

# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Prueba de Provocación Nasal con Alérgeno,  
Valorada mediante Rinometría Acústica,  
en el Diagnóstico de Rinitis Alérgica  
en Niños Sensibilizados a Gato y Perro

**Dña. Ana Martínez Navarro**  
**2016**



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Prueba de provocación nasal con alérgeno,  
valorada mediante rinometría acústica,  
en el diagnóstico de rinitis alérgica  
en niños sensibilizados a gato y perro.

**Ana Martínez Navarro**  
2016





# UNIVERSIDAD DE MURCIA

## Facultad de Medicina

### **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 para optar al grado de Doctor presentada por:

*Ana Martínez Navarro*

Directores:

*Dr. D. Jesús María Garde Garde*

*Dr. D. Luis García-Marcos Álvarez*

Murcia 2016





D. Luis García-Marcos Álvarez, Profesor Titular de Universidad del Área de Pediatría en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, y D. Jesús María Garde Garde, Jefe de Sección de Alergología en el Hospital General Universitario de Elche,

AUTORIZAN:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Prueba de provocación nasal con alérgeno, valorada mediante rinometría acústica, en el diagnóstico de rinitis alérgica en niños sensibilizados a gato y perro", realizada por D. <sup>a</sup> Ana Martínez Navarro, bajo su inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 10 de Junio de 2016

Fdo. Dr. D. Luis García-Marcos Álvarez

Fdo. Dr. D. Jesús María Garde Garde



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Director, el Dr. Jesús María Garde, por confiar en mí para la realización de este proyecto, por orientarme cada día durante el desarrollo de la tesis, por su entrega, esfuerzo y dedicación, por transmitirme su constante inquietud investigadora, su rigurosidad científica y profesional, así como su pasión por la Alergología, motivos por lo que cuenta con todo mi aprecio, cariño y admiración.

A mi tutor y director, el Dr. Luis García-Marcos, por facilitarme el proceso con sus buenos consejos, por estar siempre accesible, por guiarme y por su imprescindible aportación a este trabajo.

A mis adjuntos y compañeros del Hospital Reina Sofía, los Dres. Juan Carlos Miralles, Antonio Carbonell y Ana I. Escudero, por su gran contribución a mi formación, por haberme animado desde el inicio de la residencia a la realización de la tesis y ayudarme en su ejecución.

A D. Francisco Canals, por su inestimable aportación en el análisis estadístico, y por estar siempre dispuesto a echar una mano.

A Pilar y a Tina por toda su ayuda con la programación de las citas, la recopilación de historias clínicas, la preparación de extractos, y por su agradable compañía.

A mi familia y amigos, y en especial a mi madre, por escucharme, por cuidarme, por aconsejarme, por animarme y llevar conmigo el peso de mis preocupaciones.

A Roque, por su cariño, su apoyo moral incondicional, por alegrarme, por tener siempre soluciones, por todo lo que he aprendido de él y por creer siempre en mi capacidad para alcanzar esta meta.



## ABREVIATURAS

|             |   |
|-------------|---|
| ARIA.....   | Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma                                |
| AT.....     | Área Transversa (cm <sup>2</sup> )  |
| ATM.....    | Área Transversa Mínima (cm <sup>2</sup> )                                 |
| BU.....     | Unidades Biológicas   |
| BOE.....    | Boletín Oficial del Estado  |
| COR.....    | Característica Operativa del Receptor                                     |
| E.....      | Especificidad   |
| FEV1.....   | Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo                          |
| G1.....     | Grupo 1   |
| G2.....     | Grupo 2   |
| G3.....     | Grupo 3   |
| GEMA.....   | Guía Española para el Manejo del Asma                                     |
| IECAs.....  | Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina                     |
| PC.....     | Punto de Corte  |
| PDS.....    | Puntuación De Síntomas (0-3), asignada al valor de la STS                 |
| PDV.....    | Puntuación De Volumen (0-3), asignada al valor del PDVOL2                 |
| PDVOL2..... | Porcentaje de Disminución de Volumen entre 1-4 cm desde las narinas       |
| PNIF.....   | Pico de Flujo Inspiratorio Nasal  |
| PPN.....    | Prueba de Provocación Nasal   |
| S.....      | Sensibilidad  |
| SEAIC.....  | Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica                    |
| STS.....    | Suma Total de Síntomas (0-14)   |
| VOL.....    | Volumen de un determinado segmento de la cavidad nasal (cm <sup>3</sup> ) |
| VOL1.....   | VOL comprendido entre las narinas y 1 cm                                  |
| VOL2.....   | VOL comprendido entre 1 y 4 cm desde las narinas                          |
| VPN.....    | Valor Predictivo Negativo   |
| VPP.....    | Valor Predictivo Positivo   |



# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1- INTRODUCCIÓN.....                                       | 15 |
| 1.1 – Prueba de provocación nasal alérgeno-específica..... | 18 |
| 1.1.1 – Definición.....                                    | 18 |
| 1.1.2 – Indicaciones y contraindicaciones.....             | 19 |
| 1.1.3 – Condiciones para la realización.....               | 20 |
| 1.1.4 – Procedimiento.....                                 | 21 |
| 1.1.5 – Valoración de la respuesta.....                    | 22 |
| 1.2 – Rinometría acústica.....                             | 24 |
| 1.2.1 – Definición.....                                    | 24 |
| 1.2.2 – Anatomía y fisiología de la obstrucción nasal..... | 25 |
| 1.2.3 – Equipo.....  | 27 |
| 1.2.4 – Principio físico.....                              | 29 |
| 1.2.5 – Registro.....                                      | 30 |
| 1.2.6 – Protocolo exploratorio.....                        | 33 |
| 2- HIPÓTESIS.....  | 38 |
| 3- OBJETIVOS.....  | 38 |
| 4- METODOLOGÍA.....  | 39 |
| 4.1 – Población a estudio.....                             | 39 |
| 4.1.1 – Ámbito del estudio y periodo de reclutamiento..... | 39 |
| 4.1.2 – Criterios de inclusión.....                        | 39 |
| 4.1.3 – Criterios de exclusión.....                        | 40 |
| 4.1.4 – Abandono de un individuo del estudio.....          | 40 |
| 4.1.5 – Muestreo y tamaño muestral.....                    | 41 |

|   |    |
|---|----|
| 4.2 – Material y métodos.....   | 41 |
| 4.2.1 – Tipo de estudio.....  | 41 |
| 4.2.2 – Diseño del estudio.....   | 41 |
| 4.2.3 – Variables de estudio.....   | 42 |
| 4.2.4 – Método.....   | 43 |
| 4.2.5 – Análisis estadístico.....   | 45 |
| 4.3 – Aspectos éticos y legales.....  | 47 |
| 5- RESULTADOS.....  | 48 |
| 5.1 – Datos demográficos.....   | 48 |
| 5.2 – Pruebas de provocación nasal realizadas.....  | 50 |
| 5.3 – Obtención de los criterios de positividad: cálculo de los mejores puntos de corte entre tolerantes (G2) y no tolerantes (G1) para cada prueba diagnóstica.....                          | 51 |
| 5.3.1 – En la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos).....  | 52 |
| 5.3.2 – En sensibilizados a gato.....   | 56 |
| 5.3.3 – En sensibilizados a perro.....  | 60 |
| 5.4 – Combinación de la Suma total de Síntomas (STS) y el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2) como criterio de positividad de la prueba de provocación nasal..... | 64 |
| 5.4.1 – En la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos).....  | 65 |
| 5.4.2 – En sensibilizados a gato.....   | 69 |
| 5.4.3 – En sensibilizados a perro.....  | 72 |
| 5.5 – Resultados de las pruebas de provocación nasal según criterio de positividad obtenido por la combinación de síntomas y rinometría acústica....  | 76 |
| 5.6 – Test de Kappa para cada prueba diagnóstica.....   | 77 |
| 5.6.1 – En la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos).....  | 78 |

|  |     |
|--|-----|
| 5.6.2 – En sensibilizados a gato.....  | 79  |
| 5.6.3 – En sensibilizados a perro.....   | 81  |
| 5.7 – Comparación de los valores medios del tamaño de la pápula e IgE específica sérica entre tolerantes (G2) y no tolerantes (G1).....                          | 84  |
| 5.8 – Correlación entre los resultados del tamaño medio de la pápula en prick test y de la IgE específica sérica, con los de la prueba de provocación nasal..... | 86  |
| 5.9 – Estimación de cifras de IgE específica para predecir, con un 95% de seguridad, el resultado de la provocación nasal.....                                   | 91  |
| 5.9.1 – En sensibilizados a gato.....  | 92  |
| 5.9.2 – En sensibilizados a perro.....   | 93  |
| 6- DISCUSIÓN.....  | 94  |
| 6.1 – Prueba de exposición a gato y perro en vida real.....  | 94  |
| 6.2 – Resultados de las pruebas de provocación nasal.....  | 96  |
| 7- CONCLUSIONES.....   | 100 |
| 8- BIBLIOGRAFÍA.....   | 101 |
| 9- ANEXO.....  | 109 |
| 9.1 – Hoja de recogida de datos durante la prueba de provocación nasal.....  | 109 |



# 1. INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal mediada por anticuerpos de tipo IgE, que puede ser causada por la exposición a una gran variedad de alérgenos. Constituye un problema de salud mundial, cuya prevalencia va en aumento y se calcula que afecta al 10-25% de la población en todo el mundo, debutando la mayoría en la infancia-adolescencia. Aunque no es una enfermedad grave, la rinitis alérgica no controlada altera significativamente la calidad de vida de los pacientes y afecta al aprendizaje escolar y a la productividad laboral. Además, los costes producidos por la misma pueden ser importantes, ya que muchos pacientes están polimedcados y a pesar de ello mal controlados y suele asociarse a una serie de enfermedades con un alto impacto socioeconómico <sup>1,2</sup>. La rinitis alérgica se considera factor de riesgo independiente para padecer asma, siendo más frecuente en rinitis persistente <sup>3</sup>.

En la práctica clínica habitual, para el diagnóstico etiológico de la rinitis alérgica los métodos más comúnmente utilizados son las pruebas cutáneas de punción epidérmica (prick test), y la determinación en suero de IgE específica. Mediante las primeras se detectan anticuerpos IgE fijados a los mastocitos cutáneos y son pruebas cualitativas que expresan positividad o negatividad. La determinación en suero de IgE específica es una prueba cuantitativa que mide la concentración de estos anticuerpos libres en suero frente a un alérgeno. No obstante, la positividad de ambas pruebas sólo detecta sensibilización (presencia de anticuerpos IgE frente a un determinado alérgeno), pero no etiología o enfermedad, siendo preciso tener en cuenta que algunos resultados positivos pueden ser irrelevantes desde el punto de vista clínico. Muchos pacientes presentan sensibilización frente a diversos alérgenos, sin que la exposición a ellos les provoque síntomas <sup>4</sup>. Y al contrario, en algunos pacientes con síntomas de rinitis alérgica no se detecta ninguna sensibilización con estos métodos, habiéndose demostrado la producción local de IgE específica en la mucosa nasal <sup>5</sup> por lo que se debe de recurrir para el diagnóstico a las pruebas de provocación nasal con alérgenos.

Las pruebas de provocación alérgeno-específicas han sido consideradas como la base del diagnóstico etiológico de las enfermedades alérgicas a lo largo del tiempo, ya que

constituyen el único modo objetivo de valorar la relevancia clínica de la sensibilización a un determinado alérgeno en la patología del paciente <sup>6</sup>.

Por ello, en el estudio de la alergia a fármacos o alimentos, la prueba de provocación es considerada el patrón oro <sup>7,8</sup>. La administración en laboratorio reproduce exactamente, la toma del alimento o fármaco sospechoso en la vida real.

Del mismo modo, las pruebas de provocación bronquial con alérgenos constituyen la base del diagnóstico de asma ocupacional. Son múltiples las publicaciones sobre su uso y estandarización, en contraste con los pocos estudios realizados al respecto sobre la prueba de provocación nasal <sup>9</sup>.

El problema fundamental en alergia respiratoria es que la prueba de provocación a la que se deberían someter los pacientes para el diagnóstico, difícilmente se puede llevar a cabo en condiciones de vida real, siendo necesario para ello el uso de cámaras de exposición. Las pruebas de provocación nasal realizadas en laboratorio, no reproducen el modo de exposición ni la concentración alérgica a los que el paciente se expone de forma natural <sup>10</sup>. Por este motivo, toda prueba de provocación alérgeno-específica con inhalantes, precisa ser validada y estandarizada para poder ser incluida tanto en la práctica alergológica diaria, como en los trabajos de investigación. A día de hoy, no disponemos de un método universalmente aceptado para la realización de las pruebas de provocación nasal <sup>11</sup>.

Todos estos inconvenientes explican que, actualmente, estas pruebas apenas se practiquen para el diagnóstico etiológico de la alergia respiratoria. En Alergológica 2005, sólo el 2,4 % de los alergólogos manifiestan practicar la prueba de provocación nasal a sus pacientes con rinoconjuntivitis <sup>12</sup>. Recientemente un panel de alergólogos expertos no la incluye entre sus recomendaciones como método para valorar en la práctica diaria la relevancia clínica de un alérgeno en pacientes polisensibilizados, basándose en su difícil interpretación y en el consumo de tiempo <sup>13</sup>. Por ello, las pruebas de provocación nasal han quedado relegadas a trabajos de investigación, aunque cada día son más frecuentes los estudios que se están llevando a cabo en un intento de estandarización y validación de la prueba <sup>14</sup>. Alguno de ellos hace una llamada de atención a los clínicos por la escasa utilización de esta prueba diagnóstica que consideran muy útil <sup>15</sup>.

El Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Elche tiene una considerable experiencia en la práctica de pruebas de provocación nasal. En él se han llevado a cabo una serie de estudios, cuyo objetivo general es validar la provocación nasal, valorada mediante rinometría acústica, para la determinación de la relevancia clínica de los diversos alérgenos, en la patología de niños con rinoconjuntivitis alérgica polisensibilizados.

En orden a la validación de la prueba de provocación nasal, valorada mediante rinometría acústica, se han seguido los siguientes pasos:

- 1) Comprobar la seguridad de la prueba de provocación nasal en niños afectados de rinoconjuntivitis y asma <sup>16</sup>.
- 2) Fijar los criterios de positividad <sup>17</sup>.
- 3) Comprobar que los alérgenos testados no producen respuestas irritativas <sup>17</sup>.
- 4) Comprobar que la prueba de provocación nasal no es una prueba equivalente a prick <sup>18</sup>.
- 5) Comparar los resultados de la prueba de provocación nasal con los de una prueba de exposición alérgica en vida real <sup>19</sup>.

El presente trabajo es el último de esta serie de pasos, en el que valoramos los resultados de la prueba de provocación nasal, en relación con una prueba de exposición a alérgenos en vida real, considerada el patrón oro en el diagnóstico, en el único modelo a nuestro alcance: niños sensibilizados a epitelios de gato y perro.

## **1.1 Prueba de provocación nasal alérgeno-específica**

### **1.1.1 Definición**

La provocación nasal específica es una prueba complementaria in vivo que consiste en la instilación de un alérgeno en ambas fosas nasales con el objetivo de reproducir de forma controlada la respuesta de la mucosa nasal a la exposición natural al mismo <sup>20</sup>.

Constituye una herramienta diagnóstica potencialmente muy útil. Es una técnica reproducible y de seguridad comprobada <sup>21,22</sup>.

La primera prueba de provocación nasal documentada corresponde a Charles Backley en 1873, que aplicó directamente granos de polen sobre la mucosa nasal provocando la aparición de síntomas (hidrorrea, estornudos y obstrucción nasal). En los años 1950 se introdujeron los primeros aparatos de rinomanometría y, más recientemente los de rinometría acústica.

Después de esta primera prueba de provocación nasal, varios consensos y directrices han sido publicados con el fin de lograr su estandarización <sup>6,20,21,23-26</sup>. A pesar de ello persisten algunas dificultades:

- Las diversas unidades de medida de los extractos alérgicos utilizados, estandarizados de diferente modo por los distintos laboratorios encargados de su fabricación y, con ello, las distintas dosis utilizadas. La dosis para iniciar la prueba depende del grado de sensibilización del paciente, la presión medioambiental local del alérgeno en un momento dado y las características y potencia del extracto utilizado. Puede calcularse a partir de la dosis usada en prick test. Algunos autores proponen la concentración necesaria para producir una pápula de 3 mm o 1/100 de la concentración que produce una prueba cutánea positiva.
- Las diferentes técnicas de administración de dichos alérgenos (gotas, micropipetas, discos de papel impregnados con el alérgeno, extractos nebulizados, aerosoles, etc).
- Los diferentes sistemas para valorar la respuesta (rinomanometría anterior activa, rinomanometría anterior pasiva, rinomanometría posterior, pico de flujo inspiratorio nasal o PNIF, rinometría acústica, escala de síntomas, etc) y, con ello, los diversos criterios para definir como positiva la prueba.

## 1.1.2 Indicaciones y contraindicaciones

Hoy se acepta que las principales indicaciones de la prueba de provocación nasal son <sup>25,26</sup>.

- Conocer la relevancia clínica de un determinado aeroalérgeno en la patología del paciente polisensibilizado <sup>27</sup>.
- Confirmación de la reactividad nasal a un alérgeno específico antes de iniciar inmunoterapia <sup>28-30</sup>.
- Confirmación del diagnóstico de rinitis alérgica en pacientes en que no se detecta sensibilización con pruebas cutáneas ni séricas <sup>31,32</sup>.
- Demostrar hiperreactividad nasal inespecífica <sup>33</sup>.
- Determinar si la aplicación nasal de un alérgeno específico puede inducir síntomas oculares o bronquiales además de nasales <sup>34</sup>.
- Conocer el papel de un determinado agente ocupacional en la patología del paciente <sup>35</sup>.
- Confirmar el papel de un alérgeno específico en el asma bronquial en los casos en que la provocación bronquial no se puede realizar de forma segura <sup>36,37</sup>.
- Valoración de la eficacia de la inmunoterapia y la respuesta a fármacos <sup>38-41</sup>.
- Estudios de investigación de los mecanismos fisiopatológicos de la rinitis <sup>14,42</sup>.

La prueba de provocación nasal estaría contraindicada en los siguientes casos:

- Durante una exacerbación de rinitis y/o asma.
- En pacientes con historia de reacción anafiláctica al alérgeno que queremos testar.
- En pacientes con enfermedades generales graves, especialmente cardiopulmonares, con capacidad pulmonar reducida.
- Presencia de pólipos nasales.
- Cirugía endonasal reciente (6-8 semanas)

### **1.1.3 Condiciones para la realización**

Antes de comenzar la prueba, debe haberse realizado una exploración nasal mediante rinoscopia, que evalúe posibles alteraciones estructurales como desviación septal, pólipos o rinitis atrófica, que podrían influenciar el resultado de la prueba. También es preciso interrogar al paciente sobre aspectos que pudieran contraindicar la realización de la prueba.

Para minimizar la influencia del ciclo nasal, debe practicarse siempre a la misma hora. El mejor momento para realizarla es por la mañana.

En el lugar donde se realice la prueba se debe mantener una temperatura y humedad constantes. Temperaturas superiores a 35°C y un grado de humedad de más del 80% reducen la respuesta inmediata al disminuir la liberación de histamina y la reacción vasculonerviosa.

Se debe evitar el ejercicio físico intenso y los cambios posturales bruscos durante la prueba.

Para evitar los falsos positivos, la prueba no debe realizarse durante un episodio agudo de rinitis. Los pacientes tampoco deben haber sufrido enfermedad respiratoria en las últimas 4 semanas (infecciones o reagudizaciones alérgicas), o cirugía nasal en las 8 semanas previas. Deben estar asintomáticos u oligosintomáticos, por lo que a los pacientes polínicos se les cita en los meses de invierno o verano.

En caso de alergia ocupacional, debe estar 1 semana alejado de su puesto de trabajo.

Se debe evitar 48 horas antes de la prueba el consumo de tabaco y alcohol.

Los periodos de lavado de los distintos fármacos recomendados para minimizar los falsos negativos son:

- 3 días para los antihistamínicos orales.
- 1 a 6 semanas para los corticoides intranasales.
- 2 semanas para los corticoides orales a dosis de más de 10 mg/día.
- 1 día para los antihistamínicos y descongestivos tópicos.
- 2 semanas para los antagonistas de los leucotrienos.

- 3 semanas para los antihipertensivos del grupo de los IECAs.
- 6 horas para cromonas.

#### **1.1.4 Procedimiento**

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

Se recibe al paciente media hora antes del inicio de la prueba, con el objetivo de que se adapte a la temperatura de la sala. Se realiza una valoración clínica sobre su estado actual, instruyéndole en la cumplimentación de un cuestionario de síntomas sobre cómo se ha encontrado durante los últimos 7 días y en la última hora. Cuestionario que deberá seguir cumplimentando en los tres días sucesivos a la prueba.

El procedimiento comienza con la medida de las condiciones basales del paciente (en cuanto a síntomas nasojuntivales y volumen de las fosas nasales), seguido de la instilación de suero fisiológico para valorar la posible existencia de hiperreactividad nasal inespecífica. Diez minutos después de su administración valoramos si han aparecido síntomas nasales y medimos la obstrucción nasal. En caso de una disminución del 20% del volumen nasal se considera positivo y se concluye la prueba.

En caso contrario, instilamos el alérgeno sospechoso. Este puede encontrarse en forma de solución, polvo o granos de polen, y se puede administrar de diversas formas: spray, discos de papel impregnados, nebulizador, micropipetas, cuentagotas, etc. El spray o aerosol nasal es el método actualmente preferido por su simplicidad y porque permite la administración de una dosis exacta. Éste debe dirigirse en dirección craneal y lateral hacia la mucosa de los cornetes inferior y medio. Se informa al paciente de que no inspire inmediatamente tras su administración para evitar que llegue a vías respiratorias bajas.

Se puede instilar uni o bilateralmente. La provocación unilateral puede ser más fácil y aporta información sobre la intensidad del reflejo nasonasal, provocado en el lado contralateral. La bilateral se considera más fisiológica y la más idónea en la práctica clínica habitual. En cualquier caso la evaluación de la respuesta nasal debe ser siempre bilateral.

En cuanto a la dosis, si no hay referencias previas, se aconseja que la dosis para la prueba sea aquella concentración que induce una pápula en prick de 3 mm de diámetro. En caso de gran sensibilización podría iniciarse por una dilución al 1/100, aumentando progresivamente la dosis. La aplicación seriada de concentraciones crecientes permite valorar la dosis/respuesta y conocer la sensibilidad del paciente a dicho alérgeno. Ha de tenerse especial cuidado con la temperatura, el pH, y la osmolaridad de la solución administrada con el fin de no producir efectos irritantes <sup>6</sup>.

Debe existir un intervalo mínimo de una semana entre diferentes pruebas de provocación nasal para evitar el efecto “priming”, que ocurre por la liberación de mediadores que provocan cambios inflamatorios en la mucosa nasal, disminuyendo así el umbral de tolerancia al alérgeno en una posterior exposición.

### **1.1.5 Valoración de la respuesta**

Tras cada dosis instilada, se espera 20 minutos para valorar la respuesta a la prueba. Por un lado, se mide de forma subjetiva, mediante una escala de síntomas. Se han propuesto diversas escalas para considerarla positiva. Todas se basan en una puntuación que, usualmente, va de 0 a 3 de cada uno de los síntomas que pueden presentarse tras la prueba.

Por otro lado, se mide de forma objetiva la posible obstrucción nasal. Para ello existen varios procedimientos, cada uno con ventajas e inconvenientes:

Rinomanometría Anterior Activa: Permite la medida de las resistencias nasales por el análisis del flujo aéreo nasal y la presión en las fosas durante la respiración. Es considerada como la técnica rinomanométrica más fisiológica, pero precisa diferentes medios para fijación de los tubos de presión (cinta adhesiva, esponjas y/o adaptadores nasales), así como mascarillas transparentes que deben sellarse herméticamente a la cara sin producir deformidades nasales con soluciones estériles no irritantes, o bien emplear mascarillas desechables. El rinomanómetro, además, debe ser calibrado diariamente. El criterio de positividad más frecuentemente utilizado es un incremento del 100% en la resistencia de las fosas nasales y un descenso del flujo aéreo del 40% respecto a su valor basal <sup>43</sup>.

Es una técnica que exige una buena colaboración por parte del paciente y no está libre de inconvenientes. El principal de ellos es la posible deformación de las narinas por la colocación de los adaptadores y la posibilidad de escapes de aire, así como la imposibilidad de estudiar ambas fosas nasales de forma simultánea, y su limitación cuando existe una obstrucción total o una perforación septal.

Rinomanometría Posterior Activa: En este modelo, el paciente respira a través de ambas fosas nasales dentro de una mascarilla conectada a un neumotacógrafo para medir el flujo aéreo. La presión nasofaríngea se registra mediante un transductor conectado a un tubo intrabucal. Técnica lenta y laboriosa no exenta de inconvenientes: posibilidad de escapes de aire entre la cara y la mascarilla, el tubo intrabucal puede quedar mal situado en relación con la lengua y puede dar lugar a medidas inexactas. Requiere mucha colaboración por parte del paciente y no puede realizarse en un 30-50% de los casos <sup>44</sup>.

Rinomanometría Anterior Pasiva: Esta técnica consiste en la aplicación de un flujo aéreo constante conocido y medir a continuación las diferencias de presión en distintas localizaciones de ambas fosas nasales. Técnica relativamente fácil y rápida, que puede ser utilizada en niños pequeños. Su baja sensibilidad metodológica aumenta las posibilidades de error, por lo que en la actualidad apenas se practica.

Rinometría Acústica: Método descrito a finales de los 80 que se basa en la reflexión de una onda sonora, para valorar la geometría de las fosas nasales, antes y después de la administración de la sustancia a evaluar. Una prueba positiva será aquella en la cual se objetive una caída del volumen de las fosas nasales, tras estimular la mucosa con el alérgeno. Se tratará en profundidad más adelante.

PNIF: Pico de Flujo Inspiratorio Nasal. Es un método aparentemente muy sencillo, similar al Peak Flow utilizado para la monitorización de pico flujo espiratorio en pacientes asmáticos, pero no es nada fácil conseguir que lo hagan correctamente los niños. Presenta una menor eficacia global que el resto de medidas anteriormente expuestas y la positividad se establece con descensos superiores al 20%.

En estudios de investigación sobre la fisiopatología de la respuesta nasal se han empleado otras metodologías como la valoración de la respuesta celular mediante obtención de muestras nasales, y los patrones de liberación de mediadores como la histamina, triptasa, prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas, etc.

