapia específica usa extractos bien caracterizados, estandarizados y cuantificados en antígenos mayores(74).

La estandarización de los alérgenos permite determinar con precisión la cantidad de alérgeno mayor que contiene el extracto alérgico. Un extracto alérgico suele contener uno o dos antígenos mayores.

La estandarización garantiza que todas las dosis administradas del alérgeno tengan la

misma concentración de antígeno. De este modo se obtiene un alto nivel de eficacia y de seguridad.

Las investigaciones en biología molecular avanzan hacia la inmunoterapia con componentes alergénicos, lo que permitirá aún mejores resultados(5).

La ITE disminuye la inflamación alérgica y, a su vez, los síntomas de alergia, la gravedad de la enfermedad y los requisitos de medicación. ITE también tiene efectos protectores sobre nuevas sensibilizaciones, evita la progresión de rinitis alérgica en asma alérgico y también actúa sobre la gravedad del asma.

Desde una perspectiva a largo plazo, se considera que la ITE es significativamente más rentable en la rinitis alérgica y el asma alérgica que la farmacoterapia, pero depende en gran medida del cumplimiento del paciente(75).

En cuanto a la SCIT, la Guía ARIA recomienda considerar ITE en rinitis moderada-persistente en niños y cuando se evalúa la rinitis alérgica con asma bronquial, la Guía GEMA 5.3(25) recomienda el uso de SCIT en pacientes con asma alérgico desde el escalón 2-3.

2.2.2 Mecanismos de acción de la inmunoterapia

A continuación, se describen los mecanismos en función de su efecto en el tiempo (Figura 2 y Figura 3).

Efectos a corto plazo: Con la primera dosis de inmunoterapia se consigue un descenso en las células que expresan el receptor de alta afinidad para la inmunoglobulina E (FcεRI). Inicialmente también se ha visto que se produce un aumento de mediadores inflamatorios como la histamina y los leucotrienos, aunque por debajo del umbral necesario para la producción de reacción clínica, lo que contribuye a la reducción de gránulos citoplásmicos y aumenta el umbral de activación de mastocitos y basófilos(76).

Efectos a medio plazo: Se consigue la tolerancia periférica de los linfocitos T. Gracias a citocinas como la Interleucina 10 (IL-10) y Factor transformador del crecimiento beta (TGF β) entre otras, se produce la supresión de las células presentadoras de antígeno que llevan a la generación de células T efectoras, y por contra, se producen linfocitos T y B reguladores específicos para el alérgeno.

Las células T reguladoras inhiben la degranulación de los mastocitos dependiente de su receptor de alta afinidad para las IgE (FcεRI)(77).

La IL-10 también inhibe a los monocitos activados y a los macrófagos, suprime otras moléculas coestimuladoras y regula a la baja las moléculas del complejo mayor de

histocompatibilidad de clase 2 (MHC II), y de esta forma, su capacidad de presentación antigénica(76).

Efectos a largo plazo: La inmunoterapia produce la regulación de los isotipos de anticuerpos demostrando inicialmente una elevación de los niveles de IgE con un posterior descenso y un precoz y continuo incremento de niveles de IgG4 específica. La IgG4 específica intercepta el alérgeno antes de que entre en contacto con la IgE específica unida a las células efectoras (mastocitos y basófilos), previniendo así su activación.

Se ha descrito un nuevo fenotipo de células B reguladoras que podrían tener un efecto supresor sobre las células T efectoras mediante la producción de la IgG4 específica(76).

No obstante, existe controversia sobre la correlación entre la eficacia de la inmunoterapia y la inducción de subgrupos de IgG específica(77).

A largo plazo, la inmunoterapia se asocia también con la reacción tardía en la mucosa respiratoria (nasal o bronquial) y en la piel(78).

Recientemente, se ha demostrado que la alergina-1, que contiene un inmunoceptor inhibitorio denominado ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif), que se expresa sobre todo en los mastocitos, suprime la degranulación de los mastocitos mediada por IgE(79).

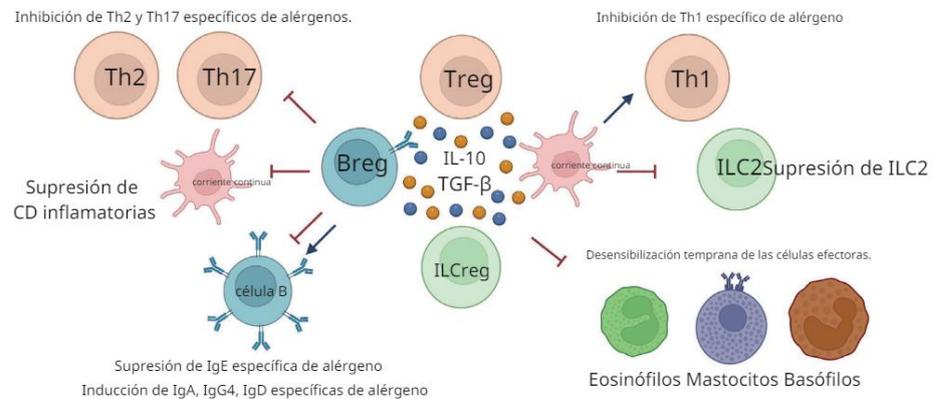


Figura 2. Mecanismos de inducción de la tolerancia inmune. Extraído de López JF et al(80)

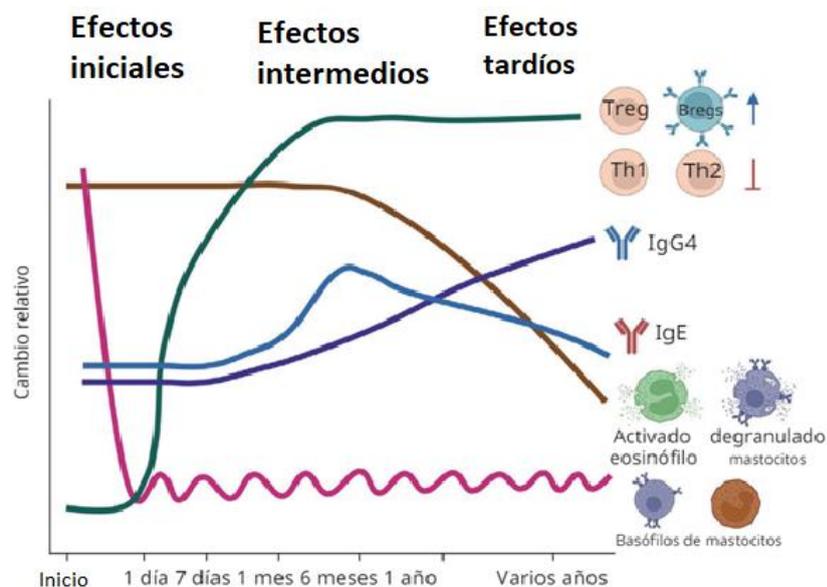


Figura 3. Cinética de la inducción de la tolerancia inmune. Extraído de López JF et al(80)

2.2.3 Indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia

Las indicaciones actuales para la administración de ITE según la SEICAP(13) son:

- Rinoconjuntivitis y/o asma IgE mediada.
- Anafilaxia a veneno de himenópteros.
- Alergeno no evitable, y que sea relevante en la aparición de los síntomas.
- Ag de calidad y estandarizados en UB o UM: ácaros, hongos, pólenes, epitelio de animales.
- Que no haya contraindicación.
- La clínica no se controla a pesar de las medidas de desalergenización.
- El tratamiento farmacológico no controla bien los síntomas.
- Siempre deben estar estabilizados los parámetros funcionales.

Las contraindicaciones absolutas para la administración de la ITE según la SEICAP(13) son:

- Asma grave o mal controlado.
- Pacientes afectados de Inmunodeficiencias graves o inmunopatologías.
- Enfermedades malignas.
- Tratamiento con β -bloqueantes.
- Trastornos psicológicos graves.

- Enfermedades cardiovasculares en las que está contraindicada la adrenalina.
- Imposibilidad de mantener tratamiento regularmente al menos 3 años.
- Reacciones sistémicas previas.
- Rechazo de la ITE por los padres o el niño.
- Ausencia de extractos estandarizados.
- Mala adherencia al tratamiento.

2.2.4 Administración de la inmunoterapia

La elección de la vía de administración de ITE depende de la enfermedad y de las preferencias del paciente y el médico alergólogo tratante(81). La ITE se puede administrar actualmente a través de dos vías, subcutánea y sublingual.

Inmunoterapia subcutánea (SCIT): Este tipo de inmunoterapia convencional consiste en la administración subcutánea de dosis progresivamente crecientes de un extracto alérgico para mejorar los síntomas causados por una exposición posterior al alérgeno causante en pacientes con rinitis o asma mediadas por IgE y en pacientes con hipersensibilidad al veneno de himenópteros. Los extractos alérgicos utilizados pueden ser no modificados (se encuentran en estado nativo) o modificados de forma física, química o por ambas con el fin de aumentar su eficacia y seguridad, a los que se les denomina alérgoides.

Un inconveniente de esta forma de administración de inmunoterapia son las frecuentes visitas a la Unidad de Inmunoterapia o al centro de salud, el malestar asociado a las inyecciones y la posibilidad de reacciones adversas. Diferentes estudios(82,83) con SCIT estiman incidencias de reacciones sistémicas entre 0,1% y 1,56% por dosis administrada. Las reacciones anafilácticas se estimaron en 3 por millón de dosis y en pacientes con factores de riesgo (asma bronquial y fase de inicio). La mayoría de las reacciones sistémicas ocurren en los primeros 30 minutos de su administración y en la fase de inicio.

Inmunoterapia sublingual (SLIT): Las preparaciones para SLIT están disponibles con alérgenos en conformación no modificada o como extractos químicamente modificados en forma de soluciones acuosas o tabletas.

Inicialmente se propusieron dos formas de administración sublingual. La primera en la que el paciente mantenía la ITE bajo la lengua y posteriormente la escupía y otra forma en la que el paciente deglute la ITE tras mantenerla sublingual durante uno o dos minutos. Tras estudios se llegó a la conclusión de que la forma deglutida era más ventajosa, ya que el método escupido producía una pérdida parcial del alérgeno. Actualmente se han comercializado comprimidos liofilizados de SLIT que cumplen con los requisitos de seguridad y eficacia

Europeos. Estos son Grazax de ALK Abelló con polen de gramínea *Phleum pratense*, Oralair de Stallergenes con extracto de polen de 5 gramíneas, Acarizax de ALK y Actair de Stallergenes, estos dos últimos en comprimidos.

Esta vía de administración es especialmente útil en pacientes en la edad pediátrica por el rechazo que pueden tener a las inyecciones(84).

La vía sublingual es más segura que la subcutánea. De hecho, la mayoría de los tratamientos son administrados en el domicilio. Las reacciones más frecuentes con SLIT son locales (prurito oral y edema leve local) y generalmente se producen en los primeros días de la administración. En muchos estudios se señala que las infecciones, lesiones de la mucosa oral o extracciones dentarias aumentan la tasa de reacciones locales. Esta vía de administración puede ser de utilidad en pacientes que han presentado reacciones sistémicas con la administración subcutánea, dado el excelente perfil de seguridad que presenta (84–87).

Un inconveniente de esta vía de administración es el riguroso cumplimiento que deben tener durante el largo tiempo que supone el tratamiento.

2.2.5 Eficacia de la inmunoterapia según la vía de administración

La ITE con alérgenos es eficaz y segura en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias. La combinación del paciente adecuado con el extracto adecuado (de alta calidad) y la pauta hacen de este tratamiento una base imprescindible en la mejoría de los síntomas, calidad de vida y ahorro de medicación y en la modificación de la historia natural de la sensibilización alérgica.

Numerosos metanálisis y revisiones (76,88–90) demuestran una eficacia bien documentada de la ITE tanto SCIT como SLIT. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios individuales descritos en todos los análisis, los autores enfatizan que no es posible hacer una recomendación genérica sobre la vía de aplicación, sino que se requiere evidencia de eficacia y tolerabilidad para las preparaciones individuales de ITE.

Aunque existe evidencia clara de la efectividad tanto de SCIT como de SLIT, la superioridad de un modo de administración sobre el otro no pudo demostrarse consistentemente mediante comparación indirecta, y se necesita más investigación para establecer la efectividad comparativa de SCIT versus SLIT.

La eficacia de la ITE depende sobre todo de una correcta indicación, de la utilización de extractos estandarizados, de la cantidad de extracto acumulada y de la precocidad de su inicio(91).

Para la elección de la vía de administración de la ITE se deberán tener en cuenta

aspectos como de la disponibilidad de cada producto, la seguridad según la patología del paciente, la enfermedad alérgica a tratar y las sensibilizaciones que presenta, la edad del paciente, la limitación de tiempo y la posibilidad de mantener la cadena de frío(92).

La adherencia al tratamiento entre los pacientes con ITE es menor de lo que suponen los médicos, independientemente de la forma de administración. La falta de adherencia al tratamiento es uno de los principales motivos de fracaso de la ITE en la actualidad(92). Mejorar la adherencia a la ITE es uno de los objetivos futuros más importantes para garantizar la eficacia de la terapia(75).

2.2.6 Novedades con respecto a la inmunoterapia

Los avances en ITE van orientados hacia nuevas perspectivas de seguridad, eficacia y adherencia al tratamiento, mediante el desarrollo y la utilización de alérgenos modificados y/o mediante la aplicación de ITE a través de vías novedosas.

Los objetivos de los nuevos estudios sobre el diseño de ITE son aumentar la eficacia, limitar posibles efectos secundarios, disminuir la cantidad de alérgenos aplicados y la duración del tratamiento(93). Los alergoides, los hipoalérgenos recombinantes, los péptidos alérgenos inmunogénicos, los adyuvantes que son estimuladores del sistema inmunitario innato, los alérgenos fusionados con modificadores inmunitarios y las proteínas transportadoras de péptidos se encuentran entre estos esfuerzos(57). Los ensayos que investigaron la utilización de alergoides de pasto, ambrosía, polen de árboles y ácaros del polvo doméstico en ITE han revelado éxito(94,95).

Entre las rutas alternativas que se están investigando para administrar la ITE que mejoren seguridad y eficacia, se encuentran las rutas intralinfática y epicutánea. Aunque hay un número creciente de ensayos de inmunoterapia intralinfática (ILIT), actualmente no hay evidencia suficiente para su uso de rutina, y no hay extractos de alérgenos autorizados disponibles comercialmente para esta vía de aplicación(96). En ILIT, la inyección de antígeno directamente en los ganglios linfáticos mejora la presentación directa de antígenos y la generación rápida de respuestas de células T y B tolerogénicas locales junto con la limitación de las reacciones mediadas por IgE(97).

Ahlbeck y cols(98). analizaron en un estudio aleatorizado la eficacia y seguridad de la inmunoterapia intralinfática en un grupo de personas alérgicas al polen de la hierba y de abedul. En este estudio comprobaron que se asocia a una menor cantidad de consultas médicas, ya que solo son precisas 3 inyecciones, y al uso de alérgenos en cantidades más pequeñas, lo que se traduce en beneficios farmacoeconómicos.

ILIT podría aceptarse como un enfoque seguro y fácil de usar para el paciente; sin embargo, las inyecciones guiadas por ecografía en ILIT requieren experimentación, y también se requieren más ensayos con períodos de seguimiento prolongados para evaluar el potencial de tolerancia a largo plazo de esta nueva vía(95,99).

El desarrollo de la inmunoterapia epicutánea (EPIT) proviene del conocimiento de que la epidermis carece de vasos sanguíneos, pero comprende un gran número de células presentadoras de antígenos, lo que permite la presentación local de antígenos, al tiempo que previene las reacciones sistémicas a los alérgenos(100). Los parches con alérgenos absorbidos entran en contacto con la piel durante varias horas y favorecen una mayor comodidad y cumplimiento de los pacientes debido a la ausencia de agujas e inyecciones(95,100). EPIT es un enfoque seguro y fácil de usar para el paciente en ITE; sin embargo, todavía existen requisitos de estudios para definir regímenes óptimos.

3. Valoración de la respuesta a inmunoterapia

3.1 Marcadores inmunológicos y herramientas para el seguimiento de la inmunoterapia

Los protocolos de ITE suelen tardar varios años en completarse y se caracterizan por una baja adherencia al tratamiento y una alta tasa de abandono de los pacientes, sobre todo en la infancia.

Hasta ahora, la eficacia de la ITE se puede medir utilizando cuestionarios de puntuación de sintomatología, de uso de medicación de rescate, cuestionarios combinados de síntomas y medicación, cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud, así como otros métodos, como la evaluación visual o escalas analógicas. Las puntuaciones combinadas de síntomas y medicación se utilizan con frecuencia como criterios de valoración de la respuesta a ITE en los principales ensayos de ITE (75).

Sin embargo, la falta de validación de los parámetros de eficacia primarios y secundarios representa un problema considerable en términos de comparabilidad de los resultados de los estudios (101–103). Además, estos cuestionarios tienen limitaciones, ya que los niños o sus familias pueden interpretar los síntomas de diferente gravedad y pueden tener dificultad para recordar síntomas más o menos lejanos, lo que resta sensibilidad y especificidad.

Es por ello, que existe una necesidad insatisfecha de identificar algún biomarcador o

herramienta objetiva con valor predictivo positivo de la respuesta al tratamiento, que permita al alergólogo conocer de forma precoz qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de la continuación de la ITE, evitando riesgos para la seguridad del paciente y los costes de la ITE.

Además, se están desarrollando ajustes en las preparaciones de alérgenos (incluida la adición de adyuvantes tolerogénicos y la modificación estructural de los alérgenos) y las vías de aplicación para reducir la duración del tratamiento y aumentar su eficacia(80). Los biomarcadores son moléculas que se pueden utilizar en el diagnóstico de enfermedades, la selección de pacientes y la monitorización del éxito de la terapia. Actualmente no existen biomarcadores estandarizados que permitan determinar respuestas exitosas a la ITE, aunque se están postulando diferentes candidatos que pueden tener potencial para convertirse en biomarcadores.

Según un documento de posición de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (5) y en diferentes revisiones (80) los instrumentos o biomarcadores potenciales para la monitorización de la eficacia clínica de la ITE se resumieron de la siguiente manera (Figura 4):

1. Las pruebas cutáneas: suelen manifestar una disminución a medio-largo plazo en los pacientes en tratamiento con inmunoterapia, pero han presentado una pobre correlación con la eficacia al tratamiento. Están sujetas a la variabilidad del factor humano y de la potencia del extracto y la realización repetida de estas induce per se, cambios inmunológicos que podría justificar estos cambios sin ser reflejo de la inmunoterapia pautada(93,104).

2. La Inmunoglobulina E (IgE) específica sérica: Aumenta precozmente con el inicio de la inmunoterapia y se reduce a medio y largo plazo, pero presenta escasa correlación clínica con la eficacia del tratamiento con inmunoterapia (52,105,106)

3. Biomarcadores en moco nasal: existen diferentes métodos para medir la respuesta celular a nivel local en la mucosa nasal como la obtención de fluidos nasales, ya sea con lavados o aplicación de filtros, obtención de células y de material genético mediante cepillado o rascado de la mucosa nasal o mediante biopsia nasal. Sin duda alguna, la biopsia nasal es la prueba gold estándar para la valoración de la respuesta local, pero es una prueba invasiva y molesta para el paciente.

Como marcadores de actividad de linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2) se pueden medir Interleucinas (IL) 4, 5 y 1, interferón- γ (INF- γ) como marcador de actividad de linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1), triptasa, proteína catiónica del eosinófilo (ECP) e IL-10 como citocina reguladora(80,107–109).

4. Biomarcadores en líquido broncoalveolar: En un estudio animal realizado con ratones con asma, el tratamiento con ITE disminuyó significativamente las células inflamatorias encontradas en el líquido del lavado broncoalveolar, predominantemente eosinófilos y las citocinas tipo 2 IL-4, IL-5 e IL-9, y la producción de IL-5 e IL-13 en las células pulmonares(110).

5. Periostina: Es un biomarcador de que se ha asociado con la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, especialmente en el asma. A raíz de un ensayo en pacientes con asma tratados con fármacos biológicos, en el cual los mejores respondedores fueron los pacientes con niveles altos de periostina pretratamiento(80). Posteriormente, se estudió en adultos con asma sensibilizados a ácaros del polvo doméstico tratados con ITE en los que se correlacionó con una mejoría en la función pulmonar. Sin embargo, la periostina no ha cumplido con esas expectativas iniciales tan altas, ya que se ha comprobado que carece de especificidad para el asma, y parece que no discrimina con un punto de corte claro sujetos sanos de pacientes asmáticos(111).

6. IgE específica nasal: Obtenida mediante cepillado nasal con esponjas o hisopos, que son métodos poco invasivos. La medición de IgE específica en las secreciones podría ser útil para monitorizar la circulación y la respuesta IgE local a la ITE. La síntesis en la mucosa nasal de IgE específica puede ocurrir en ausencia de atopia sistémica, como se ha visto en la rinitis alérgica local. Por otro lado, la detección de IgE específica puede variar según la técnica utilizada para la toma de muestras o para la medición (112,113).

7. La Inmunoglobulina G1 (IgG1) específica sérica: Se eleva precozmente y de forma transitoria al inicio de la inmunoterapia, pero es un indicador de exposición dosis-dependiente, que no tiene clara relación con la eficacia clínica(79,80).

8. La Inmunoglobulina G4 (IgG4) específica sérica y la IgG4 específica sérica bloqueante: Son quizá los marcadores más prometedores de eficacia a la inmunoterapia.

Con la ITE aumentan los niveles séricos de IgG4 específica de alérgeno, lo que bloquea los eventos asociados a la alergia dependientes de IgE, incluida la liberación de histamina y la presentación de antígenos a las células T, y aumenta transitoriamente los niveles de IgE específica de alérgeno(114). En la IgG4 específica sérica no se conoce el umbral de respuesta, se produce un aumento a medio y largo plazo, regresando al valor basal tras la suspensión de la inmunoterapia. La IgG4 específica sérica bloqueante, es una medida de la afinidad de la IgG4 como bloqueante de la IgE específica, es un marcador prometedor, pero no utilizada en la práctica clínica, por ser una técnica compleja y no estandarizada. Con la inmunoterapia se produce una elevación de los títulos a medio plazo con descenso a largo

plazo pero con mantenimiento de la actividad tras la suspensión de inmunoterapia(53,54).

9. Las Inmunoglobulinas A1 y 2 (IgA1) y (IgA2) séricas: aumentan con la inmunoterapia, también se han descrito como posible marcador de eficacia, pero hay escasa experiencia y es dudosa su correlación con la eficacia. Se ha propuesto el empleo de ratios con inmunoglobulinas para mejorar el rendimiento de estas determinaciones, en todos los casos se necesitan más estudios como para que estos cocientes puedan considerarse un marcador definitivo(115).

10. Las citocinas proinflamatorias séricas: IL-4 E IL-3 disminuyen y la IL-10 y el Factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) aumentan, sin embargo, la técnica de detección es compleja y los cambios en sí mismos no han resultado reproducibles en diferentes estudios(78,79).

11. Prueba de provocación con cámaras de exposición a alérgenos: Las cámaras de exposición a alérgenos (AEC) son instalaciones clínicas que permiten la exposición de los participantes a partículas alérgicas y no alérgicas en el aire. Proporcionan concentraciones estables de partículas en condiciones ambientales controladas. Tan solo existen alrededor de una docena de cámaras de exposición a alérgenos en el mundo, y no son comparables entre sí porque están diseñadas individualmente, utilizan diferentes tipos de alérgenos, tienen diferentes sistemas de medición para las partículas distribuidas y utilizan diferentes tiempos de prueba(116–121).

Además, se trata de una técnica mucho más costosa que las pruebas de provocación directa (nasal, conjuntival y bronquial), por lo que no es una técnica adecuada para la práctica diaria(122).

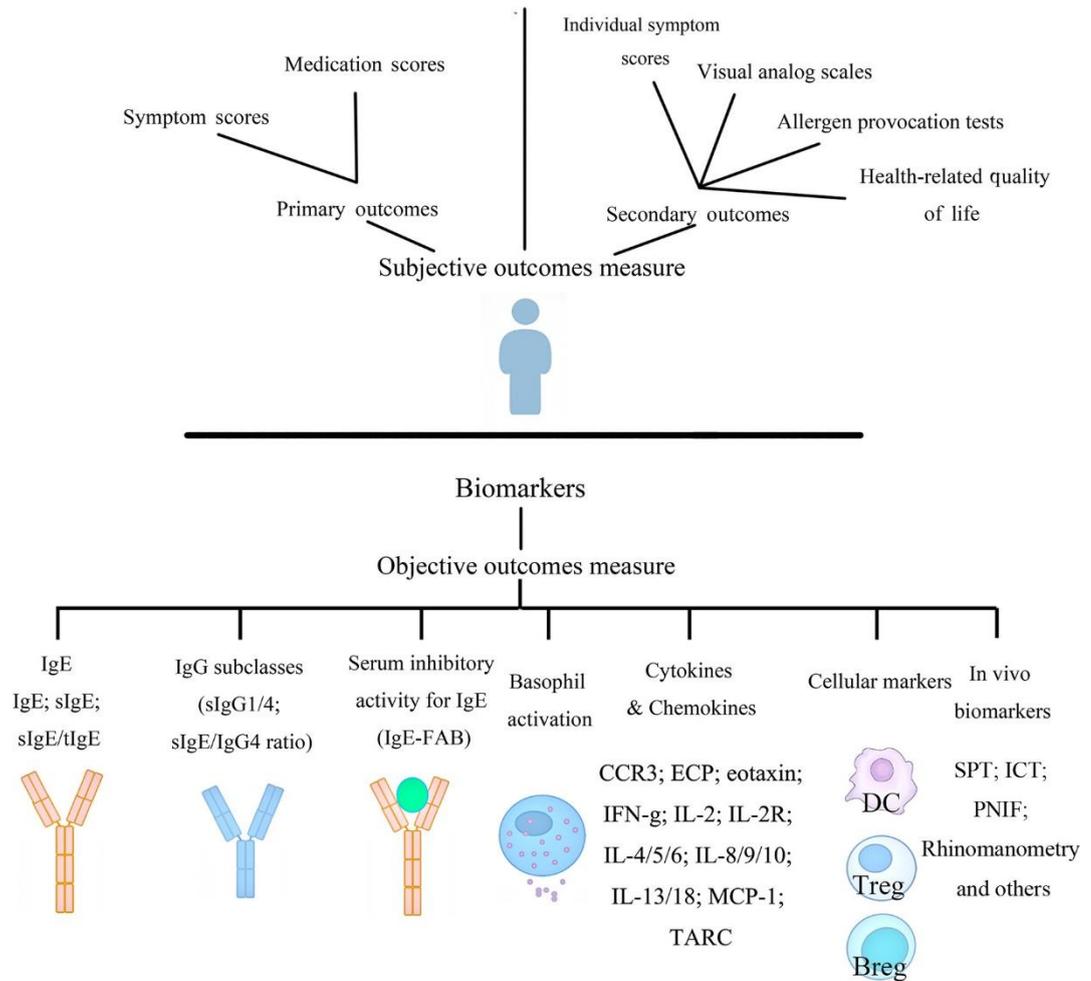


Figura 4. Biomarcadores para la monitorización de la respuesta a ITE(123).

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La inmunoterapia con alérgenos específicos (ITE) se considera el único tratamiento curativo de la rinitis alérgica. Actualmente, la elección del tipo de ITE depende de los alérgenos causales de la enfermedad alérgica, la vía de administración elegida por el paciente o alergólogo y del perfil de eficacia y seguridad de cada tipo de inmunoterapia.

En la medicina de precisión los biomarcadores in vivo o in vitro se han convertido en una estrategia para predecir precozmente los resultados clínicos y evitar tratamientos innecesarios que pueden poner en riesgo la seguridad del paciente y costes económicos innecesarios, hecho de vital importancia sobre todo en la población infantil.

A lo largo de los años, se han propuesto múltiples herramientas que permitan evaluar de manera objetiva y precoz la respuesta a la inmunoterapia, sin conseguir consenso en la utilización de ninguna de manera global, ya que algunas no han demostrado correlación con la clínica tras el inicio de la inmunoterapia y otras requieren técnicas invasivas, complejas o muy costosas.

Una peculiaridad es que la mayoría de estos estudios se han realizado solo en población adulta, utilizando técnicas invasivas o que precisan la colaboración del paciente y pretendiendo extrapolar los resultados obtenidos a la población pediátrica, sin contemplar las diferencias que puedan existir.

Nuestra hipótesis es que la provocación nasal valorada por rinometría acústica podría ser una técnica adecuada para valorar precoz y objetivamente la respuesta a la ITE en pacientes con patología alérgica, encontrando tras el inicio de la ITE un descenso en la reducción de volumen nasal y mejoría en el cuestionario de síntomas realizado durante la provocación nasal.

Aunque contamos con abundante literatura que describe la utilidad de la provocación nasal valorada por rinometría acústica y cuestionario de síntomas para diagnosticar la rinitis alérgica, clasificarla según su intensidad y discriminar el alérgeno de mayor relevancia en pacientes polisensibilizados, son escasos los estudios (38,52,61,96,124–129) que utilizan la provocación nasal valorada por rinometría acústica para evaluar la respuesta al tratamiento con inmunoterapia, y todos realizados en la población adulta.

En la población infantil, la rinometría acústica se ha utilizado con otros usos, tal y como describimos en la introducción, en la valoración de la geometría nasal y la obstrucción nasal en niños con anomalías craneofaciales(56) o síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño(58,59), en estudio de sensibilización en niños con patología alérgica(62,65,130) y

como método de evaluación de otros tratamientos quirúrgicos u odontológicos(60,64), mostrando en todos ellos buenos resultados.

Sobre esta base, se ha llevado a cabo un estudio innovador, cuasiexperimental, prospectivo, descriptivo y analítico en pacientes pediátricos con rinitis alérgica por ácaros, en el que se ha realizado una provocación nasal valorada por rinometría acústica y por cuestionario de síntomas antes del inicio de la inmunoterapia frente a este alérgeno, y a los 6 meses y un año tras el inicio de esta.

A la luz de nuestros resultados, se podría establecer esta nueva técnica para evaluar la respuesta a la inmunoterapia de forma precoz, objetiva y no invasiva, junto con el consumo de medicación y los cuestionarios de síntomas, sin tener que esperar de 3 a 5 años para evaluar la respuesta a la inmunoterapia, como hasta ahora.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

En los niños y adolescentes con rinitis alérgica que inician tratamiento con inmunoterapia, encontraremos en la provocación nasal alérgica valorada con rinometría acústica y cuestionario de síntomas realizados a los 6 meses y un año de haberla iniciado, una mejoría en los parámetros volumétricos y en la sintomatología con respecto a los resultados obtenidos antes de la inmunoterapia.

Esto se traduce en que la provocación nasal con rinometría acústica junto con el cuestionario de síntomas son de utilidad para medir la eficacia de la inmunoterapia.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- A. Estudiar y comparar los cambios de volúmenes que se producen durante la provocación nasal valorada por rinometría acústica antes de la inmunoterapia, con los obtenidos a los 6 meses y al año del inicio de esta, en niños con rinitis alérgica.

- B. Estudiar y comparar las modificaciones en el cuestionario de síntomas durante la provocación nasal antes de la inmunoterapia, con las obtenidas a los 6 meses y al año del inicio esta, en niños con rinitis alérgica.

Objetivos secundarios:

- Describir las características de los pacientes y de su enfermedad alérgica.

- Analizar de los resultados de los cuestionarios de síntomas validados para clasificar la gravedad de la rinitis alérgica (EVA, HDS y ARIA) antes, 6 meses y un año tras el inicio de la inmunoterapia en niños con rinitis alérgica.

- Correlacionar los valores de la provocación nasal alérgico específica valorada por rinometría acústica con los cuestionarios de síntomas (EVA, HDS y ARIA) antes, 6 meses y un año tras el inicio de la inmunoterapia en niños con rinitis alérgica.

- Relacionar la concentración de ácaros necesaria en la provocación nasal valorada por rinometría acústica con el tiempo con inmunoterapia

- Comparar los resultados obtenidos en la provocación nasal valorada por rinometría acústica y en los cuestionarios de síntomas en función de:
 - 1. Género de los pacientes

 - 2. Gravedad de la rinitis alérgica

 - 3. Coexistencia con asma bronquial o no

 - 4. Número de sensibilizaciones

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño y población del estudio

Estudio cuasiexperimental, prospectivo, descriptivo y analítico, en el que se propone participar a pacientes en edad pediátrica de la Unidad de Alergología Infantil del Hospital General Universitario de Elche diagnosticados de rinitis o rinoconjuntivitis alérgica y candidatos a inmunoterapia, que cumplieran todos los criterios de inclusión sin cumplir ninguno de exclusión.

2. Ámbito del estudio y periodo de reclutamiento

El estudio se ha llevado a cabo en la Unidad de Alergia Infantil del Hospital General Universitario de Elche, centro hospitalario del Departamento de Salud 20, que abarca las poblaciones de Elche y Santa Pola, en la provincia de Alicante. El hospital ofrece cobertura asistencial a una población global de aproximadamente 165.000 habitantes, siendo cerca de 50.000 de ellos menores de 18 años según el Instituto Nacional de Estadística (INE).

El periodo de reclutamiento de pacientes ha sido entre enero del 2020 a enero del 2023, seleccionándose los pacientes de la consulta de Alergia Infantil.

La participación en el estudio ha sido voluntaria, por ello, los pacientes reclutados han podido abandonar el estudio en cualquier momento.

3. Sujetos del estudio:

Se han seleccionado a pacientes atendidos en la consulta de Alergia Infantil con diagnóstico de rinitis alérgica/rinoconjuntivitis alérgica con o sin asma alérgica sensibilizados a ácaros con provocación alérgeno-específica positiva, que han iniciado inmunoterapia frente a este alérgeno.

4. Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos diagnosticados de rinitis alérgica con o sin asma asociado, sensibilizados a ácaros, candidatos a tratamiento con inmunoterapia, que han sido atendidos en la Unidad de Alergología Infantil del HGUE.
2. Firma del consentimiento informado por parte del padre, madre o tutor legal.
3. Resultado de PCR SarS-CoV2 negativo 24-48 horas antes de la asistencia a la consulta.

5. Criterios de exclusión:

1. No cumplen los criterios de inclusión.
2. Pacientes que previamente hayan recibido inmunoterapia.
3. Pacientes con contraindicación para inmunoterapia:
 - Asma grave o mal controlado.
 - Pacientes afectos de Inmunodeficiencias graves o inmunopatologías.
 - Enfermedades malignas.
 - Tratamiento con β -bloqueantes.
 - Trastornos psicológicos graves.
 - Enfermedades cardiovasculares en las que está contraindicada la adrenalina.
 - Imposibilidad de mantener tratamiento regularmente al menos 3 años.
 - Reacciones sistémicas previas.
 - Rechazo de la ITE por los padres o el niño.
 - Ausencia de extractos estandarizados.
 - Mala adherencia al tratamiento.
4. Pacientes con contraindicación para provocación nasal:
 - Exacerbación de rinitis y/o asma en las 4 semanas previas.
 - Antecedentes de reacción anafiláctica al alérgeno implicado.
 - Pacientes con enfermedades sistémicas graves.
 - Presencia de pólipos nasales o atresia de coanas.
 - Cirugía endonasal reciente (6-8 semanas)

- Perforación de tabique nasal o desviación septal grave (si se valora mediante rinometría)

6. Muestreo y tamaño muestral:

El muestreo se ha realizado mediante casos consecutivos, seleccionándose a los pacientes hasta finalizar el periodo de reclutamiento.

El cálculo del tamaño muestral se hizo con el fin de detectar diferencias en la reducción del volumen del segundo segmento nasal (PDVOL2) tras provocación con alérgeno, medido mediante rinometría acústica, igual o superior al 10% entre la prueba realizada previo al comienzo del tratamiento con inmunoterapia y tras 6 meses de dicho tratamiento. Se asumió, para ello, un test estadístico bilateral con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%. El porcentaje de pérdidas se estimó en un 15%. Se calcularon necesarios, aproximadamente, 45 pacientes. Para este cálculo se utilizaron los datos de los primeros 20 casos de la muestra como estudio piloto y se utilizó el software Epidat 4.2

7. Variables del estudio:

Las variables que se han analizado son:

- Edad en años.
- Sexo.
- Enfermedades alérgicas concomitantes (asma y su estadio de gravedad, conjuntivitis, alergias medicamentosas y/o alimentarias, dermatitis atópica).
- Sensibilizaciones a inhalantes que presentan.
- Cuestionario de síntomas validados previo a la inmunoterapia, tras 6 meses y tras un año con inmunoterapia:
 - ARIA: Estadio de gravedad de la rinitis. La puntuación es de 0 a 4 puntos. La puntuación 0 equivale a que no presenta ningún ítem o aparece alguno de ellos de forma ocasional. La puntuación 1, 2, 3 y 4 equivale a que aparece con frecuencia 1, 2, 3 o 4 de los ítems respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Cuestionario de síntomas ARIA

Por regla general, durante los meses de empeoramiento, las molestias nasales	Nunca/ocasionalmente	Con frecuencia
Llegan a despertar al niño por la noche		
Le impiden practicar deporte u otras actividades de ocio		

Hacen que falte al colegio
Resultas muy molestas o problemáticas

- Hoja de síntomas de Likert (HDS): La puntuación es de 0 a 15 (Tabla 4).

Tabla 4. Cuestionario de síntomas Hoja de síntomas de Likert (HDS).

Califique la intensidad de las molestias nasales	0	1	2	3
Estornudos en salvas				
Goteo nasal y/o secreción acuosa				
Picor de nariz				
Picor y/o escozor y/o enrojecimiento de ojos y/o lagrimeo				
Congestión/ obstrucción/ taponamiento nasal				

0: síntoma inexistente. Solo presente ocasionalmente.
1: síntoma presente. No molesta demasiado.
2: síntoma presente, bastante molesto. No dificulta el sueño, ejercicio o escolarización.
3: síntoma muy molesto que llega a dificultar el sueño, ejercicio o la escolarización

- Escala analógica visual (EVA): La puntuación es de 0 a 10 (Tabla 5).

Tabla 5. Cuestionario de síntomas Escala analógica visual EVA.

Califique el grado de las molestias nasales marcando la siguiente en la siguiente regla. 0= No se siente enfermo en absoluto. 10= se siente muy enfermo.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- Fecha de inicio de la inmunoterapia.
- Tipo de inmunoterapia.
- Provocación nasal previa al inicio de inmunoterapia, tras 6 meses con inmunoterapia y tras un año con inmunoterapia:
 - Medición del volumen nasal basal y del volumen nasal tras instilación del diluyente (PDVOL SSF)
 - Porcentaje de descenso del volumen intranasal entre uno y cuatro cm registrado mediante rinometría acústica de forma basal (VOL2), tras administración de suero fisiológico (VOL2 tras SSF) y tras la administración del alérgeno a concentraciones 1:100, 1:10 y 1:1 (PDVOL tras ácaros).
 - Puntuación de síntomas que el paciente presenta durante la provocación nasal (STS).
 - Efectos adversos tras provocación nasal: Uso de fármacos necesarios para alivio de los síntomas tras provocación, necesidad de suspender la provocación por cualquier incidencia.

8. Método

8.1 Selección de los pacientes

Los pacientes han sido seleccionados de la Unidad de Alergología Infantil del Hospital General Universitario de Elche. Han podido participar en el estudio los pacientes que cumplían criterios de inclusión sin cumplir los criterios de exclusión.

El diagnóstico de rinitis alérgica y su intensidad se ha establecido según el documento ARIA(23). El diagnóstico de asma alérgica y el estadio de la enfermedad se ha realizado según criterios de la guía GEMA 5.3(25).

La confirmación de la sensibilización a los alérgenos se ha realizado mediante test cutáneos. La batería de aeroalérgenos utilizada se componía de los siguientes extractos estandarizados: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, ácaros menores: *Lepidoglyphus destructor*, *Tirophagus putrescens*, *Blomia tropicalis*, ácaro siro y *Blatella germánica*. *Alternaria alternata*. Epitelios de gato, perro, conejo y caballo. Polen de olivo, salsola, gramíneas, parietaria, ciprés, palmera, platanero de sombra, plántago y artemisa.

Una vez confirmada la sensibilización mediante test cutáneos, en algunos casos se solicitó la determinación de IgE sérica específica frente a extracto completo y frente a componentes moleculares mediante diagnóstico molecular (técnica ISAC®) para discernir entre sensibilizaciones frente a alérgenos especie-específicos y frente a marcadores de reactividad cruzada. En el caso de los ácaros del polvo doméstico se buscó como especie-específico Der p1 para *Dermatophagoides pteronyssinus* y Der p2 para *Dermatophagoides farinae*. Como marcador de reactividad cruzada se determinó la sensibilización frente tropomiosinas, detectada mediante Der p10.

Debido a que el estudio se inició en el año 2020 con el inicio de la pandemia por Covid19 y a la posibilidad de generación de aerosoles (estornudo y tos) durante la prueba de provocación nasal, un requisito del estudio ha sido que todos los pacientes tuvieran una PCR de Sars-CoV2 negativa al menos 24-48h antes de la realización de la provocación nasal.

8.2 Equipo técnico.

El equipo técnico necesario para la rinometría acústica es un rinómetro acústico, en nuestro estudio se utilizó el rinómetro RhinoScan® v.2.6 de Rhinometrics®Se y se emplearon los extractos alérgicos liofilizados estandarizados en HEP (Histamin Equivalent Prick) para provocación nasal de Leti®.

El rinómetro consta de los siguientes elementos (Figura 5):

- Módulo o microprocesador generador de la señal acústica.
- Tubo conductor de la onda sonora, de unos 50 cm de longitud, de baquelita.
- Tubo de calibración.
- Micrófono piezoeléctrico.
- Amplificador de 20 dB y filtro para bajos de 10 Hz.
- Convertidor analógico-digital, necesario para el procesamiento de datos.
- Ordenador conectado al convertidor analógico digital con el software Rhinocan® instalado para el procesamiento de las señales digitales, así como para la calibración del rinómetro y el almacenamiento de los datos obtenidos.
- Adaptadores nasales, de unos 5 cm de longitud, con un extremo que encaja en el tubo conductor y el otro extremo, anatómico, que se adapta de forma hermética a la narina del paciente mediante un bisel de 60°. Los adaptadores están disponibles en diferentes tamaños para adaptarse a los diferentes pacientes.



Figura 5. Rinómetro acústico y representación de provocación nasal con ácaros valorada por rinometría acústica.

8.3 Principio físico

El microprocesador del rinómetro genera un impulso eléctrico a una frecuencia audible que es transmitido en forma de onda sonora a través del tubo conductor, pasando por un micrófono. La onda, a través del adaptador, alcanza la fosa nasal donde es absorbida

parcialmente y posteriormente reflejada por las estructuras anatómicas que se encuentren a su paso. El sonido reflejado produce una señal analógica que es captado por la sonda micrófono ubicada en el vestíbulo nasal. La señal se amplifica, filtrada y digitalizada, para ser analizada posteriormente a través del software RhinSCAN®, en función del tiempo transcurrido entre la onda emitida y reflejada. Se calculan los cambios de impedancia entre ambas ondas, lo que guarda una relación inversa con el área que la onda atraviesa, transformándose esas variaciones en una representación gráfica tridimensional de las estructuras de la cavidad nasal, permitiéndose así la determinación de áreas, distancias y volúmenes de las fosas nasales(63).

8.4 Registro

Los datos obtenidos son plasmados en un gráfico bidimensional en el que se encuentran representados los distintos relieves de ambas fosas nasales. En condiciones de normalidad, las áreas de las fosas nasales aumentan de modo progresivo en dirección anteroposterior.

Los parámetros que se representan en los diferentes gráficos son los siguientes:

- Áreas transversas (AT) entre la pared externa de la mucosa nasal y el tabique nasal, representadas en el eje de abscisas y expresadas en cm². Son las siguientes:
 - AT1 (istmo o escotadura 1): válvula nasal (0.5-1cm desde la narina).
 - AT2 (concha): parte anterior del cornete inferior (2-4 cm desde la narina).
 - AT3: porción media del cornete medio (4-6 cm desde la narina).
 - El área transversa mínima (ATM) es la zona más estrecha de la cavidad nasal entre la pared externa de la mucosa y el tabique nasal. En individuos sanos suele coincidir con la AT1 (42%) o bien con la AT2 (58%).
- Distancia media entre las narinas a la que se encuentra cada área, representadas en el eje de ordenadas y expresadas en cm. Destaca la distancia desde la narina hasta el área transversa mínima (dATM), que es la distancia desde la narina hasta el tramo nasal más estrecho, expresada en cm. Usualmente se corresponde con la cabeza del cornete inferior y suele encontrarse a una distancia media de la narina de 2.18 cm en adultos y 1.4 cm en niños.
- Volúmenes de cada fosa nasal entre diferentes segmentos de la nariz, a elección voluntaria del explorador, expresados en cm³. La nariz se divide en dos segmentos:
- Volumen 1 (VOL1): Segmento que, en nuestro trabajo, comprende el primer centímetro de fosa nasal medido desde la narina. Dada la escasa reactividad del segmento, suele obviarse para los cálculos.

- Volumen 2 (VOL2): en niños comprende el tramo entre 1 y 4 cm de fosa nasal medido desde la narina y abarca a los cornetes medio e inferior. Este segmento es el que aporta la información más relevante en la interpretación de la prueba de provocación nasal. En él se produce generalmente la obstrucción nasal, por lo que las variaciones que se experimenten en este tramo guardan mejor correlación con la sintomatología de congestión del paciente.
- El porcentaje de descenso del VOL2 (PDVOL2) es el porcentaje de disminución de volumen del segundo segmento de las fosas nasales tras la provocación con alérgeno, respecto al obtenido tras la provocación con suero fisiológico o diluyente. Queda demostrado por trabajos previos (11,63,131,132) que es el parámetro más útil a la hora de valorar el resultado de la provocación nasal tanto en pacientes pediátricos como en adultos. Se han publicado diversos valores de referencia, así como valores de positividad, que oscilan entre el 15% y 30%.

Para el presente estudio, se establecen como criterios de positividad los obtenidos por trabajos previos(11,131,132), otorgándose una puntuación al grado de PDVOL2 (PDV) y a la sintomatología (PDS). La puntuación de la sintomatología se establece en función del sumatorio total de síntomas (STS). Cuando el sumatorio de ambas puntuaciones es igual o superior a 4 puntos, se considera la prueba positiva (41,63). Se detalla en la Tabla 6 el sistema de puntuación.

Tabla 6. Criterios de positividad de la PPN valorada mediante rinometría acústica (41).

Sintomatología		Cambios rinométricos	
PDS	STS	PDV	PDVOL2
0	0	0	<18
1	1-2	1	18-21
2	3-4	2	22-25
3	≥5	3	>25

PPN positiva si: PDV + PDS ≥4

PDS: Puntuación de síntomas, STS: Sumatorio total de síntomas, PDVOL2: % de descenso de volumen del 2º segmento nasal, PPN: Prueba de provocación nasal

8.5 Técnica de Provocación nasal valorada por rinometría acústica

Las provocaciones fueron llevadas a cabo por la enfermera de consultas externas de Alergología infantil y por la investigadora principal, que habían sido instruídas previamente en la realización e interpretación de la prueba. Se utilizó el rinómetro acústico modelo RhinoScan® versión 2.6 de RhinoMetrics® y se emplearon extractos alérgicos liofilizados

estandarizados en unidades biológicas (BU) para provocación nasal ALK-Abelló®. Los datos sobre la provocación nasal se recopilaron en el formulario correspondiente especificándose los síntomas nasales y oculares según escala sintomática de Bousquet modificada (Anexo 2) así como el volumen nasal registrado en la rinometría acústica.

Los pasos seguidos se detallan a continuación:

1. Aclimatación a la sala y comprobación de la condición basal del paciente: A su llegada al centro, se pasaba al paciente a la sala de exploración donde permanecía durante media hora con la intención de eliminar la influencia en la sintomatología nasal de las condiciones ambientales externas. Durante este tiempo se realizaba una anamnesis comprobando que la condición basal del paciente era adecuada (libre de sintomatología nasal intensa o bronquial) y que no había usado medicación antihistamínica o antiinflamatoria la semana previa a la realización de la provocación nasal.

2. Exploración nasal completa: previa a la provocación nasal, se realizaba una inspección minuciosa de la parte externa de la nariz y una rinoscopia anterior para inspeccionar la parte anterior de la cavidad nasal y evaluar la presencia de secreción nasal o inflamación de la mucosa, formación de costras, perforaciones septales o pólipos. Existen algunas patologías que pueden afectar a la permeabilidad nasal como la atresia de coanas o la hipertrofia adenoidea que obstruyen la ventilación nasal(38).

3. Anamnesis de sintomatología y medición de volumen del segundo segmento nasal en condiciones basales (VOL2): Una vez comprobado que se podía llevar a cabo la provocación, se interrogaba al paciente sobre la intensidad de la sintomatología presentada en la última semana. Se registraba la misma en el cuestionario de síntomas. Posteriormente se realizaba una medición basal de volumen del segundo segmento nasal basal mediante rinómetro acústico (Rhinoscan® de Rhinometrics®).

4. Instilación de suero fisiológico: Se aplicaba suero fisiológico mediante spray en ambas fosas nasales, tras 15 minutos, se realizaba una nueva evaluación de sintomatología y medición de VOL2 en rinometría acústica. Si se producía un descenso (PDVOL SSF) de más del 15% del VOL2 en la medición mediante rinometría acústica o si la sintomatología aumentaba en más de tres puntos sobre la basal, se debía interrumpir la provocación nasal, diagnosticándose de hiperreactividad inespecífica de la mucosa nasal. Si no se cumplían dichas circunstancias, se continuaba con la provocación nasal.

5. Instilación de extracto estandarizado de ácaros para provocación nasal en concentraciones crecientes (1:100, 1:10 y 1:1): Quince minutos tras cada instilación se realizaba una nueva reevaluación de la sintomatología, que quedaba registrada en el

cuestionario de síntomas, y la medición de VOL2 por rinometría acústica. Realizando el cálculo de % de descenso de volumen del segundo segmento nasal o PDVOL2: $[(VOL2 \text{ tras provocación con extracto estandarizado de ácaros} \times 100)/VOL2 \text{ tras suero fisiológico}] - 100$. Se considera positiva si se obtiene una puntuación combinada de sintomatología y un % de descenso de VOL2 igual o superior a 4, en cuyo caso se debía detener la prueba.

6. Vigilancia de efectos adversos a corto plazo: Tras finalizar la prueba de provocación los pacientes permanecían durante media hora en la sala de espera para comprobar que no presentaban efectos adversos inmediatos. En caso de presentar molestias nasales importantes o sintomatología bronquial se les administraba tratamiento específico para sus molestias.

7. Vigilancia de efectos adversos a medio plazo: Durante los siguientes tres días, los pacientes cumplieron un cuestionario de síntomas para detectar efectos secundarios en dicho periodo.

8.6 Elección de ITE

En nuestra muestra, tras la historia clínica y provocación nasal, se determinó que los ácaros eran los causantes de la sintomatología, por ello recibieron ITE frente a ácaros.

Sabiendo que tanto la ITE subcutánea como la ITE sublingual son igual de eficaces, se decidió la vía de administración de ITE teniendo en cuenta la edad del paciente, la posibilidad de acudir al centro de salud y la preferencia del paciente y sus familiares.

De ITE subcutánea se emplearon Depigoid® (Leti®), Purethal® (Hal Allergie GmbH®), Pangramin Ultra® (ALK®), y Acaroid® (Allergopharma®). De ITE sublingual se utilizó Staloral® (Stallergenes-Greer®).

Seis meses y un año tras el inicio de la inmunoterapia se realizó el mismo procedimiento de provocación nasal valorado por rinometría acústica descrito en el apartado anterior.

9. Recogida y análisis de datos:

Con todas las variables obtenidas a partir de la muestra estudiada se ha realizado un análisis descriptivo, presentando los resultados de las variables cualitativas mediante distribuciones de frecuencias absolutas y porcentajes y su representación gráfica con diagramas de barras. Para la descripción de las variables cuantitativas, se han utilizado distribuciones de frecuencias y representaciones gráficas como el histograma y los gráficos

de caja o boxplots, resumiendo los datos mediante la media, la desviación estándar y el error estándar de la media cuando la variable tenía una distribución normal, y la mediana y el rango intercuartílico, cuando se alejaba claramente de la normalidad.

Para estudiar la evolución en el tiempo (previo a ITE, 6 meses y 1 año) de las variables subjetivas (EVA, HDS y ARIA) y objetivas (PDVOL2 y STS) y dado que estas variables se repiten en los mismos individuos en esos tres momentos de tiempo, se ha realizado un Análisis de Varianza (ANOVA) de Medidas Repetidas, construyendo un Modelo Lineal Generalizado (MLG) donde el factor intrasujetos está formado por dichos tres momentos de tiempo, evaluando si la evolución en el tiempo es estadísticamente significativa y si es de tipo lineal o cuadrático.

Se ha repetido el mismo ANOVA de Medidas Repetidas introduciendo un factor intersujetos como sexo, tipo de rinitis, asma, número de síntomas o número de sensibilizaciones, con objeto de valorar si la evolución de las variables subjetivas y objetivas era diferente en cada uno de los grupos definidos por estos factores intersujetos.

Tras el ANOVA de Medidas Repetidas se han realizado comparaciones múltiples (post hoc) entre las medias de pares de grupos concretos mediante el test de Scheffé, entre momentos del factor intrasujetos (tiempo) y entre grupos del factor intersujetos. Cuando el tamaño de muestra disminuyó mucho con el tiempo, las comparaciones entre medias de momentos de tiempo se realizaron con el test t de Student apareada o con el test no paramétrico de Wilcoxon y las comparaciones de medias entre grupos del factor intersujetos se llevaron a cabo con el test t de Student para muestras independientes o con el test no paramétrico de Mann-Whitney.

Para el estudio de la relación entre variables subjetivas (EVA, HDS y ARIA) y objetivas (PDVOL2 y STS) se realizó un análisis de correlación lineal mediante el cálculo del coeficiente de correlación y la evaluación de su significación estadística.

Para estudiar la relación entre la dosis a la que se consigue la provocación positiva y los tres momentos de tiempo se realizó un análisis de tablas de contingencia con el test ji-cuadrado de Pearson y el subsiguiente análisis de residuos estandarizados ajustados.

En todos los casos, se consideró una diferencia o una relación como estadísticamente significativa cuando el nivel de significación (p-valor) fue $p < 0,05$.

10. Aspectos éticos a tener en cuenta

El proyecto ha sido elaborado basándose en los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como de acuerdo a los requisitos establecidos en la legislación española (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica) y la legislación específica en materia de protección de datos (La Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD)).

La participación en el estudio ha sido voluntaria y se ha obtenido consentimiento informado por representación procedente del padre o madre del menor o tutor legal después de ser informados sobre los objetivos y riesgos del estudio.

Los datos identificativos de los pacientes han sido sometidos a anonimización, la información identificativa de estos será eliminada cuando no sea necesaria y el plazo de conservación de los datos será el mínimo indispensable para asegurar la realización del estudio.

Los pacientes han podido abandonar en cualquier momento la participación en el estudio sin dar explicaciones y sin que ello les suponga perjuicio alguno.

El Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche han emitido un informe favorable para la realización del estudio (Anexo 3).

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra:

1.1 Edad y género

Se han incluido 58 pacientes, que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales uno fue excluido por haber rechazado tratamiento con ITE. Finalmente, nuestra muestra definitiva queda conformada por 57 pacientes, de los cuales el 52,6% (n=30) de los pacientes fueron mujeres y el 47,4% (n=27) hombres. En relación con la variable edad, la edad media fue de 10 años, con un rango de 4,34 a 16,32 años y con una desviación estándar de 3,04 (Figura 6. Diagrama de barras de la edad de los pacientes al comienzo del estudio.).

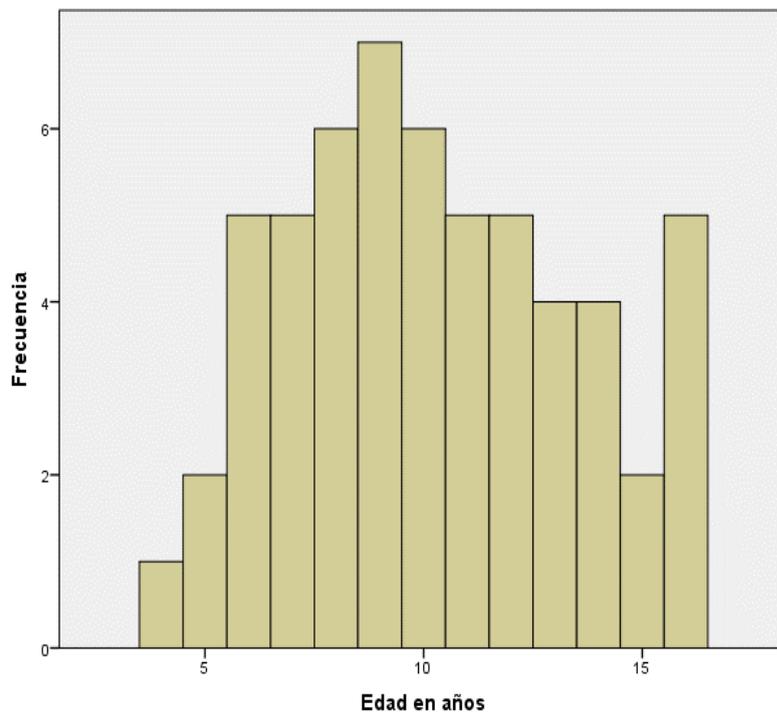


Figura 6. Diagrama de barras de la edad de los pacientes al comienzo del estudio.

1.2 Patología alérgica:

Atendiendo a la patología alérgica de los pacientes, el 100% presentaban rinitis alérgica, de los cuales cerca de tres cuartas partes eran formas moderadas-graves según ARIA (Tabla 7). Algo más de la mitad presentó asma alérgica, siendo en su mayoría estadio 2 siguiendo la clasificación GEMA 5.3(Tabla 8). En todos los casos el asma estaba bien controlada con medicación previo al inicio de la ITE. El 29,8% (n=17) presentaba conjuntivitis alérgica, el 21,1% (n=12) dermatitis alérgica y el 7% (n=4) presentaba alergia alimentaria, no existiendo ningún paciente con dermatitis atópica ni alergia medicamentosa.

Tabla 7. Gravedad de la rinitis alérgica según Guía ARIA(23).

		Frecuencia	Porcentaje %
Válido	Leve	13	22,8
	Moderada	43	75,4
	Grave	1	1,8
	Total	57	100,0

Tabla 8. Gravedad del asma bronquial según clasificación GEMA 5.3.(25)

		Frecuencia	Porcentaje %
Válido	No tiene	28	49,1
	Estadio 1	6	10,5
	Estadio 2	23	40,4
	Total	57	100,0

En la primera visita clínica, se les pidió a los pacientes y sus familiares que evaluaran con cuestionarios de sintomatología la intensidad de su patología alérgica previo al inicio de la ITE, en la tabla 9 se presentan las puntuaciones medias de los cuestionarios EVA, HDS y ARIA.

Tabla 9. Cuestionarios de sintomatología validados de rinitis alérgica y asma al inicio del estudio (n=57)

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EVA previo a ITE	2	9	6,40	1,691
HDS previo a ITE	3	12	6,83	2,064
ARIA previo a ITE	0	8	1,49	1,203

EVA: Escala analógica visual, HDS: Hoja de síntomas de Likert, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

1.3 Estudio de sensibilizaciones

En relación al estudio de sensibilizaciones, el 75,4% (n=43) de los pacientes estaban polisensibilizados, el 100% (n=57) de los pacientes estaba sensibilizado a ácaros del polvo doméstico, y en orden decreciente, el 57,9% (n=33) estaba sensibilizado a olivo, el 42,1% (n=24) estaba sensibilizado a salsola, el 28,1% (n=16) estaba sensibilizado a perro, el 31,6% (n=18) estaba sensibilizado a otros animales de pelo (26,3% (n=15) del total sensibilizados a gato, 3,5% (n=2) a conejo y 1,8% (n=1) a caballo), el 12,3% (n=7) estaba sensibilizado a alternaria, el 7% (n=4) estaba sensibilizado a gramíneas y el el 12,3% (n=7) lo estaba a otros alérgenos (otros pólenes y alimentos: almendra, cacahuete y anisakis) (Figura 7).

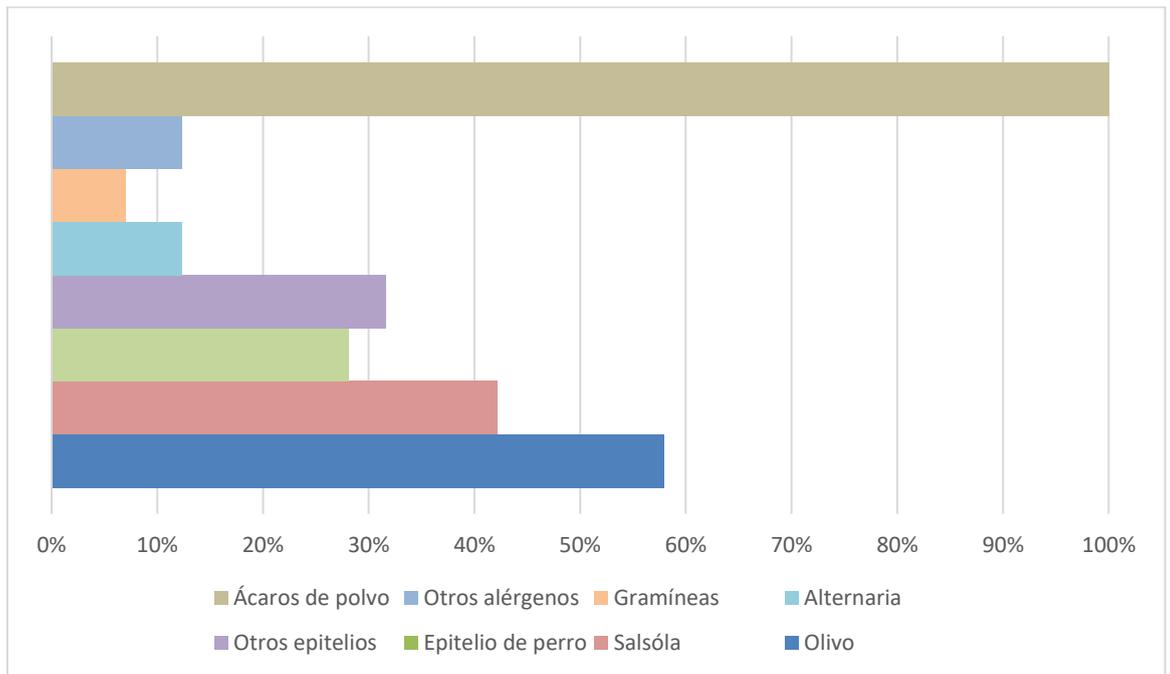


Figura 7. Sensibilizaciones de los pacientes

1.4 Estudios de laboratorio

A algunos pacientes se les amplió el estudio etiológico con la IgE (n=31) con un valor medio cercano a 700 UI/ml (Figura 8). El estudio molecular se solicitó solo a algunos pacientes (Derp1 n=37, Derp2 n=39, Derp10 n=18) y a una pequeña minoría (n=7) se les solicitó al inicio del estudio la IgG4.

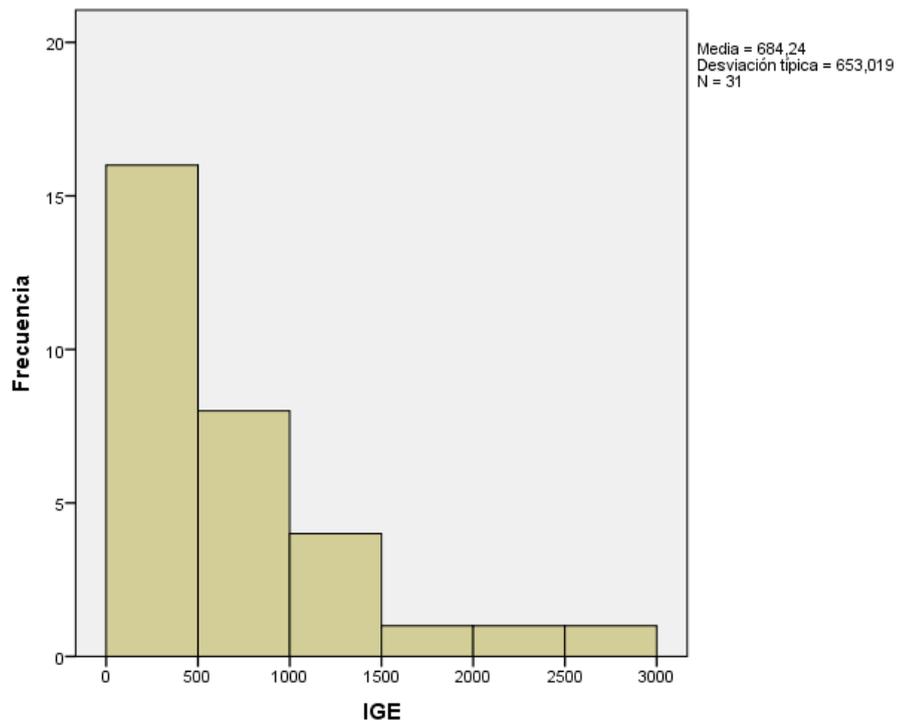


Figura 8. Distribución de la IgE

Tabla 10. Descriptivo de datos de laboratorio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
IgE	31	6	2971	684,24	653,019
Derp1	37	0	100	35,25	34,036
Derp2	39	0	100	45,17	37,470
Derp10	18	0	19	1,57	4,815
IgG4	7	2	21	10,07	7,136

IgE: Inmunoglobulina E, Derp1, Derp2 y Derp10: alérgenos mayores del Dermatophagoides pteronyssinus 1, 2 y 10, IgG4: Inmunoglobulina G4

1.5 Inmunoterapia

El 100% de los pacientes recibió ITE frente a ácaros. El 64,9% (n=37) prefirió ITE subcutánea [al 52,6% (n=30) se les suministró Depigoid® (Leti®), el 5,3% (n=3) Purethal® (Hal Allergie GmbH®), el 3,5% (n=2) Pangramin Ultra® (ALK®), y el 3,5% (n=2) Acaroid® (Allergopharma®)] y el 35,1% (n=20) prefirió iniciarla por vía oral con Staloral® (Stallergenes-Greer®) (Figura 9).

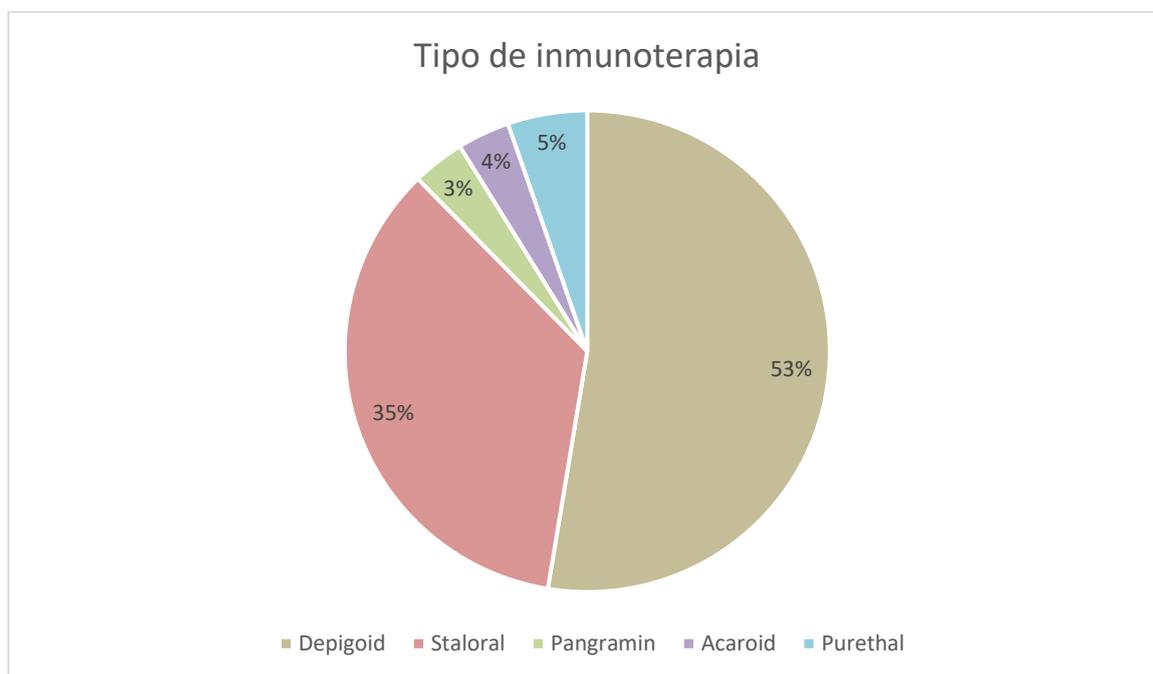


Figura 9. Tipo de inmunoterapia recibida por los pacientes.

A todos los pacientes se les citó a los 6 meses y 1 año de haber iniciado la ITE para control clínico con cuestionario de síntomas y provocación nasal evaluada por rinometría acústica.

1.6 Incidencias con la ITE

Como incidencias, se registraron un 3,5% (n=2) de cambio de vía de administración, un caso de un paciente que presentó molestias orales con Staloral® (Stallergenes-Greer®) por lo que se sustituyó por Depigoid® (Leti), y un paciente que una vez iniciada la inmunoterapia sublingual no presentó adherencia al tratamiento por olvidos frecuentes y que decidió cambiar a la vía subcutánea. También se registró un 3,5% (n=2) de abandono de la ITE, los dos tratados con ITE subcutánea, un sujeto abandonó por rechazo a la administración subcutánea por dolor en el sitio de inyección y otra paciente por aparición de nódulos subcutáneos en el sitio de inyección de la ITE, ninguno de los dos pacientes quiso continuar la ITE por vía sublingual.

2. Análisis estadístico

2.1 Evaluación de la respuesta a la inmunoterapia con la provocación nasal valorada por rinometría acústica

2.1.1 Parámetros volumétricos

En primer lugar, se registraron los volúmenes basales nasales (media \pm DE en ml) en los 51 pacientes que finalizaron el estudio, antes del inicio de la ITE (2,11 \pm ,88), a los 6 meses (2,55ml \pm 1,13) y al año de haberla iniciado (2,66 \pm 1,22). Se compararon los volúmenes mediante un ANOVA de muestras repetidas observando que presentan una distribución lineal con diferencias estadísticamente significativas ($p < ,001$).

En la Tabla 11 se exponen los valores medios del porcentaje de descenso de volumen del segundo segmento de las fosas nasales tras la instilación de suero fisiológico (PDVOL SSF) previo al inicio del estudio, a los 6 meses y al año.

Tabla 11. Descriptivo del % de descenso de volumen nasal tras instilación de SSF a lo largo del estudio (n=51).

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ de la mMedia
% descenso volumen tras SSF previo a ITE	2,75	8,11	21,32	-69,49	42,20	21,44	2,99
% descenso volumen tras SSF 6m con ITE	1,45	3,45	19,11	-80,34	28,28	21,20	2,68

% descenso volumen tras SSF 1a con ITE	4,10	4,49	16,80	-34,09	53,07	16,82	2,35
---	------	------	-------	--------	-------	-------	------

SSF: Suero fisiológico, ITE: Inmunoterapia; 6m: 6 meses, 1a: 1 año

Al comparar mediante el test de ANOVA de muestras repetidas los porcentajes de descenso de volumen del segundo segmento nasal que se producen al instilar suero fisiológico, previo a la ITE, a los 6 meses y al año de haber iniciado la ITE, no encontramos una diferencia de medias estadísticamente significativa (Tabla 12).

Tabla 12. ANOVA de muestras repetidas del % de descenso de volumen tras instilación de suero fisiológico a lo largo del estudio (n=51).

Tras SSF						
Origen		Suma de cuadrados tipo IV	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo		178,323	2	89,162	,261	,771
Error (Tiempo)		34161,523	100	341,615		

SSF: Suero fisiológico

La prueba de contrastes intrasujetos del porcentaje de descenso de volumen tras instilación de suero fisiológico (Tabla 13 y Figura 10) no muestra diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 13. Prueba de contrastes intrasujetos del % de descenso de volumen tras instilación de SSF a lo largo del estudio (n=51).

Tras SSF						
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo	Lineal	46,030	1	46,030	,126	,724
	Cuadrático	132,293	1	132,293	,416	,522
Error (Tiempo)	Lineal	18250,670	50	365,013		
	Cuadrático	15910,852	50	318,217		

SSF: Suero fisiológico

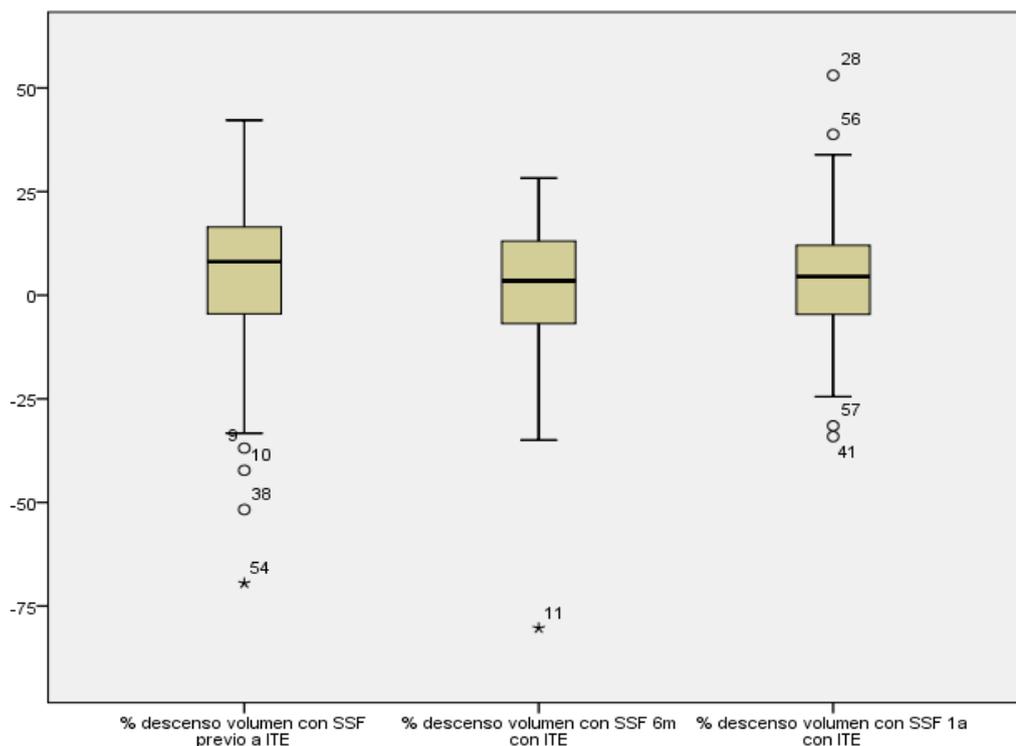


Figura 10. Diagrama de cajas de la comparación por pares del % de descenso de volumen tras instilación de SSF a lo largo del estudio (n=51).

A continuación, se detalla el porcentaje de descenso de volumen del segundo segmento de las fosas nasales (PDVOL2) en la provocación nasal con extracto de ácaros a concentraciones crecientes en los tres tiempos en los que se ha realizado la provocación nasal: al inicio del estudio, a los 6 meses de haber iniciado la ITE y al año del inicio de la ITE.

En primer lugar, en la Tabla 14 quedan reflejados los valores medios de PDVOL2 tras provocación con extracto de ácaros a concentración 1:100 previo al inicio de la ITE, a los 6 meses y al año de haber iniciado la ITE.

Tabla 14. Descriptivo del % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ de la media
% descenso volumen 2 tras ácaros [1:100] previo a ITE	19,41	15,91	17,28	-5,80	61,26	23,61	2,42
% descenso volumen 2 tras ácaros [1:100] 6m con ITE	12,74	14,51	17,55	-40,91	50,00	20,98	2,46
% descenso	10,46	11,42	21,49	-33,71	90,91	23,47	3,01

**volumen 2 tras
ácaros [1.100] 1a
con ITE**

ITE: Inmunoterapia; 6m: 6 meses, 1a: 1 año

Cuando comparamos el PDVOL2 tras extracto de ácaros a concentración 1:100, previo a la ITE, a los 6 meses y al año de haber iniciado la ITE, mediante el test de ANOVA de muestras repetidas, encontramos un descenso del PDVOL2 progresivo conforme aumenta el tiempo con ITE con una diferencia de medias estadísticamente significativa (Tabla 15).

Tabla 15. ANOVA de muestras repetidas del % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

ÁCAROS [1:100]					
Origen	Suma de cuadrados tipo IV	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo	2204,076	2	1102,038	3,554	,032
Error (Tiempo)	31012,498	100	310,125		

La prueba de contrastes intrasujetos del PDVOL2 a concentración de ácaros 1:100 a lo largo del estudio (Tabla 16 y Figura 9) presenta una distribución lineal con diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 16. Prueba de contrastes intrasujetos de % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

ÁCAROS [1:100]						
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo	Lineal	2039,765	1	2039,765	6,085	,017
	Cuadrático	164,311	1	164,311	,576	,451
Error (Tiempo)	Lineal	16761,107	50	335,222		
	Cuadrático	14251,392	50	285,028		

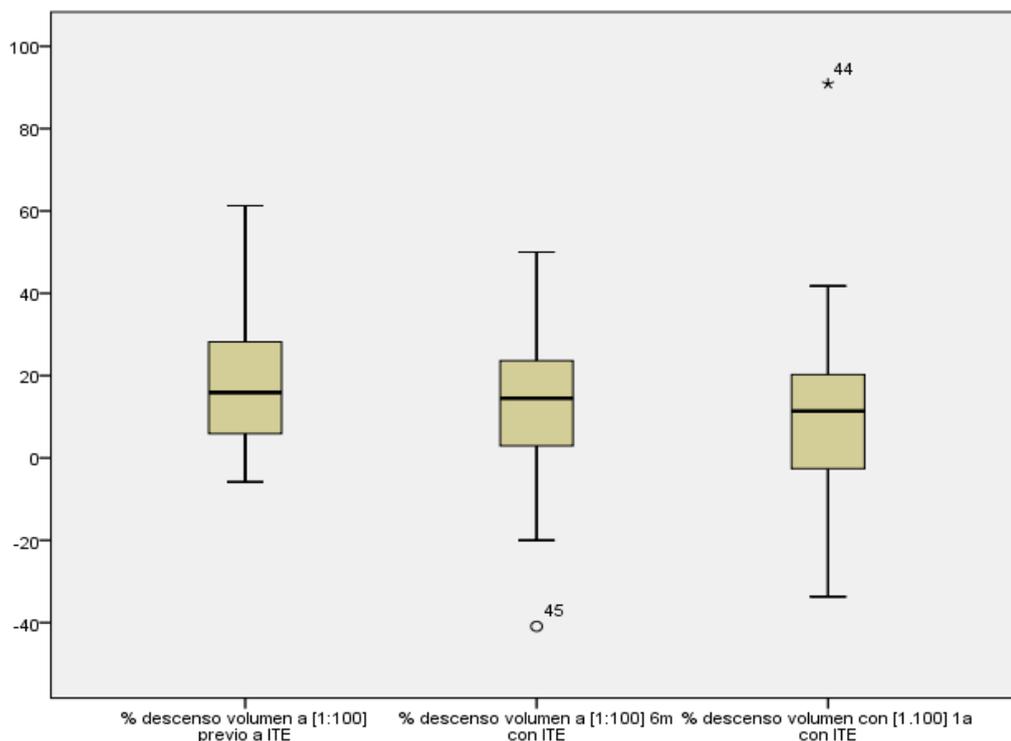


Figura 11. Diagrama de cajas de comparación por pares de % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

En la comparación por pares de los resultados de la provocación nasal con extracto de ácaros a concentración 1:100 (Tabla 17), encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados obtenidos al inicio del estudio con los obtenidos a los 6 meses y un año de ITE. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre los 6 meses y el año de tratamiento.

Tabla 17. Comparación por pares del % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

ÁCAROS [1:100]				
Tiempo		Diferencia de medias %	Error típ.	Sig.b
0 meses	6 meses	6,670*	3,258	,046
	1 año	8,944*	3,626	,017
6 meses	1 año	2,274	3,568	,527

En la Tabla 18 se representan los valores medios de PDVOL2 tras provocación nasal con extracto de ácaros a concentración 1:10 (n=31) previo al inicio de la ITE, a los 6 meses y al año de haber iniciado la ITE.

Tabla 18. Descriptivo del % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio (n=31).

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ de la media
% descenso volumen 2 tras ácaros [1:10] previo a ITE	27,24	28,76	19,13	-12,32	63,71	29,48	3,44
% descenso volumen 2 tras ácaros [1:10] 6m con ITE	32,21	33,83	21,65	-9,63	79,53	28,23	3,89
% descenso volumen 2 tras ácaros [1.10] 1a con ITE	22,42	27,23	25,41	-61,57	76,95	31,04	4,56

ITE: Inmunoterapia; 6m: 6 meses, 1a: 1 año

Al comparar las medias de PDVOL2 durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:10 mediante ANOVA de muestras repetidas (Tabla 19) no observamos diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 19. ANOVA de muestras repetidas del % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio (n=31).

ÁCAROS [1:10]						
Origen	Suma de cuadrados	tipo IV	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo	1485,821		2	742,910	1,939	,153
Error (Tiempo)	22992,828		60	383,214		

La prueba de contrastes intrasujetos a dicha concentración presenta una distribución cuadrática con diferencia estadísticamente significativa (Tabla 20 y Figura 12).

Tabla 20. Prueba de contrastes intrasujetos de % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio (n=31).

ÁCAROS [1:10]							
Origen		Suma de cuadrados	tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo	Lineal	361,203		1	361,203	,829	,370
	Cuadrático	1124,618		1	1124,618	3,401	,075
Error (Tiempo)	Lineal	13071,396		30	435,713		

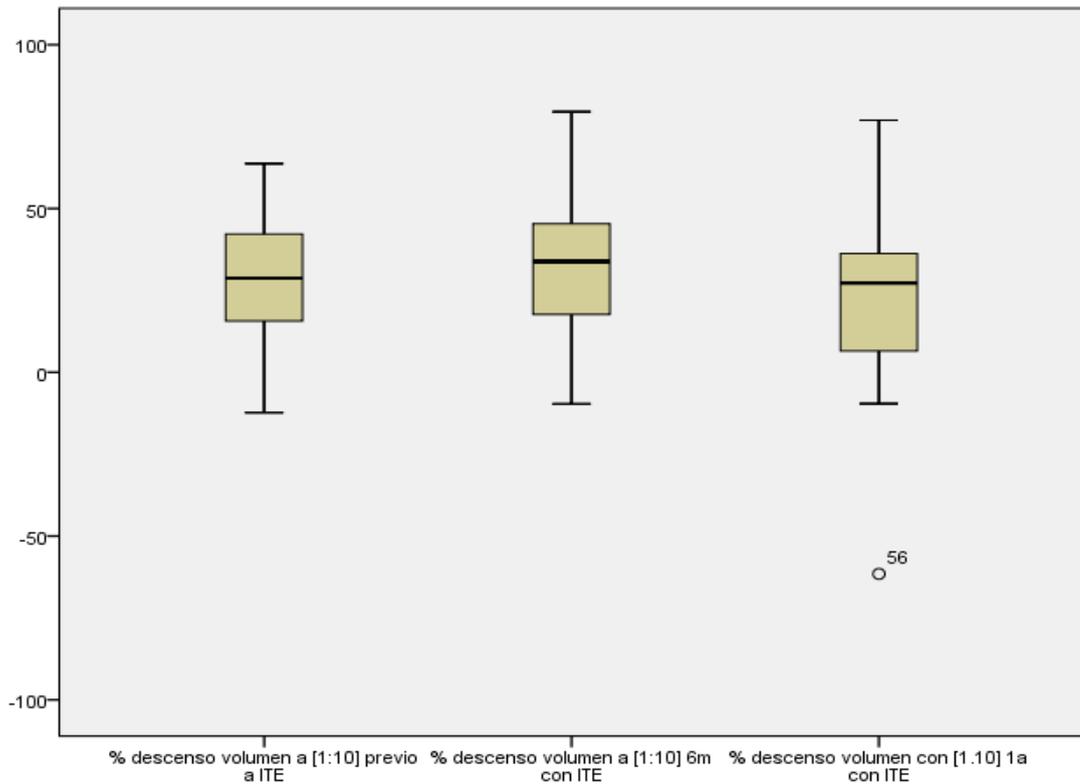


Figura 12. Diagrama de cajas de comparación por pares de % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio (n=31).

Sin embargo, al comparar la media de PDVOL2 obtenida durante la provocación nasal a concentración 1:10 a los 6 meses de haber iniciado la ITE con la obtenida al año de haber iniciado la ITE, si constatamos una diferencia de medias estadísticamente significativa (Tabla 21).

Tabla 21. Comparación por pares del % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio (n=31).

ÁCAROS [1:10]				
Tiempo		Diferencia de medias %	Error típ.	Sig. b
0 meses	6 meses	-4,963	5,419	,367
	1 año	4,827	5,302	,370
6 meses	1 año	9,790*	4,086	,023

En la Tabla 22 se presentan las medias de PDVOL2 tras provocación nasal con ácaros a concentración 1:1 a lo largo del estudio.