## **1.2 Rinometría acústica**

### **1.2.1 Definición**

La rinometría acústica es una técnica descrita por Hilberg y colaboradores en 1989 que valora la geometría de las fosas nasales basándose en la reflexión de una onda sonora <sup>45</sup>. Permite evaluar la permeabilidad nasal de forma objetiva, midiendo áreas y volúmenes respecto a la distancia de las narinas. Cuantifica la obstrucción de forma directa, expresándola como reducciones del volumen de la cavidad nasal, a la vez que valora la naturaleza y ubicación de la misma <sup>46,47</sup>.

Es un procedimiento sencillo, seguro, rápido, fiable y altamente reproducible (variabilidad de entre un 2-6%, claramente inferior al resto de sistemas <sup>48,49</sup>) que requiere una mínima colaboración por parte del paciente, por lo que resulta especialmente útil en niños <sup>50-54</sup>.

La fiabilidad se fundamenta en la correlación existente entre las áreas nasales medidas por rinometría acústica y las mediciones obtenidas por tomografía computerizada y por resonancia magnética <sup>55</sup>.

Sus resultados se correlacionan bien con los de la rinomanometría, pero la rinometría acústica es más sensible para detectar los cambios en el volumen de las fosas tras una instilación mínima de alérgeno <sup>48</sup>. Mide el fenómeno de la congestión de forma directa (disminución del volumen de las fosas) a diferencia de la rinomanometría que lo hace de forma indirecta (por la repercusión en las resistencias). Además no precisa de ningún flujo nasal, por lo que se puede realizar en fosas nasales totalmente obstruidas <sup>56</sup>. Sin embargo, la información que aporta la rinometría acústica es estática, por tanto, no traduce la repercusión aerodinámica que produce la obstrucción <sup>57</sup>.

No existe buena correlación entre los valores obtenidos por rinometría acústica y la valoración subjetiva de obstrucción nasal, hecho documentado también con otros métodos de valoración objetiva de la obstrucción por diferentes autores.

Esta técnica está validada para la evaluación de los 6 primeros cm de las fosas nasales. La medición de los segmentos más posteriores no es fiable al estar influenciada por los senos paranasales (presencia del ostium del seno maxilar) que distorsionan la onda

sonora al dispersarse a través del complejo osteomeatal. El algoritmo de funcionamiento de los rinómetros es acumulativo, es decir, que el cálculo del área de un punto concreto de la fosa depende del cálculo del punto previo, por lo que el error producido en esta medición se transmite e incrementa en las mediciones posteriores <sup>9</sup>.

Entre sus indicaciones se encuentra la valoración de la respuesta tras la realización de una provocación nasal específica o inespecífica, la valoración del ciclo nasal, de los resultados quirúrgicos, así como el estudio de procesos obstructivos como desviaciones septales, hipertrofia de cornetes, hipertrofia de adenoides o poliposis. También es utilizada para el estudio del síndrome de apnea del sueño y el manejo de las atresias de coana.

En cuanto a las mediciones obtenidas, no existen valores absolutos de normalidad. Éstos dependen de la raza y perímetro craneal, más que del sexo y la altura. También varían de un país a otro y de un rinómetro a otro. La disparidad metodológica de los diversos estudios dificulta su establecimiento. En nuestro país, disponemos de datos orientativos de normalidad gracias a los estudios de Márquez y de Orús, que han evaluado la rinometría acústica en individuos sin patología nasal <sup>58,59</sup>. Este inconveniente, no obstante, no interfiere en la valoración de una prueba de provocación nasal como positiva o negativa, ya que esto depende del porcentaje de caída del volumen de las fosas nasales tras instilación del alérgeno, comparando con el obtenido tras aplicar suero salino en el mismo individuo y con el mismo rinómetro.

### **1.2.2 Anatomía y fisiología de la obstrucción nasal**

Cada cavidad nasal se divide en dos partes: el vestíbulo y la fosa nasal propiamente dicha. El vestíbulo nasal está constituido por diferentes cartílagos y está delimitado por un orificio caudal u ostium y un orificio cefálico que le separa de las fosas nasales y se denomina lumen nasi o área valvular, zona más estrecha de la cavidad nasal.

La pared interna de la fosa nasal está constituida por el tabique nasal o septum que está formado por el cartílago septal, la lamina perpendicular del etmoides, el vómer y partes óseas del maxilar, huesos palatinos, cresta esfenoidal y otros.

La pared externa (Figura 1) esta ocupada casi totalmente por los cornetes, que son unas láminas óseas delgadas, con una superficie curva de concavidad externa, en número de cinco, de los cuales tres son constantes, inferior, medio y superior, y el cornete supremo o de Santorini y el etmoidal o de Zuckerkandl que son accesorios e inconstantes.

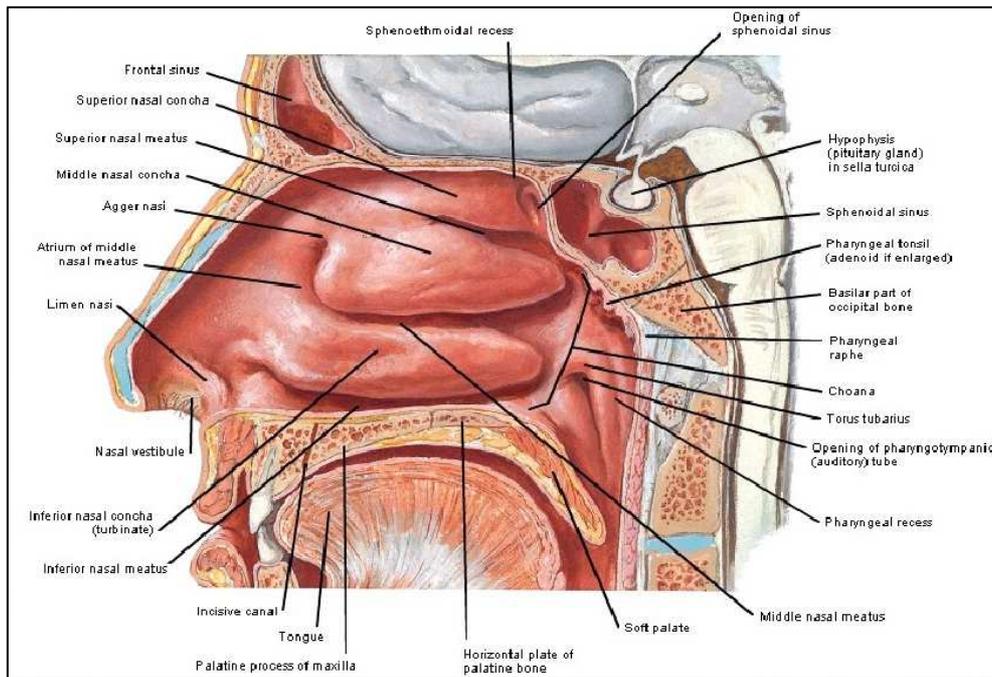


Figura 1: Pared lateral de la cavidad nasal. (Netter, Anatomía humana).

Las resistencias nasales constituyen el 50% de todas las resistencias del árbol respiratorio<sup>60</sup>. Se generan de una parte en la zona el vestíbulo nasal, principalmente en el área valvular (representando en una nariz normal el 60-70% del total nasal), y de otra en la fosa nasal a través de los cornetes (30-40% del total nasal).

La obstrucción nasal se puede definir como el malestar generado por un insuficiente flujo aéreo nasal. La sensación del paso del aire a través de la nariz se obtiene debido al enfriamiento de los receptores sensitivos de las fosas nasales durante la inspiración. Estos receptores sensitivos están inervados por el nervio trigémino, y la anestesia o el daño en este nervio pueden producir una sensación de obstrucción nasal.

La percepción subjetiva de obstrucción nasal no siempre se acompaña de un aumento en la resistencia al flujo aéreo. En ella influyen factores anatomofuncionales y subjetivos. Se ha visto en múltiples estudios la existencia de una discordancia entre estos parámetros. Esta discordancia tiene su máxima expresión en la rinitis atrófica debido a la pérdida de sensación del paso del aire, lo que produce una gran sensación de obstrucción nasal sin la posibilidad de constatar un obstáculo nasal aparente. Al aplicar mentol en las fosas nasales se obtiene una sensación de apertura nasal sin disminución de las resistencias, probablemente por estimulación de los receptores sensoriales del trigémino <sup>61</sup>.

La obstrucción nasal puede deberse a alteraciones anatómicas (desviaciones septales) y a procesos inflamatorios (rinitis, poliposis, tumores). En la rinitis, la obstrucción nasal que se produce se desencadena por una serie de fenómenos vasculares, como son la vasodilatación y la extravasación plasmática, que conducen a la producción de edema y la secreción nasal.

### **1.2.3 Equipo**

En nuestros trabajos se ha empleado el rinómetro RhinoScan versión 2.6 de RhinoMetrics (Figura 2). Para la realización de una rinometría acústica se utiliza un aparato compuesto por:

- Módulo o microprocesador generador del pulso acústico.
  
- Tubo conductor de la onda sonora, hecho de baquelita, de forma cilíndrica y 50 cm de longitud.
  
- Tubo de calibración.
  
- Micrófono piezoeléctrico.
  
- Amplificador de 20 dB y filtro pasa bajos de 10 Hz.
  
- Convertidor analógico-digital para el procesamiento de datos.

- Ordenador, conectado a través de un cable serie al convertidor analógico digital, donde se instala un módulo de software (RhinoScan) para el procesamiento de señales digitales. Éste guarda registros de pacientes en una base de datos. También nos guía automáticamente en la realización del procedimiento de calibración.

- Adaptador nasal: Pieza de 5 cm que consta de dos extremos, uno encajable al tubo de conductor y otro anatómico, diseñado para adaptarse herméticamente a la nariz mediante un bisel de 60 grados. Cada adaptador es específico para cada fosa. Disponibles en dos tamaños, adulto y niño (Figura 3).

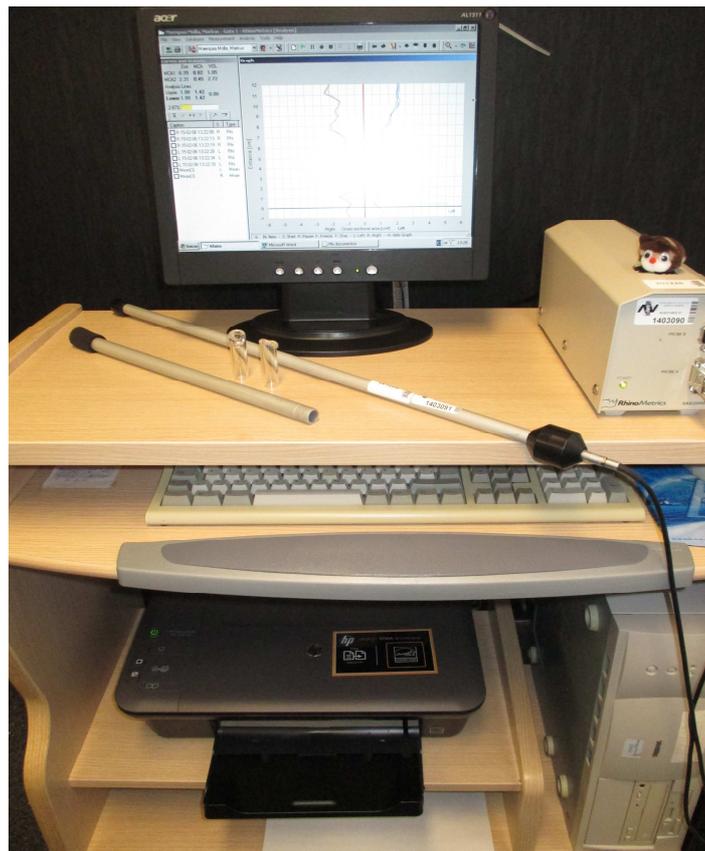


Figura 2: Equipo de rinometría acústica, modelo Rhinoscan.



Figura 3: Adaptadores nasales, en tamaño niño (izqda) y adulto (dcha). Abajo detalle del bisel.

#### 1.2.4 Principio físico

Un microprocesador genera un impulso acústico a una frecuencia audible, que se transmite a través del tubo, pasa al micrófono y entra a la fosa nasal a través de un adaptador (Figura 4).

La onda emitida dentro de la cavidad nasal es parcialmente absorbida y reflejada por las estructuras anatómicas que encuentra a su paso. Esta onda puede ser de dos tipos, un clic o sonido pulsado (frecuencias de hasta 10 Hz) o un sonido continuo (frecuencias de hasta 0.5 Hz). Este último necesita más tiempo para obtener una medición (de 2-30 segundos frente a 0.1 segundos).

El sonido reflejado produce una señal analógica que es captada por el micrófono, colocado en la entrada de la fosa. Esta señal se amplifica, se filtra y se digitaliza para posteriormente ser analizada por el ordenador en función del tiempo transcurrido entre la onda emitida y la reflejada. Éste calcula los cambios de impedancia de la onda reflejada, que serán inversamente proporcionales a las diversas secciones de la zona que atraviesa, y los transforma en una señal gráfica que representa las estructuras de la cavidad nasal, y registra las áreas en función de la distancia de las narinas.

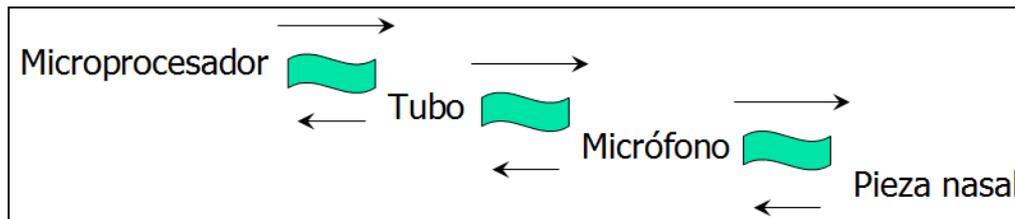


Figura 4: Esquema del circuito de la onda sonora emitida y reflejada.

### 1.2.5 Registro

Los resultados obtenidos al registrar la onda reflejada se traducen en una gráfica bidimensional en la que se representan los distintos relieves de la fosa nasal (Figura 5). La gráfica de la fosa nasal derecha se representa en rojo y la de la izquierda en azul. En una fosa normal, las áreas aumentan progresivamente en dirección anteroposterior. Tras la vasoconstricción el registro general no cambia, sólo aumentan sus áreas.

Esta gráfica aporta información de varios parámetros:

1.- Áreas transversas (AT) en  $\text{cm}^2$ , entre la pared externa de la mucosa nasal y el tabique nasal, representadas en el eje de abscisas. Aparecen 2 o 3 escotaduras:

- AT1 o istmo (o escotadura I): válvula nasal (0.5-1 cm desde la narina)
- AT2 o 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) corresponde a la zona más estrecha de la cavidad, y en individuos sanos suele coincidir con la AT1 (42%) y con la AT2 (58%)<sup>58</sup>.

2.- Distancia en cm desde las narinas, a la que se sitúa cada área, representadas en el eje de ordenadas. El ATM suele encontrarse a una distancia media de la narina en adultos de 2,18 cm. y en niños de 1,4 cm<sup>62</sup>.

3.- Volúmenes (VOL) en  $\text{cm}^3$ , entre diferentes segmentos de la nariz para cada fosa nasal a elección voluntaria del explorador: (0-1), (0-2,2), (0-4), (1-4), (2,2 – 5,4) etc.

Los volúmenes se obtienen al integrar las áreas en función de su distancia desde las narinas. Aparecen calculados bajo la gráfica (Figura 6), según los parámetros

introducidos previamente, para delimitar el segmento cuyo volumen nos interesa estudiar.

Los volúmenes que habitualmente medimos son:

- VOL 1: primer segmento de la nariz, que va desde las narinas hasta el ATM. En adultos usualmente es entre 0 y 2,2 cm y en niños entre 0 y 1 cm. Este segmento es poco reactivo y suele despreciarse en los cálculos de la caída de volumen tras provocación nasal.

- VOL 2: segundo segmento, que es la zona de mayor interés para evaluar los cambios en la mucosa, pues en él encontramos los cornetes inferior y medio. Es en esta zona donde se produce generalmente la obstrucción y, por tanto, determina en mayor medida la sensación de congestión que refieren los pacientes. En adultos suele preferirse el intervalo entre de 2,2 a 5,4 cm y en niños de 1 a 4 cm<sup>62,63</sup>. El porcentaje de disminución de este volumen (PDVOL2), tras provocación con alérgeno, respecto al obtenido tras provocación con diluyente o suero fisiológico, es el parámetro más útil para valorar el resultado de la prueba de provocación nasal (Figura 7). Diversos autores han publicado sus propios valores de referencia tanto en niños como en adultos sanos<sup>62,64-67</sup> y los umbrales de positividad con PDVOL2 que oscilan entre un 15- 30%.

El ATM y el VOL de la primera porción de la cavidad nasal (la más afectada en el proceso inflamatorio de la rinitis alérgica) poseen una buena correlación entre ellos y son dos parámetros válidos para la valoración de la obstrucción<sup>51,54</sup>.

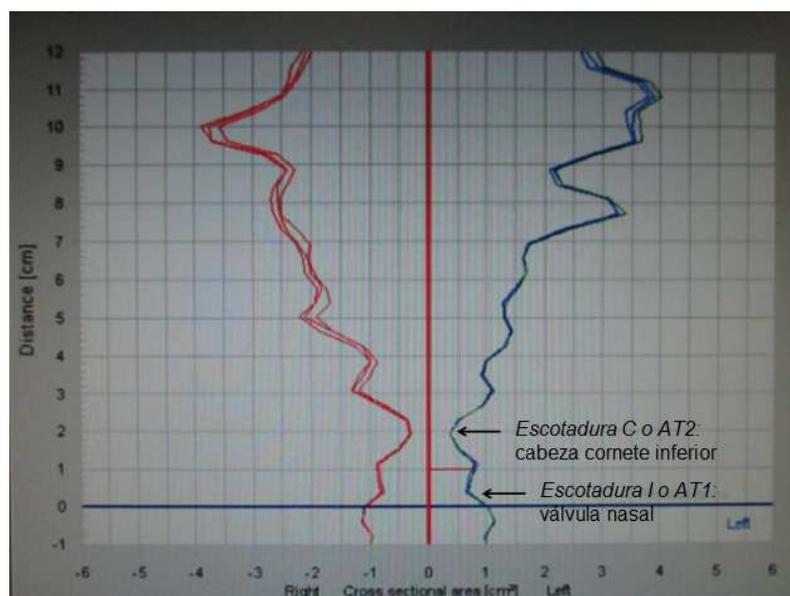


Figura 5: Registro de una rinometría acústica basal en un adulto.

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

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

Figura 6: Representación numérica de las ATM y volúmenes (0-1) y (1-4) de cada fosa.

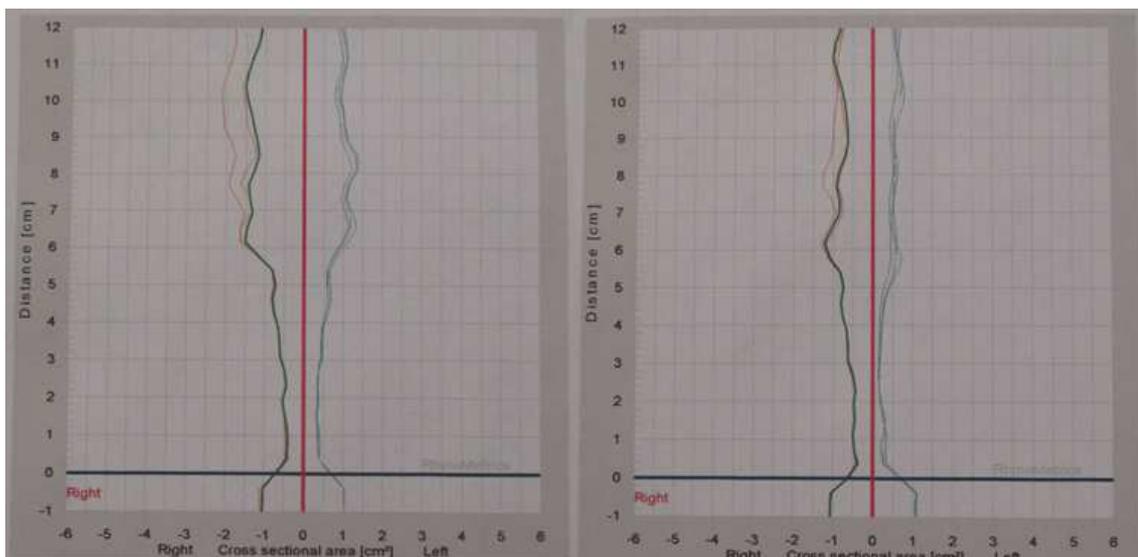


Figura 7: Provocación nasal positiva en un niño.

### 1.2.6 Protocolo exploratorio

A mediados de la década de los 90, el *International Standardization Committee on Objective Assessment of Nasal Airway*, publicó un protocolo exploratorio con una serie de recomendaciones técnicas para intentar estandarizar la prueba:

#### Paciente:

- Debe estar en reposo y aclimatado al ambiente unos 15-30 minutos antes de las mediciones.
- Es preciso aclararse la mucosidad nasal.
- No debe llevar gafas ni piercings.
- La posición corporal correcta es sentado, erguido. Recostarse sobre la silla tiende a aumentar la presión hidrostática nasal (y con ello la obstrucción) al comprimir las venas del cuello.
- Hay que explicarle previamente y de manera clara todo el procedimiento.

#### Equipo:

- Encender ordenador y convertidor analógico digital.
- Ejecutar programa Rhinoscan, seleccionando el tipo de sonda (standard o mini) (Figura 8).
- Seleccionar al paciente en la base de datos o introducir los datos si es la primera exploración: nombre, sexo, peso y talla.
- Calibrar el aparato siguiendo las instrucciones del programa (Figura 9):
  - 1º Incorporar al tubo conductor (sin aplicador nasal) el tubo de calibración y mantenerlo unos segundos sin moverlo.
  - 2º Extraer el calibrador y poner la pieza nasal, realizando una maniobra de obstrucción completa.
- Seleccionar el adaptador anatómico apropiado para cada paciente: elegir el calibre según sea niño o adulto, utilizando siempre el mismo para cada uno y evitando las fugas. Son diferentes para explorar fosa nasal derecha e izquierda.
- Introducir los límites del segmento que nos interesa estudiar (VOL 2): en niños entre 1 y 4 cm, en adultos entre 2.2 y 5.4 cm.

- Comprobar el buen funcionamiento del equipo

#### Condiciones ambientales:

- Se requieren niveles constantes de:
  - Temperatura: 24-26°C
  - Humedad: 45%
  - Ruido externo: <60 db

#### Explorador:

- El personal tiene que haber sido previamente entrenado en la técnica. El adiestramiento y la habilidad del explorador influyen en la fiabilidad y reproducibilidad del registro.
- El punto clave es la interfase entre el adaptador nasal y la narina: angulación, presión y sellado. Hay que mantener una angulación del tubo y presión constantes, sin deformar la narina y con un sellado lo más perfecto posible que evite las fugas. Se puede usar un gel sellador o vaselina que permita una adaptación completa. Las fugas se pueden percibir dado que la onda acústica tiene una frecuencia audible. Una mínima fuga puede significar una sobreestimación de las dimensiones de la fosa nasal, ocasionando una medición incorrecta.

A continuación se detalla paso a paso la técnica exploratoria llevada a cabo en nuestro estudio, con el rinómetro RhinoScan versión 2.6 RhinoMetrics, que utiliza una onda sonora continua:

- Se selecciona la fosa nasal y se pulsa “play”.
- Se aplica el rinómetro con el adaptador adecuado sobre la narina (Figura 10).

- Las mediciones se realizan con el paciente en apnea (para evitar la distorsión de la onda). Fisher no observa diferencias significativas entre la apnea y la respiración pausada y suave. Tomkinson si, por lo que recomienda apnea. En los niños que no colaboran, esperaremos a la apnea fisiológica entre inspiración y espiración, durante la cual se estabiliza el registro.
- El rinómetro Rhinoscan utilizado para este estudio, proporciona mediciones en tiempo real y visualización en directo del registro. En la parte izquierda de la pantalla aparece un indicador colorimétrico de la variabilidad de la medición ( $\leq 1\%$  blanco, 1-2.5% verde,  $\geq 2.5\%$  amarillo,  $\geq 5\%$  rojo) (Figura 11). Retiraremos el tubo de la nariz cuando la curva se estabilice, esto es, cuando presente un coeficiente de variación  $< 2,5\%$  (franja blanca o verde). Una vez retirado, la curva queda fija y si es la apropiada la grabamos pulsando la tecla F. La curva no debe extenderse por fuera de los límites laterales del recuadro.
- Deben realizarse un mínimo de 3 mediciones por fosa nasal (descartando los registros con artefactos) con un coeficiente de variación entre ellas menor del 5%. Se obtiene la media de las 3 curvas y se calcula el promedio de valores de ambas fosas, para disminuir la variabilidad (Figura 11). Al valorar ambas fosas nasales en su conjunto evitamos la variación fisiológica producida por el ciclo nasal de los cornetes. Éste aparece aproximadamente en un 13% de la población, y consiste en un patrón alternante de congestión y descongestión nasal, en el que aumentan de tamaño de forma alternativa los cornetes de una y otra fosa nasal, en periodos cíclicos de 2-4 horas de duración.
- Guardar el registro indicando si se trata de un estudio en condiciones basales o tras instilación de diluyente o alérgeno.
- Imprimir informe: se genera automáticamente y contiene los datos del paciente, la gráfica y el cálculo de los parámetros de cada segmento de la cavidad nasal.

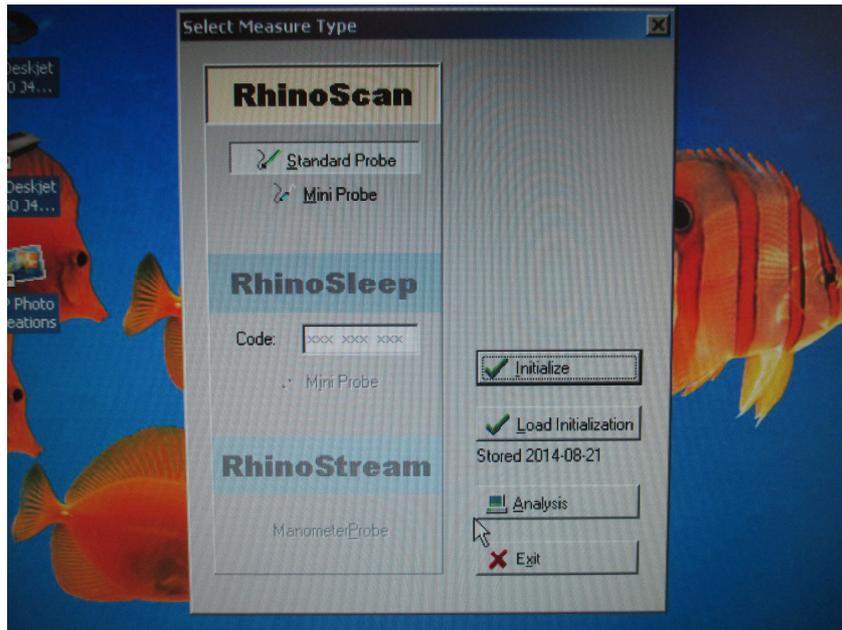


Figura 8: Pantalla inicial del programa RhinoScan.

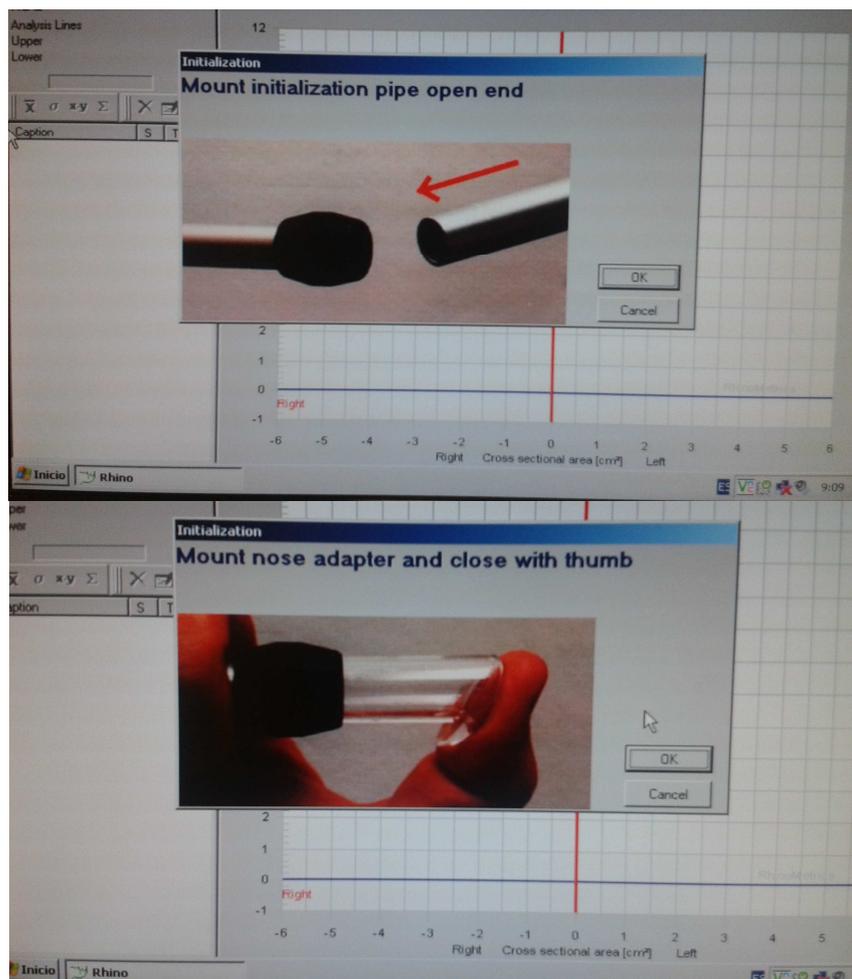


Figura 9: Pasos 1 y 2 del proceso de calibración.



Figura 10: Colocación del conductor con el adaptador sobre la narina.

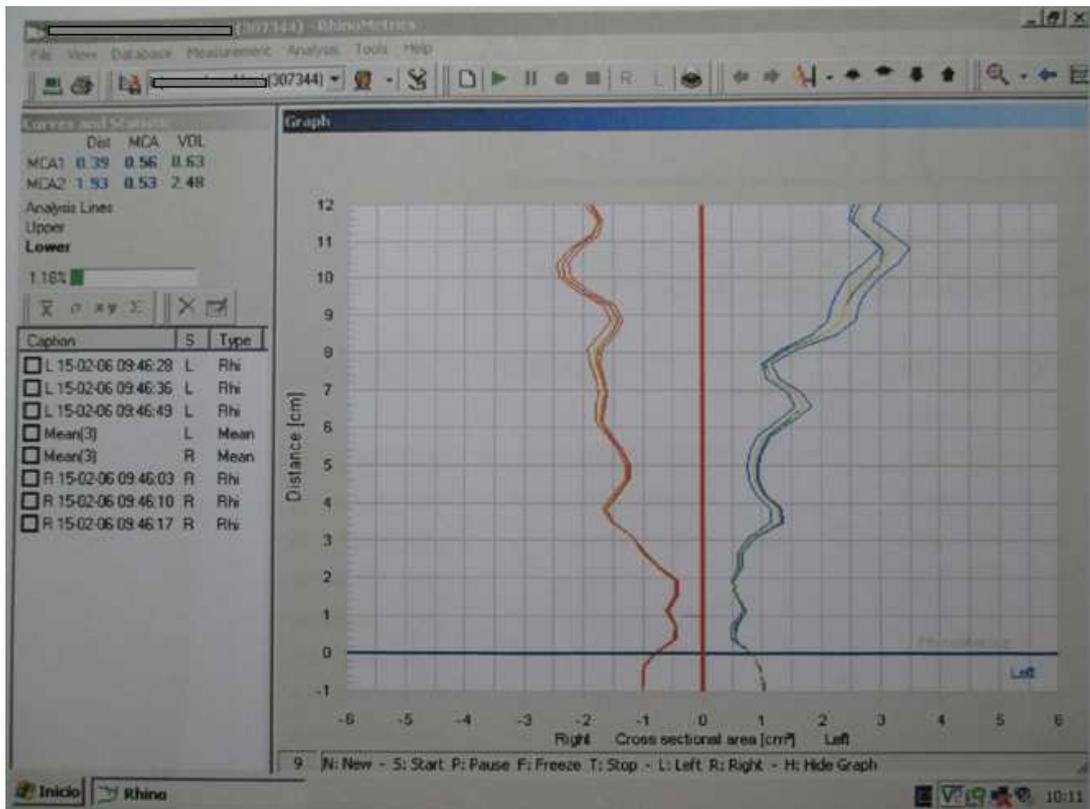


Figura 11: Registro gráfico de una rinometría acústica, con 3 mediciones por fosa nasal y cálculo de las medias para cada lado.

## 2. HIPÓTESIS

Si la prueba de provocación nasal tuviera una alta concordancia con la prueba de exposición en vida real, el resultado de la misma en pacientes que no toleran la exposición natural al animal debiera ser mayoritariamente positivo, en los que la toleran, mayoritariamente negativo, y en los casos en que la tolerancia es dudosa, positivo en un porcentaje variable.

## 3. OBJETIVOS

### Objetivos principales:

1. Fijar los criterios de positividad de la prueba de provocación nasal, en niños con rinitis alérgica sensibilizados a animales de pelo (gato y perro).
2. Estudiar si los resultados de la prueba de provocación nasal con extractos de gato y perro, valorados por síntomas y rinometría acústica, son equivalentes y en qué grado, a los datos obtenidos tras la exposición en vida real a dichos animales, en niños con rinitis alérgica sensibilizados a gato y/o perro.

### Objetivos secundarios:

3. Valorar si existen diferencias entre las medias de los resultados del prick test y de la IgE específica sérica en tolerantes y no tolerantes a gato y perro en vida real, y su correlación con los resultados de la prueba de provocación nasal.
4. Analizar la posible existencia de un punto de corte del tamaño medio de la pápula en prick test y del valor de la IgE específica sérica, que permita predecir el resultado de la prueba de exposición en vida real a gato y perro.
5. Estimar cifras de IgE específica a gato y perro, por encima y por debajo de las cuales, el 95% de las pruebas de provocación nasal realizadas, sean positivas y negativas respectivamente.

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1 Población a estudio**

#### **4.1.1 Ámbito del estudio y periodo de reclutamiento**

El estudio se ha realizado en la Comunidad Valenciana, en el departamento de salud de Elche-Hospital General, formado por los municipios de Elche y Santa Pola. El Hospital da cobertura asistencial a una población global de 163.576 habitantes. El reclutamiento de pacientes para el estudio se hizo en la unidad de Alergia Infantil durante el periodo comprendido entre enero de 2014 y septiembre de 2015, incluyendo tanto primeras visitas como revisiones.

#### **4.1.2 Criterios de inclusión**

- Niños diagnosticados de rinitis alérgica de cualquier intensidad y etiología, con pruebas cutáneas positivas (tamaño medio de la pápula en prick test  $\geq 3$  mm) frente a epitelios de gato, perro o ambos, independientemente de que presenten o no cualquier otra enfermedad alérgica: asma, conjuntivitis, urticaria, angioedema, etc. así como del sexo y edad.
- Sensibilización frente a gato y/o perro comprobada mediante determinación de IgE específica sérica (ImmunoCAP®, de Thermo Fisher Scientific)  $> 0,35$  KU/l frente al extracto completo.
- Disponibilidad para llevar a cabo una prueba de exposición en vida real a estos alérgenos, consistente en la estancia en el domicilio de un conocido que conviva con gatos o perros en el interior. Se aconseja que el niño permanezca en él durante un periodo de 2 a 3 horas, salvo que presente síntomas antes de ese tiempo, explicándose el tratamiento que debe seguir en ese caso. Al finalizar la visita y en las horas siguientes los padres deben anotar la presencia o ausencia de síntomas. En los días siguientes, el niño es evaluado por el médico, quien de acuerdo a los datos aportados por los padres, incluye al paciente en uno de los siguientes grupos:

·G1: Pacientes sensibilizados no tolerantes. Niños que han presentado claros síntomas de rinoconjuntivitis, durante su estancia en un domicilio con presencia de gatos o perros, o en las horas posteriores, es decir, con prueba de exposición en vida real positiva.

·G2: Pacientes sensibilizados tolerantes. Pacientes que no han notado ningún tipo de empeoramiento en sus síntomas nasconjuntivales, ni durante la estancia en el domicilio con mascotas ni en las horas posteriores, es decir, con prueba de exposición en vida real negativa.

·G3: Pacientes sensibilizados en los que no ha sido posible asegurar ni descartar la tolerancia. Niños en los que la prueba de exposición en vida real no ha sido concluyente o aquellos que tienen gato y/o perro en su propio domicilio, pero niegan relación de sus síntomas nasconjuntivales con la convivencia con éstos.

- Disponibilidad y obtención del consentimiento informado para llevar a cabo la prueba de provocación nasal y la inclusión en el estudio.

#### **4.1.3 Criterios de exclusión**

- Falta de colaboración por parte del niño.
- Haber recibido, en los cinco últimos años, inmunoterapia específica frente a epitelios de gato o perro.
- Presencia de alguna contraindicación para la realización de la prueba de provocación nasal.
- Presencia de hiperreactividad inespecífica de la mucosa nasal.
- Incumplimiento de cualquiera de los criterios de inclusión antes mencionados.

#### **4.1.4 Abandono de un individuo del estudio**

Los pacientes reclutados podían abandonar o ser retirados del estudio en todo momento por voluntad propia, o a juicio del investigador.

### **4.1.5 Muestreo y tamaño muestral**

El muestreo fue inicialmente aleatorio, mediante casos consecutivos, incluyendo todo paciente que cumplía los criterios fijados, con el objetivo de incluir 30 pacientes por grupo, cifra que consideramos suficiente para obtener diferencias que pudieran ser clínicamente relevantes. Una vez alcanzada la cifra deseada de pacientes para un determinado grupo, se seleccionaron sólo aquellos pertenecientes a los demás grupos, pendientes de completar.

## **4.2 Material y métodos**

### **4.2.1 Tipo de estudio**

-Subestudio 1: Estudio prospectivo observacional en el que se comparan los resultados de la prueba de provocación nasal con extractos de epitelios, con los datos obtenidos tras la exposición en vida real a gato y perro, en niños con rinitis alérgica sensibilizados a estos animales.

-Subestudio 2: Estudio prospectivo observacional de la correlación entre los resultados de la prueba de provocación nasal con epitelios y los de otras pruebas diagnósticas de rinitis alérgica: tamaño medio de la pápula en prick e IgE específica sérica.

### **4.2.2 Diseño del estudio**

Durante el año 2014 se elaboró el plan de investigación y la base de recogida de datos. En las consultas externas, a partir de entonces, se llevó a cabo una preselección de pacientes, posibles candidatos para participar en este estudio, a los que se les explicó en que consistía y aceptaron su participación en el mismo mediante consentimiento informado.

A todos los candidatos se les realizó una anamnesis detallada y una exploración física completa y se solicitaron las pruebas complementarias necesarias (IgE específica sérica a gato y/o perro).

En una segunda visita, se valora el resultado de la IgE específica y de la prueba de exposición en vida real, se comprueba el cumplimiento de los criterios de inclusión y se clasifica al paciente en uno de los tres grupos.

Tras esto se llevó a cabo la programación y realización de las pruebas de provocación nasal.

### **4.2.3 Variables de estudio**

- Sexo.
- Edad en años.
- Gravedad de la rinitis, según clasificación clínica del documento ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), modificada por Valero<sup>68</sup>.
- Presencia de asma y su gravedad según la GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma)<sup>4</sup>.
- Comorbilidades relacionadas (presencia de conjuntivitis alérgica, de alergia a fármacos y/o alimentos y de dermatitis atópica)
- Resultado de las pruebas cutáneas (prick test) para gato y perro, valorado por el tamaño medio del diámetro de la pápula en milímetros, realizado con extractos alérgicos para diagnóstico elaborados por Laboratorios ALK Abelló. La concentración de los mismos está relacionada con el contenido proteico o con la actividad biológica expresada en unidades de histamina equivalentes. La concentración del alérgeno mayoritario más relevante está cuantificada en µg/ml.
- Sensibilizaciones a resto de inhalantes que presentan, valoradas mediante pruebas cutáneas (prick test) con batería de neumoaérgenos que incluye: pólenes de olivo, salsola y gramíneas, ácaros del género Dermatophagoides y el hongo Alternaria alternata.
- Resultado de la IgE específica sérica a gato y perro, realizada con el método ImmunoCAP de Thermo Fisher Scientific, que mide la concentración de la misma, en kU/L, frente al extracto completo o frente a alérgenos recombinantes marcadores de sensibilización especie-específica a epitelios de gato y perro: Fel d 1 o 4; Can f 1, 2 o 5.
- Resultado positivo, negativo o no concluyente de la prueba de exposición a gato y perro en vida real.
- Resultado de las pruebas de provocación nasal, valorado mediante 2 métodos:

· Subjetivo, mediante la Suma Total de Síntomas (STS) presentados tras la instilación del alérgeno según una escala entre 0 y 14 puntos (Tabla 1).

· Objetivo, mediante rinometría acústica, por el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales entre 1-4 cm (PDVOL2), tras provocación nasal con extractos de gato y perro, frente al obtenido tras provocación nasal con suero fisiológico. Dichos extractos para provocación nasal, han sido elaborados por Laboratorios ALK-Abelló.

Tabla 1: Puntuación que asignamos a cada síntoma.

| Síntomas                            | Puntuación por síntomas |          |            |         | Puntuación global |
|-------------------------------------|-------------------------|----------|------------|---------|-------------------|
|                                     | < 3 = 0                 | 3-6 = 1  | 7-10 = 2   | >10 = 3 |                   |
| Número de Estornudos                | < 3 = 0                 | 3-6 = 1  | 7-10 = 2   | >10 = 3 | 0-3               |
| Hidrorrea                           | Nada = 0                | Poco = 1 | Bastante=2 | Mucho=3 | 0-3               |
| Prurito Nasal                       | Nada = 0                | Poco = 1 | Bastante=2 | Mucho=3 | 0-3               |
| Obstrucción Nasal                   | Nada = 0                | Poco = 1 | Bastante=2 | Mucho=3 | 0-3               |
| Prurito Conjuntival                 | No = 0                  | Si=1     |            |         | 0-1               |
| Prurito ótico o palatino            | No = 0                  | Si=1     |            |         | 0-1               |
| <b>Suma Total de Síntomas (STS)</b> |                         |          |            |         | <b>0 – 14</b>     |

#### 4.2.4 Método

En el estudio se han utilizado extractos alérgicos comerciales liofilizados específicamente preparados para pruebas de provocación nasal por el Laboratorio ALK-Abelló, estandarizados en unidades biológicas (BU). El rinómetro acústico del que disponemos corresponde al modelo RhinoScan versión 2.6 de RhinoMetrics.

La prueba de provocación nasal se lleva a cabo por un técnico experimentado que desconoce el grupo que se le ha asignado a cada paciente. La prueba comienza con una anamnesis para comprobar que no existe contraindicación y que se cumplen las condiciones previas necesarias para poder realizarla, explicadas anteriormente en el apartado introducción. También se recogen, en caso de que existan, los síntomas nasconjuntivales que el paciente presente (ver hoja de recogida de síntomas en Anexo).

A continuación, la sistemática a seguir es:

–Se realiza una medición basal del volumen del segmento de las fosas nasales situado entre 1 y 4 cm de profundidad (VOL2)

–Se instila suero fisiológico en ambas fosas nasales, practicando 10 minutos después una nueva medición del VOL2 y recogida de síntomas. Para poder continuar la prueba, el VOL2 no debe haber disminuido más de un 15%.

– Se instila, mediante spray (un puff), el alérgeno en ambas fosas a concentración de 1 BU, practicando 20 minutos después una nueva medición del VOL2 y recogida de síntomas. Se calcula el porcentaje de descenso del VOL2 sobre el valor obtenido tras instilación de suero fisiológico. Independientemente de este valor, la prueba no se interrumpe, salvo por la presencia de síntomas muy molestos, adoptando en ese caso las medidas terapéuticas necesarias.

– A continuación, se instila el alérgeno a concentración de 5 BU, practicando 20 minutos después una nueva medición del VOL2 y recogida de síntomas. Se calcula, del mismo modo, el porcentaje de descenso del VOL2 sobre el valor obtenido tras instilación de suero fisiológico.

– A continuación, se instila el alérgeno a concentración de 10 BU, practicando 20 minutos después una nueva medición del VOL2 y recogida de síntomas. Se calcula, del mismo modo, el porcentaje de descenso del VOL2 sobre el valor obtenido tras instilación de suero fisiológico.

Finalizada la prueba, el niño vuelve a ser atendido por el médico, que decide la actitud terapéutica a seguir.

#### 4.2.5 Análisis estadístico

Para establecer los criterios de positividad de la prueba de provocación nasal en niños sensibilizados a epitelios de gato y perro, se determinan, mediante curvas COR, los mejores puntos de corte para la Suma Total de Síntomas (STS) y el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2), así como para una combinación de estos dos últimos, capaces de distinguir entre tolerantes y no tolerantes (G2 y G1), es decir, estableciendo como estándar de oro la prueba de exposición en vida real.

Para obtener la combinación del criterio subjetivo y el objetivo en la valoración del resultado de la prueba de provocación nasal hemos asignado una puntuación entre 0 y 3 a distintos intervalos en cada criterio (STS y PDVOL2), de forma que podamos elegir la combinación de puntuaciones entre ambos, que ofrezca mejores valores de sensibilidad y especificidad.

Así hemos establecido dos nuevas variables: PDS y PDV

- **PDS (Puntuación De Síntomas)** es la puntuación, entre 0 y 3, de los diferentes intervalos de la Suma Total de Síntomas, en tres combinaciones diferentes, que hemos llamado PDS 1, PDS 2 y PDS 3 (Tabla 2).

Tabla 2: Distintos intervalos de puntuación asignados a la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal, numerados como 1, 2 y 3

| <b>Puntuación de Síntomas 1 (PDS 1)</b> |                     | <b>Puntuación de Síntomas 2 (PDS 2)</b> |                     | <b>Puntuación de Síntomas 3 (PDS 3)</b> |                     |
|---|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|
| Intervalo STS (0-14)                    | Puntos PDS (0-3)    | Intervalo STS (0-14)                    | Puntos PDS (0-3)    | Intervalo STS (0-14)                    | Puntos PDS (0-3)    |
| 0                                       | 0                   | 0-1                                     | 0                   | 0-2                                     | 0                   |
| 1-2                                     | 1                   | 2-3                                     | 1                   | 3-4                                     | 1                   |
| 3-4                                     | 2                   | 4-5                                     | 2                   | 5-6                                     | 2                   |
| > 4                                     | 3                   | >5                                      | 3                   | >6                                      | 3                   |
|   | Subtotal PDS: (0-3) |   | Subtotal PDS: (0-3) |   | Subtotal PDS: (0-3) |

- **PDV (Puntuación De Volumen)** es la puntuación, entre 0 y 3, de los diferentes intervalos del Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales en tres combinaciones diferentes, que hemos llamado PDV 4, PDV 5 y PDV 6 (Tabla 3).

Tabla 3: Distintos intervalos de puntuación asignados al Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal, numerados como 4, 5 y 6

| <b>Puntuación de Volumen 4 (PDV 4)</b> |                     | <b>Puntuación de Volumen 5 (PDV 5)</b> |                     | <b>Puntuación de Volumen 6 (PDV 6)</b> |                     |
|--|---------------------|--|---------------------|--|---------------------|
| Intervalo                              | Puntos PDV (0-3)    | Intervalo                              | Puntos PDV (0-3)    | Intervalo                              | Puntos PDV (0-3)    |
| < 18%                                  | 0                   | < 20%                                  | 0                   | < 22%                                  | 0                   |
| 18-21%                                 | 1                   | 20-24%                                 | 1                   | 22-29%                                 | 1                   |
| 22-24%                                 | 2                   | 25-29%                                 | 2                   | 30-35%                                 | 2                   |
| > 24%                                  | 3                   | > 29%                                  | 3                   | > 35%                                  | 3                   |
|  | Subtotal PDV: (0-3) |  | Subtotal PDV: (0-3) |  | Subtotal PDV: (0-3) |

Con estas dos variables, se pueden configurar nueve combinaciones distintas (PDS+PDV) cuya suma adopta valores entre 0 y 6 (Tabla 4), cada una de las cuales ofrecerá unos resultados de la prueba de provocación nasal, que se pueden comparar con los resultados de la prueba de exposición en vida real y, de ese modo, determinar cuál de ellas es la presenta mayor concordancia con ésta.

Tabla 4: Distintas combinaciones obtenidas por la suma de PDS y PDV

| PDS \ PDV | 1         | 2         | 3         |
|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 4         | PDS1+PDV4 | PDS2+PDV4 | PDS3+PDV4 |
| 5         | PDS1+PDV5 | PDS2+PDV5 | PDS3+PDV5 |
| 6         | PDS1+PDV6 | PDS2+PDV6 | PDS3+PDV6 |

Del mismo modo se calculan los puntos de corte para el tamaño medio de las pápulas en prick test y el valor de la IgE específica sérica, que mejor discriminan entre ambos grupos (G2: tolerantes, y G1: no tolerantes).

Los puntos de corte elegidos se redondean al alza, en una cuantía que depende del tipo de variable, como máximo 0.5 en el caso de las variables discretas.

Mediante el test de Kappa se determina si cada una de estas pruebas diagnósticas es, o no, equivalente a la prueba de exposición en vida real y en qué grado. Para el análisis se ha excluido el Grupo 3, y se ha establecido como punto de corte que determina la positividad de cada prueba, los seleccionados por las curvas COR.

Mediante el test de la U de Mann Whitney se compara si las medias del tamaño de la pápula y de las cifras de IgE específica sérica son significativamente diferentes en niños tolerantes y no tolerantes. Mediante rectas de regresión, se valora el grado de correlación existente entre estas pruebas y los resultados de la prueba de provocación nasal (Suma Total de Síntomas y Porcentaje de Descenso del VOL2).

Para estimar qué valores de IgE específica predicen en nuestra muestra, con una seguridad en torno al 95%, el resultado de la prueba de provocación nasal, se seleccionan dos cifras de IgE específica para cada alérgeno en las coordenadas de la curva COR: una que determine una elevada sensibilidad para la detección de la provocación nasal positiva, y otra que determine una elevada especificidad para la obtención de una provocación negativa.

Mediante el test de la Chi-cuadrado y el análisis de la varianza, se valora si existen diferencias significativas entre los datos demográficos de la muestra, incluidas las comorbilidades y sensibilizaciones a otros aeroalérgenos, en los distintos grupos.

### **4.3 Aspectos éticos y legales**

Se aplicaron los principios éticos de la investigación en humanos que se recogen en la declaración de Helsinki y en el informe Belmont y que se concretan en los principios básicos de respeto por las personas, beneficencia y justicia.

Se respetó la confidencialidad y secreto de los datos de carácter personal, siguiendo la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y todo lo reflejado en el último Real Decreto 223/2004, BOE nº 33, así como las regulaciones que están establecidas por nuestra institución hospitalaria.

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

Los padres/tutores dieron su consentimiento antes de iniciar el estudio. Asimismo, se tuvo en cuenta la voluntad del niño/a en participar en el estudio.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 Datos demográficos**

Se preseleccionaron un total de 151 pacientes, de los cuales 15 han sido eliminados:

- Por no acudir a la cita para prueba de provocación nasal: 4
- Por no cumplir criterios de inclusión (IgE específica < 0.35kU/L): 7
- Por no autorización: 1
- Por falta de colaboración: 1
- Por otros motivos: 2

Finalmente han formado parte del estudio 136 pacientes, de edades comprendidas entre 3 y 16 años (edad media 10), 75 niños y 61 niñas. La tabla 5 recoge los datos demográficos para cada grupo y epitelio.

Mediante el test de la Chi-cuadrado y el análisis de la varianza, se ha comprobado que no existen diferencias significativas entre las variables, recogidas en la tabla 5, de los 6 subgrupos (sexo, edad, tipo de rinitis, conjuntivitis, asma, tipo de asma, sensibilización a otros aeroalérgenos, dermatitis atópica, alergia a alimentos y alergia a medicamentos), excepto en el caso de la sensibilización a gato y perro, ya que constituye un criterio de clasificación.