Tabla 22. Descriptivo del % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:1 a lo largo del estudio

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ de la media	n
% descenso volumen 2 tras ácaros [1:1] previo a ITE	28,80	28,67	18,74	-10,96	55,13	21,75	5,41	12
% descenso volumen 2 tras ácaros [1:1] 6m con ITE	29,93	31,65	15,19	6,25	55,67	21,01	3,68	17
% descenso volumen 2 tras ácaros [1.1] 1a con ITE	21,61	24,85	22,74	-40,30	57,59	31,74	5,22	19

ITE: Inmunoterapia; 6m: 6 meses, 1a: 1 año

Como la mayoría de los pacientes presentaron una provocación nasal positiva, por descenso de volumen o por sintomatología, a concentraciones de ácaros menores a 1:1, solo disponemos de 3 pacientes en los que se podría realizar ANOVA de muestras repetidas y la comparación por pares de PDVOL2 a dicha concentración. En este caso hemos utilizado la prueba de muestras apareadas (Tabla 23).

Al comparar las medias de PDVOL2 con extracto de ácaros a concentración 1:1 en los diferentes tiempos del estudio, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 23).

Tabla 23. Prueba de muestras apareadas para % de descenso de volumen 2 tras provocación con ácaros a concentración 1:1 a lo largo del estudio

% Descenso de volumen (PDVOL2) tras ácaros [1:1]	t	gl	P (bilateral)	n
Par 1 Previo a ITE- Tras 6 meses con ITE	,528	4	,625	5
Par 2 Previo a ITE – Tras 1 año con ITE	1,291	4	,266	5
Par 3 Tras 6 meses con ITE – Tras 1 año con ITE	1,353	8	,213	9

ITE: Inmunoterapia

2.1.2 Puntuación del sumatorio total de síntomas (STS)

En la Tabla 24 representamos las medias del sumatorio total de sintomatología (STS) durante provocación nasal con extracto de ácaros a concentración 1:100 realizada al inicio del estudio, a los 6 meses y al año de tratamiento con ITE.

Tabla 24. Descriptivo de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ de la media
Suma total síntomas tras ácaros [1:100] previo a ITE	2,63	2,00	2,141	0	9	3	,300
Suma total síntomas tras ácaros [1:100] 6m con ITE	1,63	1,00	1,788	0	6	3	,250
Suma total síntomas tras ácaros [1:100] 1a con ITE	1,43	1,00	1,603	0	6	2	,224

ITE: Inmunoterapia; 6m: 6 meses, 1a: 1 año

Al comparar STS durante provocación nasal con extracto de ácaros a concentración 1:100 realizada a lo largo del estudio mediante ANOVA de muestras repetidas (Tabla 25), observamos una reducción de la sintomatología progresiva conforme aumenta el tiempo con ITE con diferencias con significación estadística.

Tabla 25. ANOVA de muestras repetidas de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

ÁCAROS [1:100]						
Origen	Suma de cuadrados	tipo IV	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo		42,297	2	21,148	9,481	<,001
Error (Tiempo)		223,069	100	2,231		

En la prueba de contraste intrasujetos la diferencia de las medias de STS a concentración 1:100 tiene una distribución lineal y cuadrática siendo ambas estadísticamente significativas (Tabla 26 y Figura 13).

Tabla 26. Prueba de contrastes intrasujetos de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

ÁCAROS [1:100]						
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo	Lineal	36,744	1	36,744	13,509	,001
	Cuadrático	5,553	1	5,553	3,189	,080
Error (Tiempo)	Lineal	136,000	50	2,720		
	Cuadrático	87,069	50	1,741		

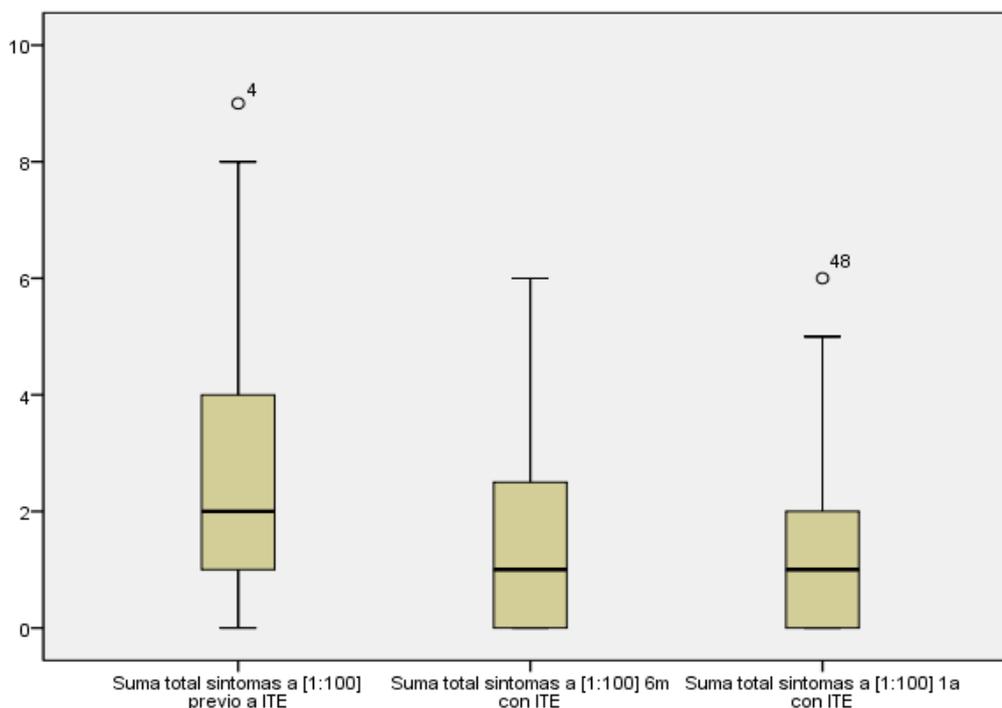


Figura 13. Diagrama de cajas de comparación de muestras apareadas de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

En la comparación por pares de la puntuación media de STS obtenida tras la provocación nasal con ácaros a concentración 1:100, al inicio del estudio con la obtenida a los 6 meses y al año de tratamiento con ITE, encontramos diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no se observa significación estadística al comparar la puntuación obtenida entre los 6 meses y el año de tratamiento con ITE (Tabla 27).

Tabla 27. Comparación por pares de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=51).

ÁCAROS [1:100]			
Tiempo	Diferencia de medias	Error típ.	Sig.b

0 meses	6 meses	1,004*	,302	,002
	1 año	1,200*	,327	,001
6 meses	1 año	,196	,254	,443

Las medias de la puntuación STS durante provocación nasal con ácaros a concentración 1:10 realizadas a lo largo del estudio se muestran en la Tabla 28.

Tabla 28. Descriptivo de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio (n=31).

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ de la media
Suma total síntomas tras ácaros [1:10] previo a ITE	5,16	5,00	2,865	0	12	4	,515
Suma total síntomas tras ácaros [1:10] 6m con ITE	4,00	4,00	2,191	0	9	2	,393
Suma total síntomas tras ácaros [1:10] 1a con ITE	3,81	4,00	2,613	0	11	3	,469

ITE: Inmunoterapia; 6m: 6 meses, 1a: 1 año

En la Tabla 29 se observan diferencias estadísticamente significativas en el ANOVA de muestras repetidas de la comparación de la puntuación STS durante provocación nasal con extracto de ácaros a concentración 1:10.

Tabla 29. ANOVA de muestras repetidas de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio (n=31).

ÁCAROS [1:10]						
Origen	Suma de cuadrados	tipo IV	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo		33,290	2	16,645	3,451	,038
Error (Tiempo)		289,376	60	4,823		

En la prueba de contraste intrasujetos la diferencia de las medias de STS a concentración de ácaros 1:10 tiene una distribución lineal con significación estadística (Tabla 30 y Figura 14).

Tabla 30. Prueba de contrastes intrasujetos de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio (n=31).

ÁCAROS [1:10]						
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo	Lineal	28,452	1	28,452	6,251	,018
	Cuadrático	4,839	1	4,839	,950	,338
Error (Tiempo)	Lineal	136,548	30	4,552		
	Cuadrático	152,828	30	5,094		

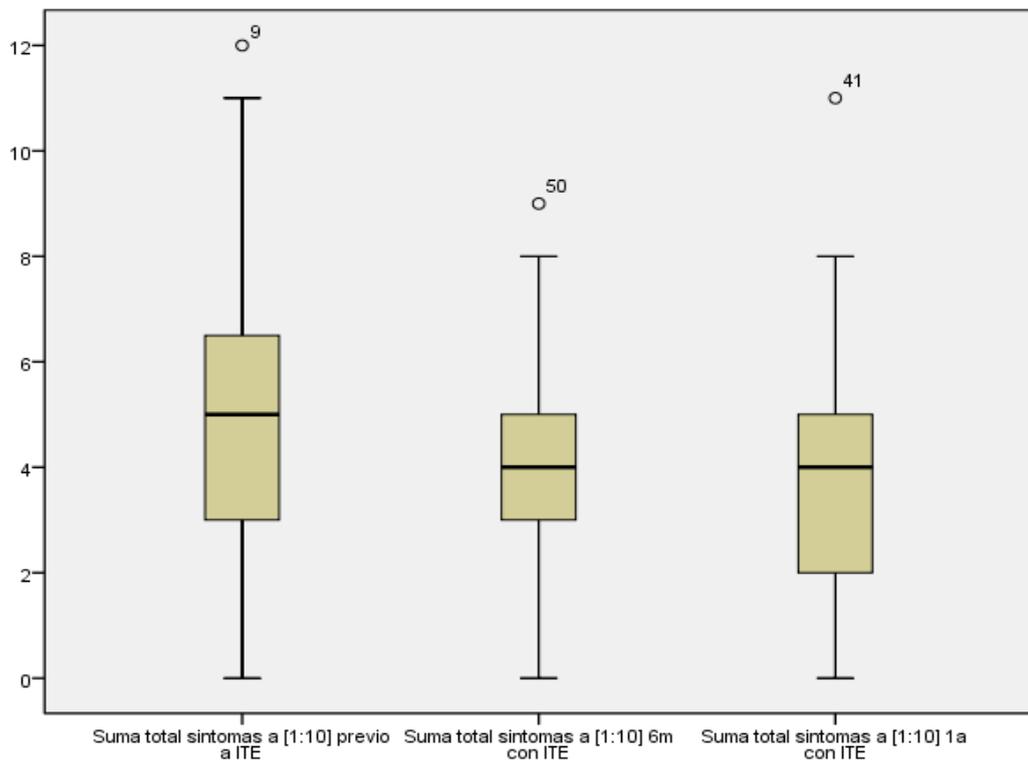


Figura 14. Diagrama de cajas de comparación de muestras apareadas de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio (n=31).

En la comparación por pares de STS durante provocación nasal con ácaros a concentración 1:10 al inicio del estudio con la obtenida a los 6 meses de tratamiento con ITE, con una diferencia cercana a la significación estadística y con la obtenida al año del inicio de ITE con una diferencia de medias estadísticamente significativa (Tabla 31).

Al comparar la puntuación media de STS a los 6 meses del inicio de ITE con el año de tratamiento con ITE, encontramos una diferencia de medias sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 31).

Tabla 31. Comparación por pares de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio (n=31).

ÁCAROS [1:10]				
Tiempo		Diferencia de medias	Error típ.	Sig.b
0 meses	6 meses	1,161	,570	,051
	1 año	1,355*	,542	,018
6 meses	1 año	,194	,561	,733

En la Tabla 32 se muestran las medias de STS obtenidas en la provocación nasal con ácaros a concentración 1:1 a lo largo del estudio.

Tabla 32. Descriptivo de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:1 a lo largo del estudio.

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ de la media	n
Suma total síntomas tras ácaros [1:1] previo a ITE	6,08	6,50	2,712	2	11	5	,783	12
Suma total síntomas tras ácaros [1:1] 6m con ITE	4,53	4,00	1,586	2	7	3	,385	17
Suma total síntomas tras ácaros [1:1] 1a con ITE	5,68	5,00	3,038	0	13	3	,697	19

ITE: Inmunoterapia; 6m: 6 meses, 1a: 1 año

No hemos podido realizar la comparación por pares de las medias de STS a concentración de ácaros 1:1, ya que solo disponemos de 3 pacientes que tienen medición a esta concentración durante todo el estudio. En este caso hemos utilizado la prueba de muestras apareadas (Tabla 33).

Al comparar las medias de STS a concentración de ácaros 1:1 previo al ITE con la obtenida a los 6 meses de ITE o al año de haber iniciado la ITE, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 33 y Figura 15).

Tabla 33. Prueba de muestras apareadas de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:1 a lo largo del estudio

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:1]	t	gl	P(bilateral)	n
---	----------	-----------	---------------------	----------

Par 1	Previo a ITE- Tras 6 meses con ITE	1,500	4	,208	5
Par 2	Previo a ITE – Tras 1 año con ITE	1,118	4	,326	5
Par 3	Tras 6 meses con ITE – Tras 1 año con ITE	-,512	8	,622	9

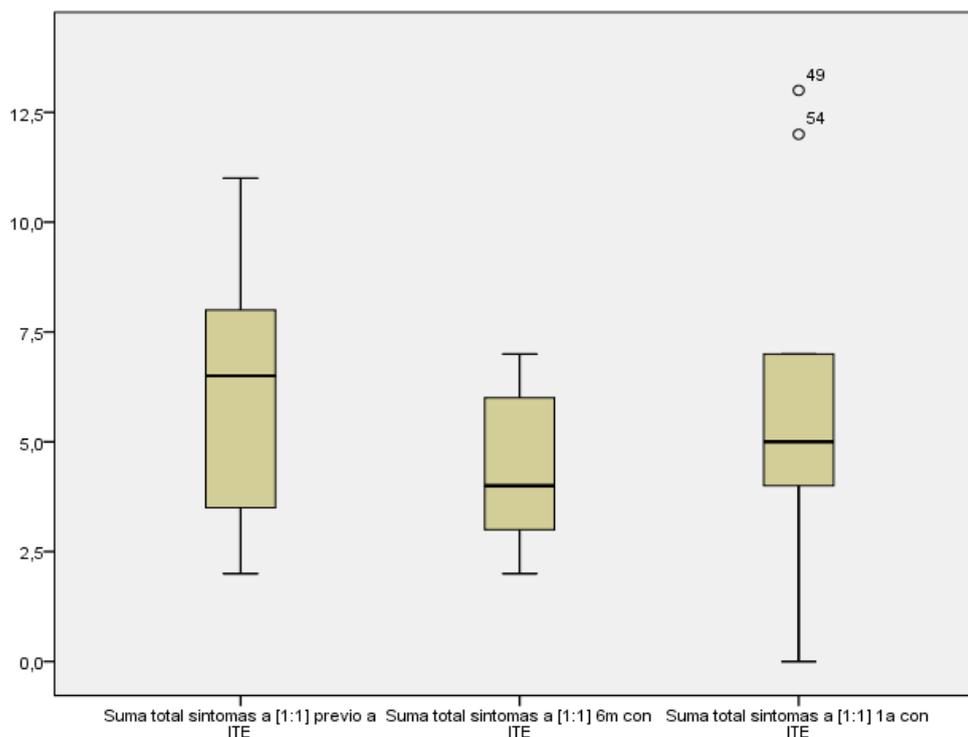


Figura 15. Diagrama de cajas de la comparación de muestras apareadas de suma total de síntomas tras provocación con ácaros a concentración 1:1 a lo largo del estudio.

2.2 Evaluación de la respuesta a la inmunoterapia con cuestionarios de síntomas

En este apartado se representan las puntuaciones medias de los diferentes cuestionarios de sintomatología validados para la valoración de la gravedad de la rinitis alérgica y el asma alérgico (EVA, Hoja de Síntomas de Likert y ARIA), a lo largo del estudio.

En la Tabla 34 se muestran las medias del cuestionario de síntomas EVA durante el estudio.

Tabla 34. Descriptivo de cuestionario de síntomas EVA a lo largo del estudio (n=53).

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ. de la media
EVA previo a ITE	6,40	7,00	1,691	2	9	3	,232
EVA a los 6 meses de ITE	4,64	5,00	2,020	1	9	3	,277
EVA al año	3,89	4,00	1,997	0	8	3	,274

de ITE

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual, HDS: Hoja de síntomas de Likert, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

En el test ANOVA de muestras repetidas de las medias de la escala EVA al inicio del estudio con la puntuación a los 6 meses y al año de ITE, observamos una reducción de la media con diferencia estadísticamente significativa (Tabla 35).

Tabla 35. ANOVA de muestras repetidas del cuestionario de síntomas EVA a lo largo del estudio (n=53).

EVA					
Origen	Suma de cuadrados tipo IV	gl	Media cuadrática	F	P
Tiempo	175,711	2	87,855	81,856	<,001
Error (Tiempo)	111,623	104	1,073		

EVA: Escala analógica visual

En la prueba de contraste intraujetos la diferencia de las medias de EVA se expresa con una distribución lineal y cuadrática siendo ambas estadísticamente significativas (Tabla 36 y Figura 16).

Tabla 36. Prueba de contrastes intrasujetos del cuestionario de síntomas EVA a lo largo del estudio (n=53).

Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	P
Tiempo	Lineal	166,877	1	166,877	126,454	<,001
	Cuadrático	8,833	1	8,833	10,682	,002
Error (Tiempo)	Lineal	68,623	52	1,320		
	Cuadrático	43,000	52	,827		

EVA: Escala analógica visual

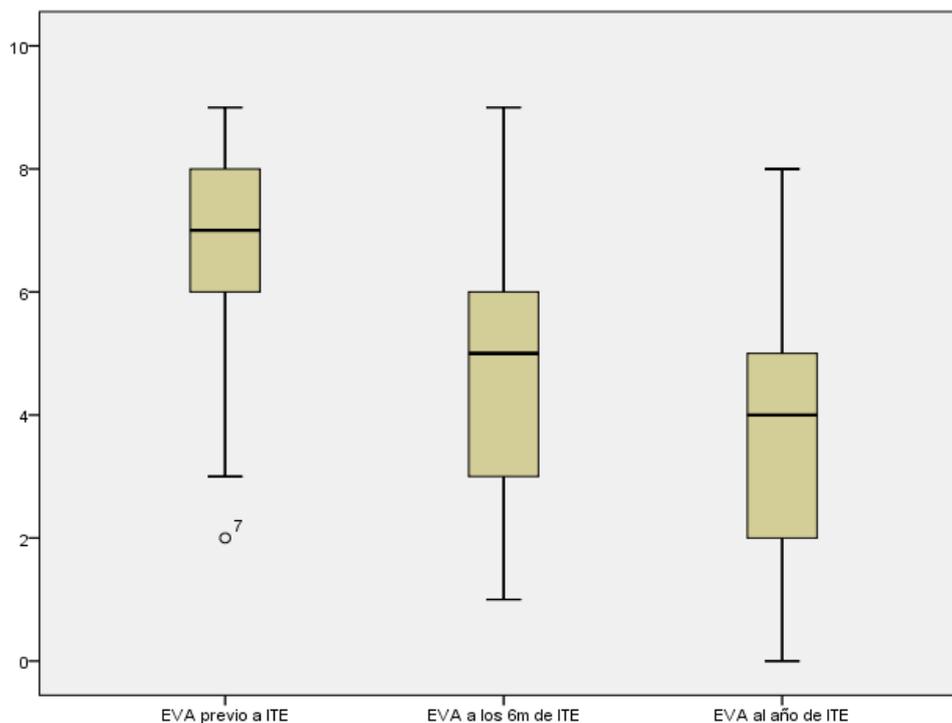


Figura 16. Diagrama de cajas de la comparación de muestras apareadas del cuestionario de síntomas EVA a lo largo del estudio (n=53).

En la comparación de pares de las medias de la escala EVA al inicio del estudio con la puntuación a los 6 meses y al año de ITE (n=53), observamos una reducción de la media con diferencias estadísticamente significativas en todos los casos ($P < ,001$) (Tabla 37).

Tabla 37. Comparación por pares del cuestionario de síntomas EVA a lo largo del estudio (n=53).

EVA				
Tiempo		Diferencia de medias	Error típ.	P
0 meses	6 meses	1,755*	,225	<,001
	1 año	2,509*	,223	<,001
6 meses	1 año	,755*	,145	<,001

EVA: Escala analógica visual

Las medias del cuestionario Hoja de síntomas de Likert (HDS) al inicio del estudio, a los 6 meses y al año de ITE (n=53), se presentan en la Tabla 38.

Tabla 38. Descriptivo del cuestionario de síntomas Hoja de síntomas de Likert a lo largo del estudio (n=53).

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ de la media
HDS previo a ITE	6,83	7,00	2,064	3	12	3	,283
HDS a los 6 meses de ITE	4,74	5,00	2,077	0	9	3	,285
HDS al año de ITE	4,04	4,00	2,047	0	9	3	,281

HDS: Hoja de síntomas de Likert

En el ANOVA de muestras repetidas (Tabla 39) de la escala de síntomas Hoja de Síntomas al inicio del estudio con la puntuación a los 6 meses y al año de ITE, observamos una reducción de la media con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 39. ANOVA de muestras repetidas del cuestionario de síntomas Hoja de síntomas de Likert a lo largo del estudio (n=53).

HDS						
Origen		Suma de cuadrados tipo IV	gl	Media cuadrática	F	P
Tiempo		223,862	2	111,931	127,261	<,001
Error (Tiempo)		91,472	104	,880		

HDS: Hoja de síntomas de Likert

En la prueba de contraste intrasujetos la diferencia de las medias de HDS se expresa con una distribución lineal y cuadráticas, teniendo ambas significación estadística ($P < ,001$ en los dos casos) (Tabla 40 y Figura 17).

Tabla 40. Prueba de contrastes intrasujetos del cuestionario de síntomas Hoja de síntomas de Likert a lo largo del estudio (n=53).

HDS						
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	P
Tiempo	Lineal	206,642	1	206,642	157,191	<,001
	Cuadrático	17,220	1	17,220	38,742	<,001
Error (Tiempo)	Lineal	68,358	52	1,315		
	Cuadrático	23,113	52	,444		

HDS: Hoja de síntomas de Likert

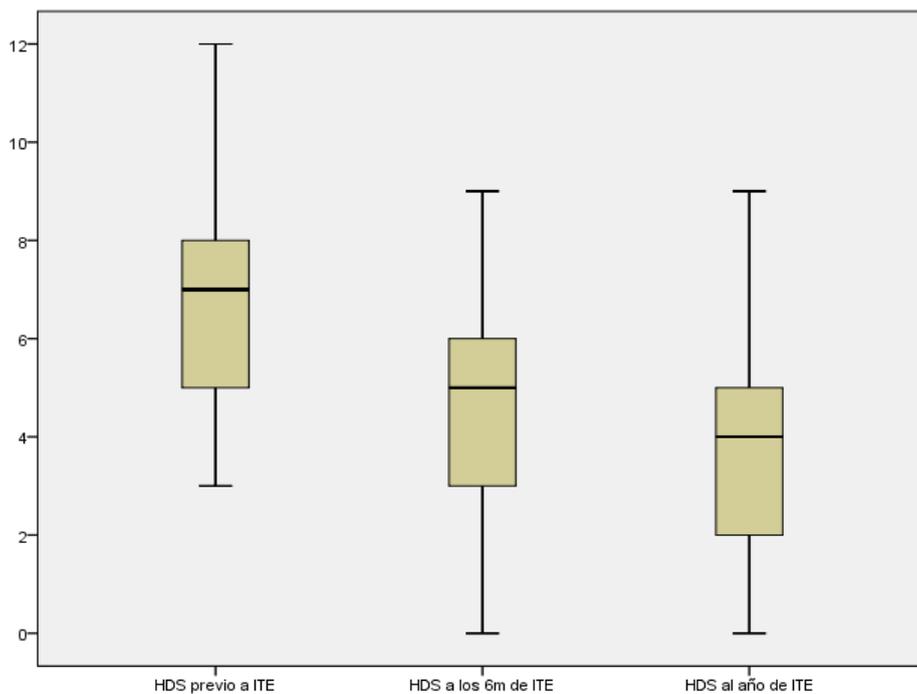


Figura 17. Diagrama de cajas de la comparación de muestras apareadas del cuestionario de síntomas Hoja de síntomas de Likert a lo largo del estudio (n=53).

En la comparación por pares del cuestionario HDS al inicio del estudio con la puntuación a los 6 meses y al año de ITE, encontramos una mejoría en las medias con diferencias estadísticamente significativas en todos los casos (Tabla 41).

Tabla 41. Comparación por pares del cuestionario de síntomas Hoja de síntomas de Likert a lo largo del estudio (n=53).

HDS				
Dosis		Diferencia de medias	Error típ.	P.b
0 meses	6 meses	2,094*	,183	<,001
	1 año	2,792*	,223	<,001
6 meses	1 año	,698*	,128	<,001

HDS: Hoja de síntomas de Likert

Por último, centrándonos en el cuestionario de síntomas ARIA, en la Tabla 42 quedan reflejadas las medias de la puntuación durante el estudio.

Tabla 42. Descriptivo del cuestionario de síntomas ARIA a lo largo del estudio (n=53).

	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Amplitud intercuartil	Error típ. de la media
ARIA previo a ITE	1,49	1,00	1,203	0	8	1	,165

ARIA a los 6 meses de ITE	,96	1,00	1,143	0	8	1	,157
ARIA al año de ITE	,75	1,00	1,299	0	9	1	,178

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

En la comparación de medias del cuestionario de síntomas ARIA a lo largo del estudio mediante la prueba de ANOVA de muestras repetidas vemos una reducción de las medias estadísticamente significativa (Tabla 43).

Tabla 43. ANOVA de muestras repetidas del cuestionario de síntomas ARIA a lo largo del estudio (n=53).

ARIA						
Origen		Suma de cuadrados tipo IV	gl	Media cuadrática	F	P
Tiempo		15,258	2	7,629	8,744	<,001
Error (Tiempo)		90,742	104	,873		

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

En la prueba de contraste intrasujetos la diferencia de las medias del cuestionario ARIA se expresa con una distribución lineal con significación estadística (Tabla 44 y Figura 18).

Tabla 44. Prueba de contrastes intrasujetos del cuestionario de síntomas ARIA a lo largo del estudio (n=53).

ARIA						
Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	P
Tiempo	Lineal	14,349	1	14,349	12,831	,001
	Cuadrático	,909	1	,909	1,450	,234
Error (Tiempo)	Lineal	58,151	52	1,118		
	Cuadrático	32,591	52	,627		

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

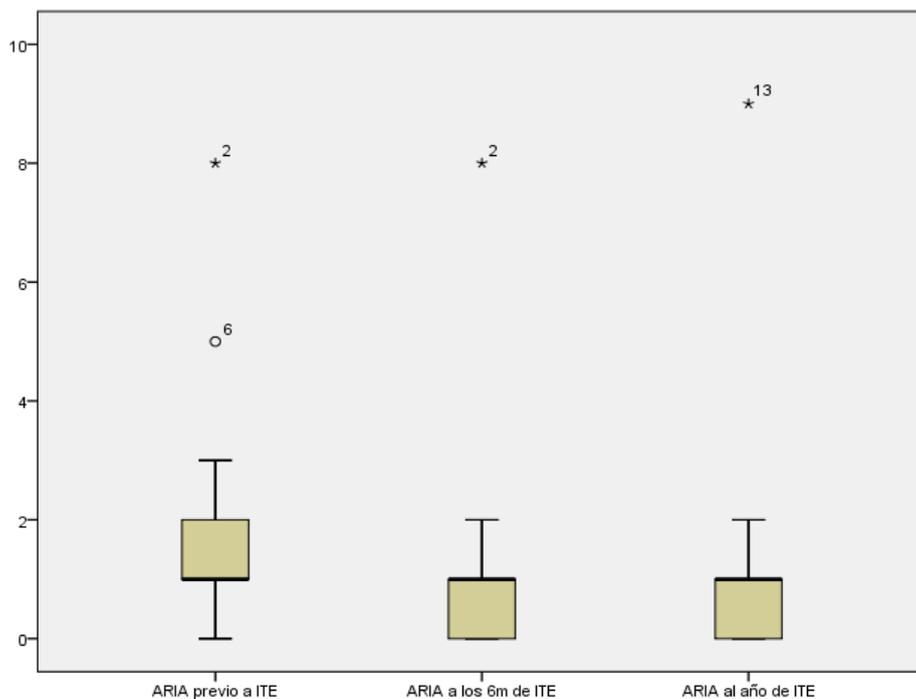


Figura 18. Diagrama de cajas de la comparación de muestras apareadas de síntomas ARIA a lo largo del estudio (n=53).

En la comparación por pares vemos como se produce una reducción en la puntuación media del cuestionario ARIA, al comparar la media al inicio del estudio con a los 6 meses y 1 año del inicio de la ITE (n=53) (Tabla 45), con diferencias estadísticamente significativas.

No encontramos, por el contrario, diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de ARIA de 6 meses al año (Tabla 45).

Tabla 45. Comparación por pares del cuestionario de síntomas ARIA a lo largo del estudio (n=53).

ARIA				
Dosis		Diferencia de medias	Error típ.	P.b
0 meses	6 meses	,528*	,099	<,001
	1 año	,736*	,205	,001
6 meses	1 año	,208	,216	,341

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

2.3 Correlación de los resultados de la provocación nasal valorada por rinometría acústica con los cuestionarios de síntomas.

Para realizar la comparación se han calculado coeficientes de correlación entre las

variables subjetivas (EVA, Hoja de Síntomas de Likert y ARIA) con las variables objetivas (porcentaje de descenso de volumen del 2º segmento nasal o PDVOL2 y la suma total de síntomas o STS durante la provocación nasal) en los tres tiempos del estudio: previo al inicio de la ITE, a los 6 meses del inicio de la ITE y al año de haberla iniciado.

En la Tabla 46 no se observan correlaciones significativas entre las variables objetivas y subjetivas previo al inicio de la inmunoterapia. Sí se constata una correlación estadísticamente significativa entre algunas variables subjetivas entre sí: encontramos una correlación alta entre HDS con ARIA y con EVA. También encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre las variables objetivas entre sí: el PDVOL2 a concentración de ácaros 1:100 tiene una correlación moderada con la STS a concentración de ácaros 1:100, y el PDVOL2 a concentración de ácaros 1:10 tiene una correlación moderada con la STS a concentración de ácaros 1:10.

Tabla 46. Coeficiente de correlación entre variables subjetivas (EVA, HDS y ARIA) y objetivas (PDVOL2 y STS) previo al inicio de ITE.

		Correlaciones entre variables subjetivas y objetivas previo a ITE						
		EVA	HDS	ARIA	PDVOL2 ácaros [1:100]	PDVOL2 ácaros [1:10]	STS ácaros [1:100]	STS ácaros [1:10]
EVA	Correlación de Pearson	1	,561**	,156	-,107	,010	-,065	,102
	P (bilateral)		,000	,246	,426	,949	,630	,526
	N	57	57	57	57	41	57	41
HDS	Correlación de Pearson	,561**	1	,417**	-,036	-,223	,000	,067
	P (bilateral)	,000		,001	,793	,161	,999	,678
	N	57	57	57	57	41	57	41
ARIA	Correlación de Pearson	,156	,417**	1	-,020	-,187	-,094	,109
	P (bilateral)	,246	,001		,883	,242	,489	,499
	N	57	57	57	57	41	57	41
PDVOL2 ácaros [1:100]	Correlación de Pearson	-,107	-,036	-,020	1	,299	,325*	-,241
	P (bilateral)	,426	,793	,883		,058	,013	,129
	N	57	57	57	57	41	57	41
PDVOL2 ácaros [1:10]	Correlación de Pearson	,010	-,223	-,187	,299	1	-,066	,341*
	P (bilateral)	,949	,161	,242	,058		,681	,029
	N	41	41	41	41	41	41	41
STS ácaros [1:100]	Correlación de Pearson	-,065	,000	-,094	,325*	-,066	1	,250
	P (bilateral)	,630	,999	,489	,013	,681		,115
	N	57	57	57	57	41	57	41

STS ácaros [1:10]	Correlación de Pearson	,102	,067	,109	-,241	,341*	,250	1
	P (bilateral)	,526	,678	,499	,129	,029	,115	
	N	41	41	41	41	41	41	41

****.** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

*****. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

PDVOL2: % de descenso de volumen del 2º segmento nasal, STS: sumatorio total de síntomas, EVA: Escala analógica visual, HDS: Hoja de síntomas de Likert, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

A los 6 meses de haber iniciado la ITE, tampoco encontramos correlaciones entre las variables objetivas y subjetivas (Tabla 47). Se observan correlaciones estadísticamente significativas entre algunas variables subjetivas entre sí: encontramos una correlación alta entre HDS con ARIA y con EVA. También encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre algunas variables objetivas entre sí: el PDVOL2 a concentración de ácaros 1:100 tiene una correlación alta con el PDVOL2 a concentración de ácaros 1:10, y la STS a concentración de ácaros 1:100 tiene una correlación alta con la STS a concentración de ácaros 1:10.

Tabla 47. Coeficiente de correlación entre variables subjetivas (EVA, HDS y ARIA) y objetivas (PDVOL2 y STS) tras 6 meses de ITE.

Correlaciones entre variables subjetivas y objetivas a los 6 meses de haber iniciado la ITE		EVA	HDS	ARIA	PDVOL2 ácaros [1:100]	PDVOL2 ácaros [1:10]	STS ácaros [1:100]	STS ácaros [1:10]
EVA	Correlación de Pearson	1	,707**	-,014	,043	,184	,191	,091
	P (bilateral)		,000	,917	,753	,201	,155	,532
	N	57	57	56	57	50	57	50
HDS	Correlación de Pearson	,707**	1	,368**	,097	,184	,059	-,078
	P (bilateral)	,000		,005	,475	,200	,664	,590
	N	57	57	56	57	50	57	50
ARIA	Correlación de Pearson	-,014	,368**	1	,210	,181	-,162	-,259
	P (bilateral)	,917	,005		,121	,214	,233	,073
	N	56	56	56	56	49	56	49
PDVOL2 ácaros [1:100]	Correlación de Pearson	,043	,097	,210	1	,546**	,255	,003
	P (bilateral)	,753	,475	,121		,000	,055	,983
	N	57	57	56	57	50	57	50
PDVOL2 ácaros [1:10]	Correlación de Pearson	,184	,184	,181	,546**	1	,192	,196
	P (bilateral)	,201	,200	,214	,000		,182	,173

	N	50	50	49	50	50	50	50
STS ácaros [1:100]	Correlación de Pearson	,191	,059	-,162	,255	,192	1	,663**
	P (bilateral)	,155	,664	,233	,055	,182		,000
	N	57	57	56	57	50	57	50
STS ácaros [1:10]	Correlación de Pearson	,091	-,078	-,259	,003	,196	,663**	1
	P (bilateral)	,532	,590	,073	,983	,173	,000	
	N	50	50	49	50	50	50	50

****.** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

PDVOL2: % de descenso de volumen del 2º segmento nasal, STS: sumatorio total de síntomas, EVA: Escala analógica visual, HDS: Hoja de síntomas de Likert, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

En la tabla 48 se reflejan las correlaciones entre las variables objetivas y subjetivas al año del inicio de la ITE. Se observan correlaciones estadísticamente significativas entre variables subjetivas con las objetivas: encontramos alta entre el cuestionario de síntomas EVA con STS tras provocación con ácaros 1:100 y 1:10. También encontramos correlación entre el cuestionario HDS con STS tras provocación con ácaros 1:100 y 1:10. Encontramos por otro lado, correlación alta entre variables subjetivas entre sí: cuestionarios EVA y HDS. Y correlación alta entre variables objetivas entre sí: PDVOL2 a concentración 1:100 con PDVOL2 a concentración de ácaros 1:10, y con STS a concentración de ácaros 1:100.

En esta tabla se aprecia que la variable que más se correlaciona tanto con variables objetivas (PDVOL2 con ácaros 1:100 y STS tras ácaros 1:10) como subjetivas (EVA y HDS), es la STS tras provocación nasal con ácaros 1:100.

Tabla 48. Coeficiente de correlación entre variables subjetivas (EVA, HDS y ARIA) y objetivas (PDVOL2 y STS) tras un año con ITE.

Correlaciones entre variables subjetivas y objetivas al año de haber iniciado la ITE		EVA	HDS	ARIA	PDVOL2 ácaros [1:100]	PDVOL2 ácaros [1:10]	STS ácaros [1:100]	STS ácaros [1:10]
EVA al año de ITE	Correlación de Pearson	1	,806**	,026	-,065	-,010	,391**	,458**
	P (bilateral)		,000	,853	,649	,948	,005	,001
	N	53	53	53	51	46	51	46
HDS al año de ITE	Correlación de Pearson	,806**	1	,119	-,017	,009	,421**	,410**
	P (bilateral)	,000		,395	,907	,953	,002	,005
	N	53	53	53	51	46	51	46
ARIA al año de ITE	Correlación de Pearson	,026	,119	1	-,074	,027	-,017	,032
	P (bilateral)	,853	,395		,606	,859	,904	,833
	N	53	53	53	51	46	51	46

PDVOL2	Correlación de Pearson	-,065	-,017	-,074	1	,535**	,279*	,003
ácaros								
[1.100]	P (bilateral)	,649	,907	,606		,000	,047	,984
	N	51	51	51	51	46	51	46
PDVOL2	Correlación de Pearson	-,010	,009	,027	,535**	1	,016	,074
ácaros								
[1.10]	P (bilateral)	,948	,953	,859	,000		,915	,626
	N	46	46	46	46	46	46	46
STS	Correlación de Pearson	,391**	,421**	-,017	,279*	,016	1	,523**
ácaros								
[1:100]	P (bilateral)	,005	,002	,904	,047	,915		,000
	N	51	51	51	51	46	51	46
STS	Correlación de Pearson	,458**	,410**	,032	,003	,074	,523**	1
ácaros								
[1:10]	P (bilateral)	,001	,005	,833	,984	,626	,000	
	N	46	46	46	46	46	46	46

****. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).**

***. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).**

PDVOL2: % de descenso de volumen del 2º segmento nasal, STS: sumatorio total de síntomas, EVA: Escala analógica visual, HDS: Hoja de síntomas de Likert, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

2.4 Relación entre concentración de ácaros y tiempo con inmunoterapia para la la positividad en la provocación nasal valorada por rinometría acústica

En la tabla 49 se reflejan los tres tiempos en que se han realizado las provocaciones nasales y a qué concentración del alérgeno (ácaros) ha sido positiva la provocación nasal. Al inicio del estudio se observa que la mayoría de los casos presentaban provocación positiva a la concentración de ácaros 1:100, mientras que a los 6 meses y al año de haber iniciado la inmunoterapia la mayoría de las provocaciones nasales alcanzan la positividad a concentración 1:10.

Tabla 49. Relación entre concentración con ácaros y tiempo con ITE para la positividad en la provocación nasal

Provocación nasal positiva según concentración de ácaros y tiempo			Tiempo			Total
Recuento	Dosis de provocación positiva		Antes de ITE	6 meses de ITE	1 año de ITE	
			[1:100]	16	7	
		[1:10]	29	33	28	90
		[1:1]	12	17	19	48
		Total	57	57	52	166
% de provocación nasal positiva según	Concentración de ácaros	[1:100]	57,1%	25,0%	17,9%	100,0%
		[1:10]	32,2%	36,7%	31,1%	100,0%
		[1:1]	25,0%	35,4%	39,6%	100,0%
		Total	34,3%	34,3%	31,3%	100,0%

concentración de ácaros						
% dentro de Tiempo	Dosis de provocación positiva	[1:100] [1:10] [1:1]	28,1% 50,9% 21,1%	12,3% 57,9% 29,8%	9,6% 53,8% 36,5%	16,9% 54,2% 28,9%
	Total		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Residuos corregidos	Dosis de provocación positiva	[1:100] [1:10] [1:1]	2,8 -,6 -1,6	-1,1 ,7 ,2	-1,7 -,1 1,5	

ITE: Inmunoterapia

En la Tabla 50 se observa una tendencia lineal significativa a disminuir con el tiempo el porcentaje con provocación positiva a la dosis de 1:100 y a aumentar el porcentaje con provocación positiva a la dosis de 1:1.

Tabla 50. Prueba chi-cuadrado entre la positividad en la provocación nasal, la concentración con ácaros y el tiempo con ITE

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	P asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,114 ^a	4	,058
Razón de verosimilitudes	8,822	4	,066
Asociación lineal por lineal	7,128	1	,008
N de casos válidos	166		

2.5 Comparación de los resultados obtenidos en la provocación nasal valorada por rinometría acústica y en los cuestionarios de sintomatología según el género

2.5.1 Parámetros volumétricos

En la Tabla 51 y Figura 19 se muestran las medias del PDVOL2 a concentración de ácaros 1:100 según el género de los pacientes.

Tabla 51. Descriptivo del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:100] según género

% de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:100] según género		N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
Mujer	Previo a ITE	30	20,09	20,07	3,66
	Tras 6 meses de ITE	30	15,48	15,95	2,91

Hombre	Tras un año de ITE	27	8,15	22,38	4,31
	Previo a ITE	27	17,21	12,87	2,48
	Tras 6 meses de ITE	27	10,11	17,69	3,41
	Tras un año de ITE	24	13,06	20,60	4,21

ITE: Inmunoterapia

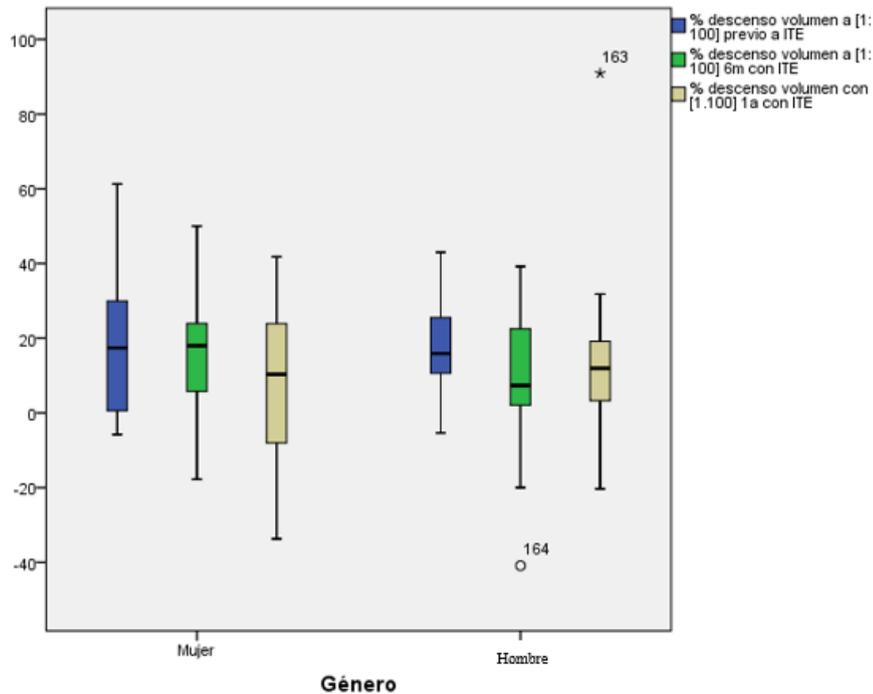


Figura 19. Diagrama de cajas del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:100] según género

A continuación, se muestran las diferencias entre el grupo de mujeres y hombres, en cuanto al PDVOL2 a concentración de ácaros 1:100 según la prueba de muestra independientes (Tabla 52), en este caso, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos géneros.