Tabla 5: Datos demográficos de la muestra: sexo, edad media, total de sensibilizados a cada alérgeno, clasificación de la rinitis según la guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) modificada por Valero y del asma según la GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma), total de pacientes con dermatitis atópica, alergia a alimentos y a medicamentos. P: grado de significación estadística de las diferencias entre los 6 subgrupos.

|                                   | No tolerantes (Grupo 1) |       | Tolerantes (Grupo 2) |       | Dudosos (Grupo 3) |       | P     |
|-----------------------------------|-------------------------|-------|----------------------|-------|-------------------|-------|-------|
|                                   | Gato                    | Perro | Gato                 | Perro | Gato              | Perro |       |
| <b>Niños</b>                      | 23                      | 17    | 12                   | 24    | 13                | 15    | 0.309 |
| <b>Niñas</b>                      | 16                      | 18    | 9                    | 10    | 16                | 16    |       |
| <b>Edad media (años)</b>          | 10.77                   | 10.03 | 12.14                | 11.15 | 10.03             | 10.26 | 0.231 |
| <b>Sensibilizados a gato</b>      | 39                      | 21    | 21                   | 19    | 29                | 22    | 0.000 |
| <b>Sensibilizados a perro</b>     | 27                      | 35    | 14                   | 34    | 24                | 31    | 0.000 |
| <b>Sensibilizados a ácaros</b>    | 24                      | 18    | 17                   | 26    | 17                | 21    | 0.157 |
| <b>Sensibilizados a hongos</b>    | 14                      | 9     | 4                    | 11    | 10                | 15    | 0.292 |
| <b>Sensibilizados a olivo</b>     | 30                      | 20    | 15                   | 25    | 16                | 20    | 0.306 |
| <b>Sensibilizados a salsola</b>   | 18                      | 17    | 14                   | 19    | 16                | 18    | 0.699 |
| <b>Sensibilizados a gramíneas</b> | 18                      | 10    | 7                    | 17    | 7                 | 8     | 0.120 |
| <b>Rinitis leve</b>               | 21                      | 21    | 11                   | 18    | 18                | 18    | 0.468 |
| <b>Rinitis moderada</b>           | 15                      | 14    | 10                   | 14    | 10                | 10    |       |
| <b>Rinitis severa</b>             | 3                       | 0     | 0                    | 2     | 1                 | 3     |       |
| <b>Conjuntivitis alérgica</b>     | 27                      | 17    | 10                   | 18    | 14                | 17    | 0.441 |
| <b>Total de asmáticos</b>         | 18                      | 21    | 6                    | 14    | 17                | 11    | 0.114 |
| <b>Asma episódica ocasional</b>   | 7                       | 11    | 2                    | 6     | 10                | 2     | 0.824 |
| <b>Asma episódica frecuente</b>   | 3                       | 2     | 2                    | 3     | 2                 | 2     |       |
| <b>Asma persistente moderada</b>  | 5                       | 6     | 1                    | 5     | 4                 | 5     |       |
| <b>Asma persistente grave</b>     | 2                       | 2     | 1                    | 0     | 1                 | 2     |       |
| <b>Dermatitis atópica</b>         | 6                       | 6     | 3                    | 3     | 2                 | 4     | 0.811 |
| <b>Alérgicos a alimentos</b>      | 7                       | 6     | 1                    | 4     | 5                 | 6     | 0.715 |
| <b>Alérgicos a fármacos</b>       | 1                       | 0     | 0                    | 1     | 1                 | 0     | 0.753 |

## **5.2 Pruebas de provocación nasal realizadas**

En la tabla 6 se detalla el número total de pruebas de provocación nasal realizadas en cada grupo y para cada epitelio. Como se puede apreciar, el grupo de tolerantes a gato es el menos numeroso. Ha resultado difícil encontrar pacientes sensibilizados a gato que no presentaran ningún síntoma con la exposición al mismo.

Tabla 6: Número de pruebas de provocación nasal realizadas por grupo y epitelio. (Nota: el número total el superior a la “n” del estudio, porque hay niños sensibilizados a ambos epitelios, a los que se ha practicado prueba de provocación nasal a gato y a perro).

|                           | <b>Pruebas de provocación nasal realizadas</b> |              |              |
|---------------------------|--|--------------|--------------|
|                           | <b>Gato</b>                                    | <b>Perro</b> | <b>Total</b> |
| <b>No tolerantes (G1)</b> | 39   | 35           | 74           |
| <b>Tolerantes (G2)</b>    | 21   | 34           | 55           |
| <b>Dudosos (G3)</b>       | 28   | 31           | 59           |
| <b>Total</b>              | 88   | 100          | 188          |

### **5.3 Obtención de los criterios de positividad: cálculo de los mejores puntos de corte entre tolerantes (G2) y no tolerantes (G1) para cada prueba diagnóstica.**

Varias pruebas diagnósticas pueden ser empleadas para valorar la relevancia clínica de la sensibilización alérgica frente a epitelios: tamaño medio de la pápula cutánea en prick test, valor de la IgE específica sérica y pruebas de provocación nasal.

En cada una de estas pruebas, mediante curvas COR, se han calculado los puntos de corte que mejor discriminan entre los pacientes con prueba de exposición en vida real positiva (G1: no tolerantes) y negativa (G2: tolerantes), determinando su exactitud diagnóstica.

El cálculo se ha realizado tanto en la muestra global, como en sensibilizados a gato y a perro por separado. Los resultados de cada una de las pruebas se valoran según se ha descrito en el apartado “Variables de estudio”.

A continuación se exponen las curvas COR obtenidas en cada caso.

### 5.3.1 En la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos).

#### A) Cálculo del mejor punto de corte para el tamaño medio de la pápula en prick test.

El punto de corte para el tamaño medio de la pápula a gato o perro, que mejor discrimina entre pacientes sensibilizados tolerantes y no tolerantes, es  $\geq 4.5$  mm, aunque presenta un área bajo la curva escasa (0.637), así como unas bajas cifras de sensibilidad (66.2%) y especificidad (61.8%) (Figura 12).

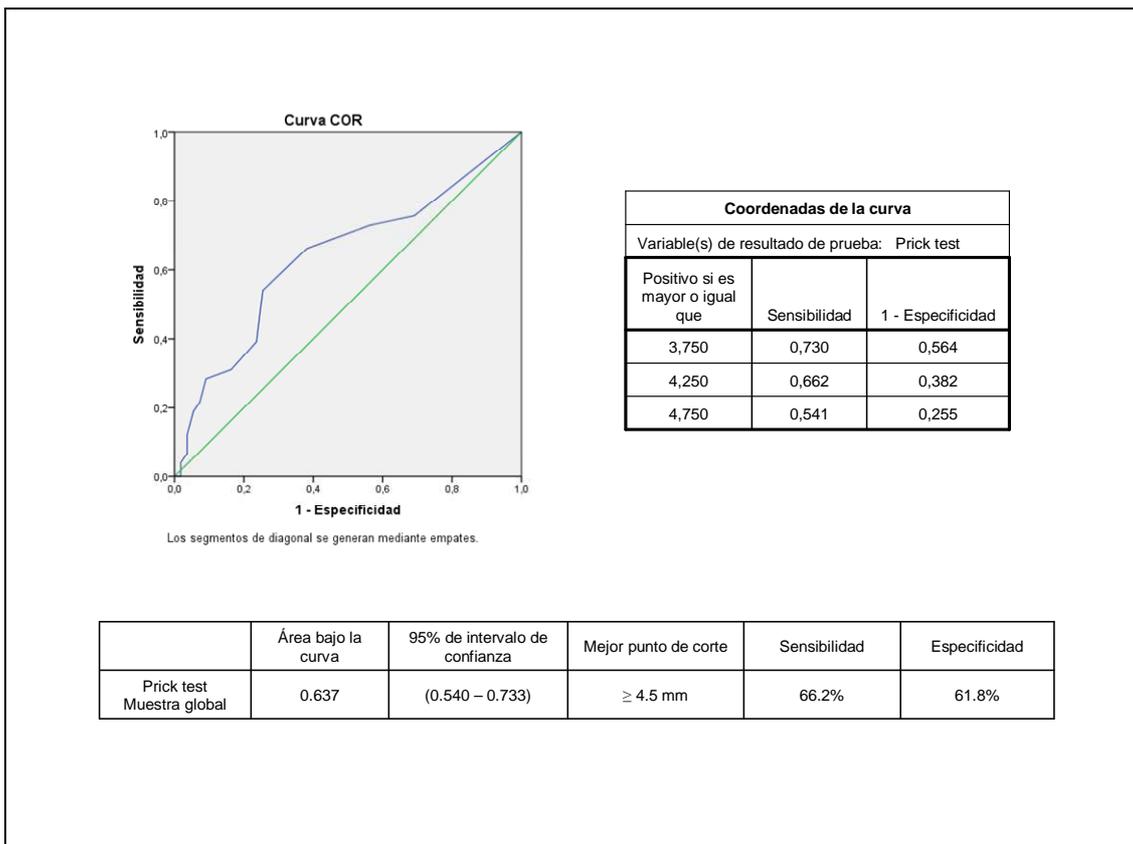


Figura 12: Mejor punto de corte para el tamaño medio de la pápula en prick test en la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos)

## B) Cálculo del mejor punto de corte para el valor de la IgE específica sérica.

El punto de corte para el valor de la IgE específica a gato o perro, que mejor discrimina entre pacientes sensibilizados tolerantes y no tolerantes, es  $\geq 3.15$  KU/l, aunque también presenta un área bajo la curva escasa (0.678), así como unas bajas cifras de sensibilidad (73%) y especificidad (60%), discretamente mejores a las de la prueba cutánea (Figura 13).

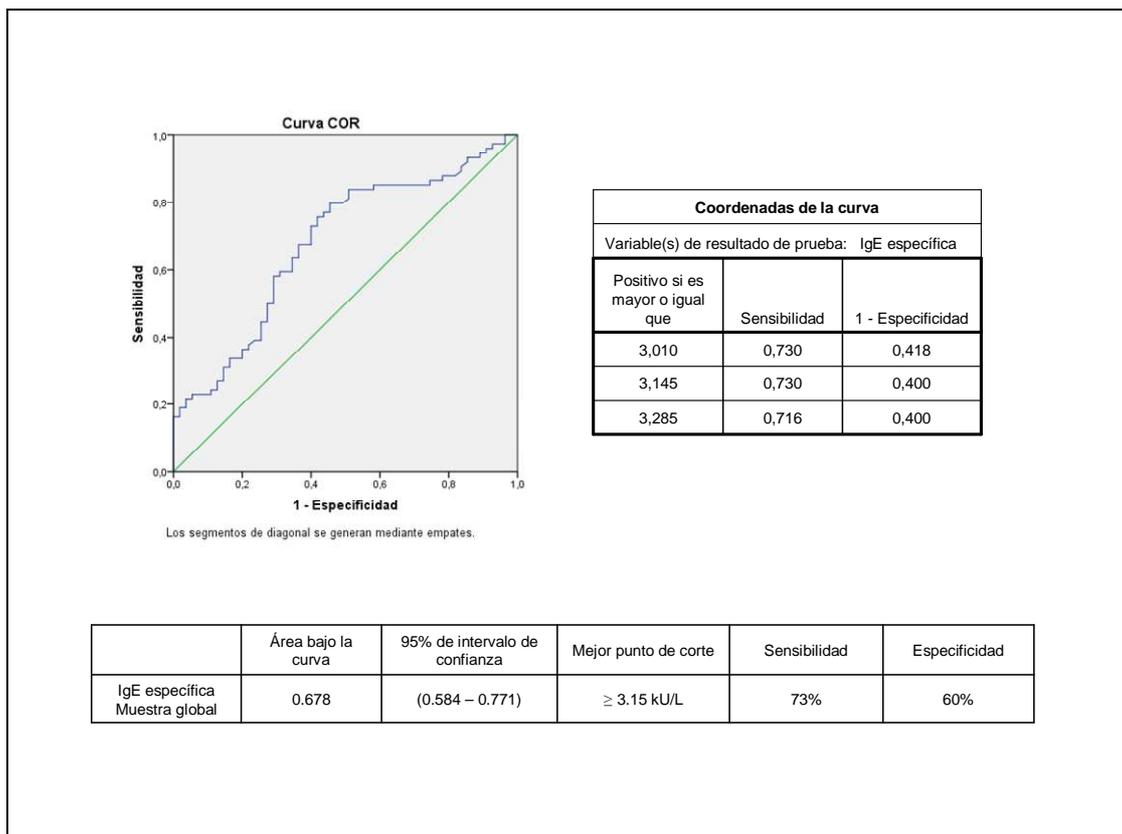


Figura 13: Mejor punto de corte para el valor de la IgE específica sérica en la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos)

**C) Cálculo del mejor punto de corte para la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal.**

La prueba de provocación nasal, valorada por síntomas, muestra mejores resultados que el prick test o la determinación de IgE específica. El punto de corte que mejor discrimina entre tolerantes y no tolerantes ha sido:  $STS \geq 4$ . La curva COR muestra una buena área subyacente (0.845), y una aceptable sensibilidad (71.6%) y especificidad (81.8%) (Figura 14).

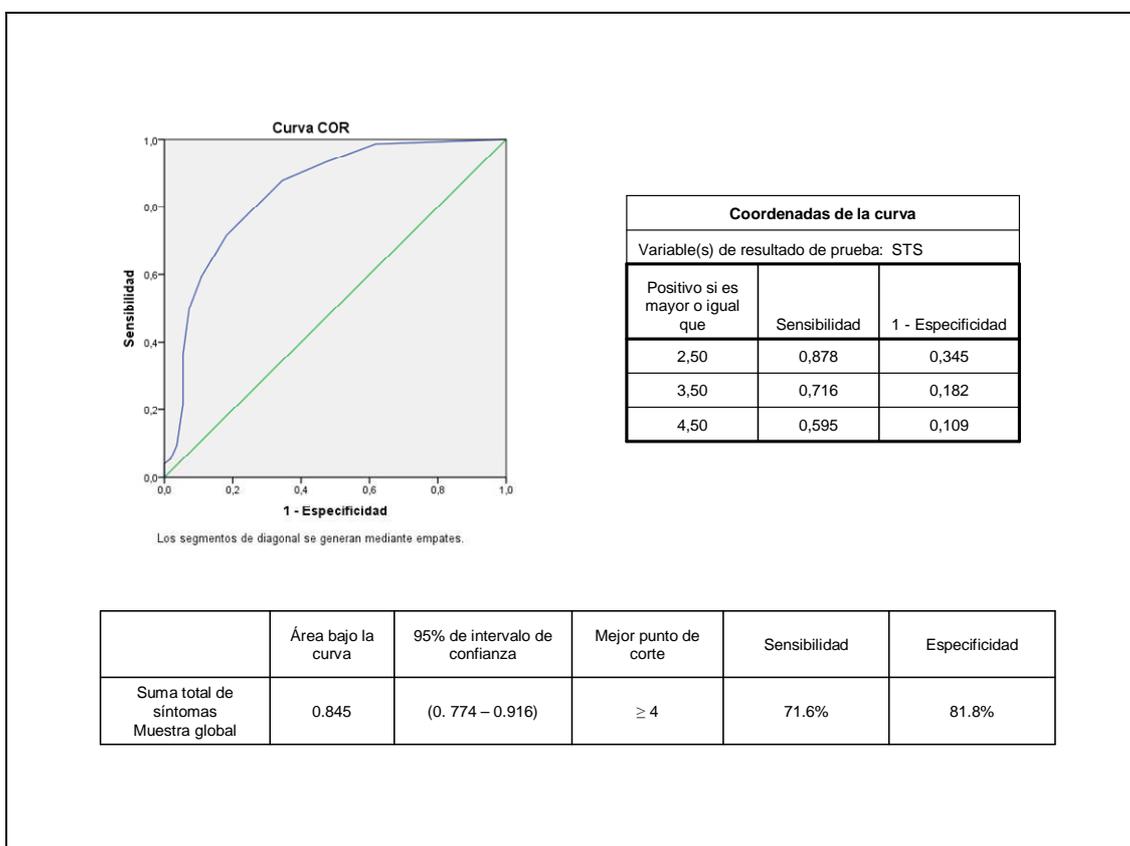


Figura 14: Mejor punto de corte para la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal en la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos)

**D) Cálculo del mejor punto de corte para el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal.**

La prueba de provocación nasal, valorada por el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales entre 1 y 4 cm (PDVOL2), mediante rinometría acústica, es la prueba que obtiene mejores resultados. El punto de corte que mejor discrimina entre tolerantes y no tolerantes ha sido: PDVOL2  $\geq$  23%. La curva COR muestra un área de 0.933, y una buena sensibilidad (85.1%) y especificidad (90%) (Figura 15).

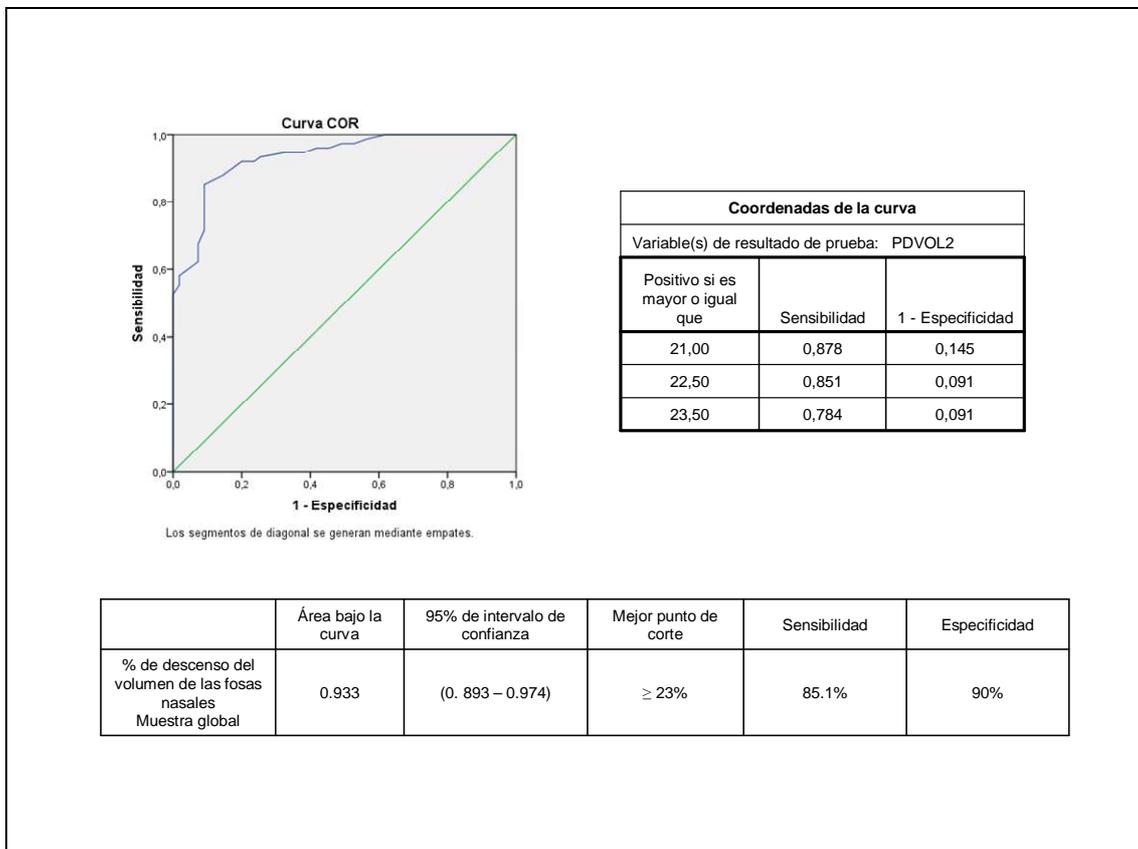


Figura 15: Mejor punto de corte para el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal en la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos)

Se muestran, a continuación, los resultados de cada una de estas pruebas, para cada epitelio por separado, que como se puede comprobar, no varían significativamente de los resultados obtenidos en conjunto (Figuras 16-23).

### 5.3.2 En sensibilizados a gato:

#### A) Cálculo del mejor punto de corte para el tamaño medio de la pápula en prick test.

El punto de corte para el tamaño medio de la pápula, que mejor discrimina entre pacientes sensibilizados a gato tolerantes y no tolerantes, es  $\geq 5$  mm, aunque presenta un área bajo la curva baja (0,632) y una pobre sensibilidad (61,5%) y especificidad (66.7%) (Figura 16).

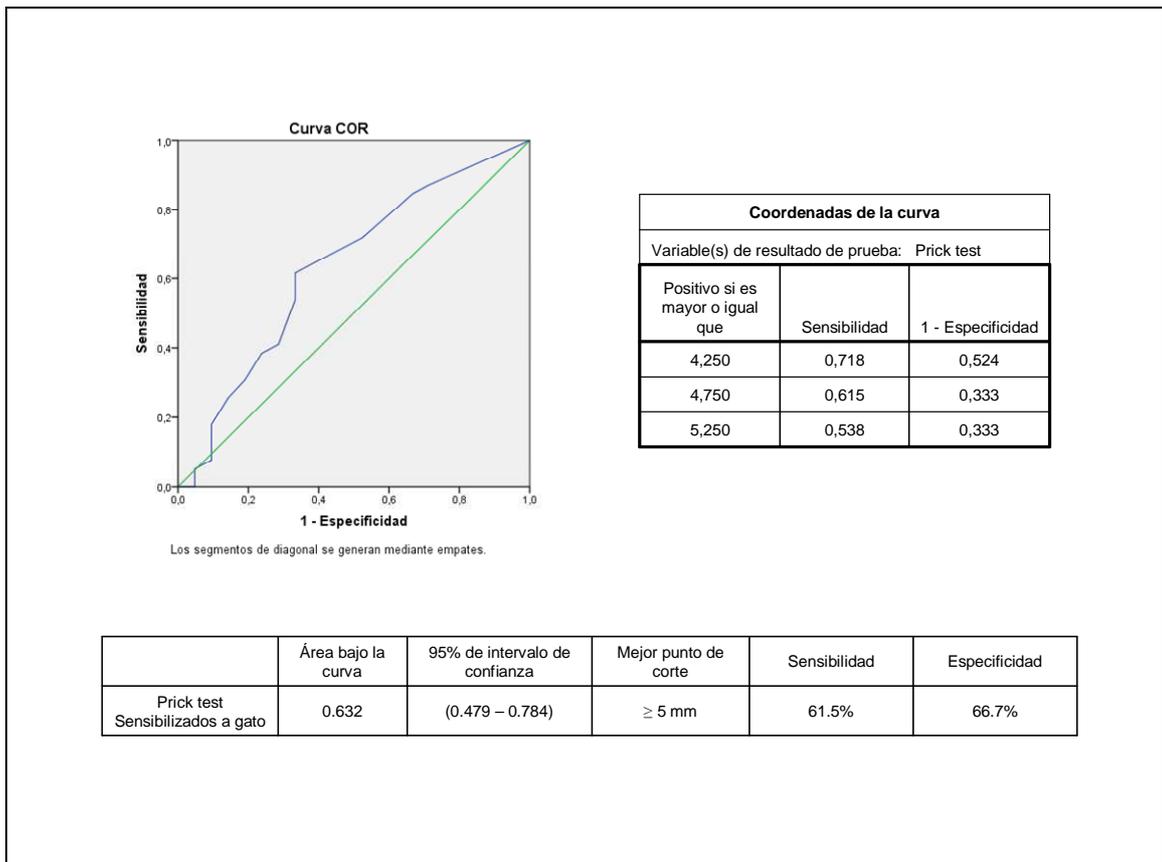


Figura 16: Mejor punto de corte para el tamaño medio de la pápula en prick test en sensibilizados a gato.

**B) Cálculo del mejor punto de corte para el valor de IgE específica.**

El punto de corte para el valor de la IgE específica a gato, que mejor discrimina entre pacientes sensibilizados tolerantes y no tolerantes, es  $\geq 4.4$  KU/l, aunque también presenta un área bajo la curva baja (0.601), así como unas bajas cifras de sensibilidad (61.5%) y especificidad (52.4%), en este caso similares a las de la prueba cutánea (Figura 17).

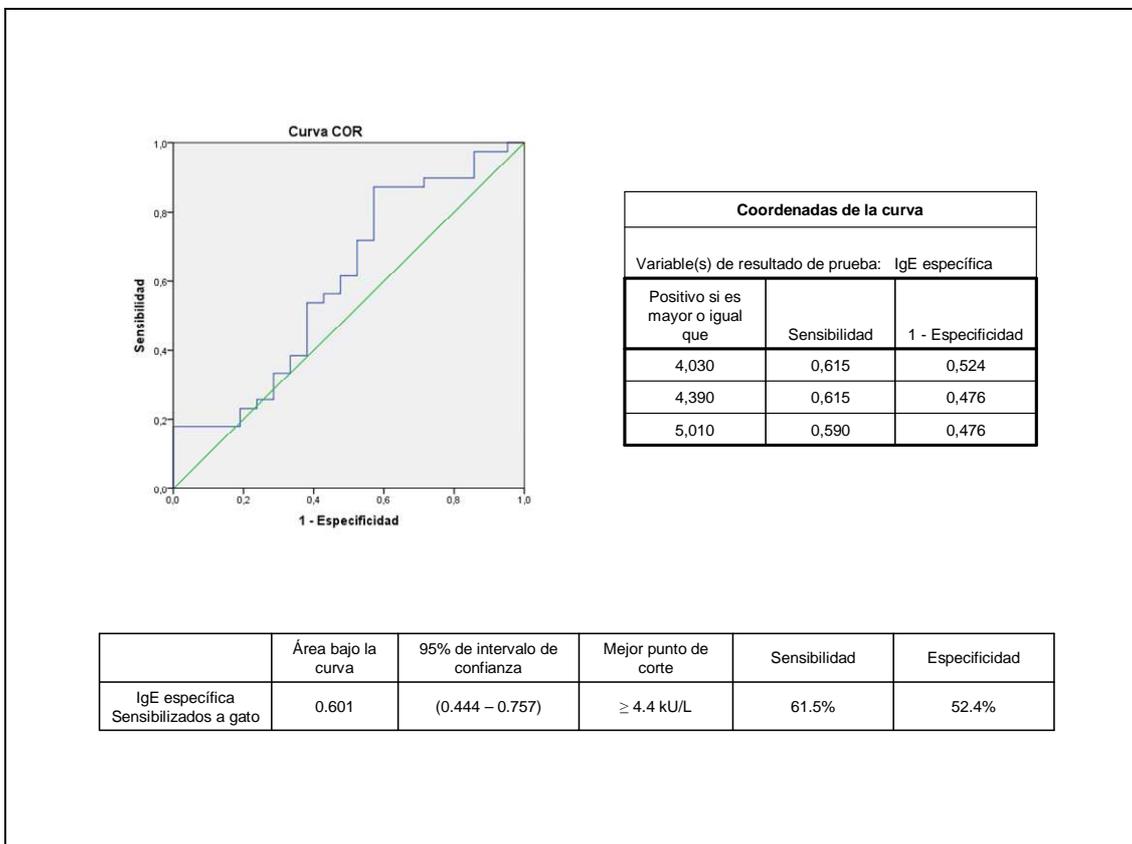


Figura 17: Mejor punto de corte para el valor de la IgE específica sérica en sensibilizados a gato.

**C) Cálculo del mejor punto de corte para la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal.**

La prueba de provocación nasal con extracto de gato, valorada por síntomas, muestra mejores resultados que el prick test o la determinación de IgE específica. El punto de corte que mejor discrimina entre tolerantes y no tolerantes ha sido:  $STS \geq 4$ . La curva COR muestra una buena área subyacente (0.822), y una aceptable sensibilidad (85.1%) y especificidad (76.2%) (Figura 18).

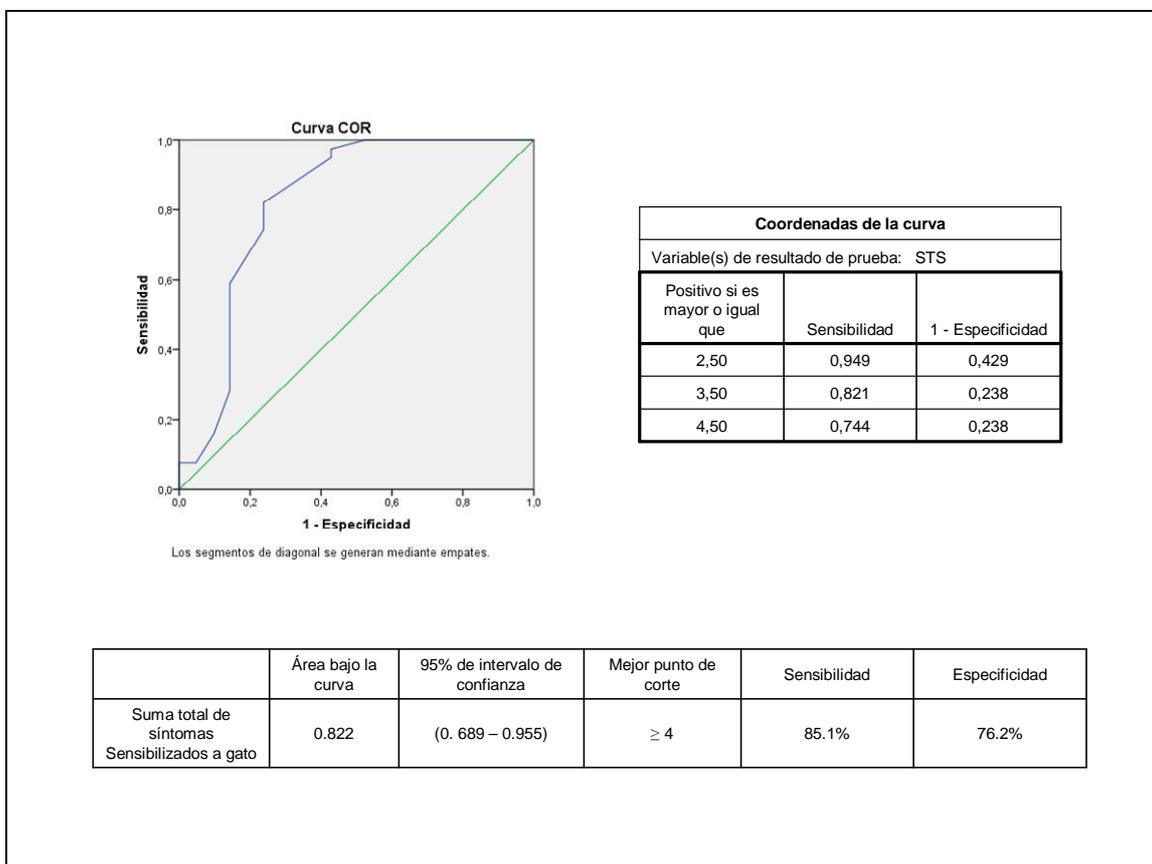


Figura 18: Mejor punto de corte para la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal en sensibilizados a gato.

**D) Cálculo del mejor punto de corte para el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal.**

La prueba de provocación nasal con extracto de gato, valorada por el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales entre 1 y 4 cm (PDVOL2), mediante rinometría acústica, es la prueba que obtiene mejores resultados. El punto de corte que mejor discrimina entre tolerantes y no tolerantes ha sido: PDVOL2  $\geq$  23%. La curva COR muestra un área de 0.917, y una buena sensibilidad (87.2%) y especificidad (85.7%) (Figura 19).

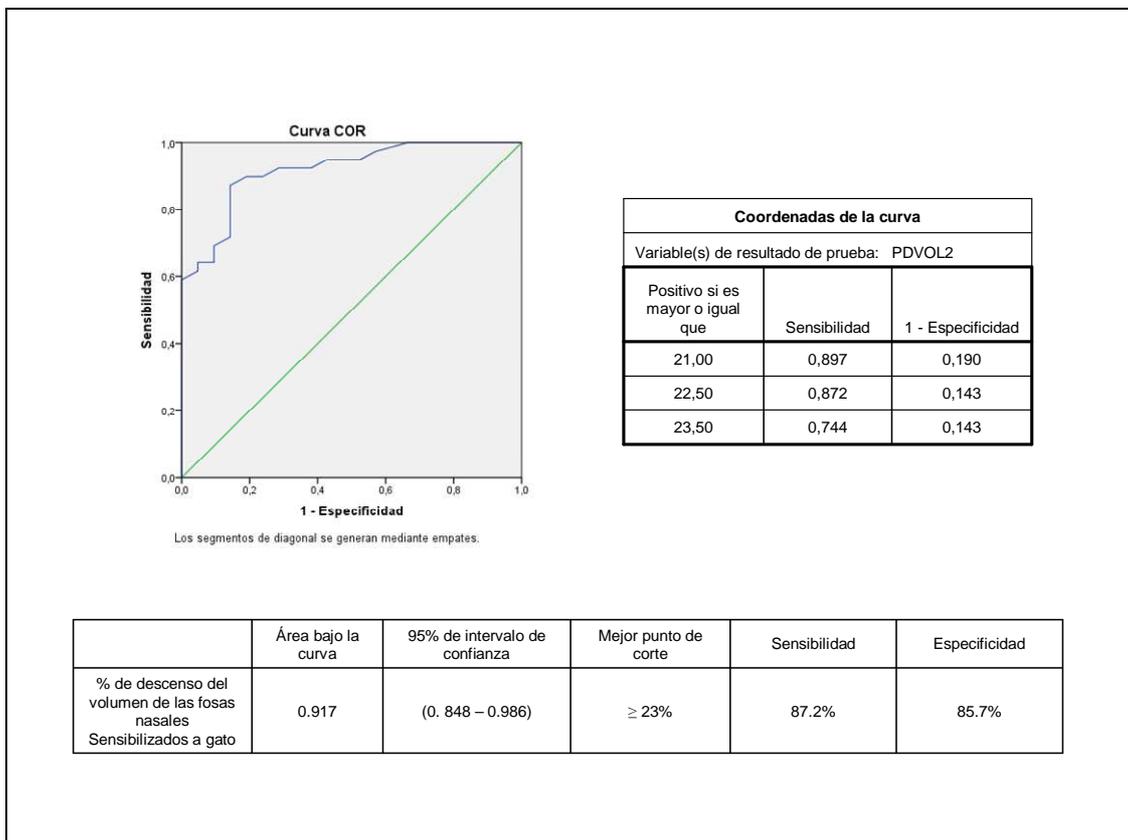


Figura 19: Mejor punto de corte para el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal en sensibilizados a gato.

### 5.3.3 En sensibilizados a perro:

#### A) Cálculo del mejor punto de corte para el tamaño medio de la pápula en prick test.

El punto de corte para tamaño medio de la pápula, que mejor discrimina entre pacientes sensibilizados a perro tolerantes y no tolerantes, es  $\geq 4.5$  mm, aunque presenta un área bajo la curva baja (0,587) y una pobre sensibilidad (60%) y especificidad (70.6%) (Figura 20).

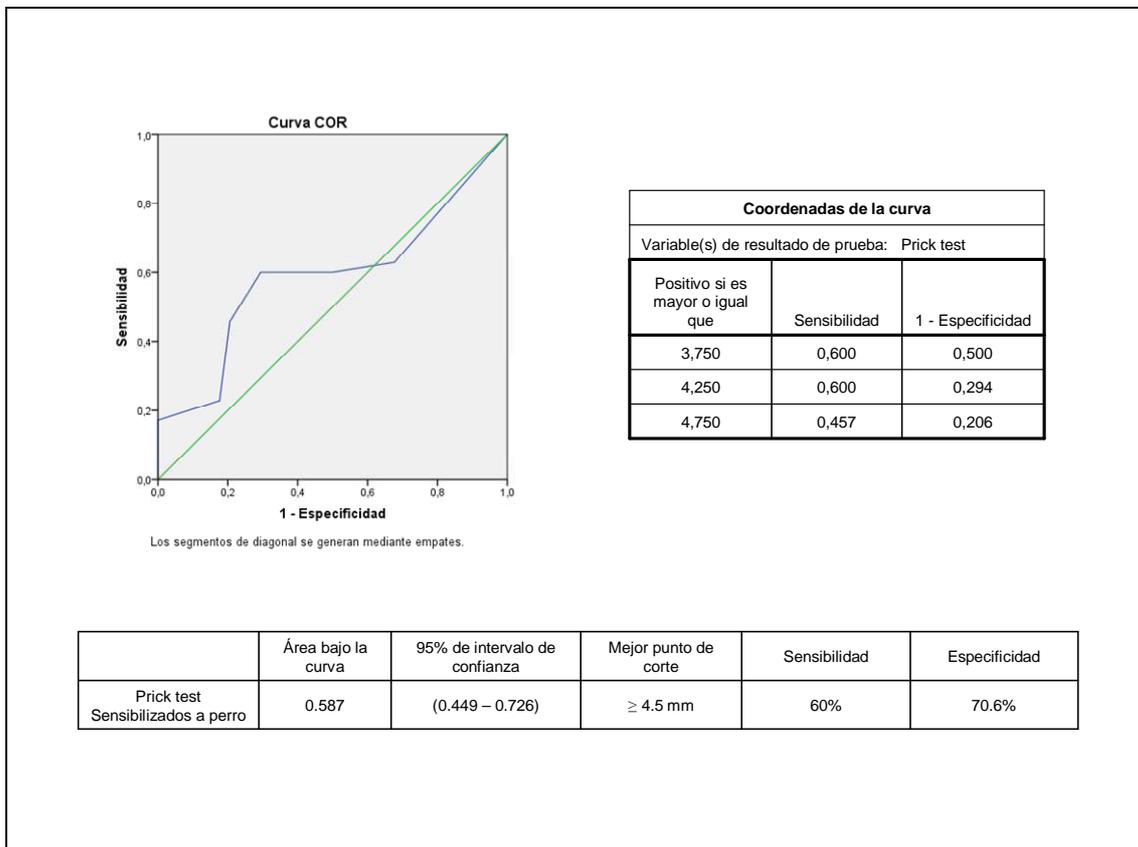


Figura 20: Mejor punto de corte para el tamaño medio de la pápula en prick test en sensibilizados a perro.

## B) Cálculo del mejor punto de corte para el valor de IgE específica.

El punto de corte para el valor de la IgE específica a perro, que mejor discrimina entre pacientes sensibilizados tolerantes y no tolerantes, es  $\geq 3.25$  KU/l, aunque presenta un área bajo la curva regular (0.719), con una aceptable sensibilidad (80%) y baja especificidad (67.6%), discretamente mejores a las de la prueba cutánea (Figura 21).

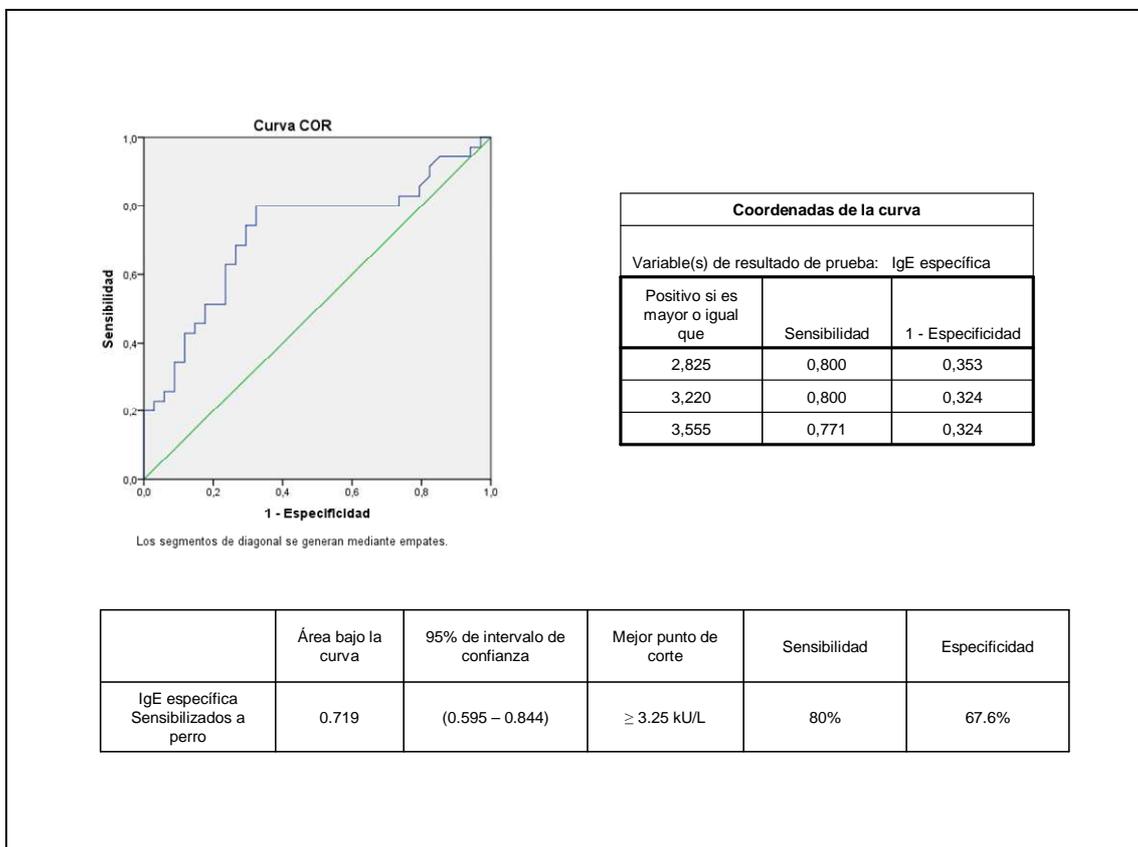


Figura 21: Mejor punto de corte para el valor de la IgE específica sérica en sensibilizados a perro.

**C) Cálculo del mejor punto de corte para la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal.**

La prueba de provocación nasal con extracto de perro, valorada por síntomas, muestra mejores resultados que el prick test o la determinación de IgE específica. El punto de corte que mejor discrimina entre tolerantes y no tolerantes ha sido:  $STS \geq 3$ . La curva COR muestra una buena área subyacente (0.829), y una aceptable sensibilidad (80%) y especificidad (70.6%) (Figura 22).

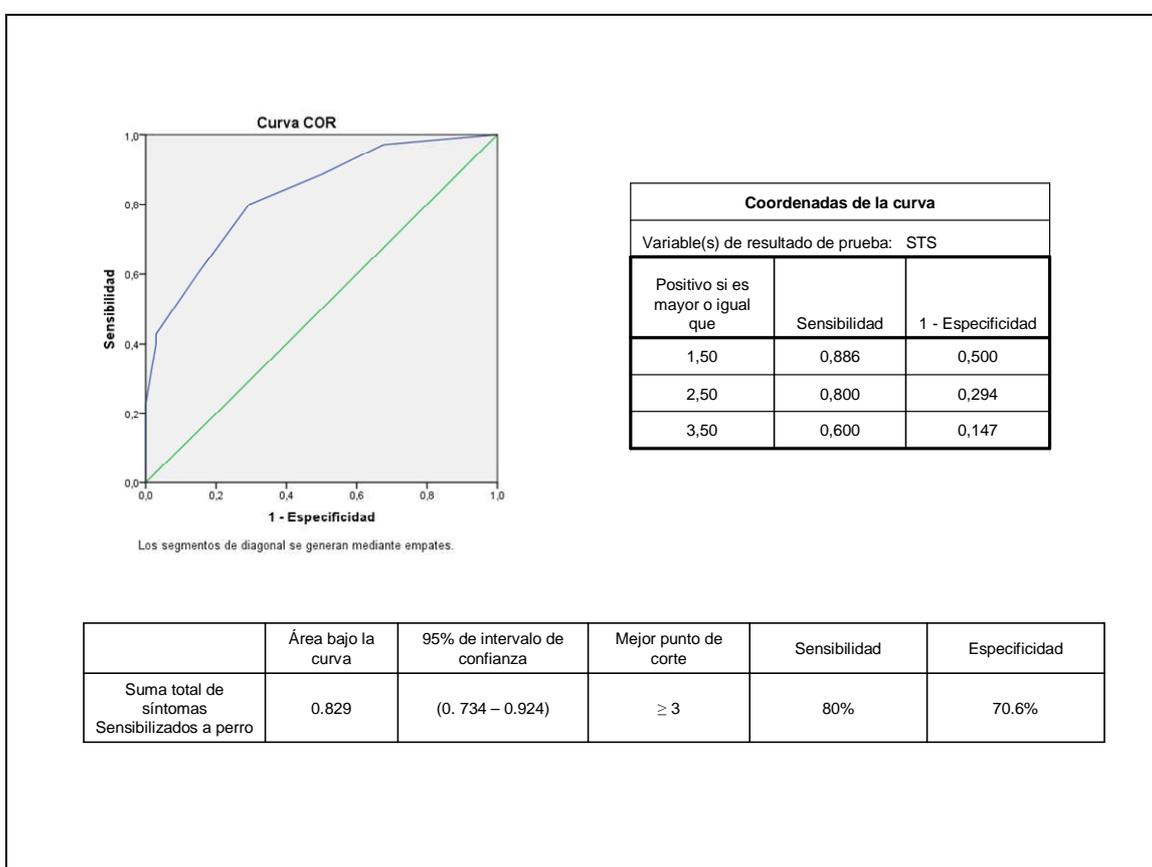


Figura 22: Mejor punto de corte para la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal en sensibilizados a perro.

**D) Cálculo del mejor punto de corte para el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal.**

La prueba de provocación nasal con extracto de perro, valorada por el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales entre 1 y 4 cm (PDVOL2), mediante rinometría acústica, es la prueba que obtiene mejores resultados. El punto de corte que mejor discrimina entre tolerantes y no tolerantes ha sido: PDVOL2  $\geq$  23%. La curva COR muestra un área de 0.945, y una buena sensibilidad (82.9%) y especificidad (94.1%) (Figura 23).

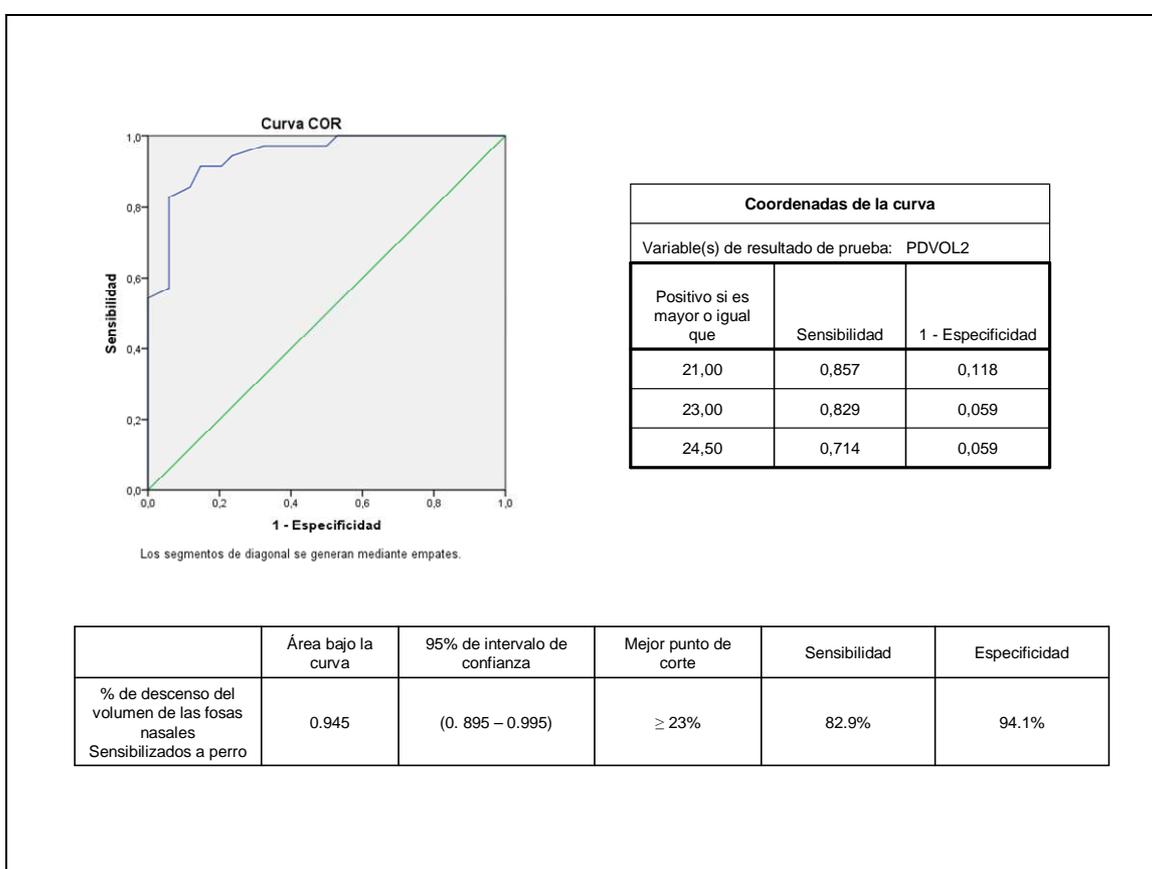


Figura 23: Mejor punto de corte para el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal en sensibilizados a perro.

Todos los resultados expuestos anteriormente, así como los resultados de los valores predictivos, falsos positivos y negativos de cada prueba diagnóstica, se resumirán en la tabla 25 página 83.

#### **5.4 Combinación de la Suma Total de Síntomas (STS) y el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2) como criterio de positividad de la prueba de provocación nasal.**

En trabajos previos <sup>17,18</sup> comprobamos que la combinación del criterio subjetivo (STS) y el objetivo (PDVOL2) en la valoración de la positividad de la prueba de provocación nasal con ácaros, hongos y pólenes, mejoraba todavía más los resultados obtenidos por separado. De acuerdo a ello hemos querido comprobar si sucede lo mismo en el caso de la alergia a animales de pelo.

A continuación se exponen los resultados de las curvas COR obtenidas para cada una de las nueve combinaciones posibles entre las variables PDS (Puntuación De Síntomas) y PDV (Puntuación De Volumen), tal como se ha explicado en el apartado de análisis estadístico. Al igual que antes, se ha realizado tanto en la muestra global (Figuras 24-26), como en sensibilizados a gato (Figuras 27-29) y a perro (Figuras 30-32) por separado.

### 5.4.1 En la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos):

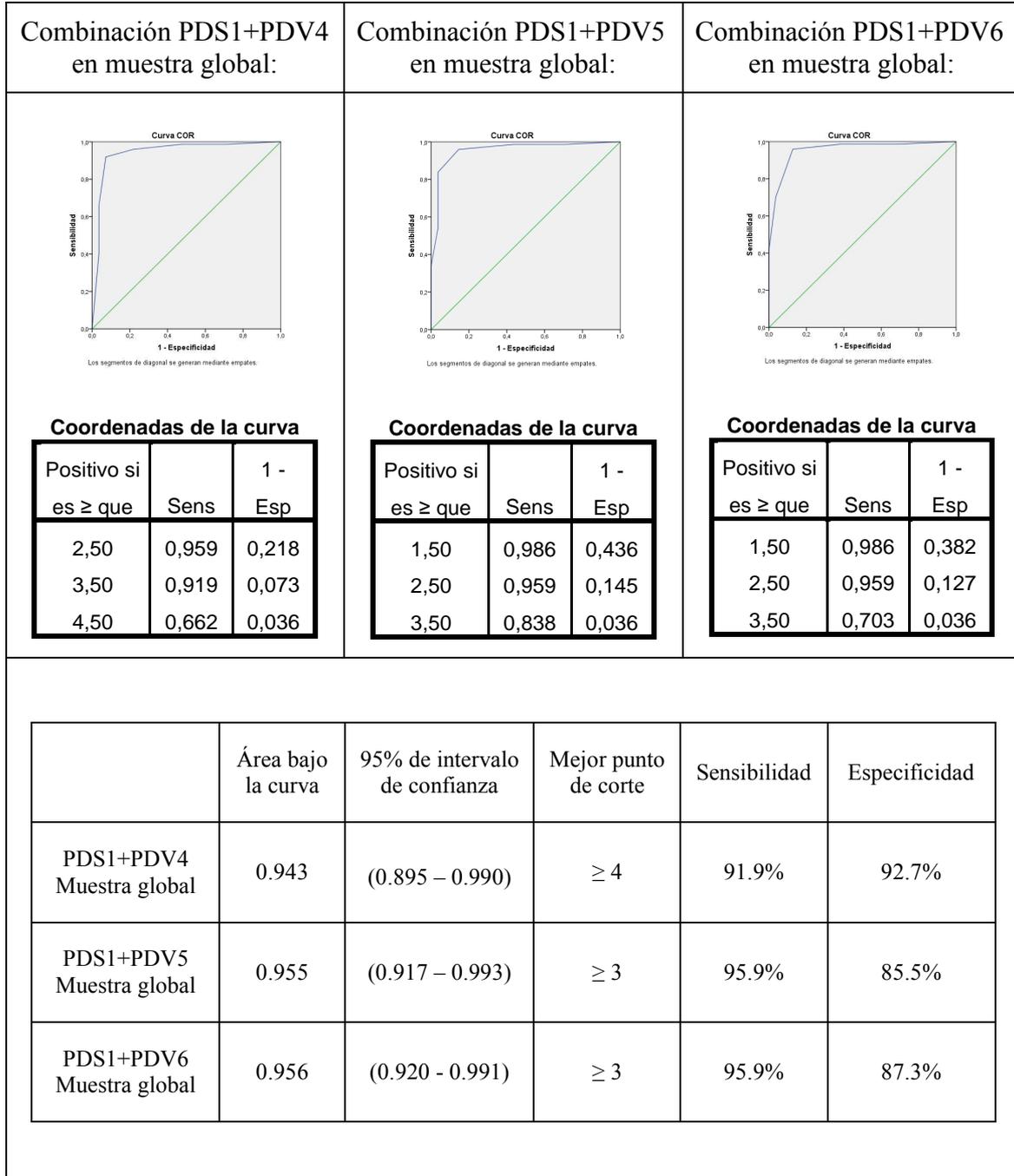


Figura 24: Combinaciones posibles de PDV con PDS1 en la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos).