Tabla 52. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre género del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:100]

Diferencias entre género del % de descenso de volumen tras ácaros [1:100]		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
PDVOL2 tras ácaros [1:100] previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	5,147	,027	,637	55	,527
	No se han asumido			,651	49,929	,518

PDVOL2 tras ácaros [1:100] tras 6 meses con ITE	varianzas iguales	Se han asumido	,301	,585	1,205	55	,233
	varianzas iguales	No se han asumido			1,199	52,675	,236
PDVOL2 tras ácaros [1:100] tras 1 año con ITE	varianzas iguales	Se han asumido	1,976	,166	-,812	49	,421
	varianzas iguales	No se han asumido			-,816	48,931	,419

PDVOL2: Porcentaje de descenso de volumen del 2º segmento nasal, ITE: Inmunoterapia

En la tabla 53 se presenta la comparación de pares del PDVOL2 a concentración de ácaros 1:100 en los diferentes tiempos en que se ha realizado la provocación nasal, y diferenciados según el género, encontrando solo diferencias estadísticamente significativas en las mujeres al comparar el PDVOL2 previo a la ITE y tras un año con esta, sin haber encontrado diferencias con significación estadística en el resto de los casos.

Tabla 53. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:100] según el género

Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según género			t	gl	P (bilateral)
Mujer	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	1,112	29	,275
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	2,661	26	,013
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	1,424	26	,166
Hombre	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	1,584	26	,125
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	,700	23	,491
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,607	23	,550

ITE: Inmunoterapia

En la Tabla 54 y en la Figura 20 se exponen las medias del PDVOL2 a concentración de ácaros 1:10 según el género de los pacientes.

Tabla 54. Descriptivo del cuestionario del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:10] según género

% de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según género	N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
---	----------	--------------	--------------------------	------------------------------------

Mujer	Previo a ITE	19	26,61	25,14	5,77
	Tras 6 meses con ITE	24	29,89	19,77	4,03
	Tras un año con ITE	23	21,70	24,81	5,17
Hombre	Previo a ITE	22	31,71	19,00	4,05
	Tras 6 meses con ITE	26	32,83	21,12	4,14
	Tras un año con ITE	23	22,35	28,40	5,92

ITE: Inmunoterapia

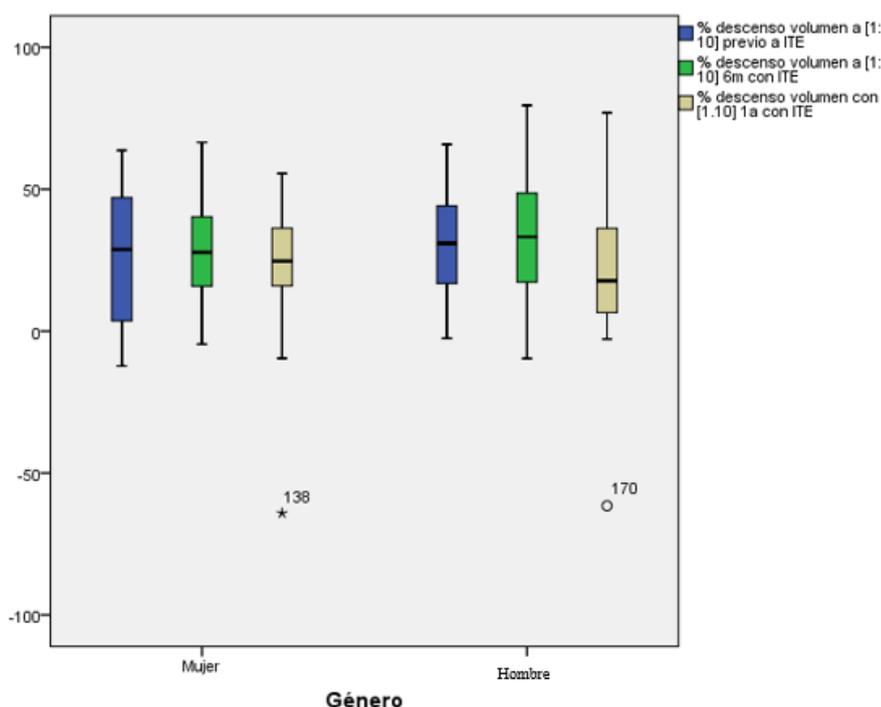


Figura 20. Diagrama de cajas del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:10] según género

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en el PDVOL2 a concentración de ácaros 1:10 entre mujeres y hombres (Tabla 55).

Tabla 55. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre género del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:10]

Diferencias del % de descenso de volumen a ácaros [1:10] según género		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
PDVOL2 tras ácaros [1:10] previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	2,571	,117	-,738	39	,465
	No se han asumido varianzas iguales			-,724	33,217	,474
PDVOL2 tras ácaros [1:10] tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,092	,763	-,507	48	,614

	No se han asumido varianzas iguales			-,509	47,988	,613
PDVOL2 tras ácaros [1:10] tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,698	,408	-,083	44	,934
	No se han asumido varianzas iguales			-,083	43,221	,934

ITE: Inmunoterapia, PDVOL2: % de descenso de volumen del 2º segmento nasal

En la comparación de pares entre el PDVOL2 a concentración de ácaros 1:10 según el género, solo se objetivan diferencias estadísticamente significativas en el grupo de los hombres, al comparar el PDVOL2 obtenido a los 6 meses con el obtenido al año del inicio de la ITE. En el resto de los casos no se objetivan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 56).

Tabla 56. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:10] según el género

Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según género			t	gl	P (bilateral)
Mujer	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	-,708	16	,489
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	,777	13	,451
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,548	18	,590
Hombre	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	-,316	20	,755
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	,844	17	,410
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	2,144	22	,021

ITE: Inmunoterapia

En la Tabla 57 y Figura 21 se exponen las medias del PDVOL2 a concentración de ácaros 1:1 según el género de los pacientes.

Tabla 57. Descriptivo del cuestionario del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:1] según género

% de descenso de volumen tras ácaros [1:1] según género		N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
Mujer	Previo a ITE	6	21,47	21,05	8,59
	Tras 6 meses con ITE	7	32,98	14,75	5,58
	Tras un año con ITE	6	28,74	16,99	6,93
Hombre	Previo a ITE	6	36,12	14,17	5,79
	Tras 6 meses con ITE	10	27,80	15,89	5,03
	Tras un año con ITE	13	18,32	24,87	6,90

ITE: Inmunoterapia

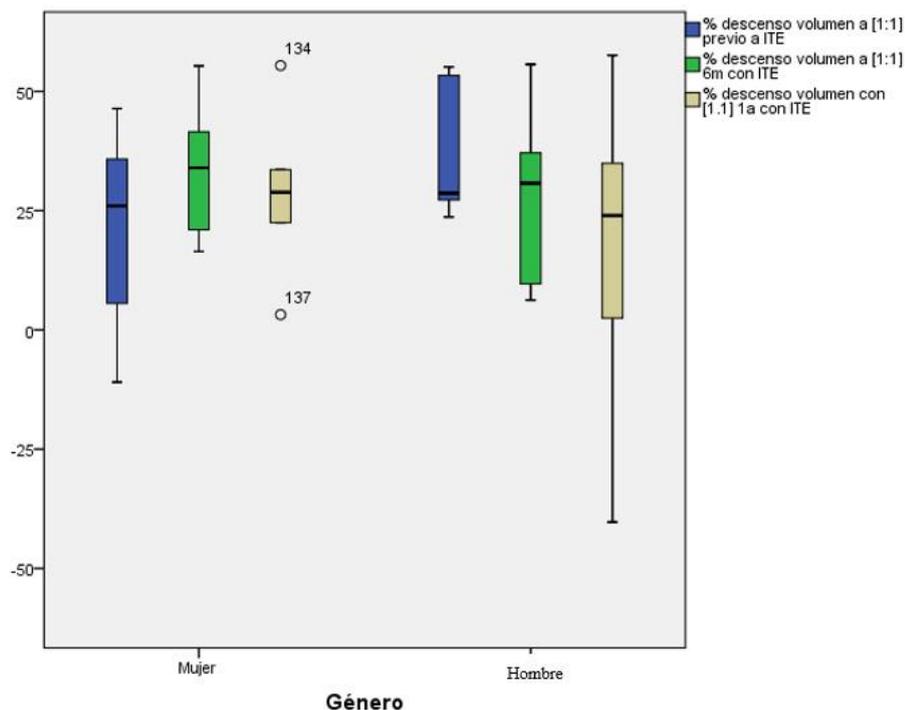


Figura 21. Diagrama de cajas del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:1] según género

En este caso, no se ha realizado análisis estadístico debido a que a concentración 1:1 nos encontramos con grupos con tamaño muestral muy pequeño.

2.5.2 Puntuación del sumatorio total de síntomas (STS)

En la Tabla 58 y Figura 22 se muestran las medias del sumatorio total de los síntomas obtenidos durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:100 según el género de los pacientes.

Tabla 58. Descriptivo del STS tras ácaros [1:100] según el género

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según género		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Mujer	Previo a ITE	30	3,03	2,44	0,45
	Tras 6 meses con ITE	30	1,97	1,92	0,35
	Tras un año con ITE	27	1,44	1,55	0,30
Hombre	Previo a ITE	27	1,90	1,71	0,33
	Tras 6 meses con ITE	27	1,41	1,80	0,35
	Tras un año con ITE	24	1,42	1,69	0,35

ITE: Inmunoterapia

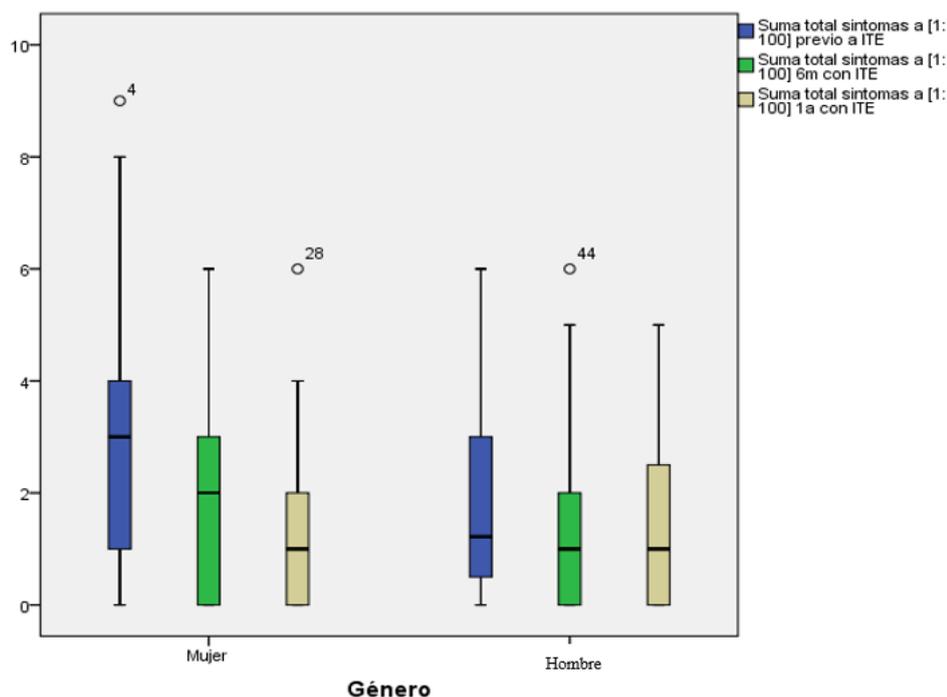


Figura 22. Diagrama de cajas del STS tras ácaros [1:100] según el género

Al comparar entre géneros en función del STS tras ácaros 1:100, encontramos diferencias estadísticamente significativas previo al inicio de la ITE siendo mayor en las mujeres (Tabla 59). En el resto de los casos no hay diferencias estadísticamente significativas entre géneros.

Tabla 59. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre género del STS tras ácaros [1:100]

Diferencias en Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según género		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	2,098	,153	2,012	55	,049
	No se han asumido varianzas iguales			2,049	52,034	,046
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,008	,928	1,130	55	,263
	No se han asumido varianzas iguales			1,134	54,893	,262
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,361	,551	,061	49	,951
	No se han asumido varianzas iguales			,061	47,016	,952

ITE: Inmunoterapia

En la tabla 60 se muestra la comparación entre tiempos del STS tras ácaros a concentración 1:100 según el género, en la que vemos diferencias estadísticamente

significativas en las mujeres previo al inicio de la ITE con respecto a los 6 meses y un año tras el inicio de la ITE. En los hombres no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en ninguna comparación por pares.

Tabla 60. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del STS tras ácaros [1:100] según el género

Diferencias entre tiempos en Suma total de síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según género			t	gl	P (bilateral)
Mujer	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	2,641	29	,013
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	3,620	26	,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	1,421	26	,167
Hombre	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	1,096	26	,283
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	1,544	23	,136
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,204	23	,840

ITE: Inmunoterapia

En la Tabla 61 y Figura 23 quedan reflejadas las puntuaciones medias del sumatorio total de síntomas durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:10 según el género de los pacientes.

Tabla 61. Descriptivo del STS tras ácaros [1:10] según el género

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según género		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Mujer	Previo a ITE	19	5,00	3,28	0,75
	Tras 6 meses con ITE	24	3,96	2,01	0,41
	Tras un año con ITE	23	3,96	2,44	0,51
Hombre	Previo a ITE	22	4,91	2,05	0,44
	Tras 6 meses con ITE	26	4,00	2,33	0,46
	Tras un año con ITE	23	4,04	2,69	0,56

ITE: Inmunoterapia

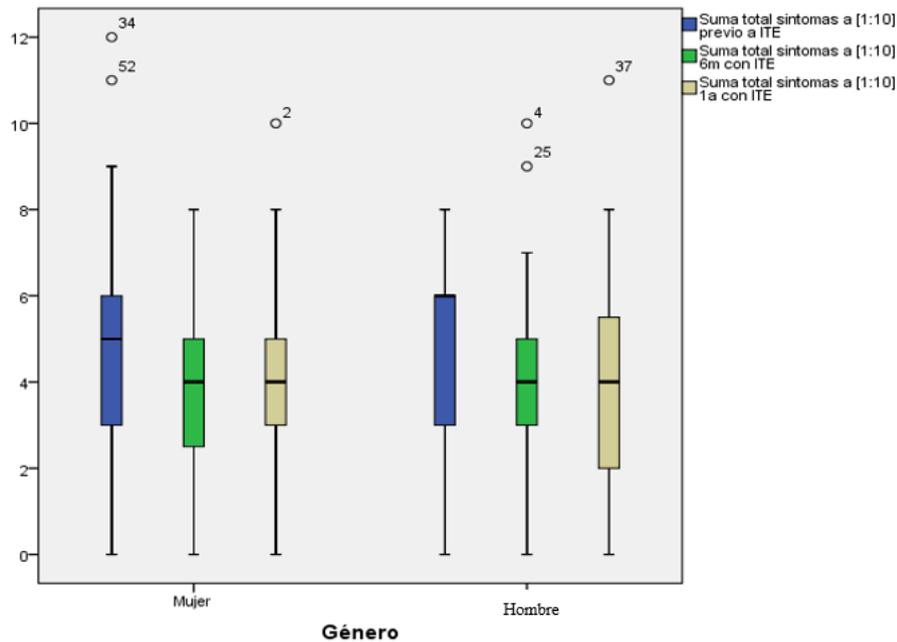


Figura 23. Diagrama de cajas del STS tras ácaros [1:10] según el género

Al comparar entre géneros el STS tras ácaros 1:10, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 62).

Tabla 62. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre género del STS tras ácaros [1:10]

Diferencias en Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según género		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	2,092	,156	0,108	39	,915
	No se han asumido varianzas iguales			0,104	29,268	,918
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,021	,886	-0,067	48	,947
	No se han asumido varianzas iguales			-0,068	47,789	,946
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,297	,589	-,115	44	,909
	No se han asumido varianzas iguales			-,115	43,593	,909

ITE: Inmunoterapia

Al comparar entre tiempos del STS tras ácaros a concentración 1:10 según el género (Tabla 63), sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en entre el STS al inicio del estudio con el obtenido al año del tratamiento con ITE en las mujeres.

Tabla 63. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del STS tras ácaros [1:10]

según el género

Diferencias entre tiempos en Suma total de síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según género			t	gl	P (bilateral)
Mujer	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	1,069	16	,207
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	2,370	13	,034
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,583	18	,567
Hombre	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	1,507	20	,100
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	1,401	17	,179
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,255	22	,801

ITE: Inmunoterapia

En la Tabla 64 y Figura 23 quedan reflejadas las puntuaciones medias del sumatorio total de síntomas durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:1 según el género de los pacientes.

Tabla 64. Descriptivo del STS tras ácaros [1:1] según el género

Suma Total de Síntomas (STS) a [1:1] según Género	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
Mujer	Previo a ITE	6	6,33	3,27	1,33
	Tras 6 meses con ITE	6	5,83	2,32	0,95
	Tras un año con ITE	7	3,86	1,07	0,40
Hombre	Previo a ITE	10	5,00	1,76	0,56
	Tras 6 meses con ITE	6	5,67	4,46	1,82
	Tras un año con ITE	13	5,69	2,36	0,65

ITE: Inmunoterapia

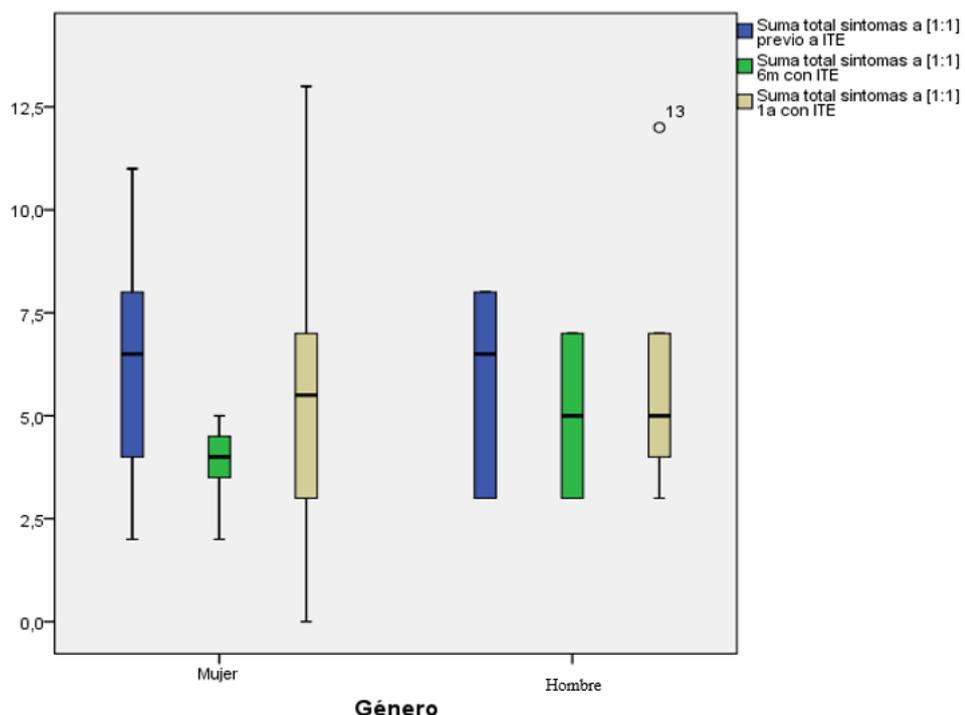


Figura 23. Diagrama de cajas del STS tras ácaros [1:1] según el género

En este caso no se ha realizado análisis estadístico debido a que a concentración de ácaros 1:1 tenemos grupos muy pequeños.

2.5.3 Puntuación obtenida en los cuestionarios de síntomas

En la Tabla 65 y Figura 24 se exponen las medias del cuestionario de síntomas EVA a lo largo del estudio diferenciando según el género de los pacientes.

Tabla 65. Descriptivo de EVA según el género

EVA según género		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Mujer	Previo a ITE	30	6,27	1,84	0,34
	Tras 6 meses con ITE	30	4,53	2,10	0,38
	Tras un año con ITE	29	3,83	2,12	0,39
Hombre	Previo a ITE	27	6,56	1,50	0,29
	Tras 6 meses con ITE	27	4,85	1,88	0,36
	Tras un año con ITE	24	3,96	1,88	0,38

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

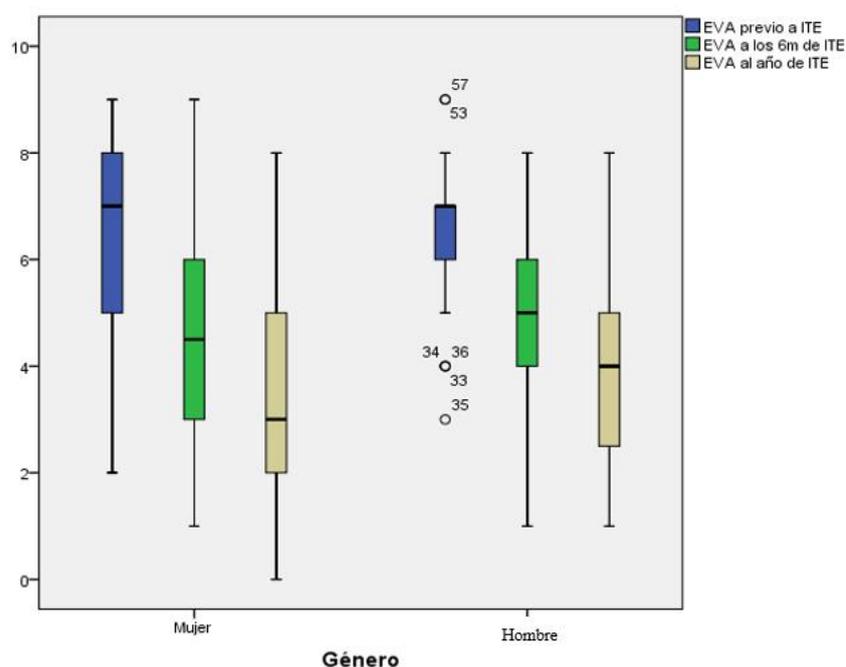


Figura 24. Diagrama de cajas de EVA según el género

Al comparar los datos obtenidos en el cuestionario de síntomas EVA según el género, objetivamos que no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 66).

Tabla 66. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre género según EVA

EVA. Diferencias entre Género		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,748	,192	-0,646	55	,521
	No se han asumido varianzas iguales			-0,652	54,527	,517
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,182	,282	-0,602	55	,550
	No se han asumido varianzas iguales			-0,605	54,999	,547
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,943	,169	-,235	51	,815
	No se han asumido varianzas iguales			-,238	50,754	,813

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

En la comparación por pares de EVA según el género, se observan diferencias estadísticamente significativas en todos los casos (Tabla 67).

Tabla 67. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del EVA según género

Comparación entre tiempos de EVA según género			t	gl	P (bilateral)
Mujer	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	4,670	29	<,001
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	6,470	28	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,271	28	,003
Hombre	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	8,916	26	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	12,689	23	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	4,389	23	<,001

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

En la Tabla 68 y Figura 25 se muestran las medias del cuestionario de síntomas Hoja de Síntomas de Likert (HDS) a lo largo del estudio según el género de los pacientes.

Tabla 68. Descriptivo de HDS según el género

HDS según Género		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Mujer	Previo a ITE	30	7,13	2,19	0,40
	Tras 6 meses con ITE	30	4,97	2,17	0,40
	Tras un año con ITE	29	4,10	2,19	0,41
Hombre	Previo a ITE	27	6,41	1,74	0,33
	Tras 6 meses con ITE	27	4,59	1,85	0,36
	Tras un año con ITE	24	3,96	1,90	0,39

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

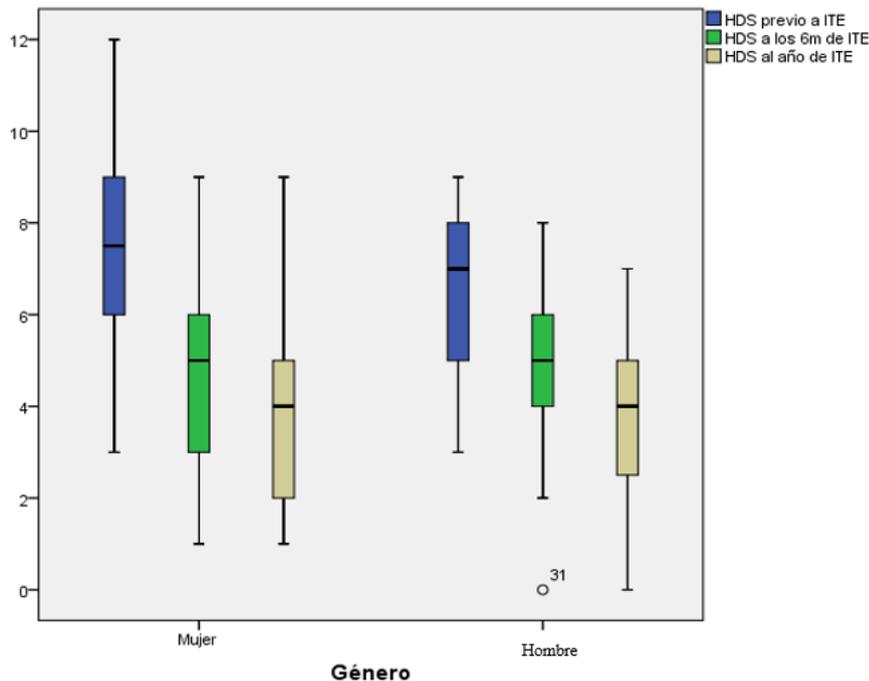


Figura 25. Diagrama de cajas de HDS según el género

En la comparación entre géneros basándonos en la puntuación del cuestionario de síntomas HDS, objetivamos que no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 69).

Tabla 69. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre género según HDS

HDS. Diferencias entre Género		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,342	,252	1,375	55	,175
	No se han asumido varianzas iguales			1,391	54,171	,170
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,664	,419	0,696	55	,489
	No se han asumido varianzas iguales			0,703	54,828	,485
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,885	,351	,255	51	,800
	No se han asumido varianzas iguales			,258	50,878	,797

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

En la comparación por pares de la puntuación del cuestionario HDS según el género, se observan diferencias estadísticamente significativas en todos los casos (Tabla 70).

Tabla 70. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del HDS según género

Comparación entre tiempos de HDS según género			t	gl	P (bilateral)
Mujer	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	7,421	29	<,001
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	8,813	28	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	4,870	28	<,001
Hombre	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	9,417	26	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	10,395	23	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	2,769	23	,011

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

En la Tabla 71 y Figura 26 se exponen las medias del cuestionario de síntomas ARIA a lo largo del estudio según el género de los pacientes.

Tabla 71. Descriptivo de ARIA según el género

ARIA según Género	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
Mujer	Previo a ITE	30	1,70	1,51	0,28
	Tras 6 meses con ITE	30	1,10	1,47	0,27
	Tras un año con ITE	29	1,00	1,67	0,31
Hombre	Previo a ITE	27	1,22	0,51	0,10
	Tras 6 meses con ITE	26	0,81	0,40	0,08
	Tras un año con ITE	24	0,46	0,51	0,10

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

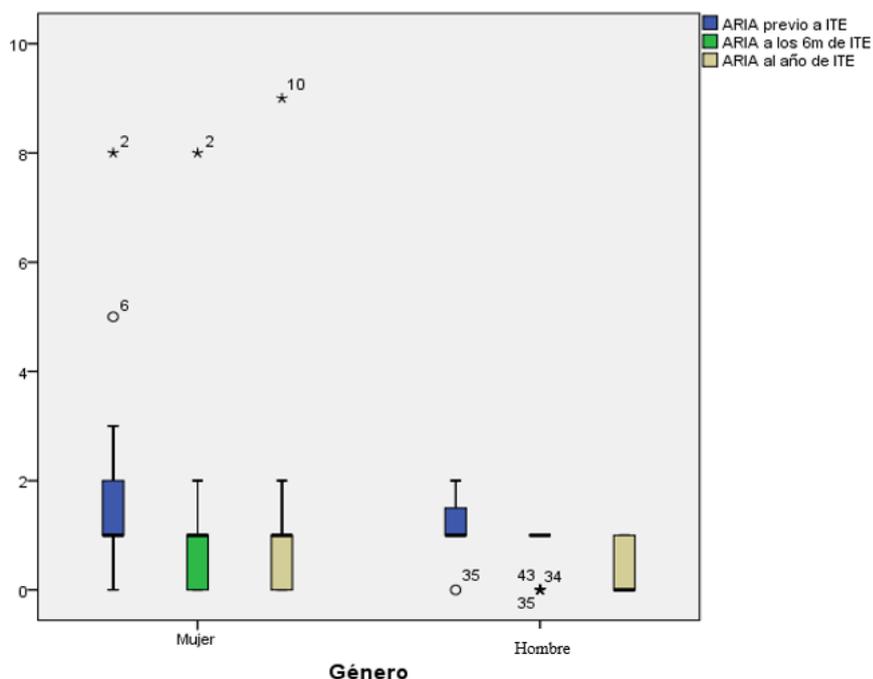


Figura 26. Diagrama de cajas de ARIA según el género

En la comparación entre géneros según la puntuación del cuestionario de síntomas

ARIA, objetivamos que no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 72).

Tabla 72. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre género según ARIA

ARIA. Diferencias entre Género		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	5,000	,029	1,564	55	,124
	No se han asumido varianzas iguales			1,632	36,054	,111
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	3,238	,078	0,981	54	,331
	No se han asumido varianzas iguales			1,045	33,923	,304
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,750	,391	1,530	51	,132
	No se han asumido varianzas iguales			1,657	34,122	,107

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

En la comparación por pares del cuestionario de síntomas ARIA según el género, se observan diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los casos (Tabla 73 y Figura XX).

Tabla 73. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del ARIA según género

Comparación entre tiempos de ARIA según género			t	gl	P (bilateral)
Mujer	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	3,844	29	,001
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	1,969	28	,002
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,266	28	,143
Hombre	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	4,282	25	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	6,912	23	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,391	23	,003

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

2.6. Comparación de los resultados obtenidos en la provocación nasal valorada por rinometría acústica y en los cuestionarios de sintomatología según la gravedad de la rinitis alérgica.

2.6.1 Parámetros volumétricos

En la Tabla 74 y Figura 27 se expresan las medias del PDVOL2 tras provocación con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio según la gravedad de la rinitis de los pacientes.

Tabla 74. Descriptivo del % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según la gravedad de la rinitis.

% de descenso de volumen con ácaros [1:100] según gravedad de la rinitis alérgica		N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
Leve	Previo a ITE	13	22,79	17,15	4,76
	Tras 6 meses con ITE	44	17,52	16,91	2,55
	Tras 1 año con ITE	13	17,13	15,35	4,26
Moderada - Grave	Previo a ITE	44	11,69	17,25	2,60
	Tras 6 meses con ITE	11	16,41	17,85	5,38
	Tras 1 año con ITE	40	8,83	22,31	3,53

ITE: Inmunoterapia

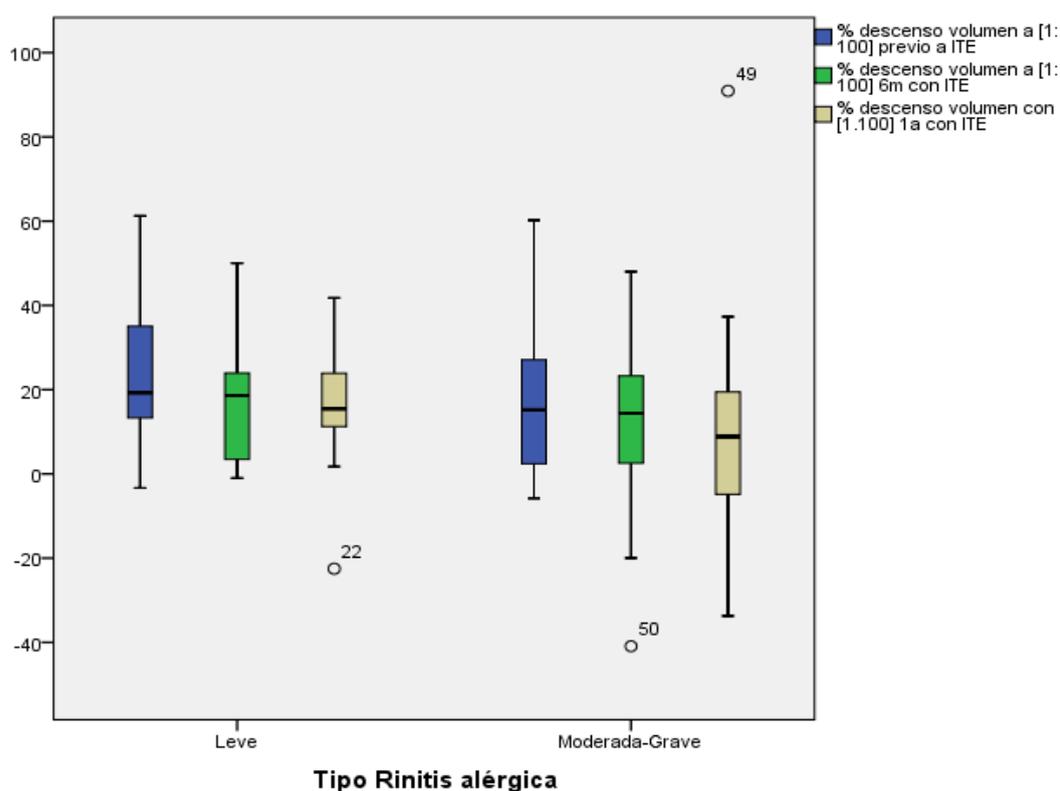


Figura 27. Diagrama de cajas del % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según la gravedad de la rinitis

Al comparar el PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio y al diferenciarlo en función de la gravedad de la rinitis alérgica, comprobamos que no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 75).

Tabla 75. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre la gravedad de la rinitis alérgica según del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:100]

Diferencias de % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según la gravedad de la rinitis alérgica	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
	F	Sig.	t	gl	P (bilateral)

Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,015	,902	,984	55	,329
	No se han asumido varianzas iguales			,977	19,437	,341
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,205	,652	1,021	55	,312
	No se han asumido varianzas iguales			1,089	21,784	,288
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,587	,447	1,036	49	,305
	No se han asumido varianzas iguales			1,177	19,509	,253

ITE: Inmunoterapia

En la comparación por pares del PDVOL2 por ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio y al diferenciarlo en función de la gravedad de la rinitis alérgica, comprobamos que solo existen diferencias estadísticamente significativas en la rinitis alérgica moderada-grave al comparar el PDVOL2 al inicio del estudio con el obtenido al año de iniciar la ITE, en el resto de las comparaciones no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 76).

Tabla 76. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:100] según la gravedad de la rinitis alérgica

Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según gravedad de la rinitis alérgica			t	gl	P (bilateral)
Leve	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	1,379	12	,193
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	,897	10	,391
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,164	10	,873
Moderada - Grave	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	1,556	43	,127
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	2,283	39	,028
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,616	39	,541

ITE: Inmunoterapia

En la Tabla 77 y Figura 28 podemos observar las medias del PDVOL2 tras provocación con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio según la gravedad de la rinitis de los pacientes.

Tabla 77. Descriptivo del % de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según la gravedad de la rinitis.

% de descenso de volumen con ácaros [1:10] según gravedad de la rinitis alérgica		N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
Leve	Previo a ITE	11	29,29	24,05	7,25
	Tras 6 meses con ITE	30	29,36	21,53	3,93

Moderada - Grave	Tras 1 año con ITE	11	35,63	18,82	5,67
	Previo a ITE	39	30,23	20,81	3,33
	Tras 6 meses con ITE	9	29,12	16,23	5,41
	Tras 1 año con ITE	37	20,30	28,20	4,64

ITE: Inmunoterapia

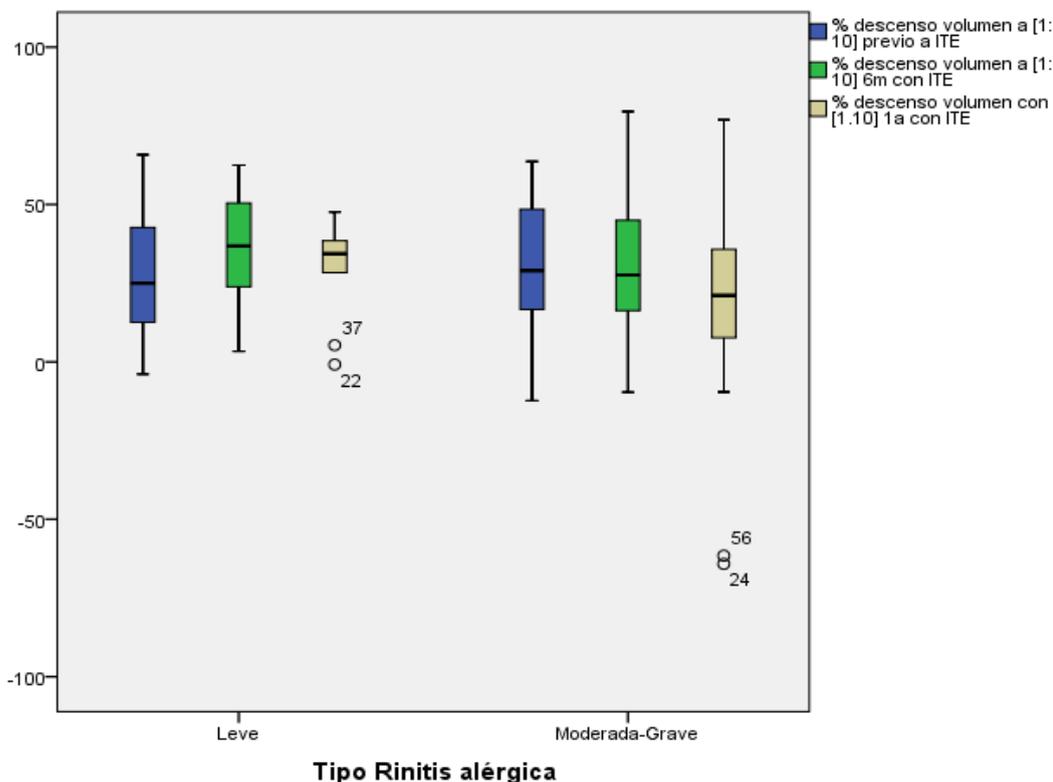


Figura 28. Diagrama de cajas del % de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según la gravedad de la rinitis

Al comparar entre el grupo de rinitis alérgica leve con rinitis alérgica moderada-grave en función del PDVOL2 tras ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio, encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 78).

Tabla 78. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre la gravedad de la rinitis alérgica según del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:10]

Diferencias de % de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según la gravedad de la rinitis alérgica		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,357	,554	-,009	39	,993
	No se han asumido varianzas iguales				16,253	,993
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,252	,618	,774	48	,443
	No se han asumido varianzas iguales				17,538	,424

Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,202	,279	,898	44	,374
	No se han asumido varianzas iguales			1,238	21,484	,229

ITE: Immunoterapia

En la Tabla 79 se muestra la comparación por pares del PDVOL2 por ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio, según la gravedad de la rinitis alérgica, y en este caso comprobamos que no existen diferencias estadísticamente significativas, aunque si tendencia a la significación estadística en la rinitis alérgica leve al comparar el PDVOL2 al inicio del estudio con el PDVOL2 tras un año con ITE, y en la rinitis alérgica moderada-grave al comparar el PDVOL2 a los 6 meses de ITE con el obtenido al año de ITE.

Tabla 79. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:10] según la gravedad de la rinitis alérgica

Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según gravedad de la rinitis alérgica			t	gl	P (bilateral)
Leve	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	-,868	9	,508
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	-1,804	6	,075
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	1,106	7	,327
Moderada - Grave	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	-,332	27	,785
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	1,584	24	,098
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	1,666	33	,081

ITE: Immunoterapia

En la Tabla 80 y Figura 29 se presentan las medias del PDVOL2 tras provocación con ácaros a concentración 1:1 a lo largo del estudio según la gravedad de la rinitis que presentaban los pacientes.

Tabla 80. Descriptivo del % de descenso de volumen tras ácaros [1:1] según la gravedad de la rinitis.

% de descenso de volumen tras ácaros [1:1] según gravedad de la rinitis alérgica	N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media	
Leve	Previo a ITE	4	33,15	13,97	6,99
	Tras 6 meses con ITE	8	26,62	21,26	7,52
	Tras 1 año con ITE	3	26,12	26,09	15,06
Moderada - Grave	Previo a ITE	14	30,74	13,23	3,54
	Tras 6 meses con ITE	2	24,89	3,37	2,39
	Tras 1 año con ITE	17	21,23	24,08	5,84

ITE: Immunoterapia

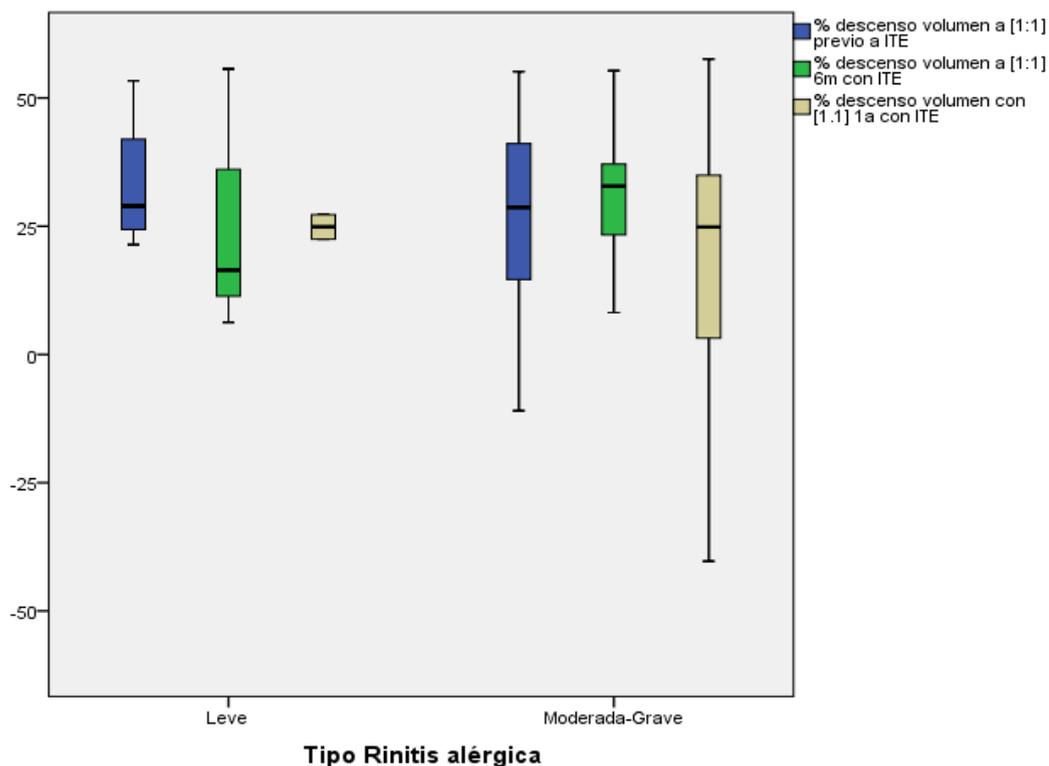


Figura 29. Diagrama de cajas del % de descenso de volumen tras ácaros [1:1] según la gravedad de la rinitis

En este caso no se ha realizado análisis estadístico debido a que tenemos un tamaño muestral muy pequeño en ambos grupos.