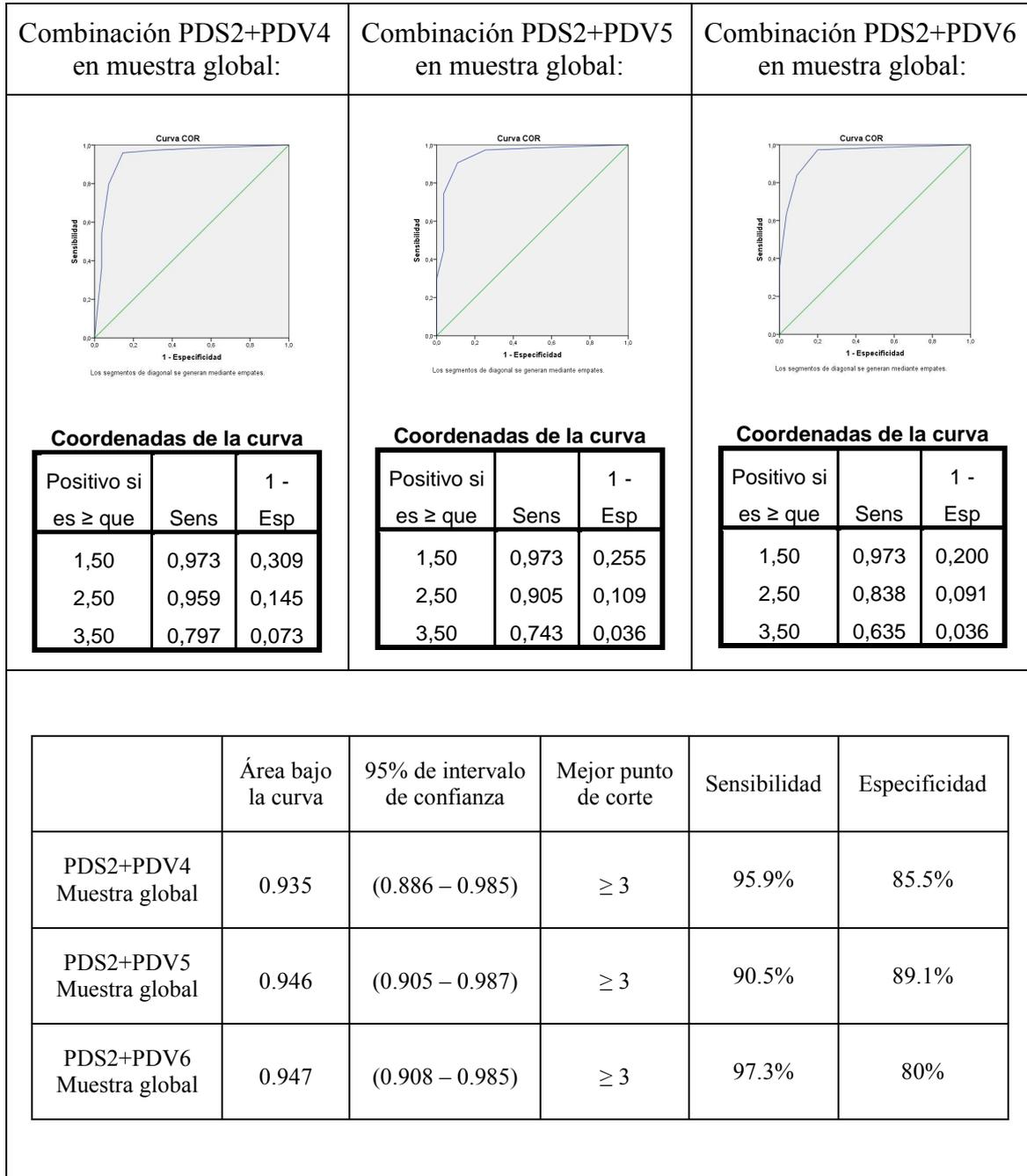


Figura 25: Combinaciones posibles de PDV con PDS2 en la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos).

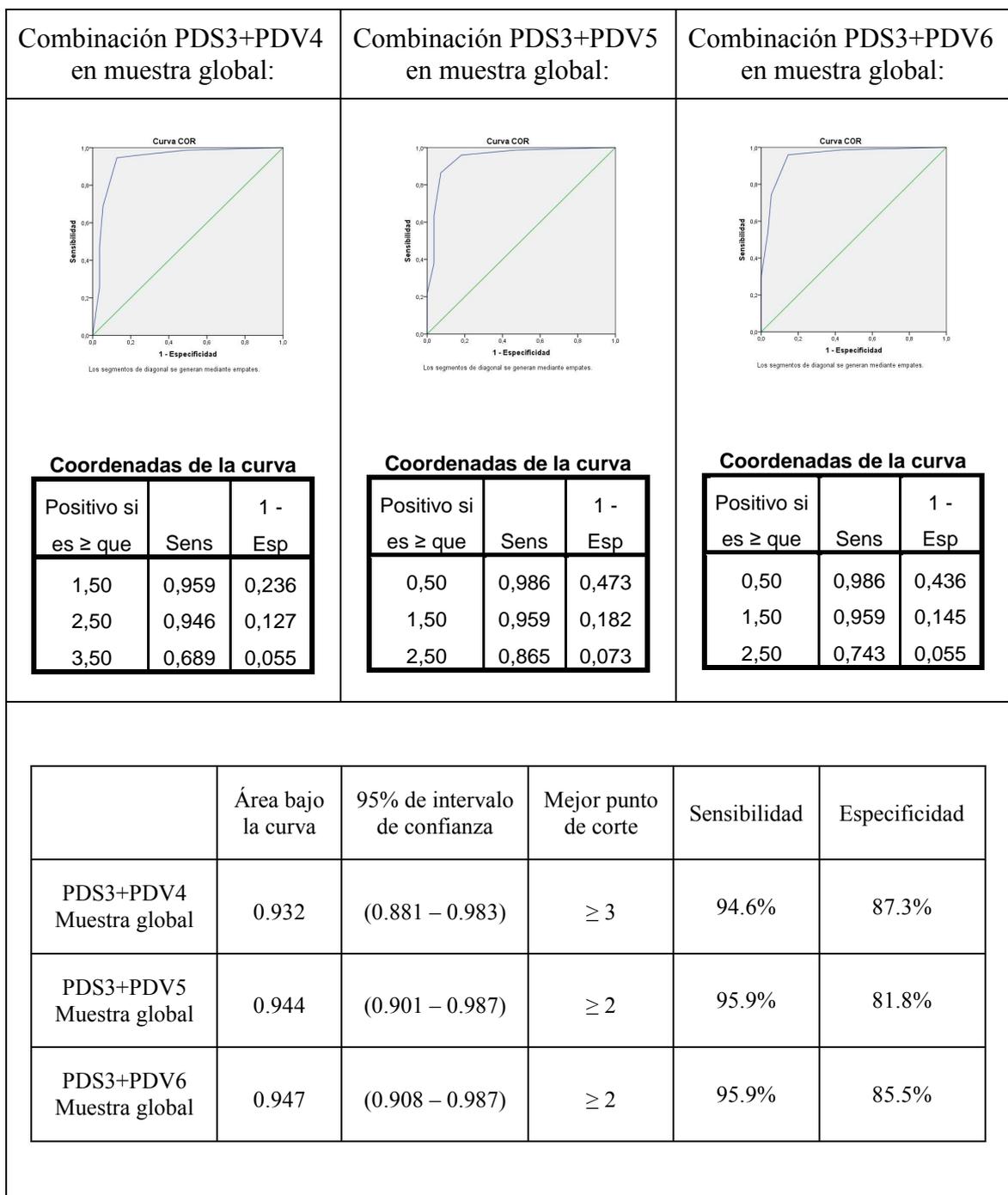


Figura 26: Combinaciones posibles de PDV con PDS3 en la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos).

De acuerdo a estos resultados, se puede comprobar que, todas y cada una de estas combinaciones, mejoran los resultados obtenidos por la Suma Total de Síntomas y el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales por separado, sin diferencias estadísticamente significativas entre sí, ya que todas presentan similar área bajo la curva. Entre todas ellas, seleccionamos la única cuyo punto de corte es  $\geq 4$ , que es la que combina PDS 1 y PDV 4, ya que esto implica que una prueba de provocación nasal no pueda ser considerada positiva en caso de que sólo aparezcan síntomas, sin modificación de los valores rinométricos o viceversa.

Lo mismo sucede cuando estas combinaciones se analizan por separado para gato y perro, tal como se muestra en las figuras siguientes (Figuras 27-32).

## 5.4.2 En sensibilizados a gato:

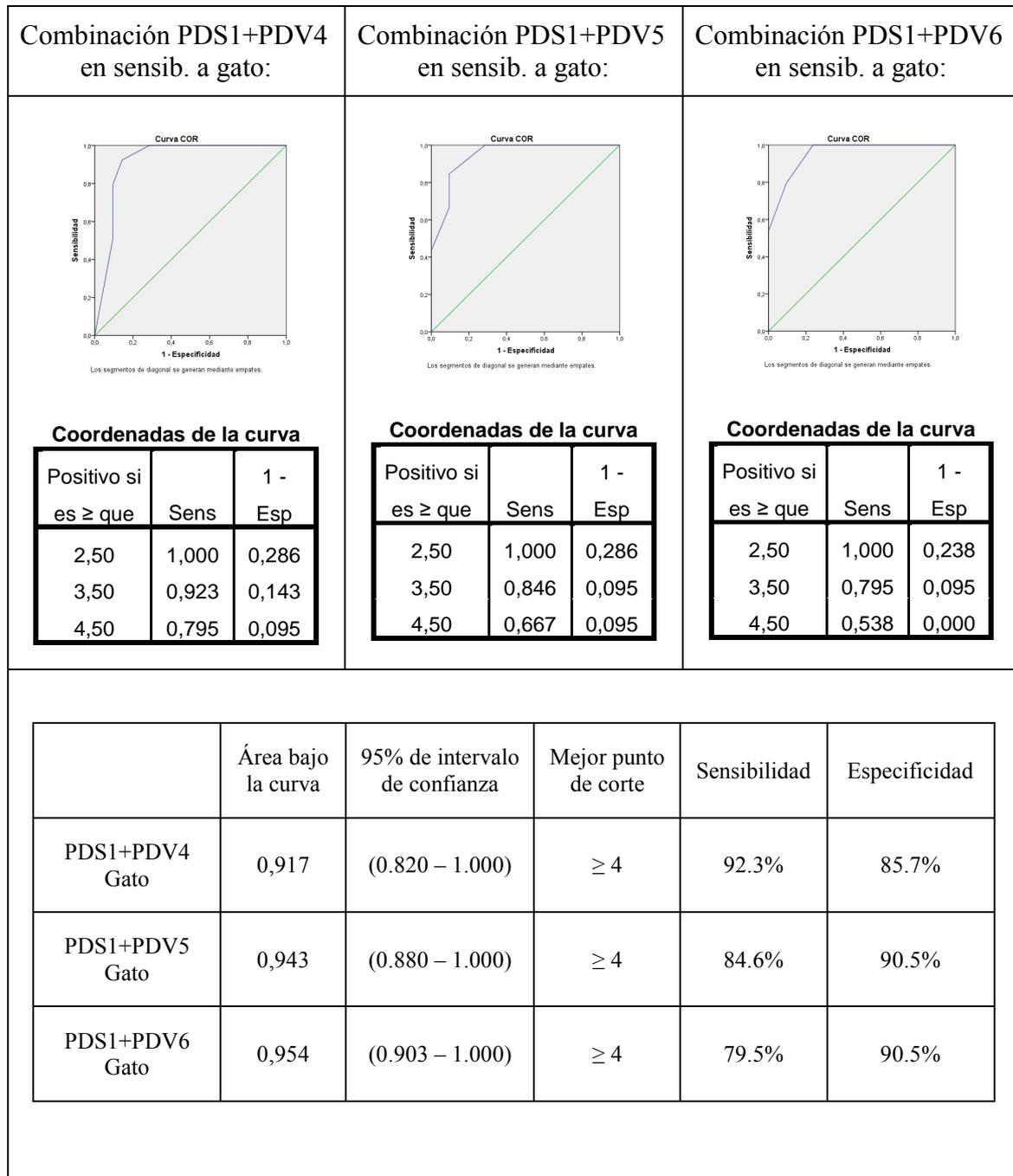


Figura 27: Combinaciones posibles de PDV con PDS1 en sensibilizados a gato.

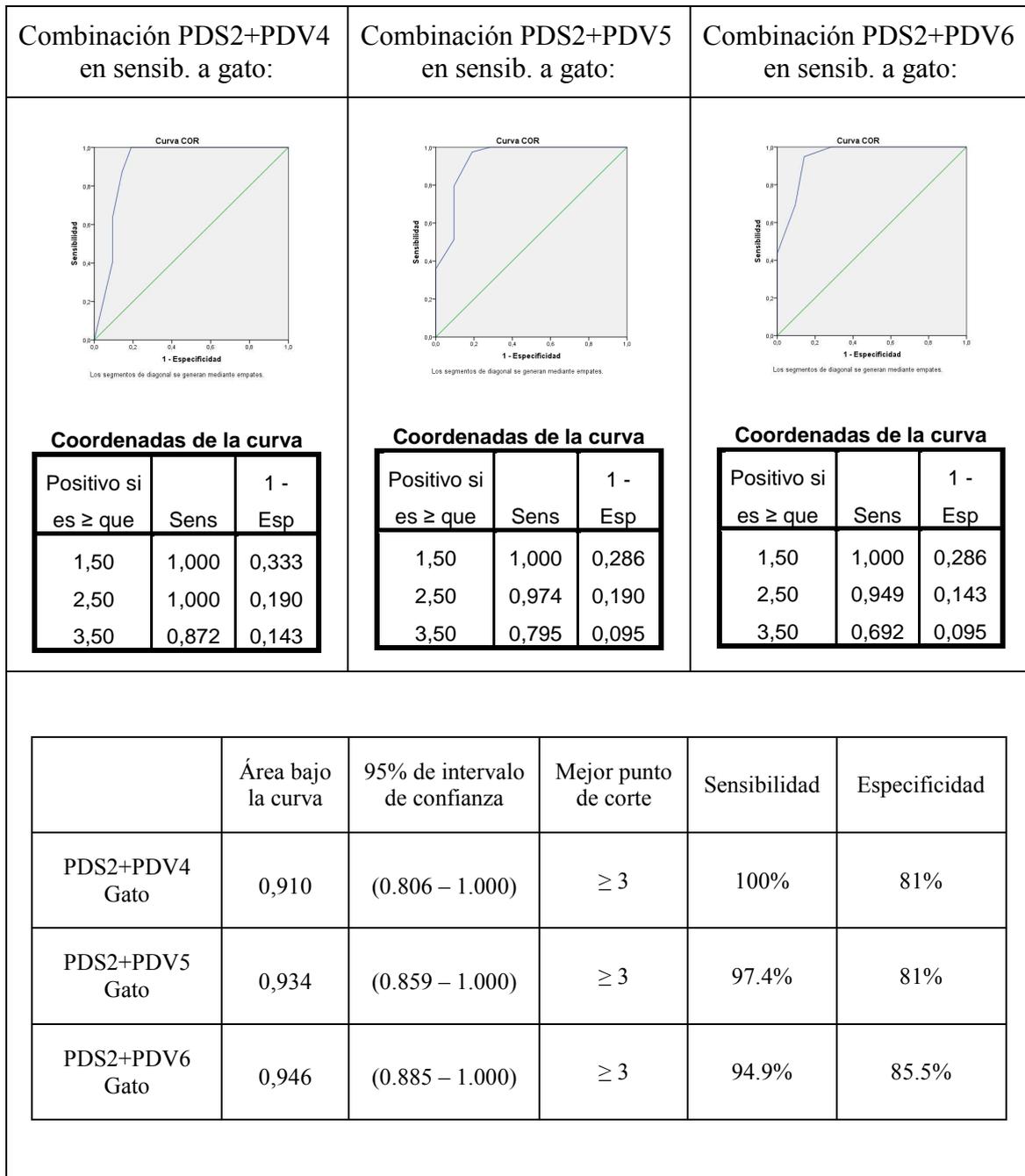


Figura 28: Combinaciones posibles de PDV con PDS2 en sensibilizados a gato.

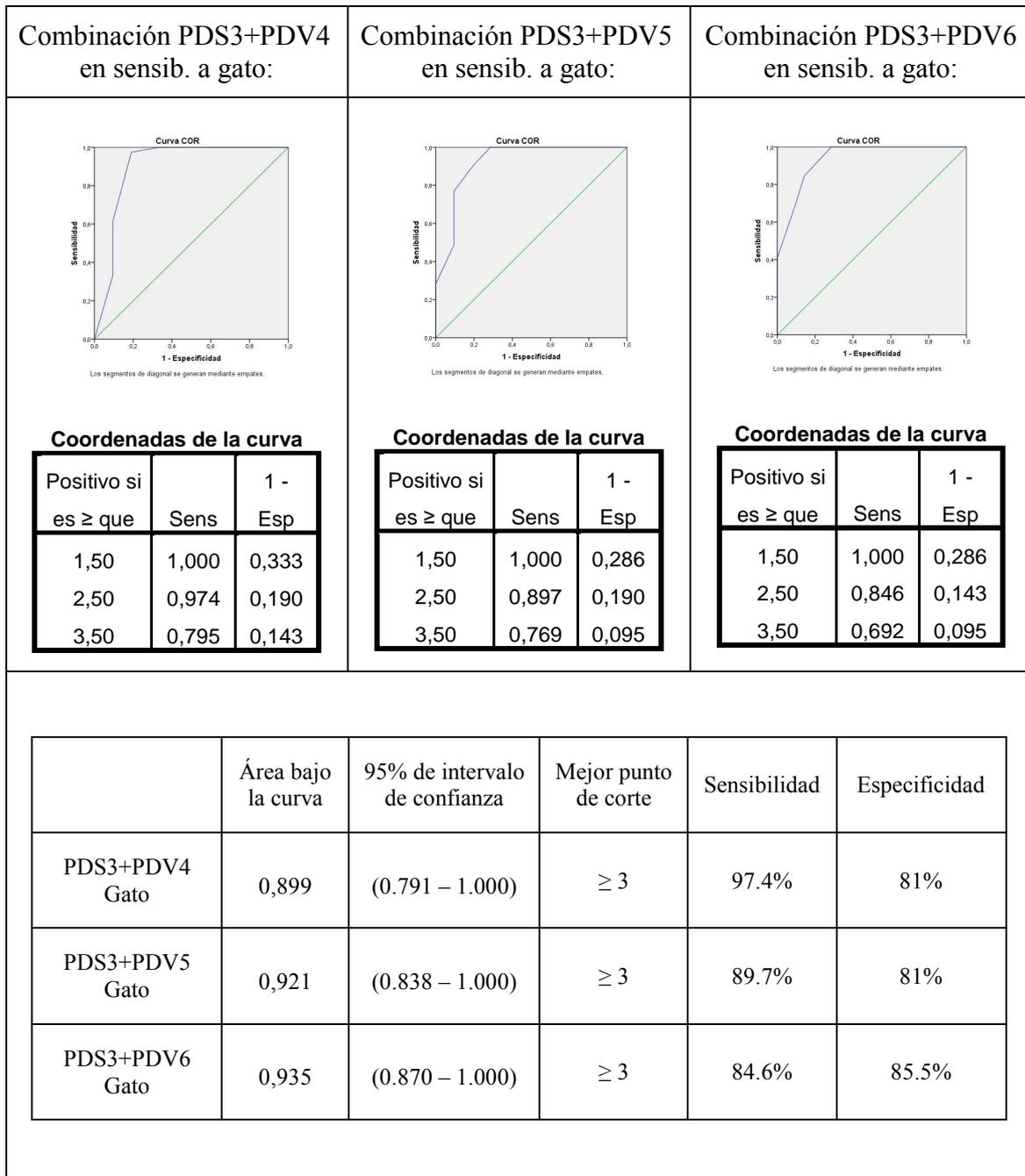


Figura 29: Combinaciones posibles de PDV con PDS3 en sensibilizados a gato.

### 5.4.3 En sensibilizados a perro:

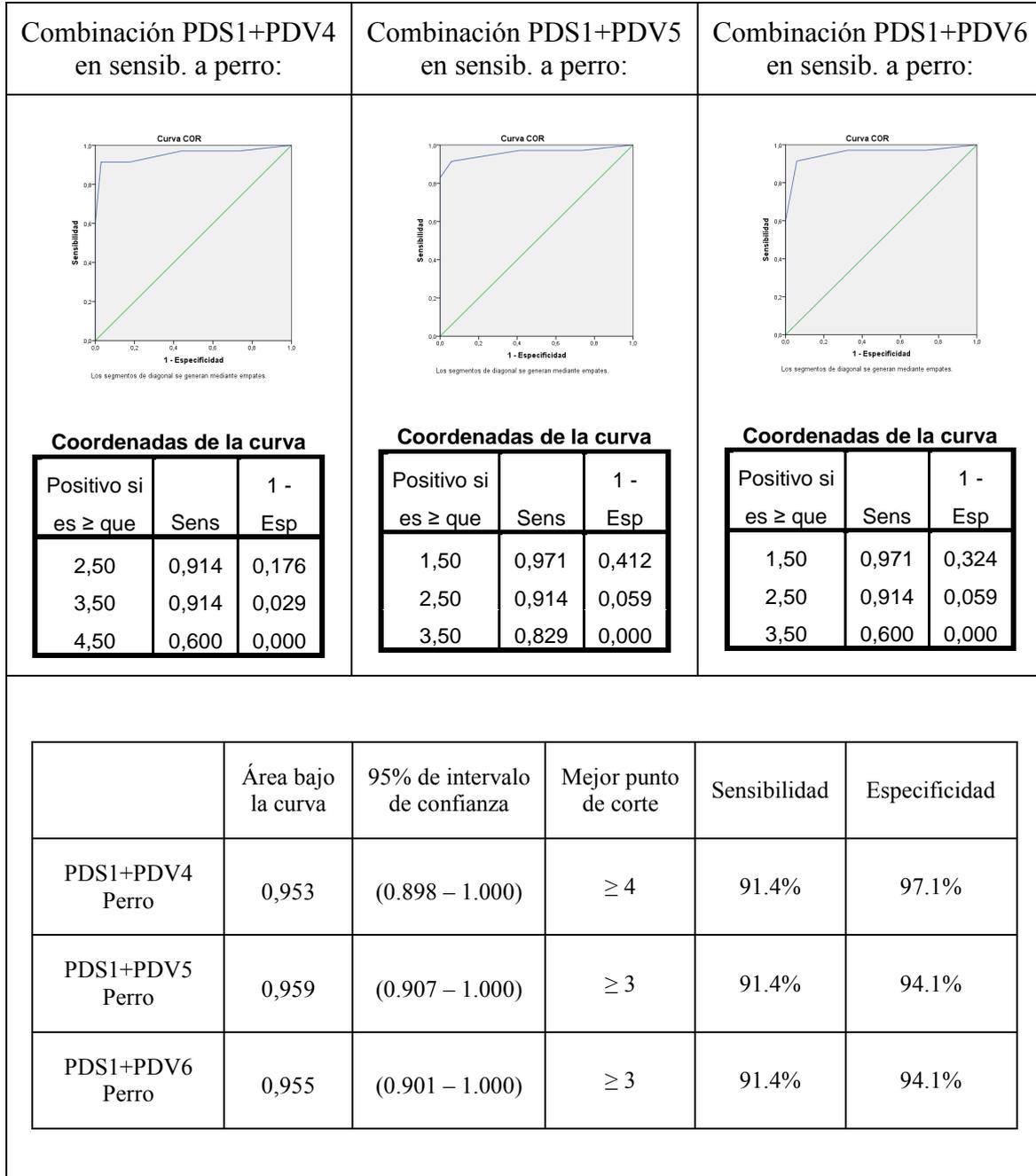


Figura 30: Combinaciones posibles de PDV con PDS1 en sensibilizados a perro.

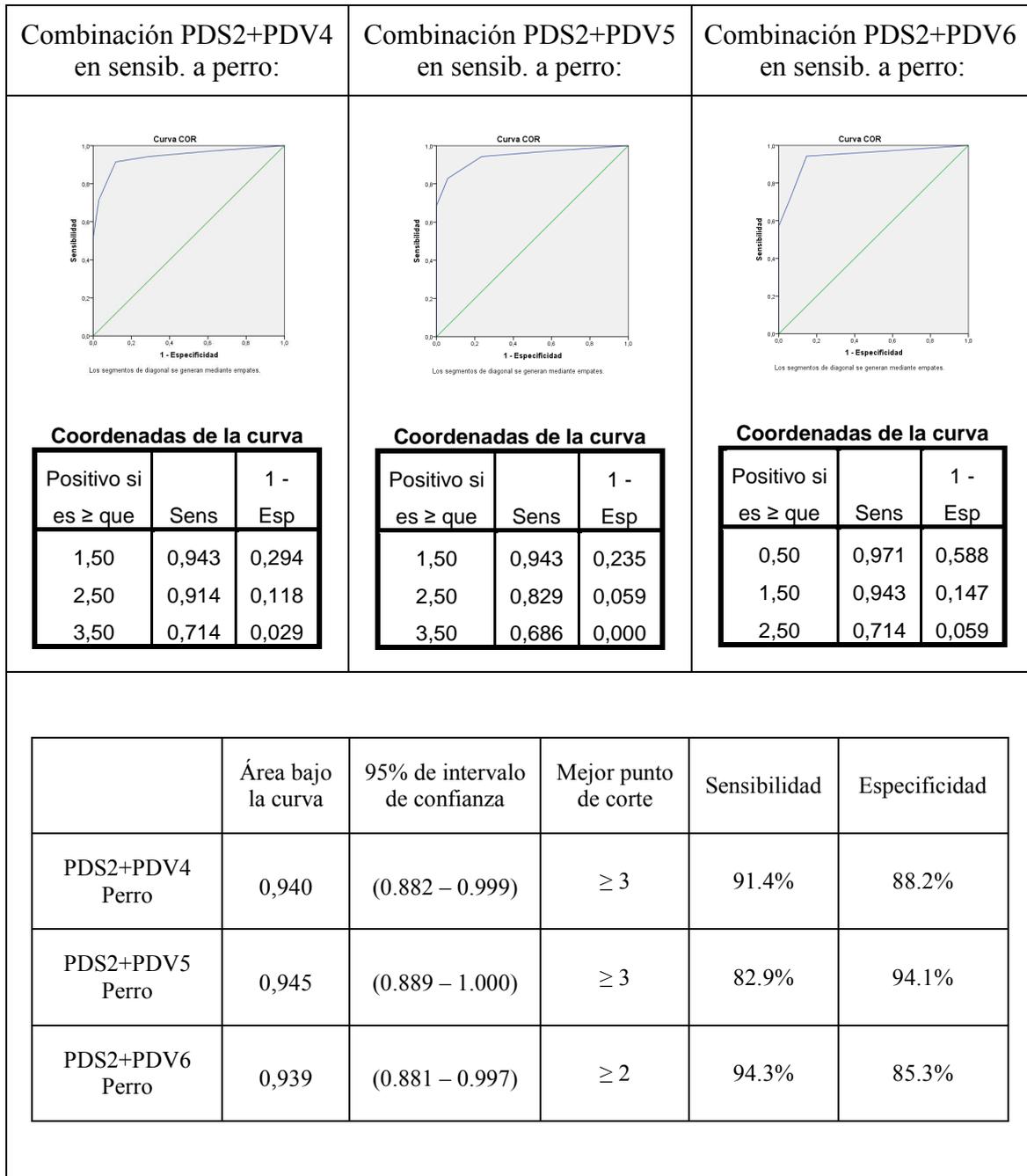


Figura 31: Combinaciones posibles de PDV con PDS2 en sensibilizados a perro.