2.6.2 Puntuación de sumatorio total de síntomas (STS)

En la Tabla 81 y Figura 30 podemos observar las medias de la suma total de síntomas (STS) durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio según la gravedad de la rinitis de los pacientes.

Tabla 81. Descriptivo de STS tras ácaros [1:100] según la gravedad de la rinitis

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según la gravedad de la rinitis alérgica		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Leve	Previo a ITE	13	1,92	1,98	0,55
	Tras 6 meses con ITE	44	2,66	2,24	0,34
	Tras 1 año con ITE	13	1,38	1,71	0,47
Moderada - Grave	Previo a ITE	44	1,80	1,92	0,29
	Tras 6 meses con ITE	11	1,18	1,25	0,38
	Tras 1 año con ITE	40	1,50	1,70	0,27

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

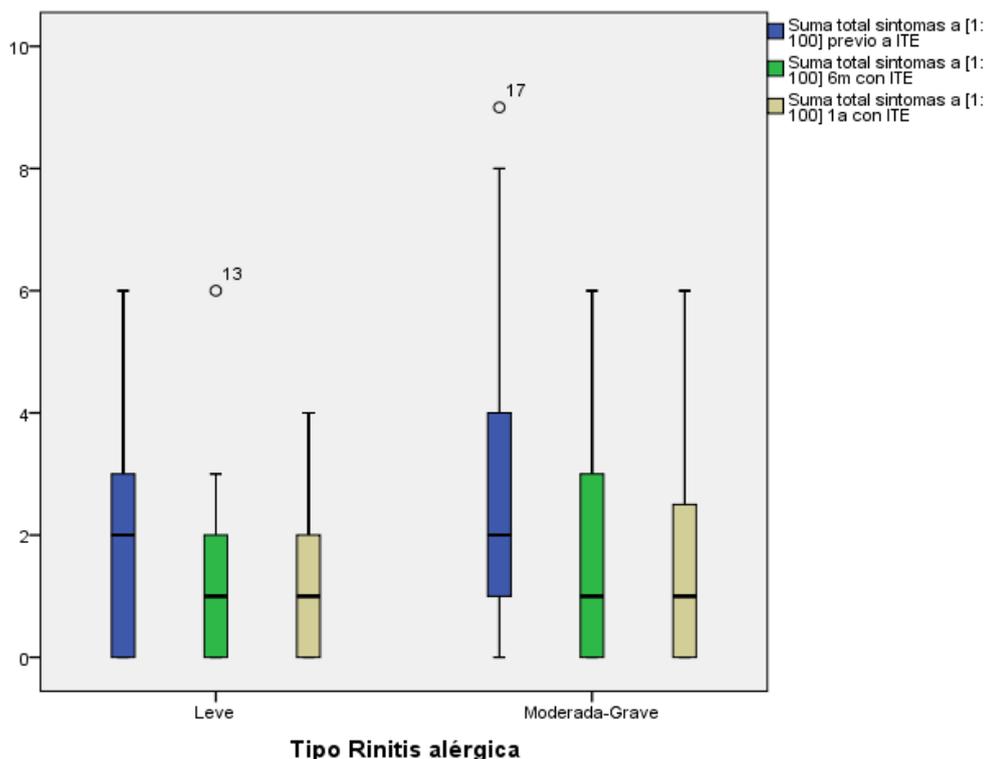


Figura 30. Diagrama de cajas del STS tras ácaros [1:100] según la gravedad de la rinitis

En la comparación entre grupos por gravedad de la rinitis alérgica según el STS durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:100, no encontramos diferencias con significación estadística (Tabla 82).

Tabla 82. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre la gravedad de la rinitis alérgica según STS tras ácaros [1:100]

Diferencias en Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según gravedad de la rinitis alérgica		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,146	,704	-1,075	55	,287
	No se han asumido varianzas iguales			-1,151	21,917	,262
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,186	,281	-0,693	55	,492
	No se han asumido varianzas iguales			-0,739	21,807	,468
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	2,104	,153	-,579	49	,565
	No se han asumido varianzas iguales			-,688	21,262	,499

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

En la Tabla 83 se plasma la comparación por pares del STS tras ácaros a concentración 1:100 a lo largo del estudio, según la gravedad de la rinitis alérgica. Podemos observar como

en la rinitis alérgica moderada-grave existen diferencias estadísticamente significativas previo al inicio de la ITE con respecto a la STS obtenida a los 6 meses y un año con ITE.

En el resto de los casos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 83. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:100] según la gravedad de la rinitis alérgica

Diferencias entre tiempos de STS tras ácaros [1:100] según la gravedad de la rinitis alérgica			t	gl	P (bilateral)
Leve	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	,746	12	,470
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	1,466	10	,173
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,247	10	,810
Moderada - Grave	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	2,643	43	,011
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	3,346	39	,002
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,893	39	,377

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

En la Tabla 84 y Figura 31 se presentan las medias de la suma total de síntomas (STS) durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:10 a lo largo del estudio según la gravedad de la rinitis de los pacientes.

Tabla 84. Descriptivo de STS tras ácaros [1:10] según la gravedad de la rinitis

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según la gravedad de la rinitis	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
Leve	Previo a ITE	11	3,73	2,45	0,74
	Tras 6 meses con ITE	30	5,40	2,62	0,48
	Tras 1 año con ITE	11	3,55	1,64	0,49
Moderada - Grave	Previo a ITE	39	4,10	2,29	0,37
	Tras 6 meses con ITE	9	2,89	2,37	0,79
	Tras 1 año con ITE	37	4,27	2,53	0,42

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

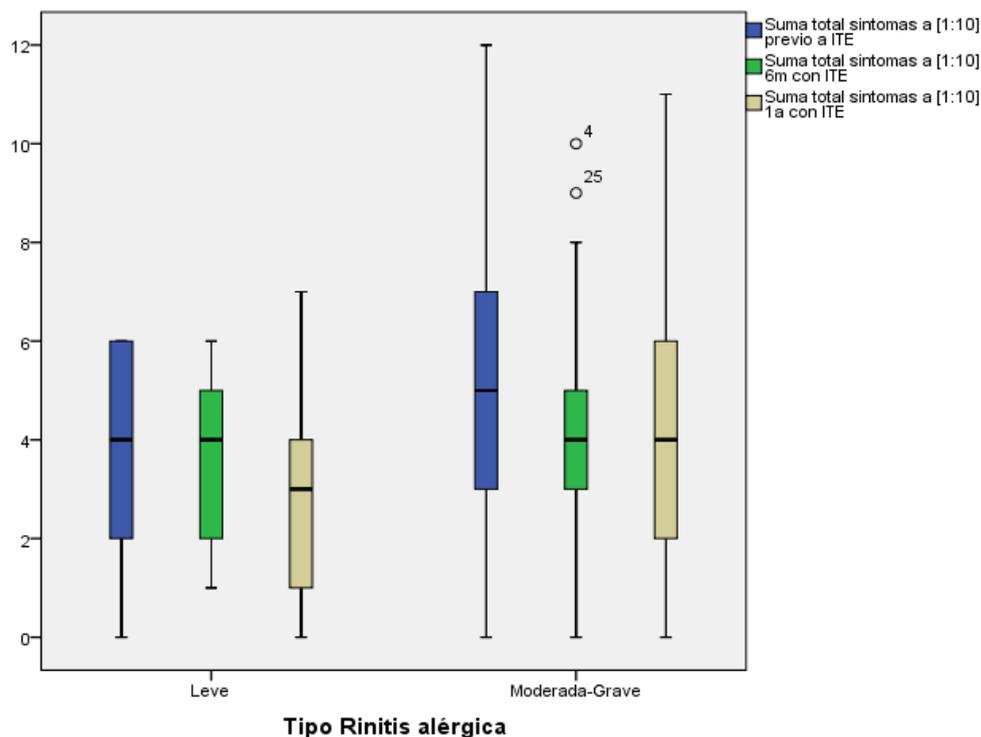


Figura 31. Diagrama de cajas del STS tras ácaros [1:10] según la gravedad de la rinitis

En la Tabla 85 se refleja la comparación entre el grupo con rinitis alérgica leve y con rinitis alérgica moderada-grave en función de la STS durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:10, en este caso no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 85. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre la gravedad de la rinitis alérgica según STS tras ácaros [1:10]

Diferencias en Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según gravedad de la rinitis		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,080	,779	-1,840	39	,073
	No se han asumido varianzas iguales			-1,899	18,975	,073
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,288	,594	-0,752	48	,456
	No se han asumido varianzas iguales			-0,907	22,351	,374
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,005	,942	-1,483	44	,145
	No se han asumido varianzas iguales			-1,547	12,855	,146

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

En la Tabla 86 se plasma la comparación por pares en la STS tras ácaros a

concentración 1:10 a lo largo del estudio, según la gravedad de la rinitis alérgica. En este caso encontramos diferencias estadísticamente significativas en la rinitis alérgica moderada-grave al comparar la sintomatología previa al inicio de la ITE con respecto a la encontrada a los 6 meses y un año tras iniciar la ITE.

Tabla 86. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del STS tras ácaros [1:10] según la gravedad de la rinitis alérgica

Diferencias entre tiempos de STS tras ácaros [1:10] según la gravedad de la rinitis			t	gl	P (bilateral)
Leve	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	-,213	9	,836
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	1,162	6	,289
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,683	7	,516
Moderada - Grave	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	2,231	27	,034
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	2,492	24	,020
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,170	33	,866

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

2.6.3 Puntuación obtenida en los cuestionarios de síntomas

En primer lugar, con respecto al cuestionario de síntomas EVA, en la Tabla 87 y Figura 32 se representan la puntuación media diferenciando según la gravedad de la rinitis alérgica de los pacientes.

Tabla 87. Descriptivo de EVA según la gravedad de la rinitis

EVA según la gravedad de la rinitis		N	Media	Desviación típ.	Error típ. De la media
Leve	Previo a ITE	13	5,31	2,14	0,59
	Tras 6 meses con ITE	44	6,73	1,39	0,21
	Tras 1 año con ITE	13	4,08	2,22	0,62
Moderada – Grave	Previo a ITE	44	4,86	1,90	0,29
	Tras 6 meses con ITE	11	2,73	1,49	0,45
	Tras 1 año con ITE	42	4,19	2,02	0,31

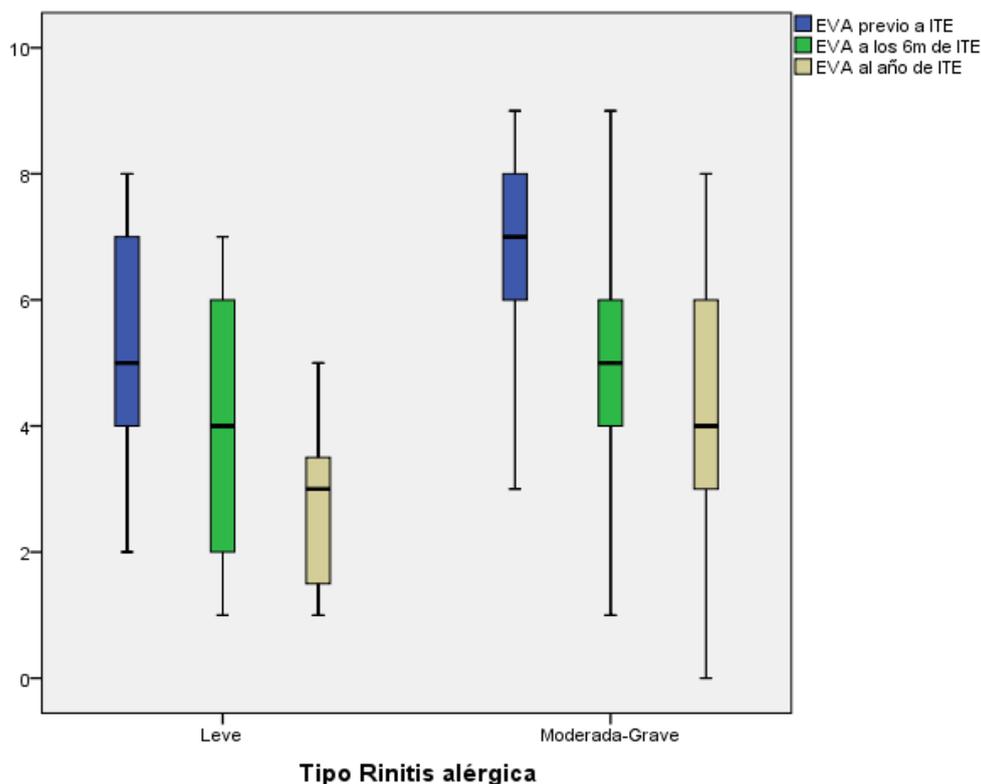


Figura 32. Diagrama de cajas del STS tras ácaros [1:1] según la gravedad de la rinitis

En la Tabla 88 se compara la puntuación entre pacientes con rinitis alérgica leve con rinitis alérgica moderada-grave en función del cuestionario EVA. Antes del inicio de la ITE objetivamos paradójicamente que en la rinitis alérgica leve la puntuación de EVA es mayor que en la rinitis alérgica moderada-grave con diferencias estadísticamente significativas. Al año del inicio de la ITE, observamos que la puntuación de EVA en rinitis alérgica leve es menor con diferencias estadísticamente significativas que en la rinitis alérgica moderada-grave.

En el resto de los casos no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 88. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre la gravedad de la rinitis alérgica según STS tras ácaros [1:10]

Diferencias en EVA según la gravedad de la rinitis alérgica		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	8,545	,005	-2,844	55	,006
	No se han asumido varianzas iguales			-2,259	15,110	,039
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,774	,383	-1,263	55	,212
	No se han asumido varianzas iguales			-1,160	17,547	,261

Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,372	,247	-2,246	51	,029
	No se han asumido varianzas iguales			-2,679	20,725	,014

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

En la Tabla 89 encontramos la comparación por pares entre los diferentes tiempos que se ha realizado el cuestionario de síntomas EVA según la gravedad de la rinitis alérgica.

En primer lugar, podemos observar como en la rinitis alérgica leve, al comparar la puntuación EVA previo a la ITE con la obtenida a los 6 meses se produce un ascenso paradójico, y al compararlo con la obtenida al año de la ITE se produce un descenso con diferencias estadísticamente significativas en ambos casos.

En el caso de la rinitis alérgica moderada-grave encontramos un descenso con significación estadística al comparar EVA previo al inicio de la ITE con la obtenida a los 6 meses de la ITE, produciéndose un ascenso posterior con diferencias estadísticamente significativas con la puntuación EVA obtenida al año de la ITE.

Tabla 89. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de EVA según la gravedad de la rinitis alérgica

Diferencias entre tiempos en EVA según la gravedad de la rinitis alérgica			t	gl	P (bilateral)
Leve	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	2,049	12	,048
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	3,248	10	,009
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,627	10	,005
Moderada - Grave	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	8,783	43	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	11,605	41	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	4,168	41	<,001

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

En segundo lugar, con respecto al cuestionario de síntomas HDS, en la Tabla 90 y Figura 33 se presenta la puntuación media obtenida, diferenciando según la gravedad de la rinitis alérgica de los pacientes.

Tabla 90. Descriptivo de HDS según la gravedad de la rinitis

HDS según la gravedad de la rinitis alérgica		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Leve	Previo a ITE	13	5,00	1,78	0,49
	Tras 6 meses con ITE	13	3,92	2,06	0,57
	Tras 1 año con ITE	11	3,00	1,79	0,54
	Previo a ITE	44	7,32	1,76	0,27

Moderada - Grave	Tras 6 meses con ITE	44	5,05	1,95	0,29
	Tras 1 año con ITE	42	4,31	2,04	0,32

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

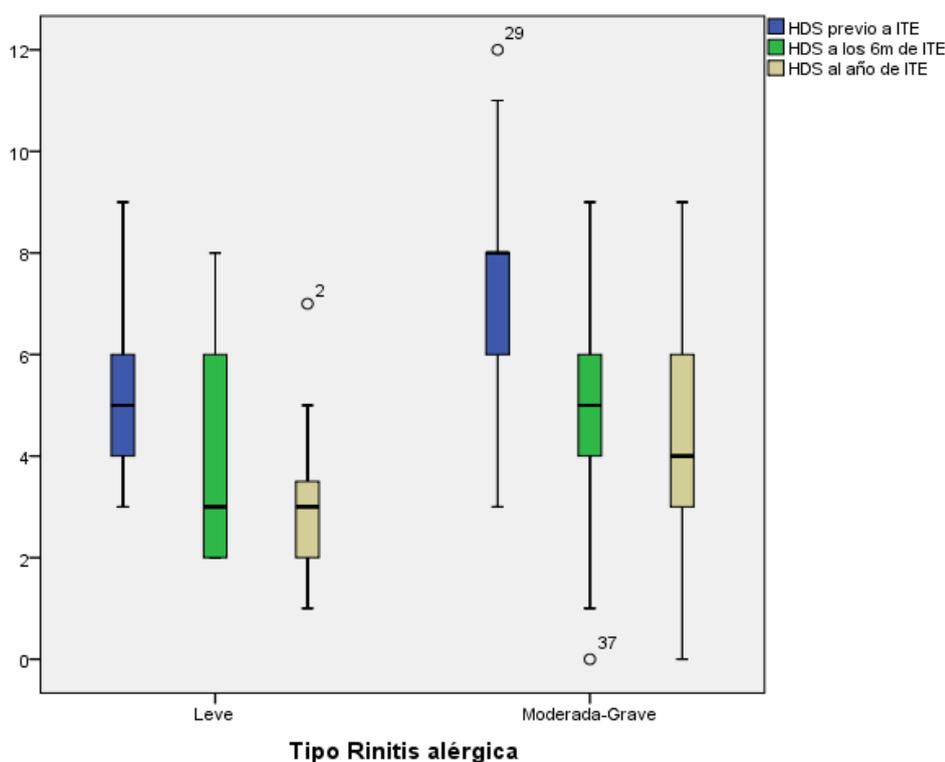


Figura 33. Diagrama de cajas de HDS según la gravedad de la rinitis

En el test de muestras independientes (Tabla 91) con el que se comparan los grupos en función de la gravedad de rinitis alérgica y en función de la puntuación obtenida en el cuestionario HDS, encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de rinitis alérgica leve con el grupo de rinitis alérgica moderada-grave previo al inicio de la ITE y al año de ITE, siendo mayor en los dos casos en los pacientes con rinitis alérgica moderada-grave.

Tabla 91. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre la gravedad de la rinitis alérgica según HDS

Diferencias en HDS según la gravedad de la rinitis alérgica		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,000	,990	-4,158	55	<,001
	No se han asumido varianzas iguales			-4,136	19,505	,001
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,761	,387	-1,799	55	,078
	No se han asumido varianzas iguales			-1,746	18,844	,097

Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,741	,393	-1,938	51	,058
	No se han asumido varianzas iguales			-2,096	17,494	,051

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

En la comparación de pares del cuestionario de síntomas HDS según la intensidad de la rinitis alérgica (Tabla 92), advierten diferencias estadísticamente significativas en todos los casos. Tanto en la rinitis alérgica leve como en la rinitis alérgica moderada-grave se observa un descenso progresivo a los 6 meses y al año del inicio de la ITE con respecto a la puntuación antes del tratamiento.

Tabla 92. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de HDS según la gravedad de la rinitis alérgica

Diferencias entre tiempos en HDS según la gravedad de rinitis alérgica			t	gl	P (bilateral)
Leve	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	2,809	12	,016
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	3,193	10	,010
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	2,631	10	,025
Moderada - Grave	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	12,288	43	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	13,527	41	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	4,836	41	<,001

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

Por último, en la Tabla 93 y Figura 34 quedan reflejados los valores medios del cuestionario de síntomas ARIA a lo largo del estudio, diferenciando en función de la gravedad de la rinitis alérgica.

Tabla 93. Descriptivo de ARIA según la gravedad de la rinitis

ARIA según la gravedad de la rinitis alérgica		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Leve	Previo a ITE	13	1,08	0,64	0,18
	Tras 6 meses con ITE	12	0,75	0,75	0,22
	Tras 1 año con ITE	11	0,36	0,67	0,20
Moderada - Grave	Previo a ITE	44	1,59	1,26	0,19
	Tras 6 meses con ITE	44	1,02	1,19	0,18
	Tras 1 año con ITE	42	0,86	1,41	0,22

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

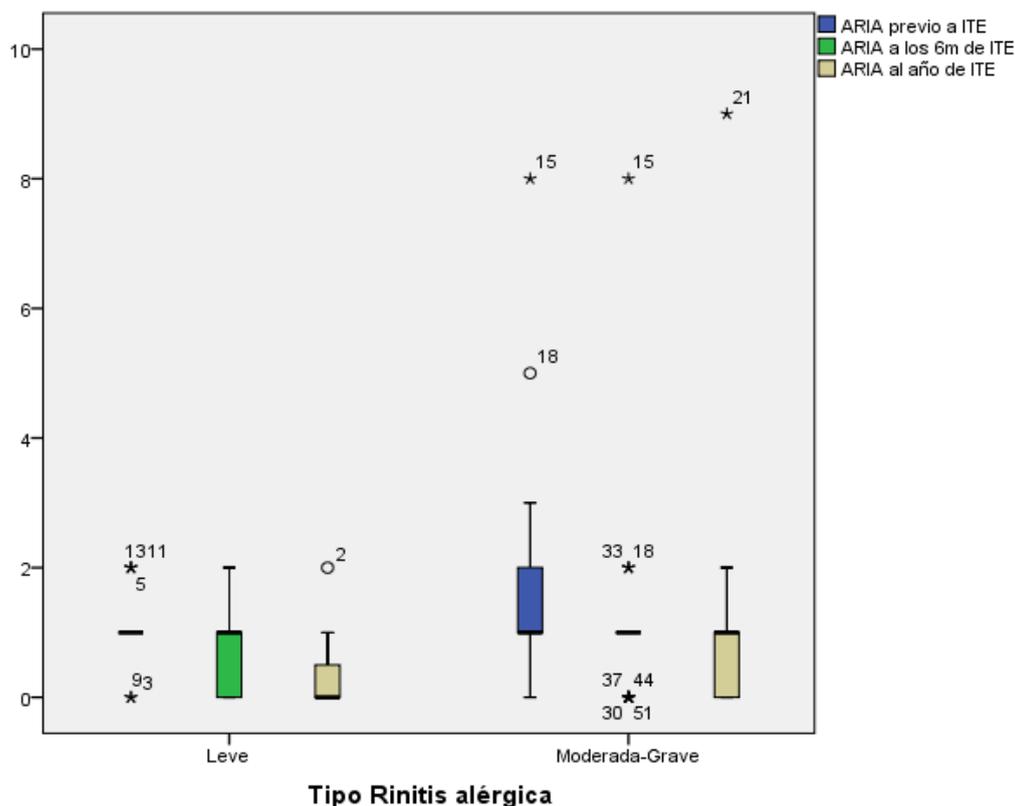


Figura 34. Diagrama de cajas de ARIA según la gravedad de la rinitis

En la Tabla 94 se comparan los grupos de pacientes en función de la gravedad de la rinitis alérgica. En este caso, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 94. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre la gravedad de la rinitis alérgica según ARIA

Diferencias en ARIA según la gravedad de la rinitis alérgica		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,455	,233	-1,408	55	,165
	No se han asumido varianzas iguales			-1,973	40,508	,055
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,289	,593	-0,751	54	,456
	No se han asumido varianzas iguales			-0,967	27,779	,342
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,106	,746	-1,124	51	,266
	No se han asumido varianzas iguales			-1,659	34,780	,106

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

En la comparación de pares del cuestionario de síntomas ARIA según la intensidad de la rinitis alérgica (Tabla 95), observamos como se produce un descenso progresivo tanto en el grupo de rinitis alérgica leve como en los pacientes con rinitis alérgica moderada-grave.

Sin embargo, solo se encuentran diferencias estadísticamente significativas, en el caso de la rinitis alérgica leve, al comparar los datos obtenidos antes de la ITE y a los 6 meses del inicio de la ITE con los obtenidos tras un año con ITE. En el caso de la rinitis alérgica moderada-grave, también se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados obtenidos antes del inicio de la ITE con la obtenida a los 6 meses y un año tras la ITE.

Tabla 95. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de ARIA según la gravedad de la rinitis alérgica

Diferencias entre tiempos en ARIA según la gravedad de la rinitis alérgica			t	gl	P (bilateral)
Leve	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	1,773	11	,104
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	2,609	10	,026
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	2,390	10	,038
Moderada - Grave	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	5,176	43	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	3,020	41	,004
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,617	41	,541

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

2.7. Comparación de los resultados obtenidos en la provocación nasal y en los cuestionarios de sintomatología según la presencia o no de asma bronquial

2.7.1 Parámetros volumétricos

A continuación, se presentan las medias del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración 1:100 según la presencia o no de asma bronquial (Tabla 96 y Figura 35).

Tabla 96. Descriptivo del % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma bronquial

% Descenso de volumen tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma		N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
No	Previo a ITE	28	18,15	18,03	3,41
	Tras 6 meses con ITE	28	15,06	14,78	2,79
	Tras 1 año con ITE	26	8,92	25,90	5,08
Sí	Previo a ITE	29	19,28	16,15	3,00
	Tras 6 meses con ITE	29	10,88	18,68	3,47
	Tras 1 año con ITE	25	12,08	16,06	3,21

ITE: Inmunoterapia

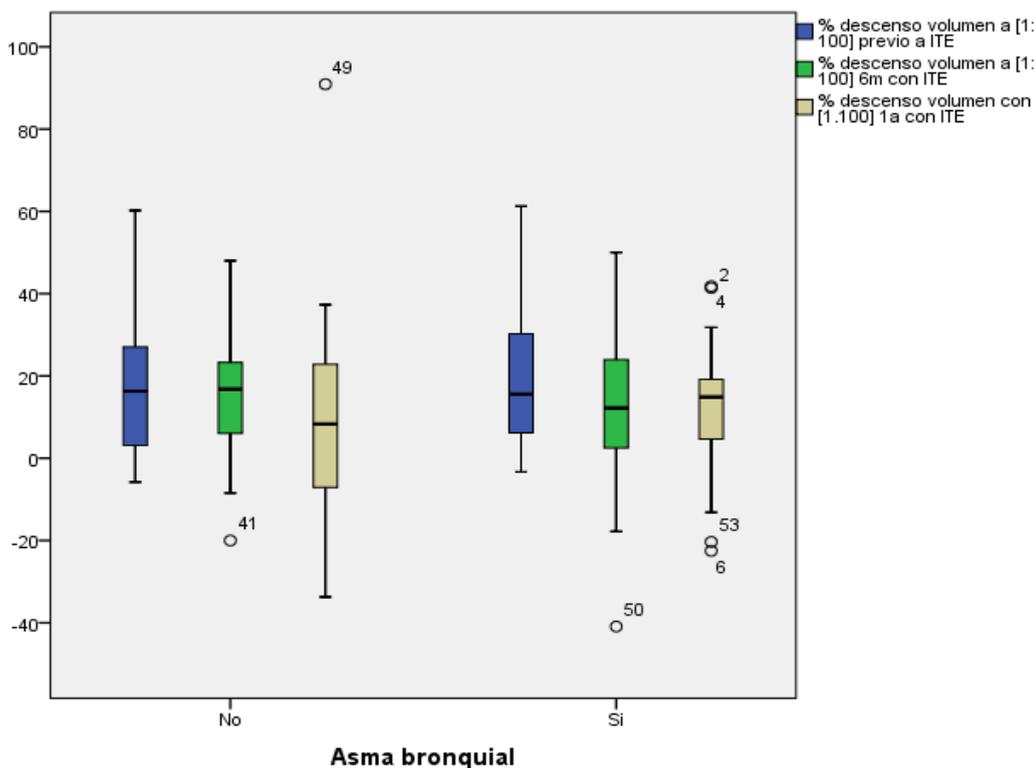


Figura 35. Diagrama de cajas de % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma bronquial

Al comparar los grupos con o sin asma bronquial en función del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración 1:100 (Tabla 97), no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 97. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre el grupo con o sin asma en función del % de descenso de volumen tras ácaros [1.100]

Diferencias de % descenso de volumen tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,089	,767	-,249	55	,804
	No se han asumido varianzas iguales			-,249	53,865	,804
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,169	,284	,936	55	,353
	No se han asumido varianzas iguales			,940	52,986	,351
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	2,803	,100	-,521	49	,605
	No se han asumido varianzas iguales			-,526	41,995	,602

ITE: Inmunoterapia

En la comparación entre pares del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración

1:100 según la presencia o no de asma bronquial, no encontramos diferencias estadísticamente significativas pero sí tendencia a la significación en el grupo con asma en la comparación del PDVOL2 al inicio del estudio con el obtenido a los 6 meses y un año del inicio de la ITE (Tabla 98).

Tabla 98. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma

Diferencias entre tiempos de % descenso de volumen tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma			t	gl	P (bilateral)
No	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	,826	27	,416
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	1,596	25	,123
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	1,222	25	,233
Sí	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	1,773	28	,087
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	1,994	24	,058
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,507	24	,617

ITE: Inmunoterapia

En la Tabla 99 y Figura 36 reflejamos los valores medios del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración 1:10 según la presencia o no de asma bronquial.

Tabla 99. Descriptivo del % de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma bronquial

% Descenso de volumen tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma		N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
No	Previo a ITE	20	31,44	19,85	4,44
	Tras 6 meses con ITE	24	30,79	21,47	4,38
	Tras 1 año con ITE	23	14,98	30,52	6,36
Sí	Previo a ITE	21	27,35	24,05	5,25
	Tras 6 meses con ITE	26	32,01	19,62	3,85
	Tras 1 año con ITE	23	29,07	19,68	4,10

ITE: Inmunoterapia

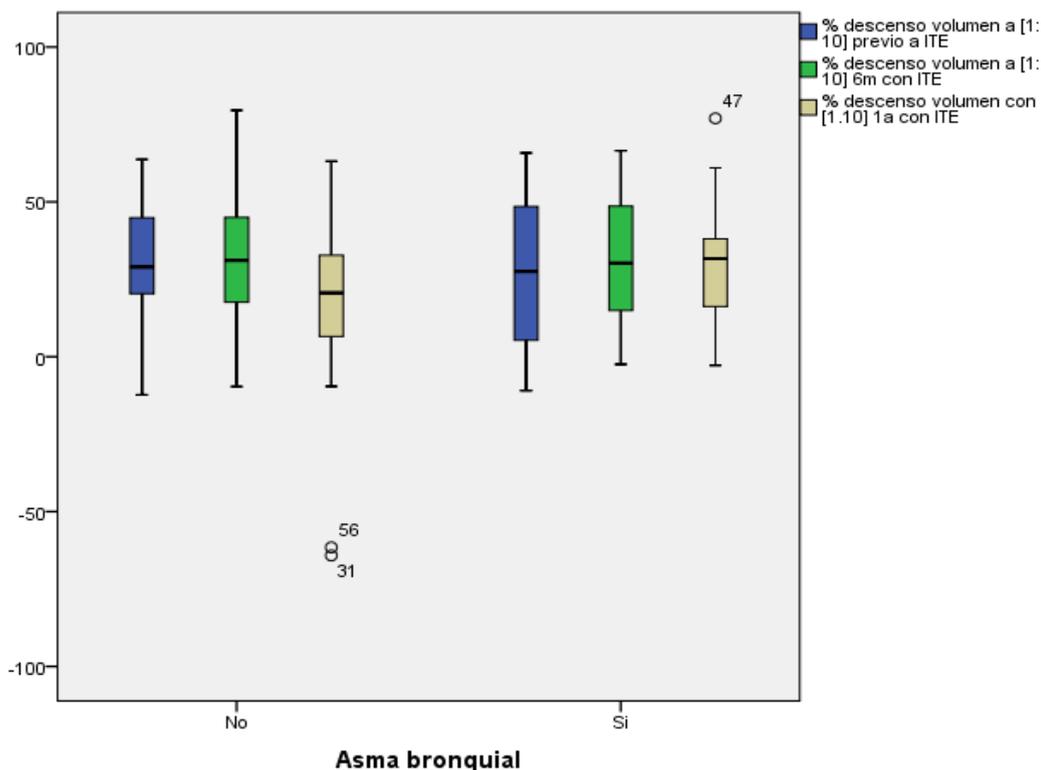


Figura 36. Diagrama de cajas de % de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma bronquial

En la comparación entre los pacientes con o sin asma en función del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración 1:10 no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 100).

Tabla 100. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre el grupo con o sin asma en función del % de descenso de volumen tras ácaros [1.10]

Diferencias de % descenso de volumen tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,648	,207	,592	39	,557
	No se han asumido varianzas iguales			,595	38,248	,556
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,006	,940	-,210	48	,834
	No se han asumido varianzas iguales			-,210	46,635	,835
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,548	,220	-1,861	44	,070
	No se han asumido varianzas iguales			-1,861	37,604	,071

ITE: Inmunoterapia

En la comparación entre pares del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración

1:10 según la presencia o no de asma bronquial no encontramos diferencias estadísticamente significativas, aunque en los pacientes sin asma al comparar el PDVOL2 a los 6 meses del inicio de la ITE con el obtenido al año de ITE encontramos diferencia cercana a la significación estadística ($p=0,053$) (Tabla 101).

Tabla 101. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de % de descenso de volumen tras ácaros [1.10] según la presencia o no de asma

Diferencias entre tiempos de % descenso de volumen tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma			t	gl	P (bilateral)
No	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	,073	18	,942
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	1,617	16	,126
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	2,064	19	,053
Sí	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	-1,212	18	,241
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	-,531	14	,604
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,761	21	,455

ITE: Inmunoterapia

En la Tabla 102 y Figura 37 reflejamos los valores medios del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración 1:1 según la presencia o no de asma bronquial.

Tabla 102. Descriptivo del % de descenso de volumen tras ácaros [1:1] según la presencia o no de asma bronquial

% Descenso de volumen tras ácaros [1:1] según la presencia o no de asma		N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
No	Previo a ITE	4	33,36	10,05	5,03
	Tras 6 meses con ITE	8	28,83	16,59	5,87
	Tras 1 año con ITE	10	19,04	26,60	8,41
Sí	Previo a ITE	8	26,51	22,15	7,83
	Tras 6 meses con ITE	9	30,90	14,77	4,92
	Tras 1 año con ITE	9	24,47	18,72	6,24

ITE: Inmunoterapia

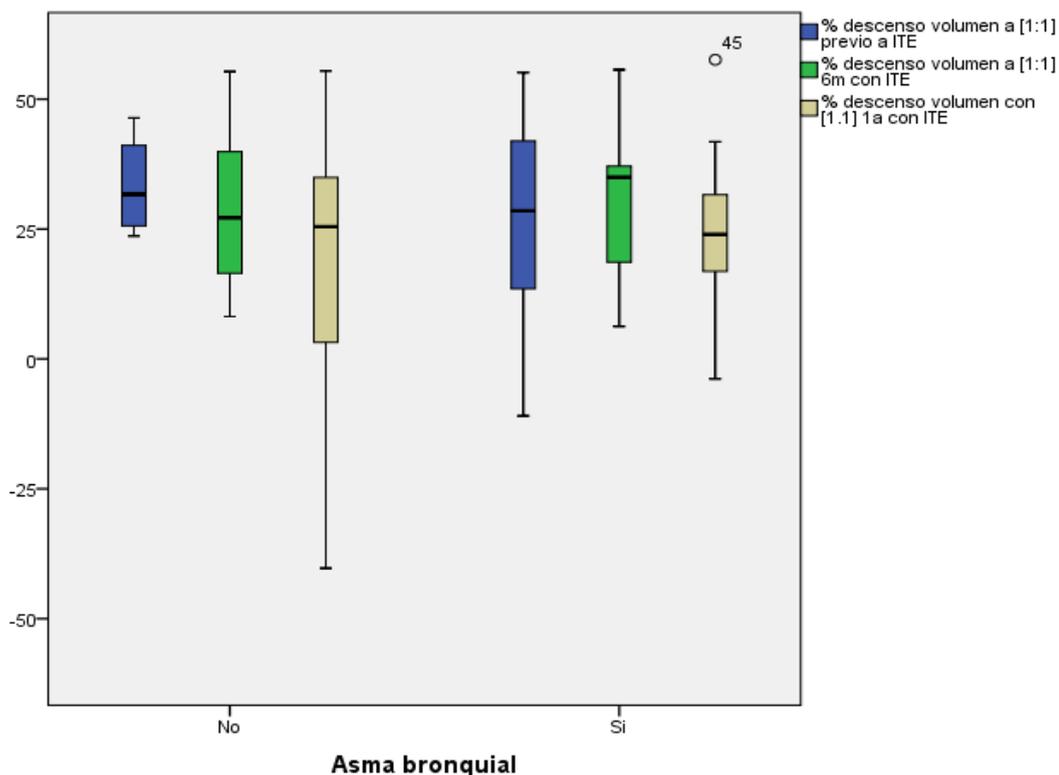


Figura 37. Diagrama de cajas de % de descenso de volumen tras ácaros [1:1] según la presencia o no de asma bronquial

En este caso no se ha continuado con el análisis estadístico debido a tener un tamaño muestral pequeño en ambos grupos tras instilación de ácaros a concentración 1:1.

2.7.2 Puntuación de sumatorio total de síntomas (STS)

Las medias de la puntuación de sintomatología obtenida durante la provocación nasal tras instilación de ácaros a concentración 1:100 según la presencia o no de asma bronquial se muestran en la Tabla 103 y Figura 38.

Tabla 103. Descriptivo de STS tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma bronquial

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
No	Previo a ITE	28	2,62	2,13	0,40
	Tras 6 meses con ITE	28	2,11	1,95	0,37
	Tras 1 año con ITE	26	1,65	1,81	0,36
Sí	Previo a ITE	29	2,38	2,27	0,42
	Tras 6 meses con ITE	29	1,31	1,73	0,32
	Tras 1 año con ITE	25	1,20	1,35	0,27

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

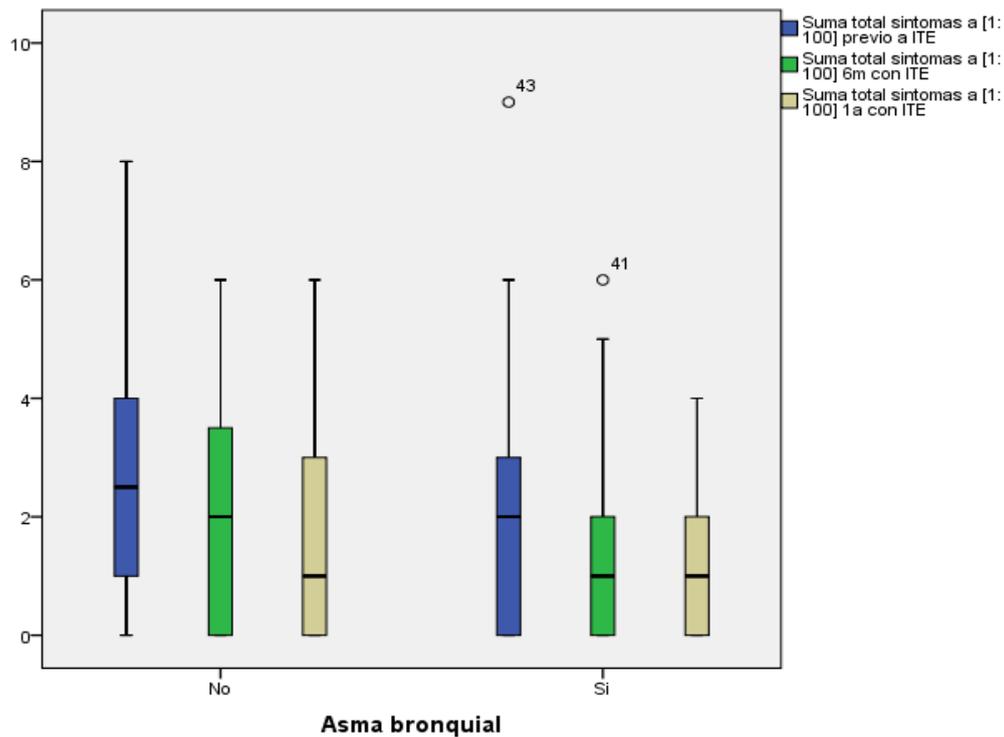


Figura 38. Diagrama de cajas de STS tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma bronquial

Al comparar los grupos en función de la presencia o ausencia de asma bronquial y en función de la puntuación de sintomatología obtenida durante la provocación nasal tras instilación de ácaros a concentración 1:100 (Tabla 104) no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 104. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre el grupo con o sin asma en función del STS tras ácaros [1.100]

Diferencias de Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,001	,970	0,404	55	,688
	No se han asumido varianzas iguales			0,404	54,945	,688
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,680	,413	1,631	55	,109
	No se han asumido varianzas iguales			1,628	53,753	,109
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	2,471	,122	1,011	49	,317
	No se han asumido varianzas iguales			1,017	46,252	,315

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

En la comparación por pares de la STS obtenida durante la provocación nasal tras instilación de ácaros a concentración 1:100 según la presencia o no de asma bronquial (Tabla 105) encontramos que en ambos grupos se produce un descenso progresivo conforme aumenta el tiempo con ITE. En el grupo sin asma encontramos diferencias estadísticamente significativas entre previo al inicio de la ITE con la STS tras un año con ITE. Y en el grupo con asma bronquial, encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar la STS previo a la ITE con la obtenida a los 6 meses y un año tras la ITE.

Tabla 105. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de STS tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma

Diferencias entre tiempos de Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según la presencia o no de asma			t	gl	P (bilateral)
No	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	1,196	27	,242
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	2,640	25	,014
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	1,460	25	,157
Sí	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	2,522	28	,018
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	2,545	24	,018
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,471	24	,642

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

En la Tabla 106 y Figura 39 mostramos las medias de la puntuación de sintomatología obtenida durante la provocación nasal tras instilación de ácaros a concentración 1:10 según la presencia o no de asma bronquial.