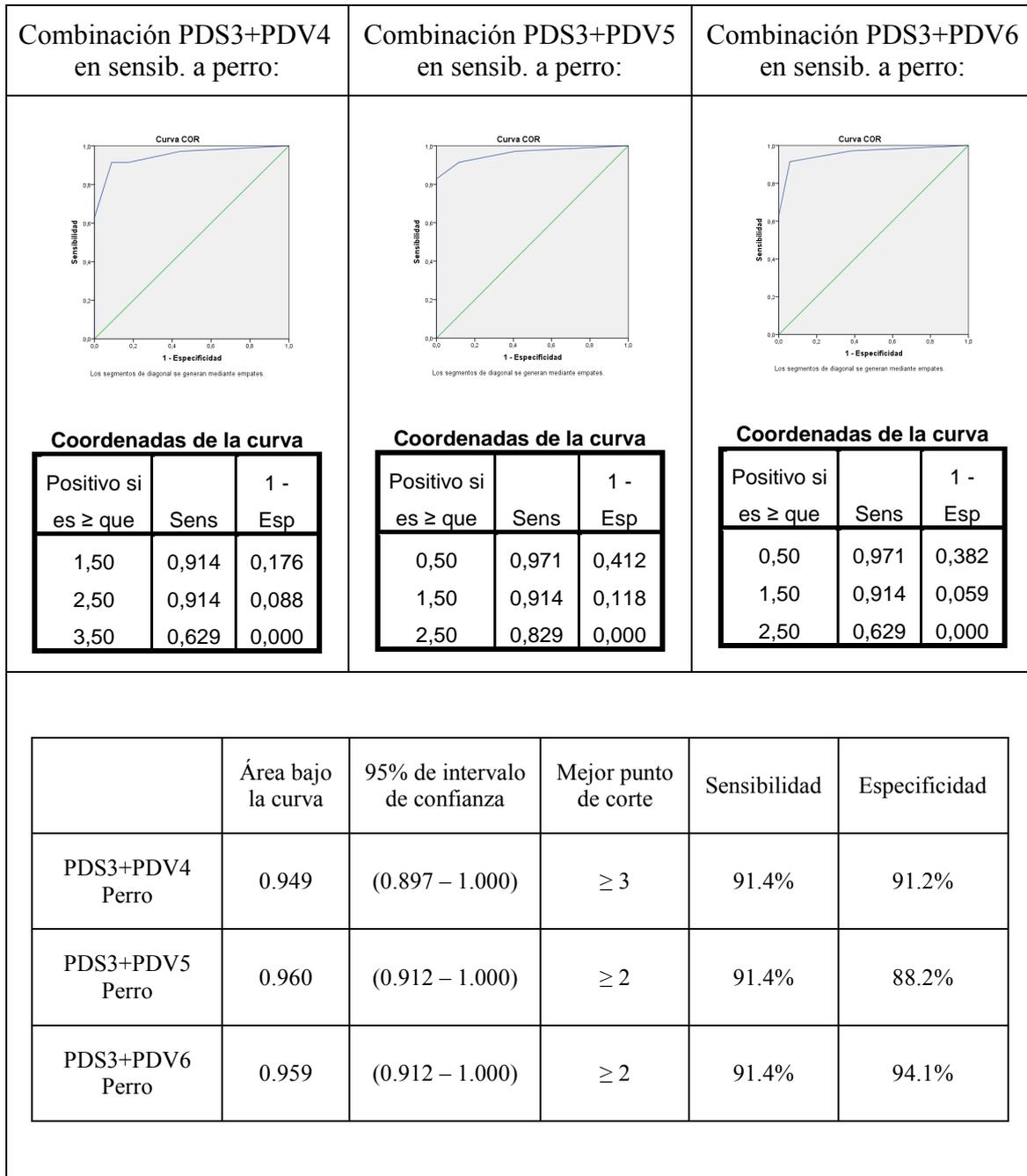


Figura 32: Combinaciones posibles de PDV con PDS3 en sensibilizados a perro.



## **5.5 Resultados de las pruebas de provocación nasal según criterio de positividad obtenido por la combinación de síntomas y rinometría acústica.**

De acuerdo a este criterio de positividad ( $PDS1+PDV4 \geq 4$ ), podemos ver que la prueba de provocación nasal se comporta, en general, tal y como se esperaba (Tabla 8), con resultados mayoritariamente positivos en los pacientes no tolerantes (G1) y mayoritariamente negativos en los tolerantes (G2). En los pacientes con prueba de exposición en vida real no concluyente (G3) los resultados son intermedios, salvo en el caso del gato, hecho que se discutirá en el apartado correspondiente.

Tabla 8: Total de pruebas de provocación nasal positivas según criterio  $PDS1+PDV4 \geq 4$  para cada grupo y epitelio.

|                           | <b>Pruebas de provocación nasal positivas</b> |               |                   |
|---------------------------|---|---------------|-------------------|
|                           | <b>Gato</b>                                   | <b>Perro</b>  | <b>Gato+Perro</b> |
| <b>G1 (No tolerantes)</b> | 37/39 (94.8%)                                 | 32/35 (91.4%) | 69/74 (93%)       |
| <b>G2 (Tolerantes)</b>    | 3/21 (14.2%)                                  | 1/34 (2.9%)   | 4/55 (7%)         |
| <b>G3 (Dudosos)</b>       | 25/28 (89.2%)                                 | 13/31 (41.9%) | 38/59 (64%)       |

## **5.6 Test de Kappa para cada prueba diagnóstica.**

A continuación se determina el grado de concordancia entre cada una de las pruebas diagnósticas de rinitis alérgica y el estado de “enfermedad” (Grupo 1: no tolerantes), valorando por tanto la equivalencia con la prueba de exposición en vida real.

Tabla 9: Interpretación de los valores que puede adquirir el índice Kappa entre dos pruebas diagnósticas.

| Valoración del Índice Kappa: |                           |
|------------------------------|---------------------------|
| Valor de K                   | Fuerza de la concordancia |
| < 0.20                       | Pobre                     |
| 0.21– 0.40                   | Débil                     |
| 0.41 – 0.60                  | Moderada                  |
| 0.61 – 0.80                  | Buena                     |
| 0.81 – 1.00                  | Muy buena                 |

El valor del índice Kappa se ha calculado tanto en la muestra global (Tablas 10-14) como en sensibilizados a gato (Tablas 15-19) y perro (Tablas 20-24) por separado. Todos los resultados se resumirán en la tabla 25 página 83.

### 5.6.1 En la muestra global (sensibilizados a gato, perro o ambos):

Tabla 10: Test de Kappa para el tamaño medio de la pápula en prick test a gato o perro, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 4.5$  mm)

| <b>K=0.170</b>        | GRUPO         |            | Total |
|-----------------------|---------------|------------|-------|
|                       | G1:           | G2:        |       |
|                       | No tolerantes | Tolerantes |       |
| Prick test $\geq 4.5$ | 54            | 31         | 85    |
| Prick test $< 4.5$    | 20            | 24         | 44    |
| Total                 | 74            | 55         | 129   |

Tabla 11: Test de Kappa para el valor de la IgE específica a gato o perro, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 3.15$  kU/L)

| <b>K=0.331</b>         | GRUPO         |            | Total |
|------------------------|---------------|------------|-------|
|                        | G1:           | G2:        |       |
|                        | No tolerantes | Tolerantes |       |
| IgE espec. $\geq 3.15$ | 54            | 22         | 76    |
| IgE espec. $< 3.15$    | 20            | 33         | 53    |
| Total                  | 74            | 55         | 129   |

Tabla 12: Test de Kappa para la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal a gato o perro, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 4$ )

| <b>K=0.521</b> | GRUPO         |            | Total |
|----------------|---------------|------------|-------|
|                | G1:           | G2:        |       |
|                | No tolerantes | Tolerantes |       |
| STS $\geq 4$   | 53            | 10         | 63    |
| STS $< 4$      | 21            | 45         | 66    |
| Total          | 74            | 55         | 129   |

Tabla 13: Test de Kappa para el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal a gato o perro, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 23\%$ )

| <b>K=0.731</b>     | GRUPO                |                   | Total |
|--------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                    | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| PDVOL2 $\geq 23\%$ | 65                   | 8                 | 73    |
| PDVOL2 $< 23\%$    | 9                    | 47                | 56    |
| Total              | 74                   | 55                | 129   |

Tabla 14: Test de Kappa para la combinación PSD1+PDV4 en muestra global, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 4$ )

| <b>K=0.842</b>     | GRUPO                |                   | Total |
|--------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                    | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| PDS1+PDV4 $\geq 4$ | 68                   | 4                 | 72    |
| PDS1+PDV4 $< 4$    | 6                    | 51                | 57    |
| Total              | 74                   | 55                | 129   |

## 5.6.2 En sensibilizados a gato

Tabla 15: Test de Kappa para el tamaño medio de la pápula en prick test con gato, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 5$  mm)

| <b>K=0.259</b>      | GRUPO                |                   | Total |
|---------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                     | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| Prick test $\geq 5$ | 24                   | 7                 | 31    |
| Prick test $< 5$    | 15                   | 14                | 29    |
| Total               | 39                   | 21                | 60    |

Tabla 16: Test de Kappa para el valor de la IgE específica a gato, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 4.4$  kU/L)

| <b>K=0.132</b>        | GRUPO                |                   | Total |
|-----------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                       | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| IgE espec. $\geq 4.4$ | 24                   | 10                | 34    |
| IgE espec. $< 4.4$    | 15                   | 11                | 26    |
| Total                 | 39                   | 21                | 60    |

Tabla 17: Test de Kappa para la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal a gato, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 4$ )

| <b>K=0.570</b> | GRUPO                |                   | Total |
|----------------|----------------------|-------------------|-------|
|                | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| STS $\geq 4$   | 32                   | 5                 | 37    |
| STS $< 4$      | 7                    | 16                | 23    |
| Total          | 39                   | 21                | 60    |

Tabla 18: Test de Kappa para el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal a gato, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 23\%$ )

| <b>K=0.713</b>   | GRUPO                |                   | Total |
|------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                  | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| PDVOL2 $\geq 23$ | 34                   | 3                 | 37    |
| PDVOL2 $< 23$    | 5                    | 18                | 23    |
| Total            | 39                   | 21                | 60    |

Tabla 19: Test de Kappa para la combinación PSD1+PDV4 en sensibilizados a gato, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 4$ )

| <b>K=0.780</b>     | GRUPO                |                   | Total |
|--------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                    | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| PDS1+PDV4 $\geq 4$ | 36                   | 3                 | 39    |
| PDS1+PDV4 $< 4$    | 3                    | 18                | 21    |
| Total              | 39                   | 21                | 60    |

### 5.6.3 En sensibilizados a perro

Tabla 20: Test de Kappa para el tamaño medio de la pápula en prick test a perro, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 4.5$  mm)

| <b>K=0.420</b>        | GRUPO                |                   | Total |
|-----------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                       | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| Prick test $\geq 4.5$ | 26                   | 11                | 37    |
| Prick test $< 4.5$    | 9                    | 23                | 32    |
| Total                 | 35                   | 34                | 69    |

Tabla 21: Test de Kappa para el valor de la IgE específica a perro, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 3.25$  kU/L)

| <b>K=0.477</b>         | GRUPO                |                   | Total |
|------------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                        | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| IgE espec. $\geq 3.25$ | 28                   | 11                | 39    |
| IgE espec. $< 3.25$    | 7                    | 23                | 30    |
| Total                  | 35                   | 34                | 69    |

Tabla 22: Test de Kappa para la Suma Total de Síntomas (STS) tras prueba de provocación nasal a perro, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 3$ )

| <b>K=0.451</b> | GRUPO                |                   | Total |
|----------------|----------------------|-------------------|-------|
|                | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| STS $\geq 3$   | 21                   | 5                 | 26    |
| STS $< 3$      | 14                   | 29                | 43    |
| Total          | 35                   | 34                | 69    |

Tabla 23: Test de Kappa para el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas (PDVOL2) tras prueba de provocación nasal a perro, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 23\%$ )

| <b>K=0.768</b>   | GRUPO                |                   | Total |
|------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                  | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| PDVOL2 $\geq 23$ | 29                   | 2                 | 31    |
| PDVOL2 $< 23$    | 6                    | 32                | 38    |
| Total            | 35                   | 34                | 69    |

Tabla 24: Test de Kappa para la combinación PSD1+PDV4 en sensibilizados a perro, según punto de corte establecido por curva COR ( $\geq 4$ )

| <b>K=0.884</b>     | GRUPO                |                   | Total |
|--------------------|----------------------|-------------------|-------|
|                    | G1:<br>No tolerantes | G2:<br>Tolerantes |       |
| PSD1+PDV4 $\geq 4$ | 32                   | 1                 | 33    |
| PSD1+PDV4 $< 4$    | 3                    | 33                | 36    |
| Total              | 35                   | 34                | 69    |

Así pues, como se puede apreciar en la tabla 25, donde se resumen los criterios de positividad obtenidos y el test de Kappa para cada prueba diagnóstica, la provocación nasal valorada por combinación de síntomas y rinometría acústica, se comporta como un test prácticamente equivalente a la prueba de exposición en vida real ( $K=0.842$ ), mientras que el prick test y la determinación de IgE específica, no pueden ser considerados tests que valoren la relevancia clínica de un alérgeno.

Esto no significa que dichas pruebas no puedan relacionarse con la relevancia clínica de un alérgeno en ninguna medida, como se verá en el apartado siguiente.

Tabla 25: Puntos de corte (PC) que discriminan al G1 (no tolerantes) del G2 (tolerantes) para las diferentes pruebas diagnósticas empleadas. Sen: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; F(+): falsos positivos; F(-): falsos negativos; K: test de Kappa; PDS1+PDV4: combinación de Suma Total de Síntomas+Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas tras prueba de provocación nasal.

| PRUEBA DIAGNÓSTICA              | G1 vs G2     | PC          | Sen  | Esp  | VPP  | VPN  | F (+) | F (-) | K     |
|---------------------------------|--------------|-------------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
| Prick test                      | Gato + Perro | $\geq 4.5$  | 66.2 | 61.8 | 65.2 | 51.6 | 18.6  | 22.4  | 0.170 |
|                                 | Gato         | $\geq 5$    | 61.5 | 66.7 | 77.4 | 48.2 | 11.6  | 25    | 0.259 |
|                                 | Perro        | $\geq 4.5$  | 60   | 70.6 | 55.2 | 54.8 | 24.6  | 20.2  | 0.420 |
| IgE específica                  | Gato + Perro | $\geq 3.15$ | 73   | 60   | 71.2 | 60.7 | 16.2  | 17    | 0.331 |
|                                 | Gato         | $\geq 4.4$  | 61.5 | 52.4 | 70.5 | 42.3 | 16.6  | 25    | 0.132 |
|                                 | Perro        | $\geq 3.25$ | 80   | 67.6 | 71.7 | 76.6 | 15.9  | 10.1  | 0.477 |
| Suma Total de Síntomas          | Gato + Perro | $\geq 4$    | 71.6 | 81.8 | 80   | 74   | 11.6  | 10.8  | 0.521 |
|                                 | Gato         | $\geq 4$    | 85.1 | 76.2 | 86.4 | 69.5 | 8.3   | 11.6  | 0.570 |
|                                 | Perro        | $\geq 3$    | 80   | 70.6 | 73.6 | 77.4 | 14.4  | 10.1  | 0.451 |
| Porcentaje de Descenso del VOL2 | Gato + Perro | $\geq 23$   | 85.1 | 90   | 92.6 | 81.9 | 3.8   | 8.5   | 0.731 |
|                                 | Gato         | $\geq 23$   | 87.2 | 85.7 | 91.8 | 78.2 | 5     | 8.3   | 0.713 |
|                                 | Perro        | $\geq 23$   | 82.9 | 94.1 | 93.5 | 84.2 | 2.8   | 8.6   | 0.768 |
| PDS1+PDV4                       | Gato + Perro | $\geq 4$    | 91.9 | 92.7 | 95   | 91   | 7.4   | 6.8   | 0.842 |
|                                 | Gato         | $\geq 4$    | 92.3 | 85.7 | 93   | 90   | 14.3  | 5.1   | 0.780 |
|                                 | Perro        | $\geq 4$    | 91.4 | 97.1 | 97   | 91   | 3     | 8.6   | 0.884 |

## 5.7 Comparación de los valores medios del tamaño de la pápula en prick y de la IgE específica sérica en tolerantes (G2) y no tolerantes (G1).

Mediante el test de la U de Mann-Whitney se compara si los valores medios del tamaño de la pápula y de la IgE específica sérica a gato y perro son significativamente diferentes en los niños tolerantes (G2) y no tolerantes (G1). Obtenemos una diferencia estadísticamente significativa en ambos casos (Figuras 34 y 35).

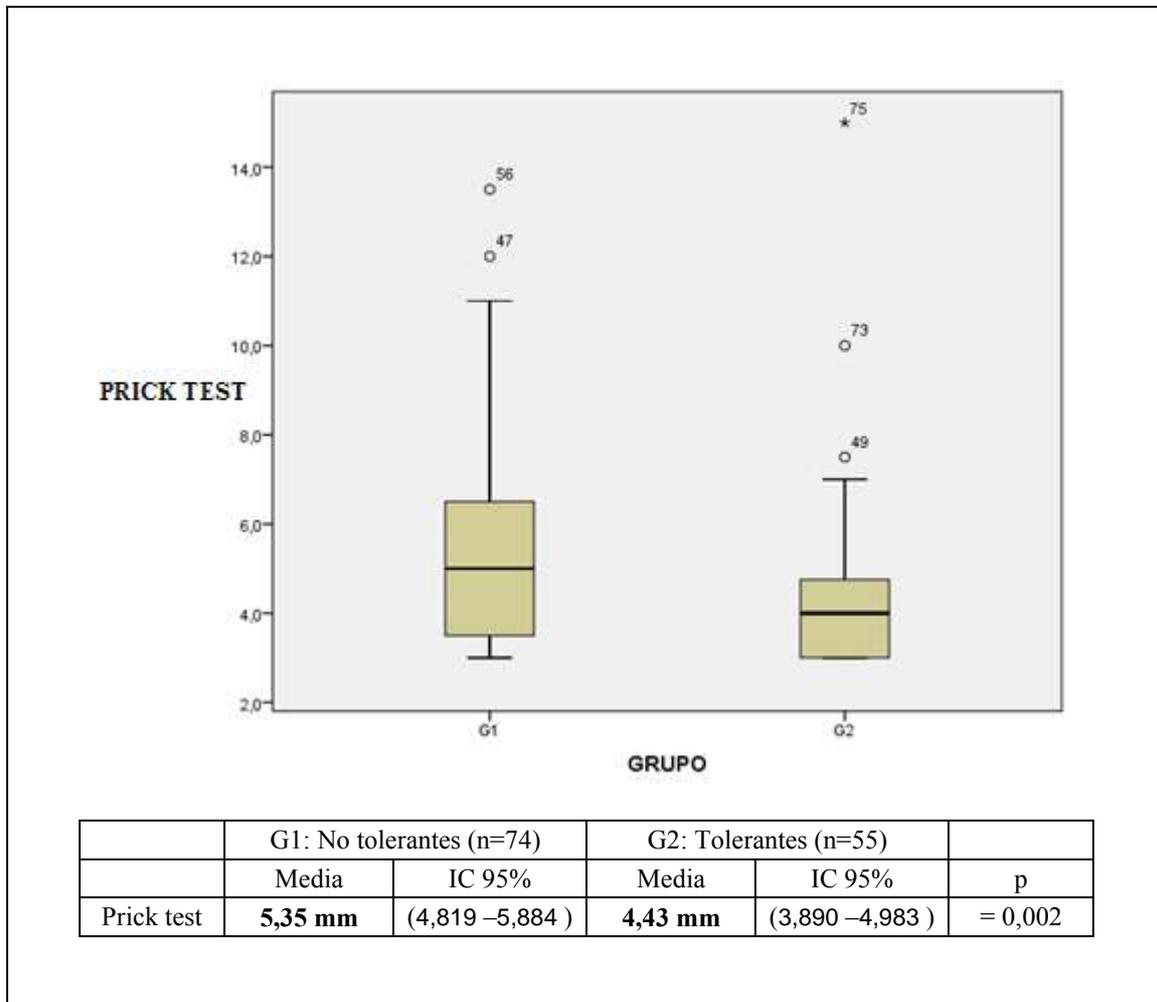


Figura 34: Diagrama de cajas y comparación de los valores medios del tamaño de la pápula en prick test a gato y a perro entre niños de los grupos G1 y G2

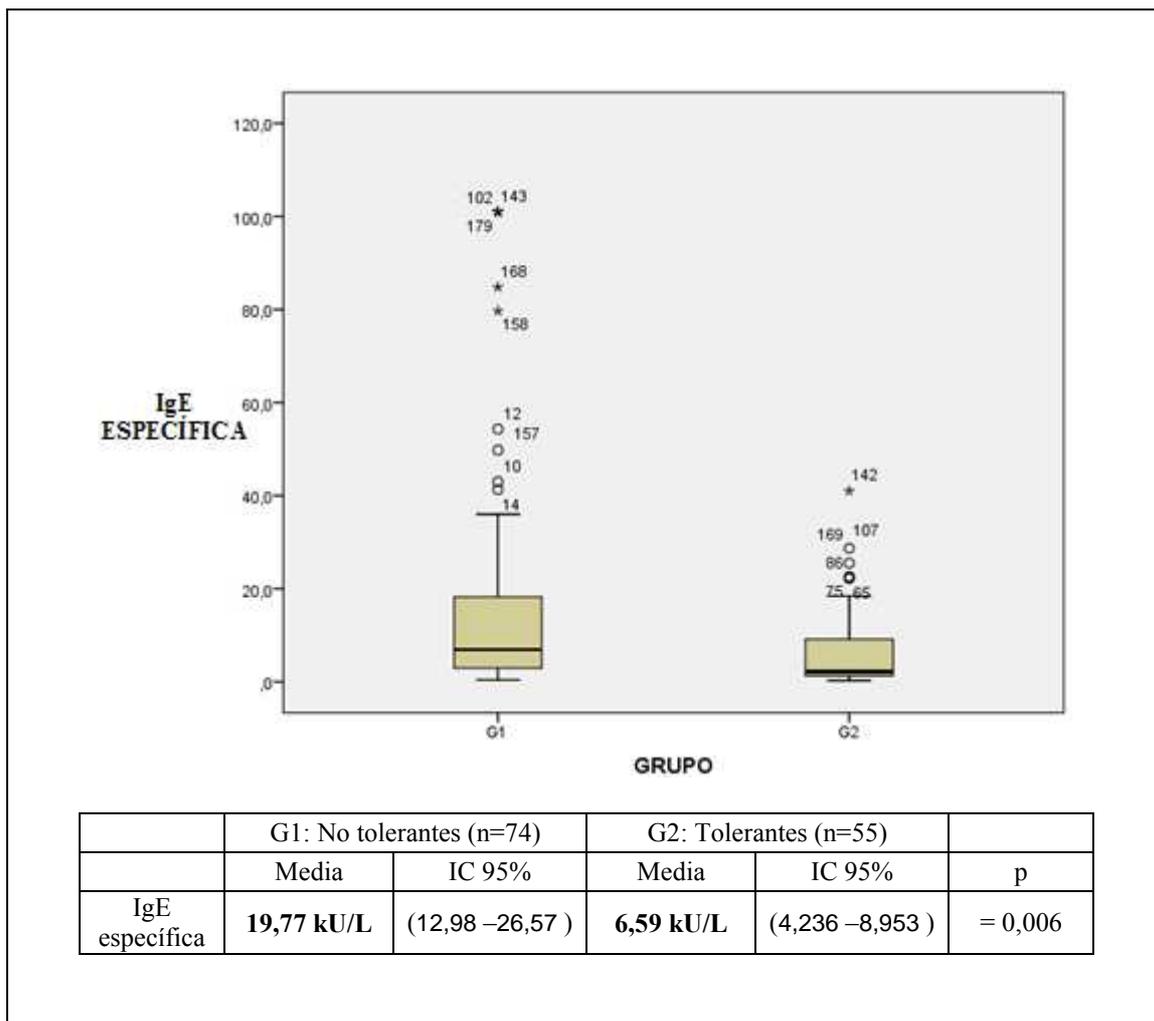


Figura 35: Diagrama de cajas y comparación de los valores medios del valor de la IgE específica a gato y a perro entre niños de los grupos G1 y G2

De cualquier modo, más interesante que saber si existen diferencias significativas entre las medias de las pápulas y la IgE específica sérica entre pacientes tolerantes y no tolerantes, es el conocer si existe una correlación entre los resultados de éstas con la prueba de exposición al alérgeno en vida real.