Tabla 106. Descriptivo de STS tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma bronquial

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
No	Previo a ITE	20	5,15	2,23	0,50
	Tras 6 meses con ITE	24	4,25	2,64	0,54
	Tras 1 año con ITE	23	3,74	2,32	0,48
Sí	Previo a ITE	21	4,76	3,05	0,67
	Tras 6 meses con ITE	26	3,73	1,61	0,32
	Tras 1 año con ITE	23	4,26	2,77	0,58

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

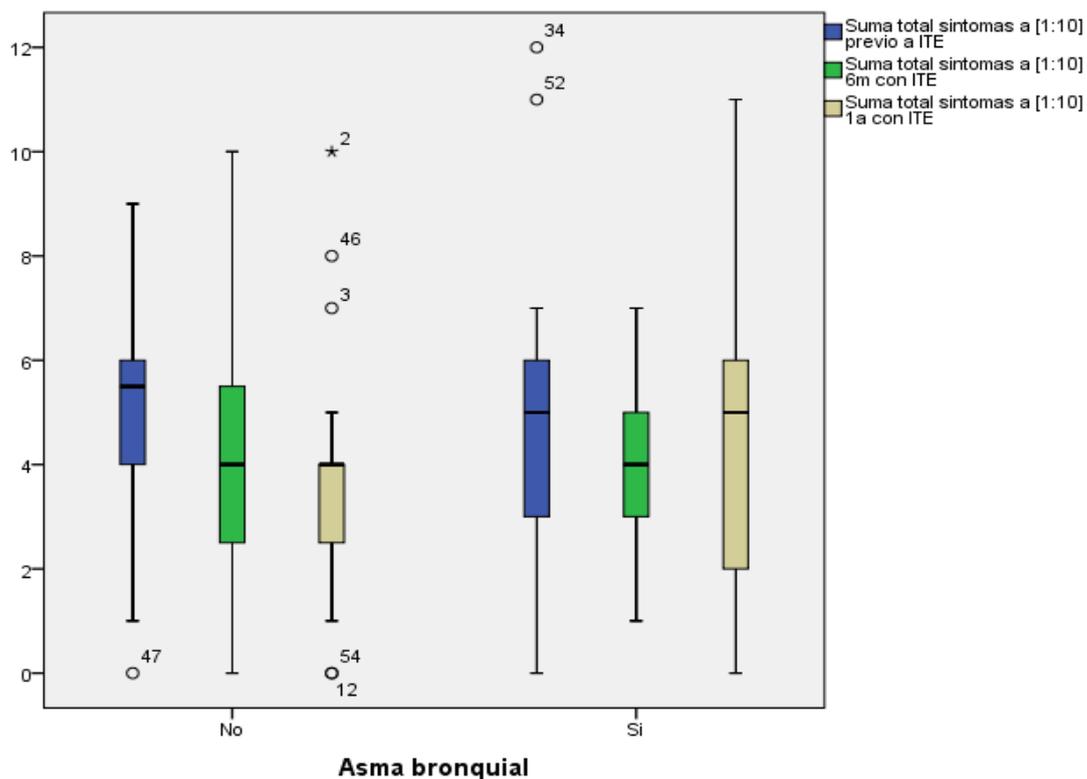


Figura 39. Diagrama de cajas de STS tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma bronquial

Al comparar entre el grupo con asma y el grupo sin asma, en función de la sintomatología obtenida durante la provocación nasal tras instilación de ácaros a concentración 1:10 (Tabla 107) no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 107. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre el grupo con o sin asma en función del STS tras ácaros [1.10]

Diferencias de Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,745	,194	0,463	39	,646
	No se han asumido varianzas iguales			0,467	36,627	,643
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	2,826	,099	0,846	48	,402
	No se han asumido varianzas iguales			0,830	37,485	,412
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,916	,173	-,693	44	,492
	No se han asumido varianzas iguales			-,693	42,703	,492

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

En la Tabla 108 que refleja la comparación por pares de la STS obtenida durante la

provocación nasal tras instilación de ácaros a concentración 1:10 según la presencia o no de asma bronquial, solo observamos una reducción del STS con diferencias estadísticamente significativas al comparar la STS previo a la ITE con la obtenida tras un año con ITE en el grupo sin asma bronquial.

Tabla 108. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de STS tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma

Diferencias entre tiempos de Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según la presencia o no de asma			t	gl	P (bilateral)
No	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	1,040	18	,312
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	3,050	16	,008
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	1,224	19	,236
Sí	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	1,462	18	,161
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	,640	14	,533
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,700	21	,491

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

A continuación, se muestran las medias de la puntuación de sintomatología obtenida durante la provocación nasal tras instilación de ácaros a concentración 1:1 según la presencia o no de asma bronquial (Tabla 109 y Figura 40).

Tabla 109. Descriptivo de STS tras ácaros [1:1] según la presencia o no de asma bronquial

Suma Total de Síntomas (STS) a [1:1] según Asma		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
No	Previo a ITE	4	7,25	3,30	1,65
	Tras 6 meses con ITE	8	4,38	2,00	0,71
	Tras 1 año con ITE	10	5,20	3,39	1,07
Sí	Previo a ITE	8	5,50	2,39	0,85
	Tras 6 meses con ITE	9	4,67	1,23	0,41
	Tras 1 año con ITE	9	6,22	2,68	0,89

ITE: Inmunoterapia, STS: Suma total de síntomas

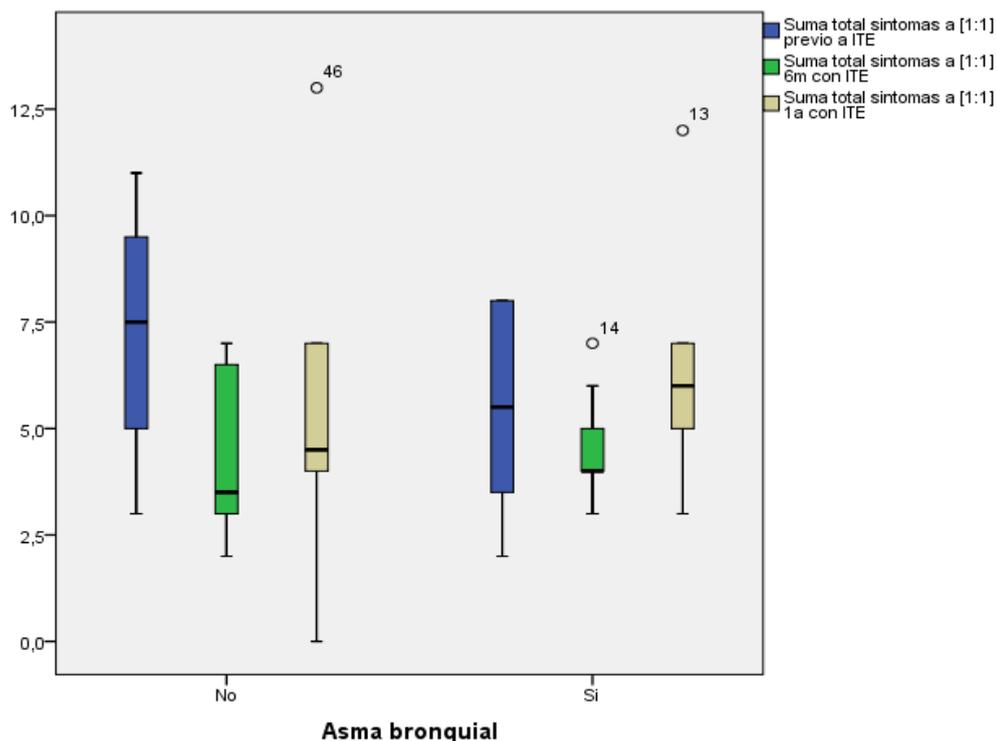


Figura 40. Diagrama de cajas de STS tras ácaros [1:1] según la presencia o no de asma bronquial

En este caso no se ha realizado análisis estadístico debido al pequeño tamaño muestral que encontramos en ambos grupos.

2.7.3 Puntuación obtenida en los cuestionarios de síntomas

En la Tabla 110 y Figura 41 quedan representada la puntuación media obtenida en el cuestionario de síntomas EVA a lo largo del estudio, según la presencia o no de asma bronquial.

Tabla 110. Descriptivo de EVA según la presencia o no de asma bronquial

EVA según la presencia o no de asma		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
No	Previo a ITE	28	6,46	1,43	0,27
	Tras 6 meses con ITE	28	4,54	1,95	0,37
	Tras 1 año con ITE	26	3,77	1,88	0,37
Sí	Previo a ITE	29	6,34	1,91	0,36
	Tras 6 meses con ITE	29	4,83	2,04	0,38
	Tras 1 año con ITE	27	4,00	2,13	0,41

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

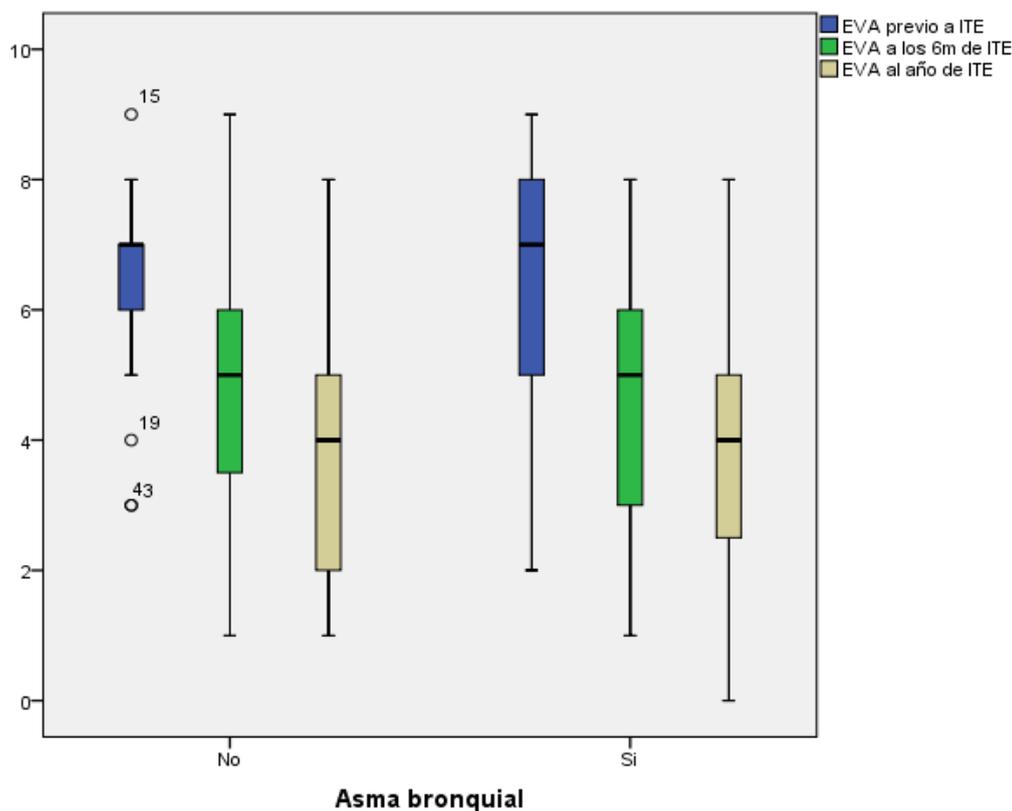


Figura 41. Diagrama de cajas EVA según la presencia o no de asma bronquial

En la Tabla 111 se comparan los grupos con o sin asma en función de la puntuación del EVA a lo largo del estudio, sin encontrar diferencias con significación estadística.

Tabla 111. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre el grupo con o sin asma en función EVA

Diferencias en EVA según la presencia o no de asma		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	4,095	,048	0,266	55	,791
	No se han asumido varianzas iguales			0,268	51,736	,790
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,185	,669	-0,552	55	,583
	No se han asumido varianzas iguales			-0,552	54,998	,583
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,225	,637	-,417	51	,678
	No se han asumido varianzas iguales			-,418	50,636	,678

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

En la Tabla 112 en la comparación por pares de la puntuación del EVA a lo largo del estudio según la presencia o no de asma bronquial, se observa una reducción de la puntuación

progresiva tanto en el grupo con asma bronquial como en el grupo sin asma, con significación estadística en todos los casos.

Tabla 112. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de EVA según la presencia o no de asma

Diferencias entre tiempos en EVA según la presencia o no de asma			t	gl	P (bilateral)
No	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	6,636	27	<,001
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	9,553	25	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	4,035	25	<,001
Sí	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	4,857	28	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	6,727	26	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,315	26	,003

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

A continuación, se plasma la puntuación media obtenida en el cuestionario de síntomas HDS a lo largo del estudio, según la presencia o no de asma bronquial (Tabla 113 y Figura 42).

Tabla 113. Descriptivo de HDS según la presencia o no de asma bronquial

HDS según la presencia o no de asma		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
No	Previo a ITE	28	7,04	2,06	0,39
	Tras 6 meses con ITE	28	4,61	2,08	0,39
	Tras 1 año con ITE	26	3,88	2,10	0,41
Sí	Previo a ITE	29	6,55	1,96	0,36
	Tras 6 meses con ITE	29	4,97	1,97	0,37
	Tras 1 año con ITE	27	4,19	2,02	0,39

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

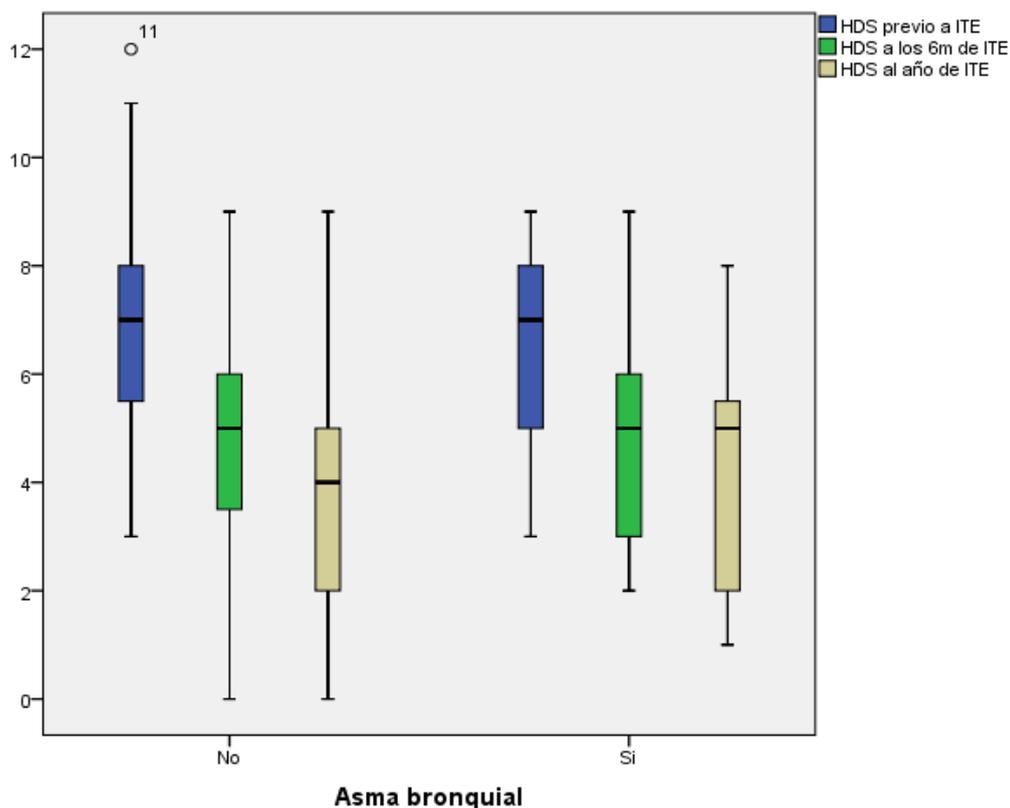


Figura 42. Diagrama de cajas HDS según la presencia o no de asma bronquial

En la Tabla 114 se comparan los grupos con o sin asma en función de la puntuación del cuestionario de síntomas HDS a lo largo del estudio, sin encontrar diferencias con significación estadística en ningún caso.

Tabla 114. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre el grupo con o sin asma en función HDS

Diferencias en HDS según la presencia o no de asma		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,034	,854	0,909	55	,367
	No se han asumido varianzas iguales			0,908	54,569	,368
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,008	,929	-0,668	55	,507
	No se han asumido varianzas iguales			-0,667	54,577	,507
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,387	,537	-,531	51	,598
	No se han asumido varianzas iguales			-,530	50,682	,598

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

En la Tabla 115 en la comparación por pares de la puntuación del cuestionario HDS según la presencia o no de asma bronquial, encontramos una reducción de la puntuación de la sintomatología conforme aumenta el tiempo de tratamiento, con diferencias con significación

estadística en todos los casos.

Tabla 115. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de HDS según la presencia o no de asma

Diferencias entre tiempos en HDS según la presencia o no de asma			t	gl	P (bilateral)
No	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	11,310	27	<,001
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	12,332	25	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,993	25	,001
Sí	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	5,985	28	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	6,923	26	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,683	26	,001

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

En la Tabla 116 y Figura 43 presentamos la puntuación media obtenida en el cuestionario de síntomas ARIA a lo largo del estudio, según la presencia o no de asma bronquial.

Tabla 116. Descriptivo de ARIA según la presencia o no de asma bronquial

ARIA según la presencia o no de asma		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
No	Previo a ITE	28	1,57	1,53	0,29
	Tras 6 meses con ITE	28	1,07	1,44	0,27
	Tras 1 año con ITE	26	0,92	1,74	0,34
Sí	Previo a ITE	29	1,38	0,68	0,13
	Tras 6 meses con ITE	28	0,86	0,65	0,12
	Tras 1 año con ITE	27	0,59	0,64	0,12

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

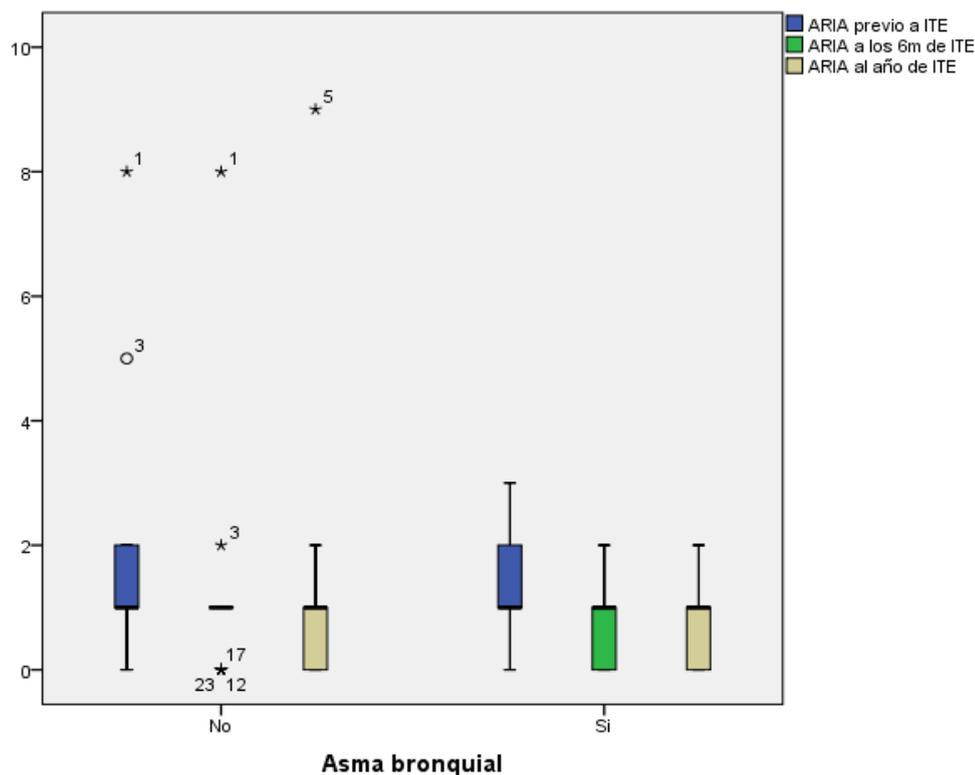


Figura 43. Diagrama de cajas de ARIA según la presencia o no de asma bronquial

En la Tabla 117 se comparan los grupos en función de si presentaban asma bronquial o no y según la puntuación del cuestionario de síntomas ARIA, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Tabla 117. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre el grupo con o sin asma en función ARIA

Diferencias en ARIA según la presencia o no de asma		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,666	,202	0,618	55	,539
	No se han asumido varianzas iguales			0,611	36,949	,545
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,075	,786	0,718	54	,476
	No se han asumido varianzas iguales			0,718	37,605	,477
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,485	,489	,924	51	,360
	No se han asumido varianzas iguales			,911	31,336	,369

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

Por último, en la comparación por pares de la puntuación del cuestionario ARIA según la presencia o no de asma bronquial, encontramos una reducción de la puntuación obtenida conforme aumenta el tiempo con ITE con diferencias con significación estadística en todos

los casos excepto en pacientes sin asma entre los 6 meses y un año con ITE (Tabla 118).

Tabla 118. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de ARIA según la presencia o no de asma

Diferencias entre tiempos en ARIA según la presencia o no de asma			t	gl	P (bilateral)
No	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	3,550	27	,002
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	1,735	25	,002
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,353	25	,092
Sí	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	4,091	27	,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	5,790	26	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,017	26	,008

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

2.8. Comparación de los resultados obtenidos en la provocación nasal y en los cuestionarios de sintomatología según el número de sensibilizaciones

2.8.1 Parámetros volumétricos

A continuación, se presentan las medias del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración 1:100 según el número de sensibilizaciones (Tabla 119 y Figura 44).

Tabla 119. Descriptivo del % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según el nº de sensibilizaciones

% Descenso de volumen tras ácaros [1:100] según nº de sensibilizaciones		N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
1	Previo a ITE	14	17,71	10,49	2,80
	Tras 6 meses con ITE	14	9,51	18,27	4,88
	Tras 1 año con ITE	13	8,93	30,41	8,43
> 1	Previo a ITE	43	19,05	18,68	2,85
	Tras 6 meses con ITE	43	14,05	16,45	2,51
	Tras 1 año con ITE	38	10,99	17,97	2,92

ITE: Inmunoterapia

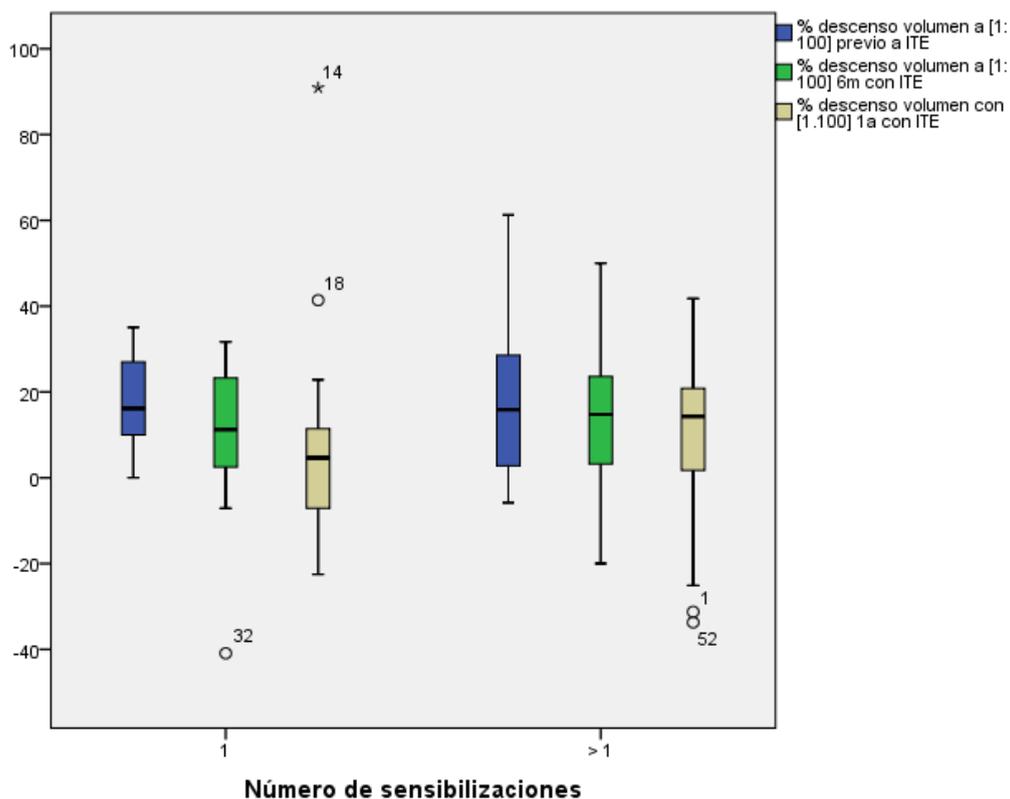


Figura 44. Diagrama del % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según el nº de sensibilizaciones

Al comparar los grupos en función del nº de sensibilizaciones en función del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración 1:100 (Tabla 120), no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 120. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados en función del % de descenso de volumen tras ácaros [1.100]

Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados en función del % de descenso de volumen tras ácaros [1.100]		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	3,885	,054	-,255	55	,800
	No se han asumido varianzas iguales			-,336	40,390	,739
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,018	,895	-,872	55	,387
	No se han asumido varianzas iguales			-,826	20,333	,418
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,873	,177	-,296	49	,769
	No se han asumido varianzas iguales			-,231	14,969	,820

ITE: Immunoterapia

En la comparación entre pares del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración

1:100 según el nº de sensibilizaciones que presentaban los pacientes, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grupo con >1 sensibilización al comparar previo al inicio de la ITE con un año con tratamiento. En el resto de los casos no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 121).

Tabla 121. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos de % de descenso de volumen tras ácaros [1.100] según el nº de sensibilizaciones

Diferencias entre tiempos de % descenso de volumen tras ácaros [1:100] según el nº de sensibilizaciones			t	gl	P (bilateral)
1	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	1,330	13	,207
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	,822	12	,427
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,014	12	,989
> 1	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	1,430	42	,160
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	2,467	37	,018
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,805	37	,426

ITE: Inmunoterapia

En la Tabla 122 y Figura 45 reflejamos los valores medios del PDVOL2 tras instilación de ácaros a concentración 1:10 según el nº de sensibilizaciones.

Tabla 122. Descriptivo del % de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según el nº de sensibilizaciones

% Descenso de volumen tras ácaros [1:10] según el nº de sensibilizaciones	N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media	
1	Previo a ITE	11	33,27	24,45	7,37
	Tras 6 meses con ITE	12	33,02	20,01	5,78
	Tras 1 año con ITE	11	4,51	28,58	8,62
> 1	Previo a ITE	30	27,90	21,18	3,87
	Tras 6 meses con ITE	38	30,92	20,66	3,35
	Tras 1 año con ITE	35	27,53	23,45	3,96

ITE: Inmunoterapia

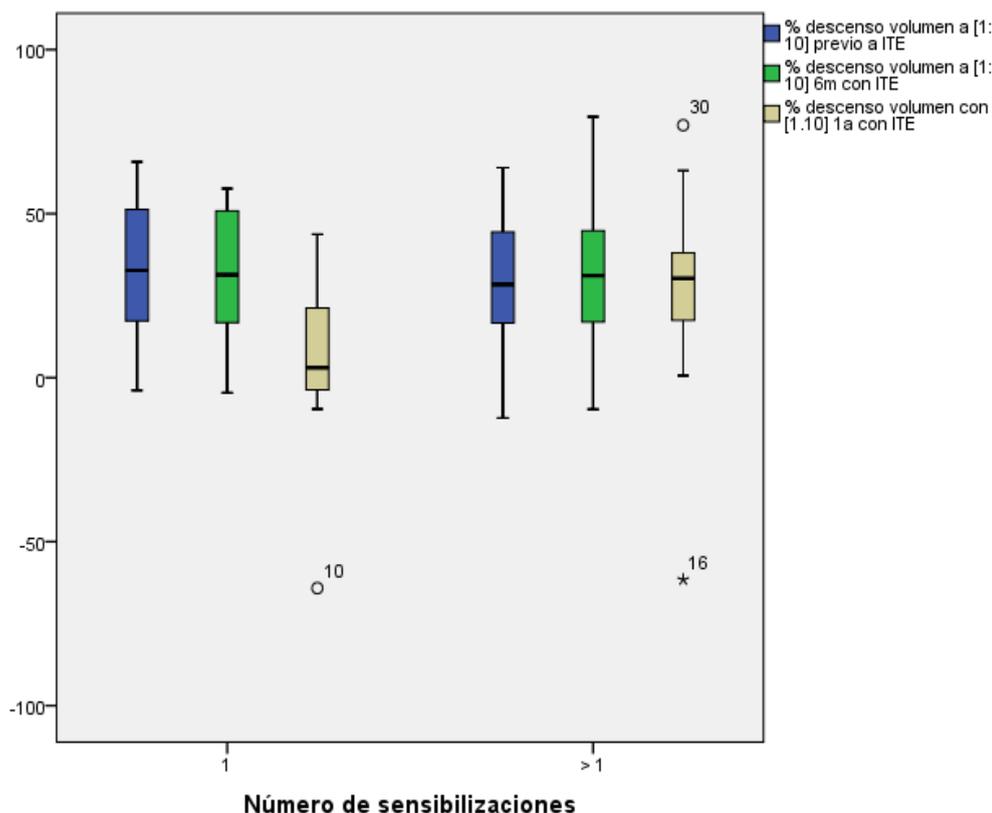


Figura 45. Diagrama del % de descenso de volumen tras ácaros [1:100] según el nº de sensibilizaciones

En la comparación entre los pacientes sensibilizados sólo a ácaros o sensibilizados a otros alérgenos en función del PDVOL2 tras ácaros a concentración 1:10, encontramos que en pacientes exclusivamente sensibilizados a ácaros presentan un PDVOL2 mucho menor que los pacientes con varias sensibilizaciones con diferencias estadísticamente significativas al año del inicio de la ITE (Tabla 123).

Tabla 123. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados en función del % de descenso de volumen tras ácaros [1.10]

Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados en función del % de descenso de volumen tras ácaros [1.10]		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
PDVOL2 tras ácaros [1:10] previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,485	,490	,690	39	,494
	No se han asumido varianzas iguales			,645	15,846	,528
PDVOL2 tras ácaros [1:10] tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,033	,857	,310	48	,758
	No se han asumido varianzas iguales			,315	19,017	,756

PDVOL2 tras ácaros [1:10] tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,257	,615	-2,695	44	,010
	No se han asumido varianzas iguales			-2,427	14,486	,029

ITE: Inmunoterapia

En la comparación de pares entre el PDVOL2 a concentración de ácaros 1:10 según el nº de sensibilizaciones, solo se objetivan diferencias estadísticamente significativas en el grupo de monosensibilizados a ácaros entre los 6 meses y un año con ITE (Tabla 124).

Tabla 124. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:10] según el nº de sensibilizaciones

Diferencias entre tiempos del % de descenso de volumen tras ácaros [1:10] según nº de sensibilizaciones			t	gl	P (bilateral)
1	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	-,490	9	,636
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	1,739	7	,093
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,173	9	,011
> 1	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	-,546	27	,589
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	,477	23	,638
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,864	31	,394

ITE: Inmunoterapia

En la tabla 125 y Figura 46 se exponen las medias del PDVOL2 a concentración de ácaros 1:1 según el nº de sensibilizaciones de los pacientes con rinitis alérgica.

Tabla 125. Descriptivo del cuestionario del % de descenso de volumen nasal tras ácaros [1:1] según el nº de sensibilizaciones

% de descenso de volumen tras ácaros [1:1] según nº de sensibilizaciones		N	Media	Desviación típica	Error standard. de la media
1	Previo a ITE	4	34,23	14,53	7,27
	Tras 6 meses con ITE	4	33,88	7,32	3,66
	Tras 1 año con ITE	8	20,57	20,96	7,41
> 1	Previo a ITE	8	26,08	20,88	7,38
	Tras 6 meses con ITE	13	28,71	16,95	4,70
	Tras 1 año con ITE	11	22,37	24,94	7,52

ITE: Inmunoterapia

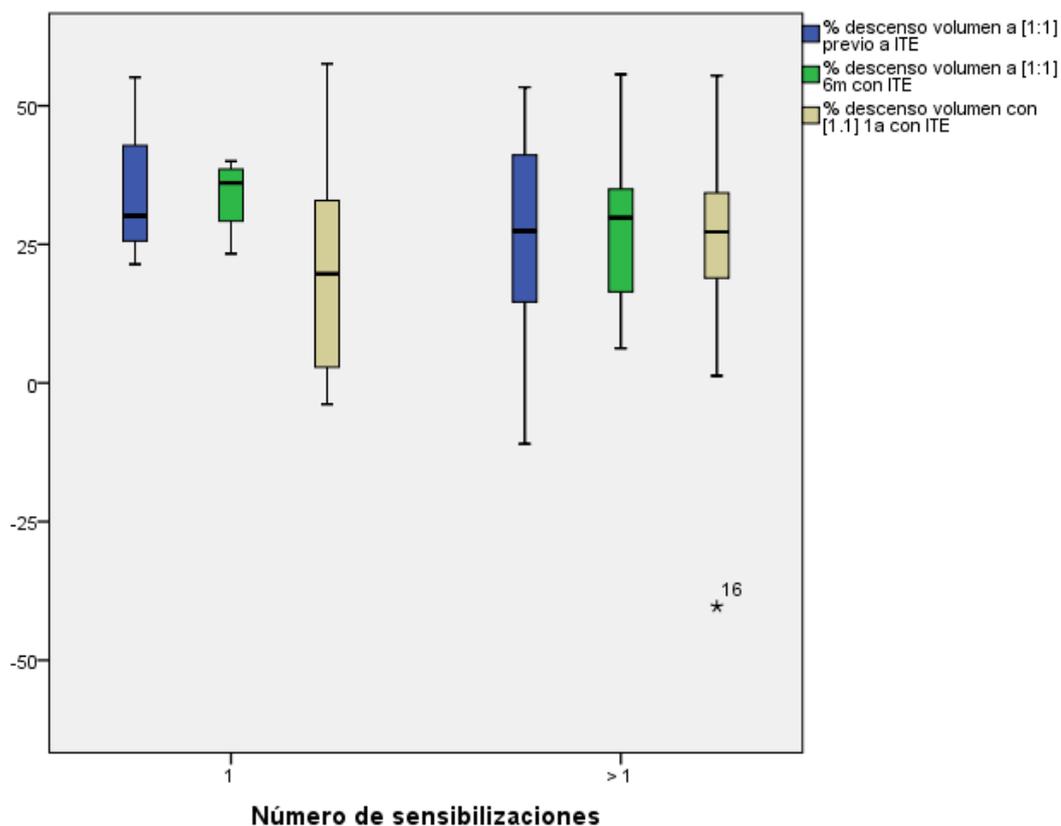


Figura 46. Diagrama del % de descenso de volumen tras ácaros [1:1] según el nº de sensibilizaciones

En este caso no se ha realizado análisis estadístico debido a que el tamaño muestral es muy pequeño en ambos grupos.

2.8.2 Puntuación del sumatorio total de síntomas (STS)

En la Tabla 126 y Figura 47 se muestran las medias del sumatorio total de los síntomas obtenidos durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:100 según el nº de sensibilizaciones de los pacientes.

Tabla 126. Descriptivo del STS tras ácaros [1:100] según el nº de sensibilizaciones

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según género		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
1	Previo a ITE	14	1,86	1,41	0,38
	Tras 6 meses con ITE	14	1,71	2,05	0,55
	Tras un año con ITE	13	2,08	1,89	0,53
> 1	Previo a ITE	43	2,70	2,36	0,36
	Tras 6 meses con ITE	43	1,70	1,83	0,28
	Tras un año con ITE	38	1,21	1,46	0,24

ITE: Inmunoterapia, STS: Sumatorio total de síntomas

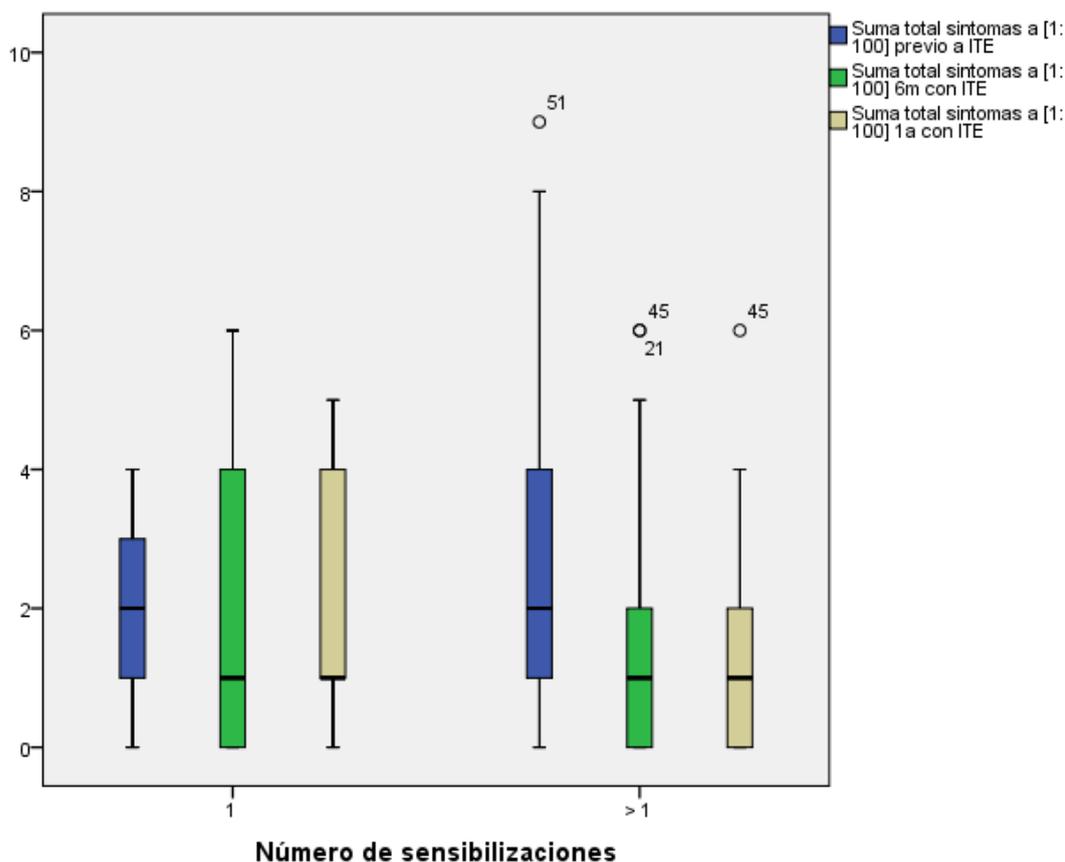


Figura 47. Diagrama de cajas de STS tras ácaros [1:100] según el nº de sensibilizaciones

Al comparar a los pacientes con sensibilización exclusiva a ácaros frente a los que presentaban más sensibilizaciones en función del STS tras ácaros 1:100, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 127). En el resto de los casos no hay diferencias estadísticamente significativas entre géneros.

Tabla 127. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados en función del STS tras ácaros [1:100]

Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados en función del STS tras ácaros [1:100]		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	3,992	,051	-1,264	55	,212
	No se han asumido varianzas iguales			-1,624	37,941	,113
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,969	,329	0,029	55	,977
	No se han asumido varianzas iguales			0,027	20,191	,979
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	2,995	,090	1,714	49	,093
	No se han asumido varianzas iguales			1,506	17,123	,150

ITE: Inmunoterapia, STS: Sumatorio total de síntomas

En la tabla 128 se muestra la comparación entre tiempos del STS tras ácaros a concentración 1:100 según el nº de sensibilizaciones, en la que vemos diferencias estadísticamente significativas en las mujeres previo al inicio de la ITE con respecto a los 6 meses y un año tras el inicio de la ITE. En los monosensibilizados no se objetivan diferencias estadísticamente significativas en ninguna comparación por pares.

Tabla 128. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del STS tras ácaros [1:100] según el nº de sensibilizaciones

Diferencias entre tiempos en Suma total de síntomas (STS) tras ácaros [1:100] según el nº de sensibilizaciones			t	gl	P (bilateral)
1	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	,216	13	,832
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	-,121	12	,906
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-1,511	12	,157
> 1	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	3,027	42	,004
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	4,568	37	,000
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	1,730	37	,080

ITE: Inmunoterapia, STS: Sumatorio total de síntomas

En la Tabla 129 y Figura 48 quedan reflejadas las puntuaciones medias del sumatorio total de síntomas durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:10 según el nº de sensibilizaciones de los pacientes.

Tabla 129. Descriptivo del STS tras ácaros [1:10] según el nº de sensibilizaciones

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según género		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
1	Previo a ITE	11	3,91	2,07	0,63
	Tras 6 meses con ITE	12	3,83	2,44	0,71
	Tras un año con ITE	11	4,18	3,31	1,00
> 1	Previo a ITE	30	5,33	2,77	0,51
	Tras 6 meses con ITE	38	4,03	2,10	0,34
	Tras un año con ITE	35	3,94	2,30	0,39

ITE: Inmunoterapia, STS: Sumatorio total de síntomas

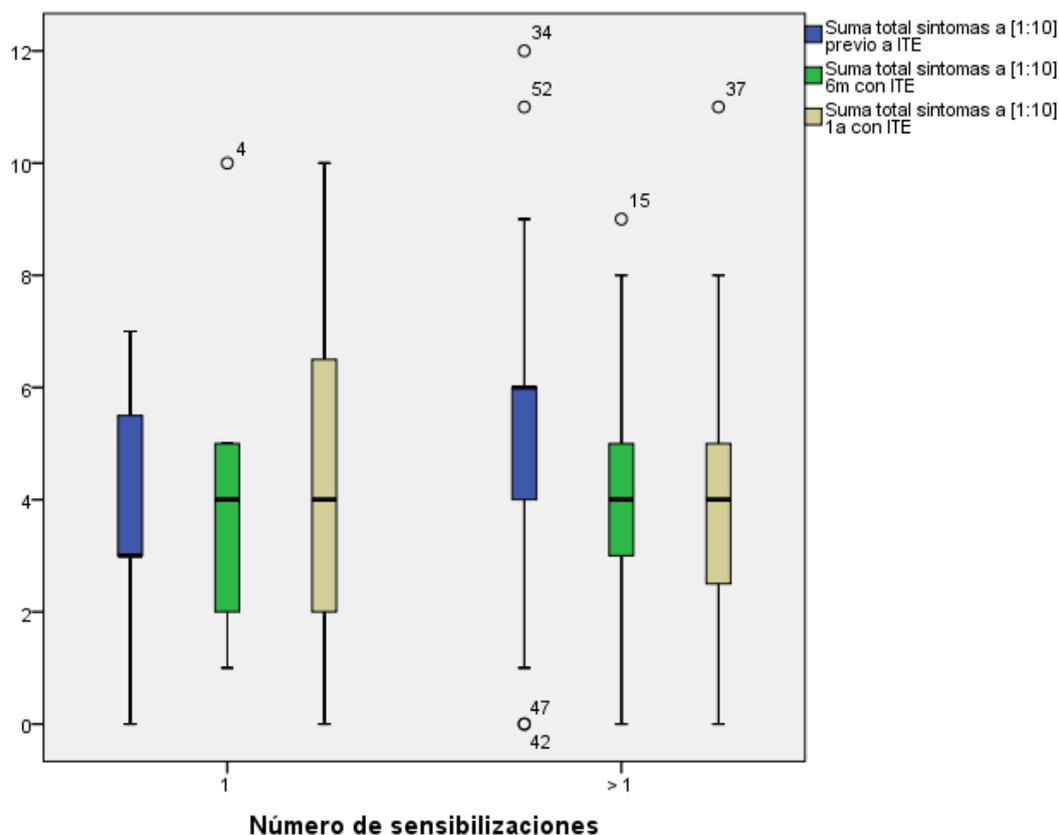


Figura 48. Diagrama de cajas de STS tras ácaros [1:10] según el nº de sensibilizaciones

Al comparar entre géneros el STS tras ácaros 1:10, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 130).

Tabla 130. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados en función del STS tras ácaros [1:10]

Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados en función del STS tras ácaros [1:10]		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,309	,582	-1,548	39	,130
	No se han asumido varianzas iguales			-1,772	23,882	,089
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,080	,779	-0,267	48	,791
	No se han asumido varianzas iguales			-0,246	16,458	,808
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	3,897	,055	,270	44	,789
	No se han asumido varianzas iguales			,223	13,174	,827

ITE: Inmunoterapia, STS: Sumatorio total de síntomas

Al comparar entre tiempos del STS tras ácaros a concentración 1:10 según el nº de sensibilizaciones (Tabla 131), encontramos una disminución progresiva de la puntuación del

STS con diferencias estadísticamente significativas en el grupo con >1 sensibilizaciones entre el STS al inicio del estudio con el obtenido a los 6 meses y 1 año del tratamiento con ITE.

Tabla 131. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del STS tras ácaros [1:10] según el nº de sensibilizaciones

Diferencias entre tiempos en Suma total de síntomas (STS) tras ácaros [1:10] según nº de sensibilizaciones			t	gl	P (bilateral)
1	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	,000	9	1,000
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	,146	7	,888
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	-,210	9	,838
> 1	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	1,986	27	,033
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	2,864	23	,009
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	,288	31	,775

ITE: Inmunoterapia, STS: Sumatorio total de síntomas

En la Tabla 132 y Figura 49 quedan reflejadas las puntuaciones medias del sumatorio total de síntomas durante la provocación nasal con ácaros a concentración 1:1 según el nº de sensibilizaciones que presentaban los pacientes.

Tabla 132. Descriptivo del STS tras ácaros [1:1] según el nº de sensibilizaciones

Suma Total de Síntomas (STS) tras ácaros [1:1] según género	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
1	Previo a ITE	4	4,50	2,65	1,32
	Tras 6 meses con ITE	4	4,50	2,38	1,19
	Tras un año con ITE	8	5,38	3,58	1,27
> 1	Previo a ITE	8	6,88	2,53	0,90
	Tras 6 meses con ITE	13	4,54	1,39	0,39
	Tras un año con ITE	11	5,91	2,74	0,83

ITE: Inmunoterapia, STS: Sumatorio total de síntomas

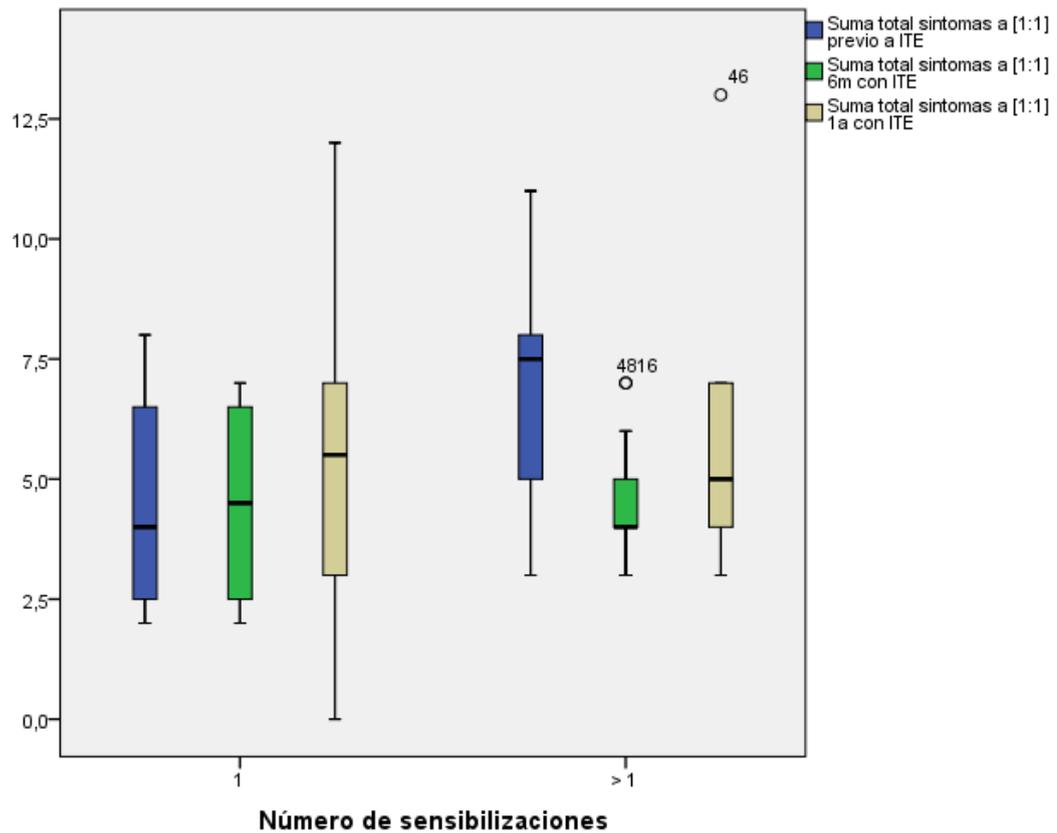


Figura 49. Diagrama de cajas de STS tras ácaros [1:1] según el nº de sensibilizaciones

En este caso no se ha realizado estudio estadístico debido a que el tamaño muestral de ambos grupos es muy pequeño.

2.8.3 Cuestionarios de síntomas

En la Tabla 133 y Figura 50 se exponen las medias del cuestionario de síntomas EVA a lo largo del estudio diferenciando según el nº de sensibilizaciones de los pacientes.

Tabla 133. Descriptivo de EVA según el nº de sensibilizaciones

EVA según nº de sensibilizaciones		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
1	Previo a ITE	14	6,57	1,87	0,50
	Tras 6 meses con ITE	14	5,36	1,39	0,37
	Tras un año con ITE	13	4,38	1,81	0,50
> 1	Previo a ITE	43	6,35	1,63	0,25
	Tras 6 meses con ITE	43	4,47	2,11	0,32
	Tras un año con ITE	40	3,73	2,05	0,32

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

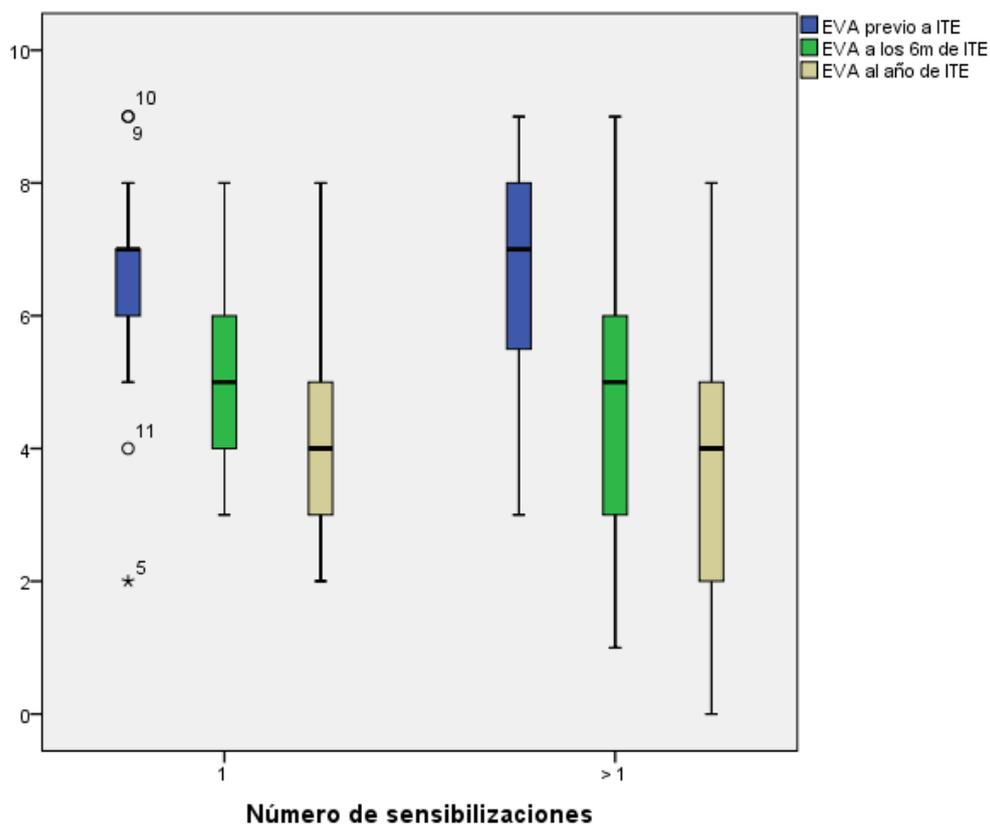


Figura 50. Diagrama de cajas de EVA según el nº de sensibilizaciones

Al comparar los datos obtenidos en el grupo con 1 sensibilización entre el grupo con >1 sensibilización en el cuestionario de síntomas EVA según el nº de sensibilizaciones, objetivamos que no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 134).

Tabla 134. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados según EVA

Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados según EVA		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	0,000	,987	0,428	55	,670
	No se han asumido varianzas iguales			0,399	19,867	,694
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	3,863	,054	1,477	55	,145
	No se han asumido varianzas iguales			1,814	33,812	,079
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,033	,314	1,035	51	,305
	No se han asumido varianzas iguales			1,106	22,941	,280

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

En la comparación por pares de EVA según el nº de sensibilizaciones, se observan una reducción progresiva de la puntuación con diferencias estadísticamente significativas en todos los casos (Tabla 135).

Tabla 135. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del EVA según nº de sensibilizaciones

Diferencias entre tiempos del EVA según nº de sensibilizaciones			t	gl	P (bilateral)
1	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	2,308	13	,038
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	3,895	12	,002
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,860	12	,002
> 1	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	8,419	42	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	11,092	39	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	3,974	39	<,001

ITE: Inmunoterapia, EVA: Escala analógica visual

En la Tabla 136 y Figura 51 se muestran las medias del cuestionario de síntomas Hoja de Síntomas de Likert (HDS) a lo largo del estudio según el nº de sensibilizaciones de los pacientes.

Tabla 136. Descriptivo de HDS según el nº de sensibilizaciones

HDS según nº de sensibilizaciones		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
1	Previo a ITE	14	6,93	1,14	0,31
	Tras 6 meses con ITE	14	5,29	1,77	0,47
	Tras un año con ITE	13	5,00	1,68	0,47
> 1	Previo a ITE	43	6,74	2,23	0,34
	Tras 6 meses con ITE	43	4,63	2,08	0,32
	Tras un año con ITE	40	3,73	2,08	0,33

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

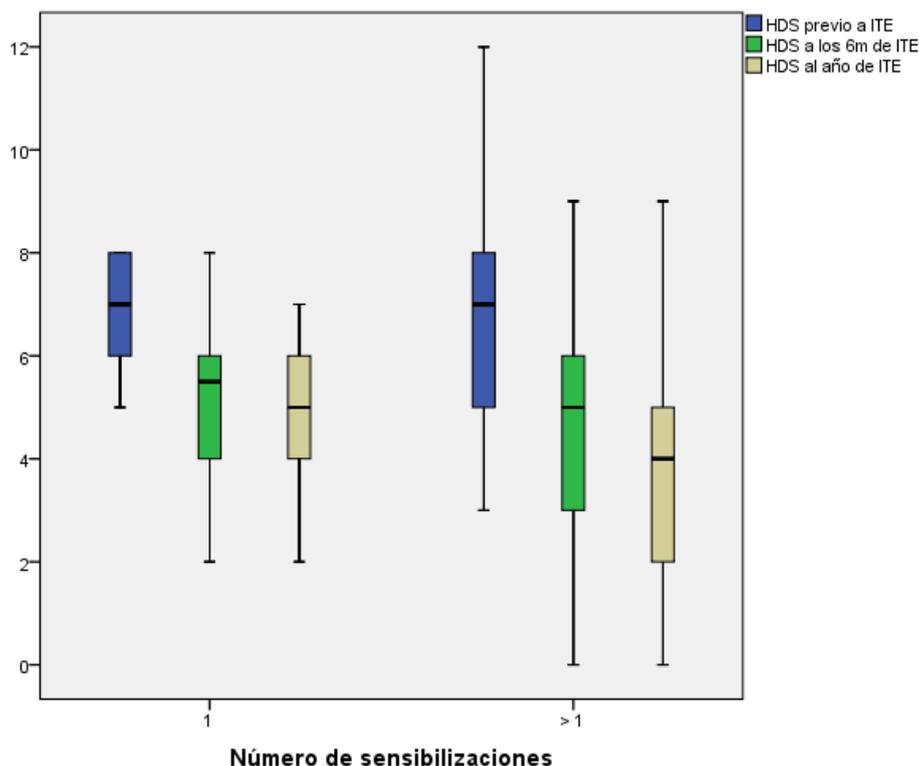


Figura 51. Diagrama de cajas de EVA según el nº de sensibilizaciones

En la comparación entre grupos en función del nº de sensibilizaciones basándonos en la puntuación del cuestionario de síntomas HDS, objetivamos que se produce una menor puntuación del HDS en el grupo polisensibilizado que en el grupo monosensibilizado con diferencias estadísticamente significativas el (Tabla 137).

Tabla 137. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados según HDS

Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados según HDS		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	7,390	,009	0,296	55	,768
	No se han asumido varianzas iguales			0,404	44,184	,688
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,407	,526	1,062	55	,293
	No se han asumido varianzas iguales			1,153	25,692	,259
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	1,113	,297	2,007	51	,029
	No se han asumido varianzas iguales			2,234	24,915	,035

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

En la comparación por pares de la puntuación del cuestionario HDS según el nº de sensibilizaciones, encontramos en el grupo de monosensibilizados una reducción en todos los casos conforme aumenta el tiempo con ITE, pero solo se observan diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y los 6 meses y el año de ITE, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los 6 meses y 1 año con ITE. En los pacientes polisensibilizados encontramos una reducción de la puntuación progresiva conforme aumenta el estudio con diferencias estadísticamente significativas en todos los casos (Tabla 138).

Tabla 138. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del HDS según el nº de sensibilizaciones

Comparación entre tiempos de HDS según nº de sensibilizaciones			t	gl	P (bilateral)
1	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	4,414	13	,001
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	5,251	12	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	1,000	12	,337
> 1	Par 1	Previo a ITE - Tras 6 meses con ITE	10,425	42	<,001
	Par 2	Previo a ITE - Tras un año con ITE	11,980	39	<,001
	Par 3	Tras 6 meses con ITE - Tras un año con ITE	5,835	39	<,001

ITE: Inmunoterapia, HDS: Hoja de síntomas de Likert

En la Tabla 139 y Figura 52 se exponen las medias del cuestionario de síntomas ARIA a lo largo del estudio según el nº de sensibilizaciones de los pacientes.

Tabla 139. Descriptivo de ARIA según el nº de sensibilizaciones

ARIA según nº de sensibilizaciones	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	
1	Previo a ITE	14	1,21	0,43	0,11
	Tras 6 meses con ITE	14	0,93	0,48	0,13
	Tras un año con ITE	13	0,62	0,65	0,18
> 1	Previo a ITE	43	1,56	1,32	0,20
	Tras 6 meses con ITE	42	0,98	1,26	0,19
	Tras un año con ITE	40	0,80	1,45	0,23

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

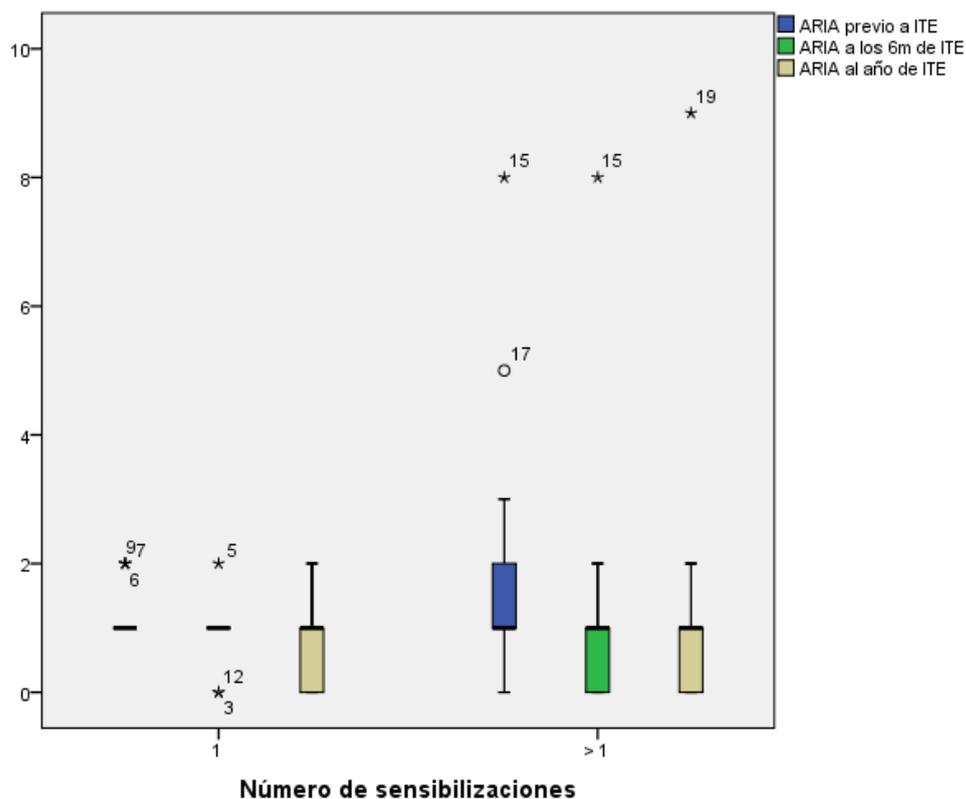


Figura 52. Diagrama de cajas de HDS según el nº de sensibilizaciones

Al comparar entre monosensibilizados y polisensibilizados según la puntuación del cuestionario de síntomas ARIA, objetivamos que no existen diferencias estadísticamente significativas (Tabla 140).

Tabla 140. Prueba de muestras independientes: Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados según ARIA

Diferencias entre monosensibilizados y polisensibilizados según ARIA		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	P (bilateral)
Previo a ITE	Se han asumido varianzas iguales	2,956	,091	-0,957	55	,343
	No se han asumido varianzas iguales			-1,491	54,984	,142
Tras 6 meses con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,901	,347	-0,138	54	,891
	No se han asumido varianzas iguales			-0,205	53,017	,838
Tras 1 año con ITE	Se han asumido varianzas iguales	,185	,669	-,442	51	,661
	No se han asumido varianzas iguales			-,632	45,602	,531

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

En la comparación por pares del cuestionario de síntomas ARIA según el nº de sensibilizaciones, se observan una disminución progresiva de la puntuación con diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los casos (Tabla 141).

Tabla 141. Prueba de muestras apareadas: Diferencias entre tiempos del ARIA según nº de sensibilizaciones

HDS según nº de sensibilizaciones. Diferencias entre tiempos			t	gl	P (bilateral)
1	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	1,749	13	,104
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	2,941	12	,012
	Par 3	Tras 6 meses con ITE – Tras un año con ITE	2,309	12	,040
> 1	Par 1	Previo a ITE – Tras 6 meses con ITE	5,252	41	,000
	Par 2	Previo a ITE – Tras un año con ITE	3,007	39	,005
	Par 3	Tras 6 meses con ITE – Tras un año con ITE	,616	39	,023

ITE: Inmunoterapia, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

2.9 Tablas resumen análisis estadístico:

A continuación, se muestran dos tablas que resumen las diferencias estadísticamente significativas en el análisis estadístico.

Tabla 142. ANOVA de muestras repetidas a lo largo del estudio de las distintas variables utilizadas para valorar la respuesta a la ITE

Variables con toda la muestra	P de ANOVA de muestras repetidas a lo largo del estudio
PDVOL2 tras ácaros [1:100]	,032
PDVOL2 tras ácaros [1:10]	
STS tras ácaros [1:100]	<,001
STS tras 1:10 ácaros [1:10]	,038
EVA	<,001
HDS	<,001
ARIA	<,001

PDVOL2: % de descenso de volumen del 2º segmento nasal, STS: Sumatorio total de síntomas, EVA: Escala analógica visual, HDS: Hoja de síntomas de Likert, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

Tabla 143. Prueba de muestras independientes a lo largo del estudio para encontrar diferencias entre grupos de las distintas variables utilizadas para valorar la respuesta a la ITE

	PDVOL2 tras ácaros [1:100]	PDVOL2 tras ácaros [1:10]	STS tras ácaros [1:100]	STS tras ácaros [1:10]	EVA	HDS	ARIA
Según género							
0 meses			,049				

6 meses		
1 año		
Según gravedad de la rinitis alérgica		
0 meses	,039	<,001
6 meses		
1 año	,029	,058
Según la presencia o no de asma		
0 meses		
6 meses		
1 año		
Según nº de sensibilizaciones		
0 meses		
6 meses		
1 año	,010	

PDVOL2: % de descenso de volumen del 2º segmento nasal, STS: Sumatorio total de síntomas, EVA: Escala analógica visual, HDS: Hoja de síntomas de Likert, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

1. Discusión del método:

Nuestro estudio se trata de un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y analítico, con un periodo de seguimiento de un año, con controles clínicos y provocación nasal previo al tratamiento con ITE y posteriormente a los 6 meses y al año de haberlo iniciado. Este tipo de estudios tienen las fortalezas de permitir investigar múltiples resultados asociados a la exposición, permitir estudiar el cambio del resultado a lo largo del tiempo y ser útil para medir la incidencia de resultado e inferir causalidades, aportando solidez en los resultados, ya que la posibilidad de sesgo es menor que en otros estudios.

Otra fortaleza del estudio ha sido que se ha realizado exclusivamente en población pediátrica, en contraposición a los estudios publicados en la bibliografía que buscan extrapolar los resultados obtenidos en estudios realizados con población adulta a los niños.

La provocación nasal valorada por rinometría acústica es percibida como una técnica costosa en cuanto a tiempo y recursos, que ha quedado relegada a un uso esporádico para evaluar la obstrucción nasal en un momento puntual o al campo de la investigación. Sin embargo, gracias a la línea de trabajo de la sección de Alergia Infantil del Hospital General Universitario de Elche(63), percibimos la provocación nasal valorada por rinometría acústica como una técnica no invasiva, reproducible, barata, sencilla y segura para la población infantil, y que en vista a los resultados obtenidos podría tratarse de un instrumento objetivo que nos permita evaluar la respuesta a la inmunoterapia.

Pero no deja de ser una técnica realizada en condiciones de “laboratorio”, provocando una exposición al alérgeno artificial que puede producir una reacción que no tiene por qué ser idéntica a la obtenida en condiciones naturales. Otro de los puntos fuertes de nuestro estudio ha sido la búsqueda de encontrar una correlación entre marcadores objetivos, como son los obtenidos con la provocación nasal, con marcadores subjetivos como son los cuestionarios de sintomatología y de consumo de medicación respondidos por los pacientes y sus familiares en las consultas de revisión. Esta correlación solo se ha encontrado en la bibliografía en un trabajo publicado y que como hemos dicho anteriormente, fue realizado en adultos(125).

Por otro lado, resaltar que las desventajas de este estudio son las propias de los estudios prospectivos, ya que, con costosos en cuanto a tiempo y recursos, y susceptibles a pérdidas durante el seguimiento, que pueden influir en el desenlace del resultado.

En nuestro caso una dificultad añadida ha sido que el estudio se inició en marzo de 2020, previo al inicio de la situación de pandemia actual por Covid19. Durante este tiempo hemos tenido dificultades en la actividad asistencial, ya que durante la pandemia las consultas presenciales estuvieron bloqueadas durante varios meses y la provocación nasal requería la asistencia presencial del paciente. Así mismo, se retrasaron algunas consultas presenciales por pacientes que no podían asistir a la consulta por confinamiento domiciliario, al igual que otros pacientes que iniciaron el estudio abandonaron la inmunoterapia subcutánea por no querer asistir al Centro de Salud para su aplicación.

Además, la provocación nasal es una técnica que puede generar aerosoles, por lo que para poder realizarla optamos por citar a los pacientes 48 horas antes para la realización de una PCR de Sars-CoV2, y realizar posteriormente la provocación nasal si esta era negativa.

El cálculo del tamaño muestral se estipuló en 45 pacientes, calculando que la pérdida de seguimiento no debía ser superior al 20% para no invalidar los resultados se continuó el estudio hasta obtener un total de 57 pacientes, presentando al final una pérdida de seguimiento de 5 pacientes a partir de los 6 meses de estudio.

2. Discusión de los resultados:

La rinitis alérgica tiene una prevalencia global estimada de 20 a 40%. Se trata de una enfermedad crónica que provoca un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes y, por tanto, se considera un problema de salud pública(12). Si nos centramos en la población pediátrica, el estudio RHINE(133) describe una prevalencia en la edad pediátrica a nivel mundial de 15.6% y el estudio estudio GAN fase I realizado en España(15) informó de una prevalencia de rinitis en adolescentes del 14,6% y del 9,3% en niños de 6 a 7 años. En nuestro estudio que incluye niños y adolescentes hasta los 18 años, hemos encontrado una media de edad de 10 años, similar a la encontrada en otros estudios que describen un pico de prevalencia en torno a los 10-12 años(134).

También hemos encontrado una mayor prevalencia en el sexo femenino (52,6%), al igual que lo que se refleja en múltiples estudios recientes(135–138), que describen un predominio en el género femenino en enfermedades alérgicas en general, entre las que se incluyen además de la rinitis alérgica, el asma alérgico y la dermatitis atópica.

Como ya se presentó en el apartado de introducción, desde la publicación en 2001 del documento ARIA(23) se considera que rinitis y asma alérgicas son la misma enfermedad inflamatoria mediada por IgE con diferentes expresiones clínicas. A este hecho se le ha denominado modelo de la vía aérea única(24), en el que la afectación de la mucosa bronquial

está ligada a la presencia de rinitis alérgica y los años de evolución de esta (133,134,138–140).

En nuestro estudio, cabe destacar la gran concomitancia que se observa entre rinitis alérgica y asma alérgica (50,9%) en su mayoría, clasificada como estadio 2 según la guía GEMA 5.3(25), mayor aún, a lo encontrado en la bibliografía, como en el estudio de López JF et al(80) que describe una coexistencia entre el asma y la rinitis en un 38% de los pacientes.

Además de la gran coexistencia entre estas dos patologías, se ha intentado buscar una relación entre la gravedad de la rinitis alérgica y la gravedad del asma cuando ambas están presentes. En estudios como el de Carvajal-Urueña et al(141) y Craig Timothy J(142) describen una mayor prevalencia entre el asma leve y moderada con otras enfermedades alérgicas, que la que se encuentra en pacientes con asma grave, concluyendo por tanto que los pacientes asmáticos con rinitis alérgica son más jóvenes y tienen un asma más leve que los pacientes asmáticos sin rinitis alérgica.

Sin embargo, en el estudio de López JF et al (80) concluyen que los pacientes que presentan coexistencia entre estas dos patologías suelen resultar en un asma más grave.

En lo que respecta a la prevalencia del asma alérgico, a nivel internacional el estudio RHINE(133) describe una prevalencia en los niños menores de 10 años de 9,7%, y del 4,3% en mayores de 10 años. En la población infantil europea , el estudio Wirl Ch et al(143) especifica una prevalencia de asma de 12,6%. En nuestro país, el reciente estudio publicado en 2023 sobre prevalencia de asma infantil realizado con la Encuesta Nacional de Salud del Instituto Nacional de Estadística(134) describen una prevalencia de asma alérgica en menores de 14 años menor a la esperada en comparación con otros países, del 5,7%.

La rinitis alérgica no solo se asocia al asma, también se asocia a otros síntomas alérgicos como la conjuntivitis o la dermatitis atópica.

En nuestra muestra vemos como la prevalencia de rinoconjuntivitis alérgica ha sido cercana al 30%, porcentaje mayor al esperado tras consultar la bibliografía. A nivel internacional, el estudio ISAAC(12), describe una frecuencia de asociación de síntomas oculares a la rinitis alérgica en un 13,6%. En la población infantil europea del 12%(143). Y por último en estudios realizados en la población infantil española , se describen prevalencias en torno al 11%-15%(143–145), también inferiores al 30% encontrado en nuestro estudio.

Esta prevalencia menor en otros estudios puede deberse a que las molestias oculares, a veces, son leves, pasando desapercibidas, como se recoge en el estudio global realizado por Daniel C Williams et al, que concluyen que la conjuntivitis alérgica es una condición comórbida frecuente que ocurre en el 95% de los pacientes con rinitis alérgica, pero que solo

el 55% de los pacientes pudieron identificar que tenían conjuntivitis alérgica basándose en preguntas de detección estándar. Promoviendo que se realicen preguntas más específicas adicionales para diagnosticarla correctamente (146).

En el caso de la dermatitis atópica, en el estudio ISAAC(144) realizado a nivel mundial, describen una prevalencia de dermatitis atópica en pacientes entre 13 y 14 años del 10,3%, sin embargo en nuestro estudio encontramos una prevalencia cercana al 20%. Este mismo estudio también sugiere que más del 40% de niños con dermatitis atópica se curan antes de llegar a la adolescencia, motivo por el cual probablemente infradiagnosticaran este síntoma al centrarse solo en adolescentes de 13 y 14 años.

En un artículo publicado en anales de pediatría en 2004(147) se cuantificó el riesgo de los escolares con dermatitis atópica, respecto a los que no lo padecen, de tener otras enfermedades alérgicas. Se comprobó que estos pacientes tienen un riesgo triple de tener rinitis alérgica (odds ratio [OR], 3,33; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 2,45-4,54), cuádruple de tener asma (OR, 3,85; IC 95%, 2,74-5,42) y quintuple de tener asma alérgica (OR, 4,91; IC 95%, 3,17-7,59), estando en relación directa las gravedades respectivas.

El 7% de nuestra muestra presentaba alergia alimentaria. No es bien conocida la prevalencia exacta de la alergia alimentaria en la población con enfermedades respiratoria alérgicas, algunos estudios estiman una prevalencia aproximadamente 10%(148), mientras que otros en torno al 3-6% de la población(149).

La prevalencia de la alergia medicamentosa se estipula en España en un 9,8%(149), en nuestro estudio sin embargo, no se ha registrado ningún paciente con alergia medicamentosa.

El diagnóstico de la rinitis alérgica es clínico. La anamnesis permite el diagnóstico si se cumplen los síntomas descritos previamente, clasificarla según la intensidad y conocer la respuesta al tratamiento(11). Ante la sospecha de rinitis alérgica es preciso conocer el agente etiológico para así poder adoptar medidas de evitación e iniciar la inmunoterapia alergenoespecífica necesaria.

Nuestro estudio, se ha realizado con pacientes pediátricos afectados de rinitis alérgica por ácaros del polvo doméstico. Al ser al ser la sensibilización más prevalente de nuestra área geográfica, a pesar de que la polisensibilización es la regla. En un estudio realizado en seis hospitales de nuestra comarca se analizó la sensibilización alérgica que presentaban 505 niños que consultaban, por primera vez, en nuestras unidades con el diagnóstico de rinitis y/o conjuntivitis de una edad media de 10,2 años \pm 4,78 años. El 58% de ellos eran pacientes polisensibilizados, el 37% eran monosensibilizados, y solo 5% de ellos no estaban

sensibilizados(150). En nuestro estudio el 75,4% (n=43) eran pacientes polisensibilizados a varios alérgenos, solo un 24,6% (n=14) estaban monosensibilizados a ácaros, circunstancia esperada y representativa de la zona según otros estudios (63).

El perfil de sensibilización a aeroalérgenos y la expresión de la enfermedad son distintos según el área geográfica y dependen de la exposición local y a las diferencias genéticas de los individuos(73). En nuestra muestra, las sensibilizaciones más prevalentes tras los ácaros en orden decreciente fueron, la del polen de olivo (66,7%), seguido de polen de salsola (44,4%), perro (38,9%), otros animales de pelo (38,9%), alternaria (16,7%), gramíneas (16,7%) y por último otros alérgenos menores como los epitelios de otros animales (16,7%). Esta polisensibilización es la que se encuentra habitualmente en nuestro medio(151), ya que se trata de una zona con un clima mediterráneo, cálido, con escasas precipitaciones, pero con alta humedad ambiental dada su proximidad a la costa. Este ambiente propicia el crecimiento de los ácaros del polvo doméstico, siendo mayoritarios el *D. pteronyssinus*, *alternaria alternata*, y pólenes como el de olivo y la salsola.

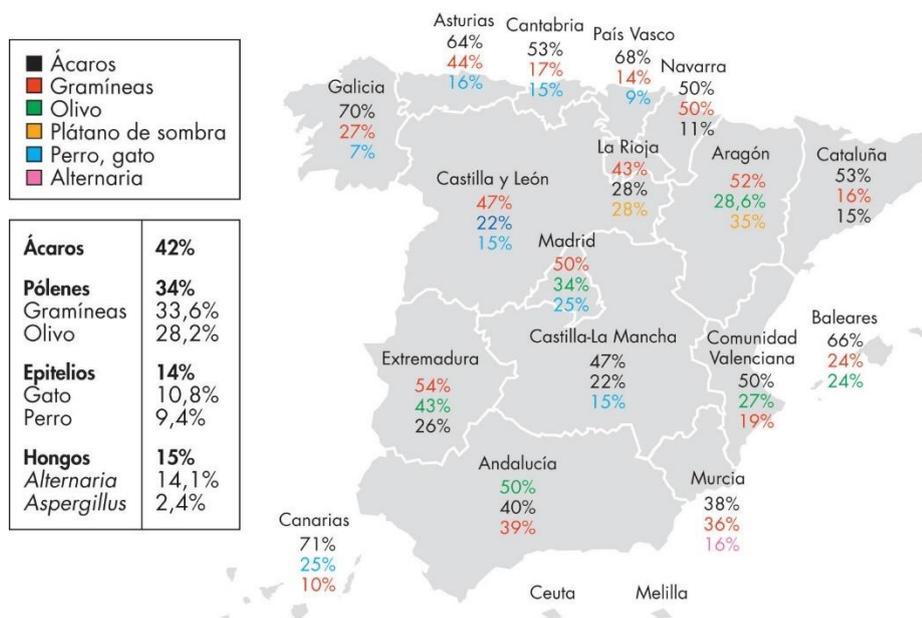


Figura 15. Mapa de sensibilización a aeroalérgenos en España, extraído de Revista *Anales de Pediatría*(152).

Los expertos coinciden en que la polisensibilización no es lo mismo que la polialergia, es decir, los pacientes polialérgicos son sólo aquellos con síntomas clínicamente relevantes relacionados con la exposición al alérgeno(73,153).

En nuestro caso, tras la historia clínica y provocación nasal, se determinó que los ácaros eran los causantes de la sintomatología, por ello todos los pacientes recibieron

inmunoterapia frente a ácaros.

Sabiendo que tanto la ITE subcutánea como la ITE sublingual son eficaces, se decidió la vía de administración de ITE teniendo en cuenta la edad del paciente, la posibilidad de acudir al centro de salud y la preferencia del paciente y sus familiares, tal y como se recomienda en múltiples estudios(92,154,155). Ya que la falta de adherencia del paciente al tratamiento es una de las principales causas de fracaso de la ITE en la actualidad, por tanto, la preferencia del paciente es uno de los principales aspectos a tener en cuenta en la decisión de la vía de administración(92).

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes mostró preferencia por la ITE subcutánea (64,9%) frente a la administración por vía oral (35,1%).

Comprobamos que la ITE es segura, ya que no detectamos ninguna reacción adversa severa (anafilaxia, urticaria o asma), ni de forma inmediata a la prueba ni retardada. Además, el 93% de los pacientes (n=53) no presentó ninguna incidencia durante el tratamiento con ITE. Un 3,5% (n= 2) cambió la vía de administración de la ITE, un paciente por molestias orales con Staloral y otro paciente por no presentar adherencia al tratamiento oral y preferir la vía subcutánea. Un 3,5% (n=2) abandonaron la ITE, una paciente por rechazo a la administración subcutánea por dolor en el sitio de inyección y por no querer administrar ITE sublingual y otra por mala tolerancia a la ITE subcutánea por nódulos subcutáneos en el sitio de punción.

Diferentes estudios(73,83,156) estiman una incidencia de reacciones sistémicas con ITE subcutánea entre 0,1% y 1,56% por dosis administrada. La vía sublingual es más segura que la subcutánea. De hecho, la mayoría de los tratamientos son administrados en el domicilio. Las reacciones más frecuentes con SLIT son locales (prurito oral y edema leve local) y generalmente se producen en los primeros días de la administración (71-74).

La inmunoterapia debe ser administrada entre tres y cinco años, y es considerada el único tratamiento modificador de la enfermedad, logrando el control de los síntomas hasta 15 años después de haberla finalizado(37,71). Pero la ausencia de mejoría subjetiva en los primeros meses, siendo un tratamiento tan largo conlleva una baja adherencia con una alta tasa de abandono, sobre todo en la infancia.

Por ello, se han buscado múltiples biomarcadores con valor predictivo positivo de la respuesta al tratamiento, que permita al alergólogo conocer de forma precoz qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de la continuación de la ITE, evitando riesgos para la seguridad del paciente y los costes de la ITE.

La provocación nasal valorada por rinometría acústica es una prueba que ya ha sido

validada en anteriores trabajos, en ellos se fijaron los criterios de positividad, que son dobles: subjetivos (cuestionario de suma total de síntomas) y objetivos (disminución del volumen nasal medido por rinometría acústica tras la instilación del alérgeno sospechoso)(11,63).

El presente trabajo se ha centrado en comparar los volúmenes y la sintomatología en la provocación nasal con rinometría acústica antes, a los 6 meses y al año del inicio de la inmunoterapia en niños con rinitis alérgica por ácaros, para demostrar si la rinometría puede ser un instrumento eficaz para valorar la respuesta a inmunoterapia precozmente.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica minuciosa con los recursos disponibles, hemos encontrado múltiples trabajos que utilizan la provocación nasal con rinometría acústica para evaluar la respuesta a inmunoterapia en adultos(38,52,61,96,124–129,157), pero no hemos encontrado estudios desarrollados en población pediátrica.

La mayoría de estos estudios evalúan la respuesta a la inmunoterapia al año(126) o a los dos años de haberla iniciado(124). En algunos casos como en este reciente estudio realizado en China(126), se observa como del total de 78 pacientes, más de la mitad (n=48) presentaron una evaluación con provocación nasal ineficaz tras un año de ITE, 25 participantes de este grupo completaron el seguimiento tras dos años con ITE y 12 pacientes (48%) mostraron eficacia en ese momento.

En nuestro caso, hemos querido evaluar la eficacia a la ITE de manera más precoz, por lo que se ha realizado a los 6 meses con un control posterior al año.

En primer lugar, centrándonos en los parámetros volumétricos de la provocación nasal valorada por rinometría acústica, hemos comparado las medias del volumen nasal basal al inicio del estudio, a los 6 meses y al año de haber iniciado la ITE, observando una mejoría en el volumen nasal basal con diferencias estadísticamente significativas conforme aumenta el tiempo con inmunoterapia.

Por otro lado, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las medias del porcentaje de descenso de volumen tras la instilación del suero fisiológico a lo largo del estudio, lo cual significa que nuestros pacientes no presentaban hiperreactividad inespecífica de la mucosa nasal.

Cuando hemos comparado el porcentaje de descenso de volumen 2 (PDVOL2) tras la provocación nasal con ácaros previo al inicio de la ITE con el PDVOL2 obtenido a los 6 meses y al año de haberla iniciado, observamos como a concentración de ácaros 1:100, se producen diferencias de medias estadísticamente significativas. Sin embargo, a concentración de ácaros 1:10, sólo se observan diferencias estadísticamente significativas en la comparación por pares entre PDVOL2 obtenida a los 6 meses con la obtenida al año de ITE. A

concentración de ácaros 1:1, se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar PDVOL2 obtenida antes del inicio de ITE con la obtenida a los 6 meses de haberla iniciado. Esto puede deberse por la disminución del tamaño muestral que se produce a concentraciones mayores, ya que a concentraciones 1:10 solo disponemos de 31 pacientes y a concentración 1:1 solo de 3 pacientes.

En base a estos resultados, podríamos proponer realizar sólo la provocación nasal a concentraciones 1:100 para valorar la respuesta a la ITE. Un estudio realizado en China en población adulta(126), concluye diciendo que la provocación nasal valorada por rinometría acústica puede usarse como un indicador para evaluar la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica inducida por ácaros del polvo, especialmente en pacientes con provocación nasal positiva inducida a concentraciones más bajas de alérgeno antes del inicio del tratamiento.

Al centrarnos en la sintomatología que presentan los pacientes durante la provocación nasal (STS), encontramos una reducción de la sintomatología estadísticamente significativa cuando comparamos la sintomatología en la provocación nasal previo al inicio de la inmunoterapia con la obtenida tras 6 meses y al año de haberla iniciado, tanto con concentración 1:100 como con concentración 1:10. Es destacable, que no encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos exclusivamente por comparación de pares la STS obtenida a los 6 meses de ITE con la obtenida al año de ITE.

Otra forma de evaluar la respuesta a la ITE que hemos utilizado ha sido mediante el estudio de la concentración umbral de ácaros necesaria para provocar una reacción positiva en la prueba de provocación nasal a lo largo del tiempo de tratamiento. En nuestro estudio se observa una tendencia lineal significativa a disminuir con el tiempo el porcentaje con provocación positiva a la dosis de 1:100 y a aumentar el porcentaje con provocación positiva a la dosis de 1:1.

Estos datos descritos anteriormente, apoyan que la provocación nasal valorada por rinometría acústica se puede considerar una herramienta eficaz para valorar la respuesta a ITE sobre todo de manera precoz, ya que las mayores diferencias se encuentran, tanto en parámetros volumétricos como en sintomatología, al comparar los datos antes del inicio de la ITE con la obtenida tras el inicio de la ITE, ya sea a los 6 meses como al año. No habiendo tantas diferencias en evaluaciones sucesivas ya una vez que se ha iniciado la inmunoterapia. Lo cual incita a utilizar esta prueba sobre todo al inicio de la inmunoterapia, y en caso de que obtengamos resultados satisfactorios centrarnos en asegurar la adherencia al tratamiento por parte del paciente gracias a la confianza en que mejorará su calidad de vida en el futuro.

Centrándonos en uno de los objetivos secundarios del estudio, la valoración de la respuesta a ITE mediante cuestionarios de sintomatología, hemos encontrado bibliografía abundante en este sentido(101–103,158,159) que los posiciona como un buen marcador para evaluar la respuesta a inmunoterapia, con las desventajas de la subjetividad, la limitación de que los niños no entiendan completamente las cuestiones que se evalúan, la dificultad para recordar síntomas más lejanos o la falta de validación de los parámetros de eficacia primarios y secundarios que limita la comparabilidad de los resultados entre los diferentes estudios.

Tal y como apoya nuestro estudio, se objetiva una mejoría clínica en las visitas a los 6 meses y al año de haber iniciado inmunoterapia, traducida en una mejoría en la puntuación en todas las escalas clínicas (EVA, Hoja de Síntomas y ARIA), con diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, podemos aceptar que los cuestionarios de síntomas puede ser una herramienta útil en la evaluación precoz de la eficacia de la inmunoterapia.

En el estudio de Kawabe T et al (160) la puntuación de los cuestionarios de síntomas se redujo a la mitad tras un año con ITE y el efecto se mantuvo el segundo y tercer año de tratamiento. En nuestra muestra hemos encontrado una reducción a la mitad en la puntuación de EVA y ARIA, y cercana a la mitad en el cuestionario de HDS al año de haber iniciado la inmunoterapia.

Mientras que en EVA y en el score de Hoja de Síntomas de Likert encontramos diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre pares entre los 6 meses y un año con tratamiento con ITE, en el cuestionario ARIA estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Otro objetivo secundario que hemos buscado en nuestro estudio, ha sido la búsqueda de correlación entre los resultados de la provocación nasal valorada por rinometría acústica con los cuestionarios de síntomas antes, a los 6 meses y al año tras el inicio de la inmunoterapia, esta correlación solo la hemos visto reflejada en el estudio realizado por Marek et al(125) en el que se ve un coeficiente de correlación alto entre la intensidad de las manifestaciones clínicas y los resultados de la rinometría acústica tras la administración de la ITE.

Al inicio del estudio y a los 6 meses del tratamiento con inmunoterapia, no se observa correlación estadísticamente significativa entre las variables objetivas y subjetivas, que sí se encuentra al año de haber iniciado la ITE entre el cuestionario de síntomas EVA con STS tras provocación con ácaros a concentraciones 1:100 y 1:10 y entre el cuestionario HDS con STS tras provocación con ácaros a concentraciones 1:100 y 1:10. Esta falta de correlación estadísticamente significativa la podemos justificar porque cada uno está analizando

parámetros completamente diferentes. Mientras que con los cuestionarios de síntomas medimos la sensación de mejoría que percibe el paciente y los familiares en su entorno, con una concentración de ácaros variable que puede variar en función de la limpieza de la vivienda, fibras de los tejidos que se encuentran en domicilio o descamación de las personas o animales que convivan con el paciente y pudiéndose influenciar por la medicación sintomática que utiliza el paciente, con la provocación nasal interpretada con rinometría acústica se realiza en condiciones de “laboratorio”, provocando una exposición al alérgeno artificial con concentraciones fijas y sin la interferencia del tratamiento sintomático, ya que se suspende una semana antes de la realización de la técnica.

Además, teniendo en cuenta que la inmunoterapia es un tratamiento eficaz frente a los síntomas alérgicos, en ocasiones los pacientes o sus familiares refieren una sensación de mejoría simplemente al instaurar el tratamiento antes de que se produzcan cambios fisiológicos cuantificables, simplemente por el fenómeno placebo producido por las expectativas y motivación que presentan frente al inicio del tratamiento(161).

Por otra parte, si encontráramos correlación estadísticamente significativa entre los parámetros subjetivos y objetivos analizados, resultaría de poca utilidad realizar la provocación nasal valorada por rinometría, ya que es una técnica más compleja y laboriosa que un cuestionario de síntomas que pueden resolver fácilmente los pacientes o sus familiares en la consulta. Por ello, proponemos la provocación nasal valorada por rinometría acústica como una técnica objetiva que evalúa la respuesta a la inmunoterapia de manera suplementaria a los cuestionarios de síntomas y de calidad de vida.

En otro orden de cosas, sí encontramos correlación estadísticamente significativa entre los cuestionarios de síntomas entre sí, siendo el test Hoja de Síntomas de Likert el que mayor correlación ha presentado con el resto, y el test ARIA el que menos, esto indica que las metodologías utilizadas para la valoración subjetiva de la respuesta a la ITE guardan buena correlación entre sí, lo que le da validez al método.

También encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre algunas variables objetivas entre sí como se ha reflejado en el apartado de resultados, lo que lo que indica que también existe validez en la prueba objetiva empleada para evaluar la respuesta a la ITE.

En nuestro estudio hemos incluido pacientes con rinitis alérgica sin importar el género de los pacientes, finalmente contamos con una muestra formada por 30 mujeres y 27 hombres. Como objetivo secundario hemos querido comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en cuanto a la prueba de provocación nasal y a los

cuestionarios de síntomas validados para la rinitis alérgica realizando una prueba de muestras independientes, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos. Lo cual nos afirma que la provocación nasal valorada por rinometría acústica y los cuestionarios de síntomas son técnicas adecuadas para valorar la eficacia a la inmunoterapia tanto en mujeres como en hombres.

Según indicaciones de la guía GEMA 5.3(25), la ITE está indicada en la rinitis alérgica y en el asma alérgico desde el estadio 2-3. En nuestro estudio como objetivos secundarios, hemos querido evaluar la influencia de la gravedad de la rinitis alérgica, así como la asociación con otros síntomas alérgicos sobre el resultado de los parámetros que hemos utilizados para evaluar la respuesta a la ITE.

En primer lugar, hemos comprobado cómo varía la provocación nasal valorada por rinometría acústica y los cuestionarios de síntomas respondidos por los pacientes según la gravedad de la rinitis alérgica, y posteriormente se han comparado ambos grupos realizando una prueba de muestras independientes. Centrándonos en la provocación nasal, tanto en el PDVOL2 como en la STS encontramos una reducción de las medias, pero sólo se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la comparación de pares en el sumatorio total de síntomas antes del tratamiento con la obtenida a los 6 meses y 1 año con ITE, a concentraciones 1:100 y 1:10. En los cuestionarios de síntomas validados, sin embargo, si se encuentra una reducción de la sintomatología con diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los casos. Con este dato observamos cómo al separar los grupos y reducir el tamaño muestral se reduce la potencia estadística sobre todo al evaluar la respuesta a la ITE con la provocación nasal.

Por otro lado, al comparar el grupo de rinitis alérgica leve con el de rinitis alérgica moderada-grave, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los cuestionarios de síntomas EVA y HDS al inicio del estudio y al año con ITE, no encontrándose ni en el cuestionario de síntomas ARIA ni en la provocación nasal (PDVOL2 y STS), deduciendo por tanto que la provocación nasal es una técnica que se mantiene más estática en la valoración de la respuesta a la ITE en cuanto a la gravedad de la rinitis alérgica se refiere.

Si hablamos de otros síntomas alérgicos que presentaban los pacientes, como hemos comentado cerca de la mitad presentaba asma alérgica. Como ya se ha explicado en otros estudios(162,163), la inmunoterapia específica es un tratamiento significativamente eficaz para el asma bronquial alérgica en niños, controla eficazmente los síntomas del asma, mejora la función pulmonar y la respuesta inmune y reduce los factores inflamatorios. Además, con

reacciones adversas mínimas, cuando se inicia cuando está bien controlada, como se ha realizado en nuestro estudio, ya que se trataba de un criterio de inclusión para el inicio del tratamiento(13).

Sin embargo, no hemos encontrado bibliografía que compare la respuesta a la ITE entre pacientes con rinitis alérgica con o sin asma, objetivo secundario que hemos incluido a nuestro estudio. En la comparación entre ambos grupos no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ni en la provocación nasal ni en los cuestionarios de síntomas, por lo que tanto la provocación nasal como los cuestionarios de síntomas son válidos para medir la respuesta al tratamiento sin necesidad de dividir a los pacientes entre si tienen o no asma bronquial.

Otro objetivo secundario del estudio ha sido estudiar la calidad de vida y la respuesta a la ITE de los pacientes monosensibilizados y polisensibilizados, comparando los valores obtenidos en la provocación nasal y en los cuestionarios de síntomas entre ambos grupos. En lo que a la provocación nasal se refiere, se ha objetivado una reducción progresiva del PDVOL2 y de la STS en ambos grupos, pero solo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al año del inicio de la ITE en el PDVOL2 tras ácaros 1:10, siendo mayor en los pacientes polisensibilizados, y en el STS tras ácaros 1:100, siendo mayor en los pacientes monosensibilizados. En cuanto a la comparación de la puntuación en los cuestionarios de síntomas, se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en EVA a los 6 meses del tratamiento y en HDS al año del inicio de la ITE, siendo en ambos casos la puntuación mayor en el grupo de monosensibilizados en contraposición a lo que cabría esperar por otros estudios como el de Huang et al(164). Este es un estudio epidemiológico multicéntrico realizado en China con niños con rinitis alérgica, cuyo objetivo es investigar cómo se distribuyen sensibilizaciones las según la zona del país y analizar la correlación clínica entre las distintas sensibilizaciones con los síntomas que presentan los niños. En este estudio se concluyen con que la polisensibilización agrava los síntomas nasales y oculares de los pacientes.

Otro estudio realizado en China (165) quiso medir la eficacia de la inmunoterapia sublingual frente a ácaros valorando la mejoría en la función pulmonar y óxido nítrico inhalado en pacientes con enfermedades alérgicas monosensibilizados a ácaros o polisensibilizados a otros alérgenos. En este estudio la puntuación de rinitis alérgica, de síntomas nocturnos y la puntuación EVA (Escala analógica visual) fueron más bajas en el grupo de pacientes monosensibilizados con diferencias estadísticamente significativas, pero con la conclusión de que la inmunoterapia específica sublingual es igual de eficaz en el

tratamiento de enfermedades alérgicas en ambos grupos.

En nuestro estudio, por el contrario, nos encontramos, con un comportamiento muy similar entre ambos grupos tanto en las puntuaciones en los cuestionarios de síntomas antes de la ITE, como en la valoración de la respuesta a la ITE con provocación nasal con rinometría acústica como con cuestionarios de síntomas, resaltando que las escasas diferencias que hemos hallado han obtenido mayor puntuación generalmente el grupo de monosensibilizados a ácaros. Este hecho afirma al igual que otros estudios(153), que la polisensibilización no siempre va acompañada de síntomas clínicos, y que, en nuestro caso, tras la historia clínica se determinó adecuadamente que los ácaros eran los causantes de la sintomatología iniciando la ITE correcta.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Primera. La provocación nasal analizada con rinometría acústica es una herramienta eficaz para valorar la respuesta a la inmunoterapia en niños con rinitis alérgica.

Segunda. Los cuestionarios de síntomas son una herramienta eficaz para evaluar la respuesta a la inmunoterapia en niños con rinitis alérgica.

Tercera: No hay correlación entre las variables objetivas (PDVOL2 y STS) de la provocación nasal medida por rinometría acústica con las variables subjetivas (cuestionarios de síntomas) utilizadas para evaluar la respuesta a la inmunoterapia, a pesar de que ambas son útiles utilizadas de manera independiente.

Cuarta: Conforme aumenta el tiempo con inmunoterapia, es precisa una concentración de ácaros mayor para que la provocación nasal con rinometría acústica se considere positiva.

Quinta: El género no influye en la respuesta a la inmunoterapia evaluada por provocación nasal valorada por rinometría acústica o por cuestionarios de sintomatología.

Sexta: La gravedad de la rinitis alérgica no interviene en la respuesta a la inmunoterapia valorada por provocación nasal valorada por rinometría acústica o por cuestionarios de sintomatología.

Séptima: La presencia o no de asma bronquial no influye en la respuesta a la inmunoterapia evaluada por provocación nasal con rinometría acústica o por cuestionarios de sintomatología en niños con rinitis alérgica.

Octava: No existen diferencias entre los pacientes con rinitis alérgica monosensibilizados a ácaros o polisensibilizados respecto a la respuesta a la inmunoterapia valorada por provocación nasal con rinometría acústica o por cuestionarios de sintomatología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1049-62.
2. Pernaleté KP, Cruz EM. Alérgenos ambientales y prevención de las enfermedades alérgicas. *Pediatr Integr*. 2023;27(2):71-80.
3. Proud D, Leigh R. Epithelial cells and airway diseases. *Immunol Rev*. 2011;242(1):186-204.
4. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907.
5. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(S25):1-101.
6. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843-58.
7. Carretero Colomer M. Rinitis alérgica. *Offarm*. 2009;28(5):116-8.
8. Pellegrini Belinchón J, Lostal Gracia MI, Ortega Casanueva C, Sanz Ortega J. Guía de habilidades clínicas en pediatría de atención primaria : asma. Editorial International Marketing & Communication. Madrid. 2021.
9. Howarth PH. Allergic rhinitis: not purely a histamine-related disease. *Allergy*. 2000;55(64):7-16.
10. Macías Iglesia EM, De Arrina Méndez S. Rinoconjuntivitis alérgica. 2023;(2):101-5.
11. Forniés Arnau MJ. Rinometría acústica y prueba de provocación nasal alérgica específica en una población pediátrica. Tesis Doctoral. Alicante. Universidad Miguel Hernández. 2017
12. Pols DHJ, Wartna JB, Van Alphen EI, Moed H, Rasenberg N, Bindels PJE, et al. Children: A Meta-Analysis Based on ISAAC Questionnaires. *PLoS One*. 2015;10(7):131869.
13. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(2):73-85.
14. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Ait-Khaled N, et al.

- Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(2):110-24.
15. García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J.* 2022;60(3):2102866
 16. Ojeda PM, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T. *Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(3):151-64.
 17. Ojeda P, Barjau MC, Subiza J, Moreno A, Ojeda I, Solano E, et al. Grass pollen allergoids conjugated with mannan for subcutaneous and sublingual immunotherapy: a dose-finding study. *Front Immunol [Internet].* 2024
 18. Informe anual de Servicio Nacional de Salud. Gobierno de España. 2018 <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfSNS2018.htm>. Consultado 15 de febrero de 2022
 19. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Ait-Khaled N, et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(2):110-24.
 20. Jáuregui I, Dávila I, Sastre J, Bartra J, Del Cuvillo A, Ferrer M, et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(4):388-92.
 21. Red Española de Aerosbiología. Universidad de Córdoba. Niveles de Polen [citado 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.uco.es/investiga/grupos/rea/>
 22. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* G2016;27 Suppl 23:1-250.
 23. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). Vol. 63, *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Blackwell Publishing Ltd; 2008. p. 8-160.
 24. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: Influence of natural

- allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):904-10.
25. Plaza V, Alobid I, Álvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA) versión 5.1. Aspectos destacados y controversias. *Archivos de Bronconeumología*. 2022; 58:150-158
 26. Rubio MC, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon*. 2017;12:2373-83.
 27. Park SY, Jung H, Kim JH, Seo B, Kwon OY, Choi S, et al. Longitudinal analysis to better characterize Asthma-COPD overlap syndrome: Findings from an adult asthma cohort in Korea (COREA). *Clin Exp Allergy*. 2019;49(5):603-14.
 28. Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González-moro JM, De Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, et al. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013;107(5):724-31.
 29. Moral L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzón NM, Pérez García MI, et al. Asma en pediatría: consenso REGAP. *An Pediatría*. 2021;95(2):125.e1-125.e11.
 30. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):529-538.e13.
 31. Juniper EF, Ståhl E, Doty RL, Simons FER, Allen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3 SUPPL.).
 32. Greiwe JC, Bernstein JA. Allergic and Mixed Rhinitis: Diagnosis and Natural Evolution. *J Clin Med*. 2019;8(11):2019.
 33. Dortal T. Indicaciones, metodología e interpretación de la provocación nasal con alérgenos. Reuniones Anuales : Ponencias de la edición de 2009 : Tercera Ponencia: Metodología y utilidad actual de la provocación nasal [Internet]. [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.alergoaragon.org/2010/tercera1.html>
 34. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017;72(6):959-66.
 35. Sganbatti Celis L, Jañes Morales M y Gil Melcón M. Rinitis alérgica en Libro virtual de formación ORL. SEORL (Ed) PP: 1-15. 2017 En internet:

- <https://seorl.net/PDF/Nariz%20y%20senos%20paranasales/054%20-%20RINITIS%20ALÉRGICA.pdf>. 2017.
36. Lucas Moreno JM, Moreno Salvador AO, Ortega Bernal MG. Patología alérgica de vías respiratorias superiores. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;2:133-48
 37. Garde J, García Avilés B, Marco N, Montahud C, Perona J, Avilés GB, et al. Rinoconjuntivitis alérbgica. *Protoc diagn ter pediatr*. 2013;1:157-75.
 38. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(8):1597-608.
 39. André RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenité GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(6):518-25
 40. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, Gerth Van Wijk R, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy* 2011;1:2
 41. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3 SUPPL.).
 42. Malm L, Gerth R, Wilk E, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology*. 2000;38:1-8
 43. Gotlib T, Samoliński B, Grzanka A. Bilateral nasal allergen provocation monitored with acoustic rhinometry. Assessment of both nasal passages and the side reacting with greater congestion: relation to the nasal cycle. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(3):313-8.
 44. Carney AS, Bateman ND, Jones NS. Reliable and reproducible anterior active rhinomanometry for the assessment of unilateral nasal resistance. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25(6):499-503.
 45. Vogt K, Jalowayski AA, Althaus W, Cao C, Han D, Hasse W, et al. 4-Phase-Rhinomanometry (4PR)--basics and practice 2010. *Rhinol Suppl*. 2010;21(21):1-50.
 46. Grymer LF, Hilberg O, Elbr??nd O, Pedersen OF. Acoustic Rhinometry. *Laryngoscope*. 1989;99(11):1180???1187.
 47. Grymer LF, Illum P, Hilberg O. Septoplasty and compensatory inferior turbinate hypertrophy: A randomized study evaluated by acoustic rhinometry. *J Laryngol Otol*. 1993;107(5):413-7.

48. Scadding GK, Darby YC, Austin CE. Acoustic rhinometry compared with anterior rhinomanometry in the assessment of the response to nasal allergen challenge. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994;19(5):451-4.
49. Wartelle S, Simon F, Louis B, Couloigner V, Denoyelle F, Garabedian N, et al. Endonasal measurements by acoustic rhinometry in children: A preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1 de abril de 2018;107:93-6.
50. Zweiman B, Getsy J, Kalenian M, Lane A, Schwartz LB, Doty R, et al. Nasal airway changes assessed by acoustic rhinometry and mediator release during immediate and late reactions to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(5):624-31.
51. Castano R, Thériault G, Gautrin D, Ghezzi H, Trudeau C, Malo JL. Reproducibility of acoustic rhinometry in the investigation of occupational rhinitis. *Am J Rhinol.* julio de 2007;21(4):474-7.
52. Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Asthma and Immunology*; 2006: 97:. p. 745-52.
53. Montor J, Mullol J, Jáuregui I, Dávila I Ferrer M, Bortra J et al. Stress and allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19, Suppl. 1: 40-47
54. Valero Santiago A, Torrejón Lázaro M. Manual de procedimientos en técnicas de estudio etiológico en alergia respiratoria. Barcelona, Ed: Novartis. 2010. Disponible en: <https://issuu.com/separ/docs/procedimientos21/48>
55. Orús Dotú, César. Rinometría acústica Criterios de normalidades y correlaciones rinomanométricas. Tesis Doctoral:Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. 2004.
56. Hasegawa CA, Garcia-Usó MA, Yatabe-Ioshida MS, Trindade IEK, Fukushima AP, Carreira DGG, et al. Internal nasal dimensions of children with unilateral cleft lip and palate and maxillary atresia: comparison between acoustic rhinometry technique and cone-beam computed tomography. *CoDAS.* 2021;33(3):1-8.
57. Jutel M, Akdis CA. Novel immunotherapy vaccine development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(6):557-63.
58. Distinguin L, Louis B, Baujat G, Amaddeo A, Fauroux B, Couloigner V, et al. Evaluation of nasal obstruction in children by acoustic rhinometry: A prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;127:109665.
59. Bokov P, Boujemla I, Dahan J, Dudoignon B, Delclaux C. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: contribution of upper airway and chemosensitivity. *Pediatr Res.* 2023;94(6):1990-7.

60. Carvalho P de TA, Cappellette M, Wandalsen GF, Solé D. Rapid maxillary expansion and nasal patency in mouth breathing children with maxillary atresia due to or not due to allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023;51(4):55-62.
61. Matsumoto FY, Gonçalves TRT, Solé D, Wandalsen GF. Specific nasal provocation test with *Dermatophagoides pteronyssinus*, monitored by acoustic rhinometry, in children with rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):7-11.
62. Lee S, Koh HY, Yon DK, Lee SW, Ha EK, Sung M, et al. Association of Sensitization to Different Aeroallergens With Airway Function and Nasal Patency in Urban Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(4):572-82.
63. Canals Candela FJ. Utilidad de la provocación nasal alérgeno específica valorada mediante rinometría acústica en niños polisensibilizados con rinitis alérgica. Tesis doctoral. Murcia. Universidad de Murcia. 20 de diciembre de 2019;
64. Sakai RHUS, de Assumpcao MS, Ribeiro JD, Sakano E. Impact of rapid maxillary expansion on mouth-breathing children and adolescents: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2021;13(12):e1258.
65. Dodson KM, Indeyeva YA, Ma J, Yopp MA, Tokita E, Rubin BK. The effect of oral guaifenesin on pediatric chronic rhinitis: A pilot study. *Am J Otolaryngol*. 2023;44(2):103787.
66. Eksi N, Calis ZAB, Seyhun N, Ozkarafakili A, Coskun BU. Evaluation of exercise-induced bronchoconstriction and rhinitis in adolescent elite swimmers. *North Clin Istanbul*. 2021;8(5):493
67. Liu J, Zhan X, Yao L, Gao X, Xie H, Chang F. Detección e importancia clínica de los potenciales relacionados con eventos del nervio trigémino en pacientes con trastornos olfativos. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2022;57(08):974-9.
68. Martínez Navarro, A. Prueba de provocación nasal con alérgeno, valorada mediante rinometría acústica, en el diagnóstico de rinitis alérgica en niños sensibilizados a gato y perro. Tesis doctoral. Murcia. Universidad de Murcia. 20 diciembre 2026;
69. Montoro J, MULLOL I, Jáuregui I, Dávila M, Ferrer J, Bartra³ A, del Cuvillo J et al. Stress and allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; Vol. 19, Suppl. 1: 40-47.
70. Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, Cavaleiro Rufo J, Shamji M, Agache I, et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2022;77(6):1719-35.
71. Manuel J, Moreno L, Olga A, Salvador M, Bernal GO, Moreno JM, et al. Patología

- alérgica de vías respiratorias superiores. *Asoc Española Pediatría. Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:133-48.
72. Bokov P, Essalhi M, Medjahdi N, Boureghda S, Konofal E, Lecendreux M, et al. The utility of acoustic pharyngometry and rhinometry in pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2019;58:75–81.
 73. Mesa M, Castillo D, Martínez-Cañavate AM, Tortajada-Girbés M. Inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:87-102.
 74. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 4 de agosto de 2010;(8).
 75. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck. *Allergo J Int.* 2014;23(8):28-67.
 76. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5).
 77. Loon L. Prophylactic Inoculation against Hay Fever. Vol. 4, *International Archives of Allergy and Immunology.* 1953. 4(4):p. 285-8.
 78. Loureiro G, Tavares B, Chieira C, Pereira C. Effect of Dermatophagoides specific immunotherapy on cutaneous reactivity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2007;39(1):5-8.
 79. Varga EM, Francis JN, Zach MS, Klunker S, Aberer W, Durham SR. Time course of serum inhibitory activity for facilitated allergen-IgE binding during bee venom immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(9):1353-7.
 80. López JF, Imam MB, Satitsuksanoa P, Lems S, Yang M, Hwang YK, et al. Mechanisms and biomarkers of successful allergen-specific immunotherapy. *Asia Pacific Allergy.* 2022. 12:1-36.
 81. Sánchez J, Cardona R, Caraballo L, Serrano C, Ramírez R, Díez S, et al. Inmunoterapia

- con alérgenos: mecanismos de acción, impacto terapéutico y socioeconómico
 Consenso de la Asociación Colombiana de Alergias, Asma e Inmunología. *Inmunoter con alérgenos. Revisión Tema. Biomédica.* 2016;36:463-74.
82. Serrano P, Justicia JL, Sánchez C, Cimarra M, Fernández-Távora L, Orovitg A, et al. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(3):247-52.
 83. Rodríguez del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):60-70.
 84. Ma D, Zheng Q, Sun J, Tang S, He W. Efficacy of Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2023;37(6):766-76.
 85. Soh JY, Thalayasingam M, Ong S, Loo EXL, Shek LP, Chao SS. Sublingual immunotherapy in patients with house dust mite allergic rhinitis: Prospective study of clinical outcomes over a two-year period. *J Laryngol Otol.* 2016;130(3):272-7.
 86. Ji Z, Jiang F. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: A network meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14.
 87. Wang Q, Zhu R, Ning Y, Feng Y, Feng Y, Han S. Evaluation of the quality of guidelines for sublingual immunotherapy of allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(10):4319-25.
 88. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 de julio de 2011;(7).
 89. Wilson D, Torres-Lima M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. En: Wilson D, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
 90. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(5):1361-6.
 91. Marín Muñoz MF. Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma. *Allergol et Immunopathol.* 2004;32(3):133-41.
 92. Larenas-Linnemann D. Patient selection for subcutaneous versus sublingual

- immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(6):588-95.
93. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(S25):1-101.
 94. Hüser C, Dieterich P, Singh J, Shah-Hosseini K, Allekotte S, Lehmacher W, et al. A 12-week DBPC dose-finding study with sublingual monomeric allergoid tablets in house dust mite-allergic patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(1):77-84.
 95. Gunawardana NC, Durham SR. New approaches to allergen immunotherapy. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018;121(3):293-305.
 96. Pfaar O, Lou H, Zhang Y, Klimek L, Zhang L. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(12):2274-89.
 97. Zaleska A, Eiwegger T, Soyer O, Van De Veen W, Rhyner C, Soyka MB, et al. Immune regulation by intralymphatic immunotherapy with modular allergen translocation MAT vaccine. *Allergy*. 2014;69(9):1162-70.
 98. Ahlbeck L, Ahlberg E, Björkander J, Aldén C, Papapavlou G, Palmberg L, et al. Intralymphatic immunotherapy with one or two allergens renders similar clinical response in patients with allergic rhinitis due to birch and grass pollen. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(6):747-59.
 99. Hoffmann HJ, Valovirta E, Pfaar O, Moingeon P, Schmid JM, Skaarup SH, et al. Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(7):1022-34.
 100. Senti G, Von Moos S, Kündig TM. Epicutaneous allergen administration: Is this the future of allergen-specific immunotherapy? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(6):798-809.
 101. Pfaar O, Kleine-Tebbe J, Hörmann K, Klimek L. Allergen-specific immunotherapy: which outcome measures are useful in monitoring clinical trials? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(2):289-309, x.
 102. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(8):1156-73.
 103. Calderon MA, Eichel A, Makatsori M, Pfaar O. Comparability of subcutaneous and sublingual immunotherapy outcomes in allergic rhinitis clinical trials. *Curr Opin*

- Allergy Clin Immunol. 2012;12(3):249-56.
104. Yuan X, Xie S, Meng L, Zhong W, Zhang H, Wang F, et al. Does skin prick test response intensity predict symptom severity and efficacy of subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(2):767-74.
 105. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):300-310.e11.
 106. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984-1010.
 107. Ramos García, Tania María. Tesis Doctoral: Inmunoterapia sublingual : Mecanismos inmunológicos. Universidad Autónoma de Madrid. 2017;
 108. Klimek L, Reske-Kurg AB, Malling HJ, Klimek L. Methods for monitoring of therapeutic efficacy in immunotherapy of allergic rhinitis. *Wien Med Wochenschr* 1999;149(14-15):394-402.
 109. Branco Ferreira M, Spinola Santos A, Pereira Santos MC, Palma Carlos ML, Pereira Barbosa MA, Palma Carlos AG. Nasal ECP patterns and specific immunotherapy in mite-allergic rhinitis patients *Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;37(3):96-102
 110. Hesse L, Brouwer U, Petersen AH, Gras R, Bosman L, Brimnes J, et al. Subcutaneous immunotherapy suppresses Th2 inflammation and induces neutralizing antibodies, but sublingual immunotherapy suppresses airway hyperresponsiveness in grass pollen mouse models for allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(8):1035-49.
 111. Ferrer Galván M, Sánchez López V, Gómez Bastero Fernández A, Romero Falcón A, Medina Gallardo JF, Álvarez Gutiérrez FJ. Utilidad de la periostina como biomarcador de respuesta al tratamiento corticoideo en el asma. *Rev Española Patol Torácica*. 2021;33(4):224-9.
 112. Rondón C, Eguíluz-Gracia I, Shamji MH, Layhadi JA, Salas M, Torres MJ, et al. IgE Test in Secretions of Patients with Respiratory Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(12):1-10.
 113. Klimek L, Bardenhewer C, Spielhauer M, Haral C, Becker K, Pfaar O. [Local allergic rhinitis to *Alternaria alternata* : Evidence for local IgE production exclusively in the nasal mucosa]. *HNO*. 2015;63(5):364-72.
 114. Justicia JL, Padró C, Roger A, Moreno F, Rial MJ, Parra A, et al. Immunological

- parameters as biomarkers of response to MicroCrystalline Tyrosine-adjuvanted mite immunotherapy. *World Allergy Organ J.* 2021 Jun 6;14(6):100545.
115. Novak N, Bieber T, Allam JP. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* Allergy; 2011. 16: 733-9.
 116. Rønborg SM, Mosbech H, Poulsen LK. Exposure chamber for allergen challenge. A placebo-controlled, double-blind trial in house-dust-mite asthma. *Allergy.* 1997;52(8):821-8.
 117. Yang WH, Kelly S, Haya L, Mehri R, Ramesh D, DeVeaux M, et al. Cat allergen exposure in a naturalistic exposure chamber: A prospective observational study in cat-allergic subjects. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(2):265.
 118. Hamasaki S, Okamoto Y, Yonekura S, Okuma Y, Sakurai T, Iinuma T, et al. Characteristics of the Chiba environmental challenge chamber. *Allergol Int.* 2014;63(1):41-50.
 119. Zuberbier T, Abelson MB, Akdis CA, Bachert C, Berger U, Bindslev-Jensen C, et al. Validation of the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) chamber for trials in allergy: Innovation of a mobile allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1158-66.
 120. Bergmann KC, Krause L, Hiller J, Becker S, Kugler S, Tapparo M, et al. First evaluation of a symbiotic food supplement in an allergen exposure chamber in birch pollen allergic patients. *World Allergy Organ J.* 2020;14(1).
 121. Ellis AK, Steacy LM, Hobsbawn B, Conway CE, Walker TJB. Clinical validation of controlled grass pollen challenge in the Environmental Exposure Unit (EEU). *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2015;11(1):1-7.
 122. Zemelka-Wiacek M, Kosowska A, Jutel M. Symptom Assessment of Patients with Allergic Rhinitis Using an Allergen Exposure Chamber. *Journal Vis Exp.* 2023;(193):e64801.
 123. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
 124. Motta G, Passali D, De Vincentiis I, Ottaviani A, Maurizi M, Sartoris A, et al. A multicenter trial of specific local nasal immunotherapy. *Laryngoscope.* 2000;110(1):132-9.
 125. Modrzyński M, Zawisza E. Specific nasal provocation tests in patients hypersensitive

- to mould allergens. *Med Sci Monit.* 2005;11(1):44-8.
126. Li D, Xiao H, Liu S, Jia Q, Zhang L, Shi C, et al. [Value of allergen nasal provocation test in assessment of the efficacy of house dust mites specific immunotherapy]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2023;37(6):428-41..
 127. Han J, Lu M, Cheng L. [Research progress and clinical application of allergen nasal provocation test]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2023;37(6):415-22.
 128. Wanjun W, Qiurong H, Yanqing X, Mo X, Nili W, Jing L. Responsiveness of Nasal Provocation Testing-But Not Skin Test and Specific Immunoglobulin E Blood Level-Correlates With Severity of Allergic Rhinitis in Dermatophagoides Species-Sensitized Patients. *Am J Rhinol Allergy.* 2018;32(4):236-43.
 129. Krzych-Fałta E, Kaczyńska O, Samoliński B, Sybilski A. A new perspective on acoustic rhinometry in terms of standardisation, including the nasal allergen provocation test. *Postep dermatologii i Alergol.* 2022;39(5):852-5.
 130. Matsumoto FY, Tranquillini Gonçalves TR, Solé D, Falbo Wandalsen G. Local allergic rhinitis in children: identification and characterization in a specialty outpatient clinic. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* enero de 2024;(online first).
 131. Millqvist E, Bende M. Reference Values for Acoustic Rhinometry in Subjects without Nasal Symptoms. *American Journal Of Rhinology & Allergy.* 1998;12(5):341-3.
 132. Straszek SP, Moeller A, Hall GL, Zhang G, Stick SM, Franklin PJ. Reference Values for Acoustic Rhinometry in Children from 4 to 13 Years Old. *J Rhinol.* 2008 22(3):285-91.
 133. Wang J, Janson C, Malinovschi A, Holm M, Franklin KA, Modig L, et al. Asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in association with home environment-The RHINE study. *Sci Total Environ.* 2022;20:853:158609
 134. González-de Paz L, Valdesoiro-Navarrete L, Roma J, Blat-Guimerà E, Benavent-Areu J, Bartra J, et al. Prevalence and Impact of Asthma and Allergy on Daily Life, Health Outcomes and Use of Healthcare Services in Children: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(8):481-7.
 135. Appiah-Thompson P, Amuquandoh A. Prevalence and Socioeconomic Impact of Allergic Rhinitis Among Ear, Nose, and Throat Patients of a Tertiary Hospital. *Cureus* 2023; Dec; 15(12): e49768
 136. Vázquez D, Medina I, Logusso G, Arias S, Gattolin G, Parisi C. Cross-sectional survey about the prevalence of allergic rhinitis in Argentina: Study PARA. *Rev Alerg México.*

- 2019;66(1):55-64.
137. Mancilla-Hernández E, González-Solórzano E. Prevalencia de rinitis alérgica y los síntomas como indicadores de riesgo en escolares de la sierra norte de Puebla. *Rev Alerg México*. 2018;65(2):140-7.
 138. Scelo G, Torres-Duque CA, Maspero J, Tran TN, Murray R, Martin N, et al. Analysis of comorbidities and multimorbidity in adult patients in the International Severe Asthma Registry. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(1):42-53.
 139. Qiu YY, Tu LQ, Chen M. Prevalence of asthma and allergic rhinitis in children exposed to pets: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(4):1651-7.
 140. Nappi E, Paoletti G, Malvezzi L, Ferri S, Racca F, Messina MR, et al. Comorbid allergic rhinitis and asthma: important clinical considerations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(7):747-58.
 141. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García De Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. [Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(12):659-66.
 142. Craig TJ. Aeroallergen sensitization in asthma: prevalence and correlation with severity. *Allergy asthma Proc*. 2010;31(2):96-102.
 143. Wirl C, Puklová V. Prevalence of asthma and allergies in children (Fact sheet No 3.1). *Eur Environ Heal Inf Syst*. 2007;(3.1):1-4.
 144. Español GI. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y de dermatitis atópica en adolescentes (Estudio ISAAC España). *An Esp Pediatr*. 1999;51(4):369-76.
 145. Garde J, Hervás D, Marco N, Manuel Milan J, Dolores Martos M. Calculating the prevalence of atopy in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(3):129-34.
 146. Williams DC, Edney G, Maiden B, Smith PK. Recognition of allergic conjunctivitis in patients with allergic rhinitis. [World Allergy Organ J](#) *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):4
 147. Martín Fernández-Mayoralas D, Martín Caballero JM, García-Marcos Álvarez L. Asociación entre dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma en escolares de 13 y 14 años. *An Pediatr*. 2004;60(3):236-42.
 148. Inam M, Shafique RH, Roohi N, Irfan M, Abbas S, Ismail M. Prevalence of sensitization to food allergens and challenge proven food allergy in patients visiting allergy centers in Rawalpindi and Islamabad, Pakistan. *Springerplus*. 2016;5(1).

149. Muñoz López F. Introducción Rinoconjuntivitis alérgica. *Pediatría Integral* 2018;(2):94-101.
150. Garcia Aviles B. Desarrollo de un cuestionario piloto para valorar la relevancia de la sensibilización frente a diversos aeroalérgenos en niños con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica. 2015;
151. Moral L, Roig M, Garde J, Alós A, Toral T, Fuentes MJ. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Allergol Immunopathol (Madr)*. junio de 2008;36(3):128-33.
152. Masrtín Muñoz MF, Bobolea I. Alergia a inhalantes. *An Pediatr Contin*. 2008;6(1):20-9
153. Vidal C, Enrique E, Gonzalo A, Moreno C, Tabar AI, Alcántara M, et al. Diagnosis and allergen immunotherapy treatment of polysensitized patients with respiratory allergy in Spain: An Allergists' Consensus. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(1):1-12.
154. Tabatabaian F, Casale TB. Selection of patients for sublingual immunotherapy (SLIT) versus subcutaneous immunotherapy (SCIT). *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(2):100-4.
155. Lemberg M-L, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche E-M, Mösges R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:63-70.
156. González-Díaz SN, de la Rosa-López JH, Arias-Cruz A, Macías-Weinmann A, Herrera-Castro D, Rodríguez-Ortíz P, et al. Reacciones sistémicas relacionadas a la inmunoterapia con alérgenos en Monterrey, México. *Rev Alerg México*. 2011;58(2):79-86.
157. Tenn MW, Rawls M, Ellis AK. Nasal challenges in allergen immunotherapy trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(6):489-94.
158. Alan B-P, Vicente S-B, Leobardo F-R, Felipe P-G. Valoración de la respuesta terapéutica en pacientes con rinitis alérgica mediante SNOT-22 y ESRINT-15 *Revmeduas*. 2017;7(1).
159. Valle-Rodríguez F, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López C, Papaqui-Tapia JS, Ruiz-Márquez IP, et al. The effectiveness and safety of subcutaneous immunotherapy for inhalable allergens in patients with respiratory allergies. *Rev Alerg Mex*. 2019;66(3):301-7.
160. Kawabe T, Kawashima K, Okuno M, Yamamoto M, Sasaki T, Hanada Y, et al. Objective evaluation of sublingual immunotherapy for pediatric allergic rhinitis

- respond to sq house dust mite. *Arerugi*. 2023;72(4):375-87.
161. Tobar A. F, Papuzinski A. C, Arancibia M. M, Tobar A. F, Papuzinski A. C, Arancibia M. M. Efecto placebo en otorrinolaringología: revisión de la literatura. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello*. 2022;82(2):279-86.
 162. Martín Muñoz MF. Eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del asma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32(3):133-41.
 163. Ai T, Wang L, Luo R, Fan Y, Liao H, Xia W, et al. Effects of sublingual-specific immunotherapy on pulmonary function and exhaled nitric oxide levels in asthmatic children with and without allergic rhinitis. *Transl Pediatr*. 2020;9(5):686-94.
 164. Huang Z, Li A, Zhu H, Pan J, Xiao J, Wu J, et al. Multicenter study of seasonal and regional airborne allergens in Chinese preschoolers with allergic rhinitis. *Sci Rep*. 2024;14(1).
 165. Wang L, Ai T, Luo R, Fan Y, Liao H, Xia W, et al. Effects of Sublingual Duster Mite Drops on Lung Function and Exhaled Nitric Oxide in Children with Multiple and Single Allergic Respiratory Diseases. *Can Respir J*. 2020;2020.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1: interpretación prueba provocación nasal.

Escala de síntomas para interpretación de la PPN

Carencia temporal	0,00 (1)	0,05 RMB	0,10	0,15 PRV	0,25 LECT	0,30 PRV	0,50 LECT	0,55 PRV	1,15 LECT
Alérgeno			SF		1 BU		5 BU		10 BU
Síntoma	Puntos								
Estornudos									
< 3	0		0		0		0		0
3-6	1		1		1		1		1
7-10	2		2		2		2		2
> 10	3		3		3		3		3
Prurito Nasal									
No	0		0		0		0		0
Poco	1		1		1		1		1
Bastante	2		2		2		2		2
Mucho	3		3		3		3		3
Rinorrea									
No	0		0		0		0		0
Poca	1		1		1		1		1
Bastante	2		2		2		2		2
Mucha	3		3		3		3		3
Conjuntivitis	1		1		1		1		1
Obstrucción Nasal									
Respira Normal	0		0		0		0		0
Dificultad poca	1		1		1		1		1
“ bastante	2		2		2		2		2
“ mucha	3		3		3		3		3
Prurito Palatino u ótico	1		1		1		1		1
Total síntomas									

Puntuaciones de síntomas y de descenso de volumen nasal

Síntomatología		Descenso de volumen nasal	
Síntomas	Puntuación (PS)	Porcentaje descenso de volumen	Puntuación volumen (PV)
0	0	<18	0
1-2	1	18-21	1
3-4	2	22-25	2
≥5	3	>25	3

PPN positiva si PS + PV ≥4

Anexo 2: Informe del comité de ética de investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche.



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. Leticia Soriano Irigaray, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta referida al estudio titulado “**Valoración de la respuesta a inmunoterapia tras provocación nasal alérgica específica valorada mediante rinometría acústica y cuestionario de síntomas en pacientes pediátricos y adolescentes con rinitis alérgica**”, con código de registro PI 93/2021, cuyo investigador principal es el Dr. Francisco José Canals Candela, (tutor TFG de la alumna Dña. Teresa Osuna García) del Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Elche.

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado (si aplica).
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.

Los miembros del CEIm, en su reunión del 24 de noviembre de 2021 (acta 14/2021), tras la lectura y evaluación del proyecto de investigación, acuerdan emitir **Informe Favorable** a la realización del mismo.

Lo que firmo en Elche a 30 de noviembre de 2021

Fdo.: Dña. Leticia Soriano Irigaray
Secretaria CEIm HGU de Elche