Como no se puede hacer un estudio de correlación entre el prick test y la IgE específica con la prueba de exposición en vida real al ser una variable cualitativa, lo hemos analizado con los resultados de la prueba de provocación nasal (valorada mediante Suma Total de Síntomas y por el Porcentaje de Descenso del Volumen de las fosas), que como creemos haber demostrado, son pruebas equivalentes. Mostramos a continuación los resultados.

## **5.8 Correlación entre los resultados del tamaño medio de la pápula en prick test y de la IgE específica sérica, con los de la prueba de provocación nasal.**

Una vez demostrada la equivalencia entre la prueba de exposición en vida real y la prueba de provocación nasal con epitelios, estudiamos mediante análisis de regresión, la correlación de los resultados del prick test y la IgE específica con los de la prueba de provocación nasal.

**A) Recta de regresión entre tamaño medio de la pápula en prick test y Suma Total de Síntomas (STS) en la muestra global.**

El tamaño medio de la pápula en prick test muestra una correlación positiva con la STS, con un buen grado de significación ( $p < 0.028$ ), pero con una baja fuerza de asociación (0.160). El tamaño de la pápula sólo explica el 2.6% de la variabilidad de la STS (Figura 36).

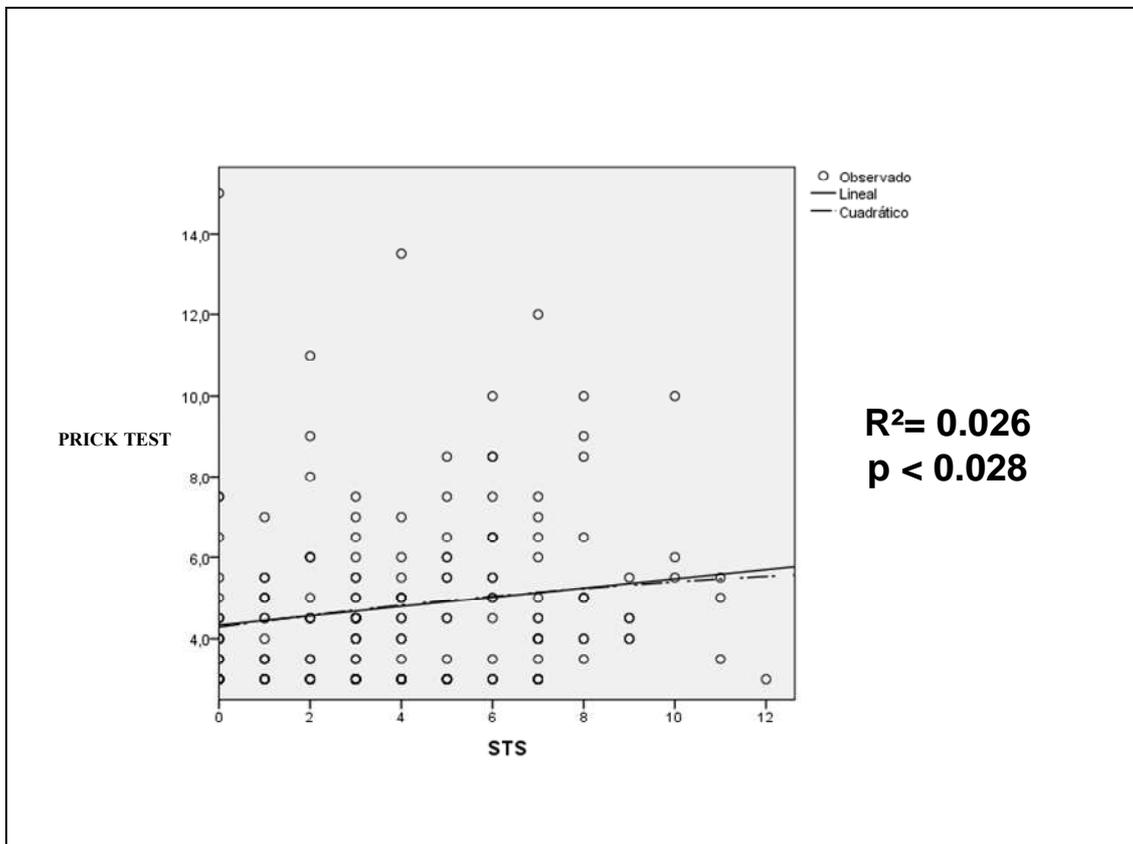


Figura 36: Recta de regresión entre tamaño medio de la pápula en prick test y Suma Total de Síntomas (STS) en la muestra global.

**B) Recta de regresión entre el tamaño medio de la pápula en prick test y el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2), en la muestra global.**

El tamaño medio de la pápula en prick test muestra una correlación positiva con el PDVOL2, con una baja fuerza de asociación (0.119) y con un grado de significación deficiente ( $p < 0.105$ ). El tamaño de la pápula sólo explica el 1.4% de la variabilidad del PDVOL2 (Figura 37).

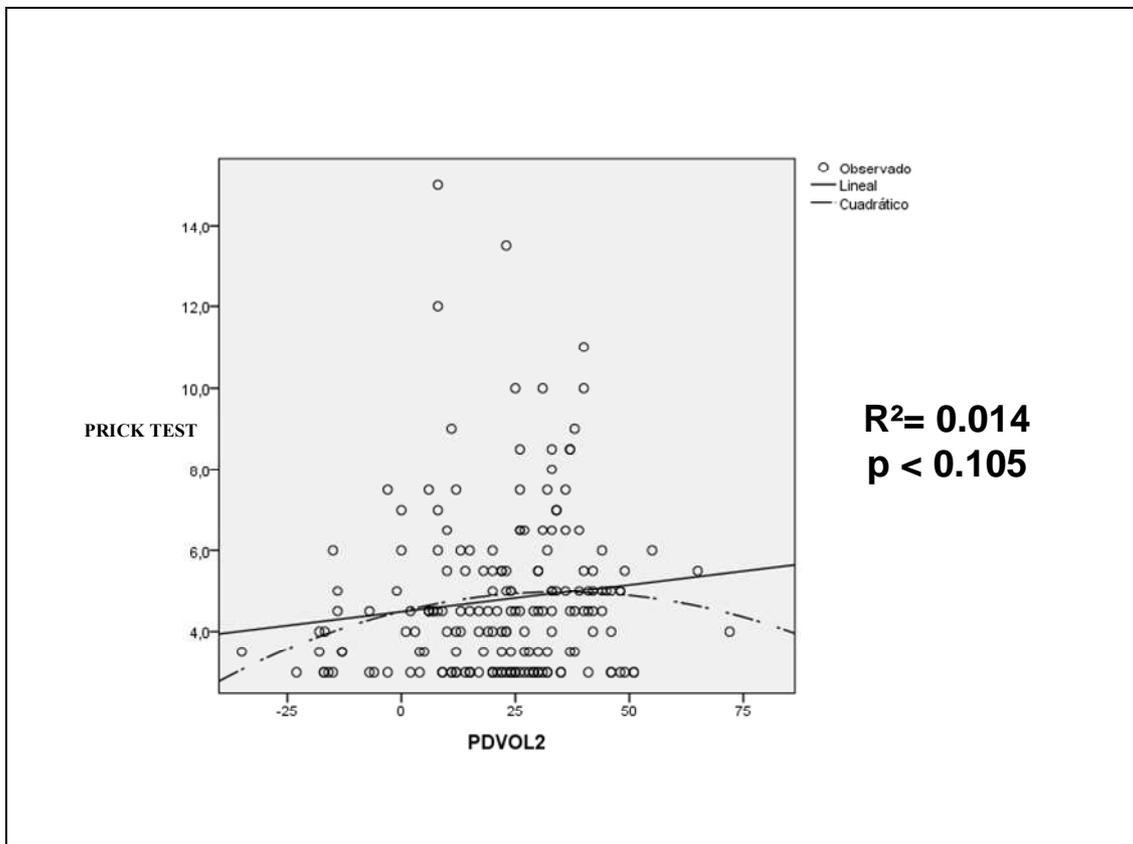


Figura 37: Recta de regresión entre tamaño medio de la pápula en prick test y Porcentaje de Descenso de Volumen (PDVOL2) en la muestra global.

**C) Recta de regresión entre el valor de la IgE específica sérica y la Suma total de Síntomas (STS) en la muestra global.**

La IgE específica muestra una correlación positiva con la STS, con un buen grado de significación ( $p < 0.035$ ), pero con una baja fuerza de asociación (0.154). El valor de la IgE específica sólo explica el 2.4 % de la variabilidad de la STS (Figura 38).

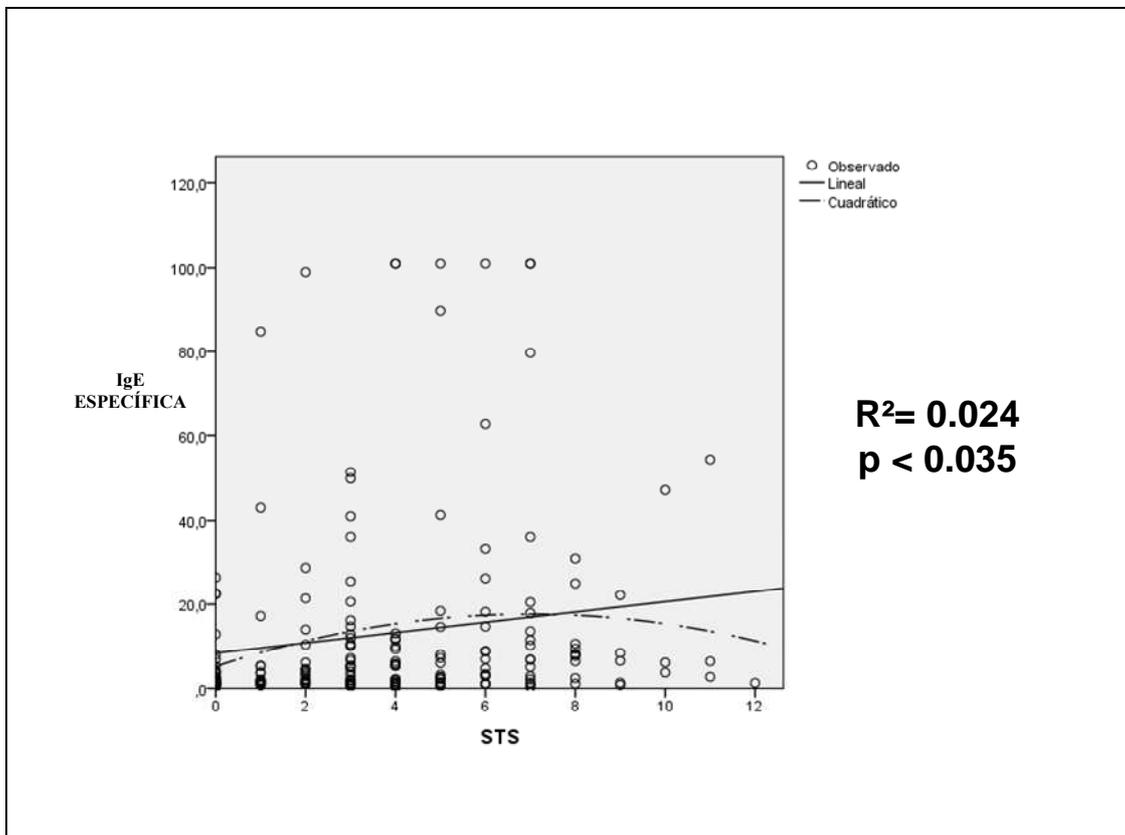


Figura 38: Recta de regresión entre IgE específica y Suma Total de Síntomas (STS) en la muestra global.

**D) Recta de regresión entre el valor de la IgE específica sérica y el Porcentaje de Descenso de Volumen de las fosas nasales (PDVOL2), en la muestra global.**

La IgE específica muestra una correlación positiva con el PDVOL2, con un buen grado de significación ( $p < 0.012$ ), pero con una baja fuerza de asociación (0.184). El valor de la IgE específica sólo explica el 3.4% de la variabilidad del PDVOL2 (Figura 39).

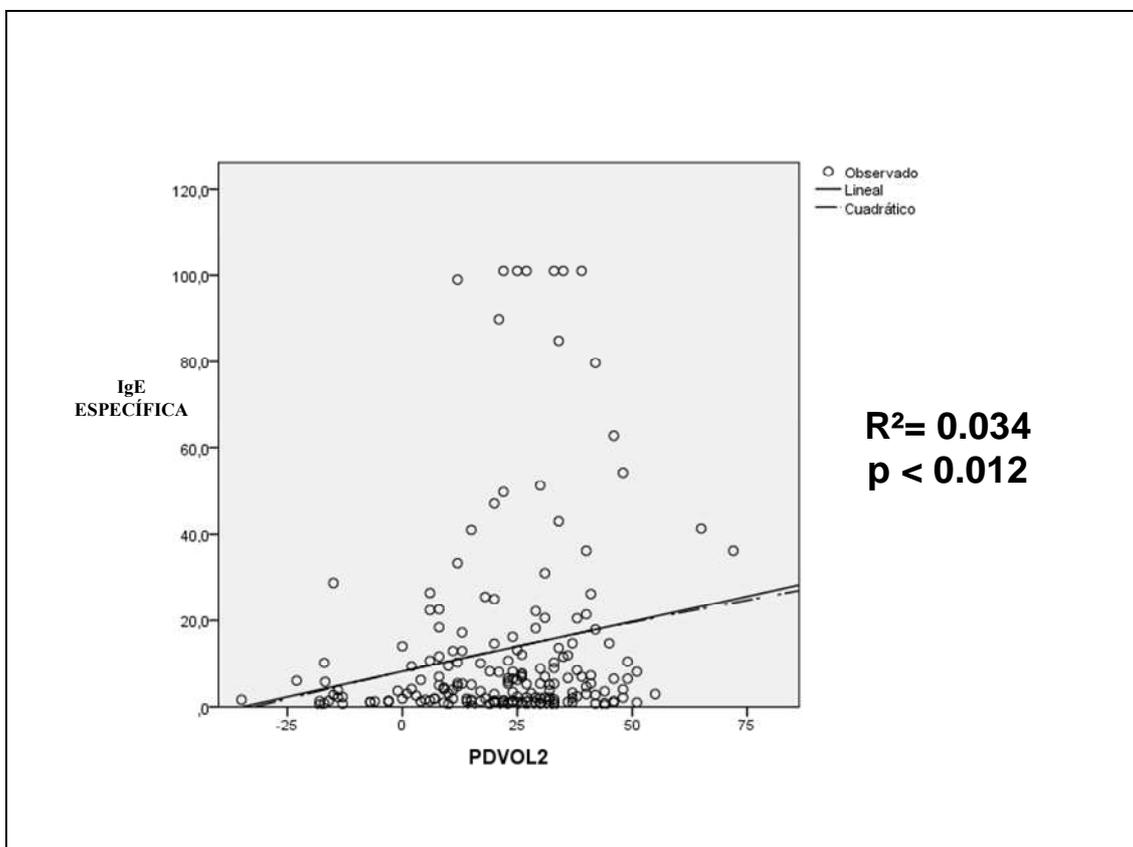


Figura 39: Recta de regresión entre IgE específica y Porcentaje de Descenso de Volumen (PDVOL2) en la muestra global.

## **5.9 Estimación de cifras de IgE específica para predecir, con un 95% de seguridad, el resultado de la provocación nasal.**

Dado que existe cierta correlación entre el valor de la IgE específica sérica y el resultado de la prueba de provocación nasal, hemos querido estimar qué valores de IgE específica predicen en nuestra muestra, con una seguridad en torno al 95%, el resultado de la prueba de provocación nasal, en cuyo caso podría ser innecesaria la realización de la misma.

### 5.9.1 En sensibilizados a gato:

- En pacientes con cifras de IgE específica a gato  $< 0.71$  KU/l, la prueba de provocación nasal a gato es negativa en el 95% de las ocasiones. (Sensibilidad 95.3%)

- En pacientes con cifras de IgE específica a gato  $\geq 22.5$  KU/l, la prueba de provocación nasal a gato es positiva en el 95% de las ocasiones. (Especificidad 95.8%)

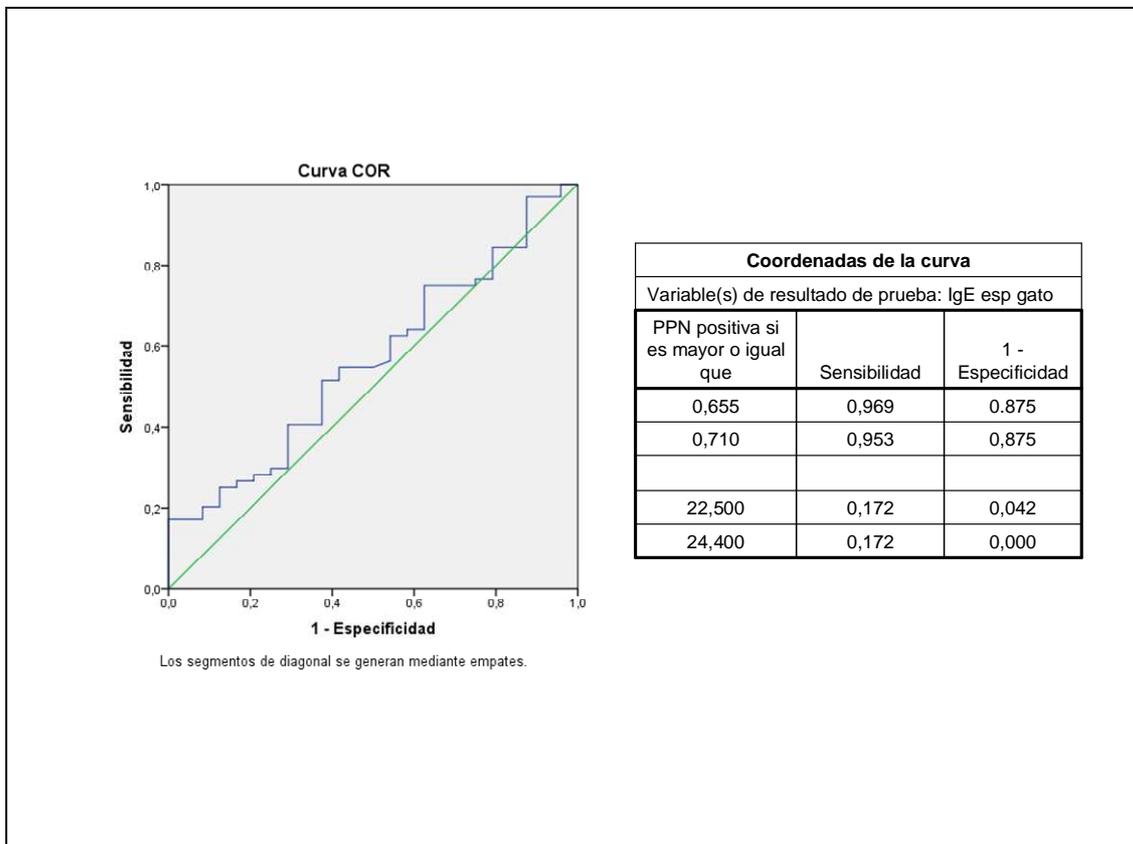


Figura 40: Curva COR para los valores de IgE específica a gato en G1, G2 y G3, en niños con provocaciones nasales a gato positivas y negativas (según criterio PDS+PDV  $\geq 4$ )

### 5.9.2 En sensibilizados a perro:

- En pacientes con cifras de IgE específica a perro  $< 0.38$  KU/l, la prueba de provocación nasal a perro es negativa en el 95% de las ocasiones. (Sensibilidad 95.6%)
- En pacientes con cifras de IgE específica a perro  $\geq 29.8$  KU/l, la prueba de provocación nasal a perro es positiva en el 95% de las ocasiones. (Especificidad 94.5%)

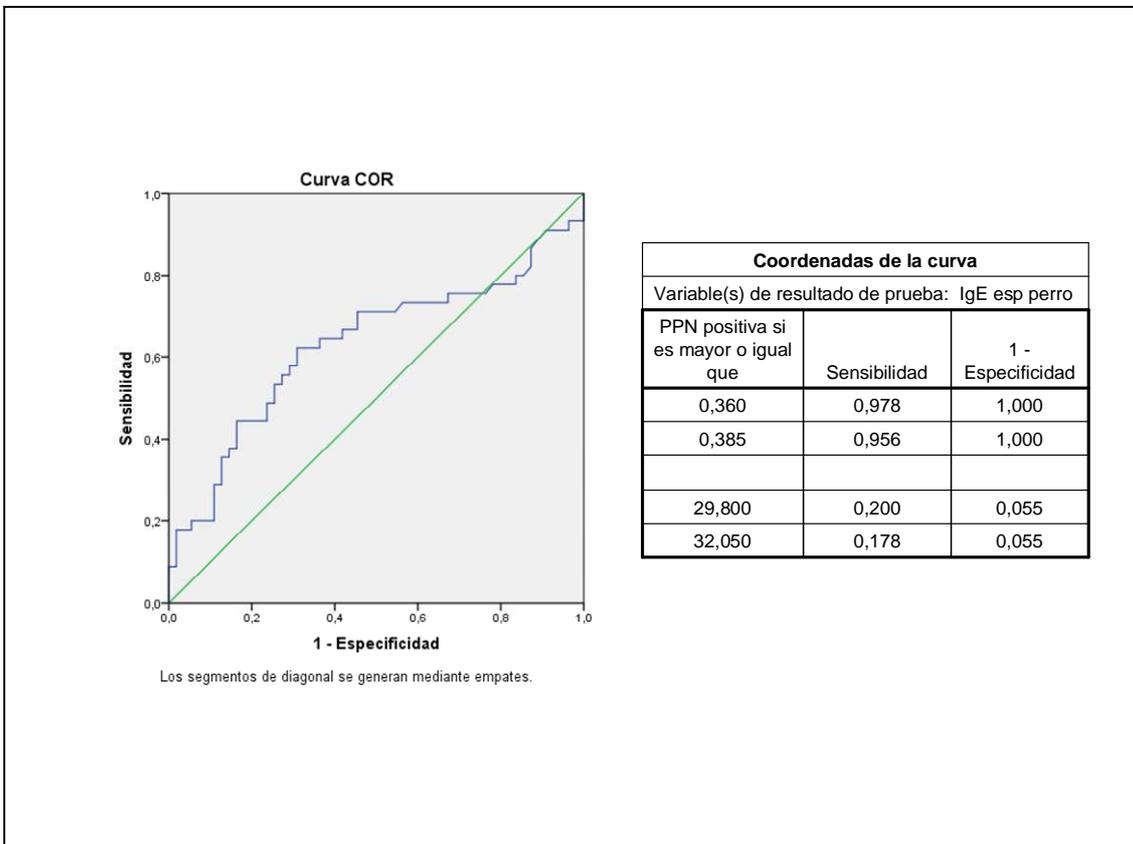


Figura 41: Curva COR para los valores de IgE específica a perro en G1, G2 y G3 en niños con provocaciones nasales a perro positivas y negativas (según criterio PDS+PDV  $\geq 4$ )

## 6. DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos concluido que los resultados de la prueba de provocación nasal con epitelios presentan cierta correlación, aunque no equivalencia, con el prick test y la determinación de IgE específica sérica, hecho ya demostrado en numerosos trabajos <sup>28,30,69-76</sup>, pero sí que presentan una alta concordancia con la prueba de exposición en vida real, considerada el gold estándar para el diagnóstico etiológico de los procesos alérgicos desde hace muchos años <sup>6</sup>.

### 6.1 Pruebas de exposición a gato y perro en vida real

En 1997, Sicherer <sup>77</sup> comprobó la existencia de correlación entre las respuestas nasales a la exposición ambiental a alérgenos de gato y la provocación nasal, que sin embargo no se correlacionaba con la respuesta de las vías respiratorias bajas. El procedimiento de exposición ambiental que llevó a cabo, extensivamente caracterizado y estudiado por Wood en 1993 <sup>78</sup>, consistió en la estancia del paciente durante una hora en una sala de 13,7 m<sup>3</sup> que contenía dos gatos hembra que deambulaban libremente, una cama con un colchón revestido, una silla tapizada, y una pequeña alfombra. Antes de la prueba de exposición, las gatas se colocaban en una jaula en la habitación, la silla se retiraba, se agitaba la ropa de cama, se eliminaban las cajas de arena y se apagaba la ventilación. La espirometría se realizó en una sala limpia adyacente, basal y cada 15 minutos durante la provocación. La prueba finalizaba antes de tiempo si aparecían síntomas demasiado incómodos o caía el FEV1 más del 50%. Este mismo procedimiento se llevó a cabo por Phipatanakul <sup>79</sup> para estudiar el valor de la rinometría acústica en la evaluación de las respuestas nasales a la exposición a gato. En nuestro trabajo la prueba de exposición se ha llevado a cabo por el paciente en una situación cotidiana real, sin supervisión directa del médico, fiándonos por tanto de los datos aportados por los propios pacientes o familiares, guiados por nuestras instrucciones previas. Este hecho ha podido afectar al considerable número de pacientes del grupo 3, en los que los datos no nos parecían concluyentes, pero no creemos que haya podido afectar a la selección de pacientes de los grupos 1 y 2. Además, según los estudios de Wood, que caracterizó los alérgenos de

gato en el aire bajo diferentes condiciones de ventilación y actividad física, los niveles de Fel d1 y la distribución del tamaño de partículas en el ambiente del hogar son similares a los que encontraron en la habitación preparada para la provocación, no viéndose significativamente influenciados por la ventilación.

La aerodinámica del principal alérgeno del perro, Can f1, también ha sido estudiada mediante la obtención de muestras de polvo en casas donde éstos conviven <sup>80</sup>. El autor concluye que este alérgeno es detectable en altos niveles en todas las casas con perro, en condiciones inalteradas.

En nuestro protocolo no se ha tenido en cuenta la posible influencia de la edad y el sexo de los animales con los que se han realizado las pruebas de exposición en vida real, por la complejidad añadida que supone, aunque siempre se ha preguntado el sexo del animal al que el paciente se había expuesto.

Se han descrito casos de pacientes alérgicos a epitelio de perro con sensibilización específica frente a Can f5 <sup>81-84</sup>, que es una proteína prostática del perro, por lo que podría darse el caso de que alguno de nuestros pacientes con prueba de exposición en vida real negativa, se haya debido a una exposición frente a hembras y que hubieran respondido de forma positiva en el caso de haberse expuesto a machos. En un solo caso hemos detectado esta eventualidad.

Igual que lo que sucede en el caso del perro, se ha publicado la posibilidad de que algún paciente sensibilizado a gato, sea por sensibilización específica frente a Fel d 1, que es producido en mayor cantidad por machos que por hembras, y la castración reduce su producción <sup>85</sup>. De nuevo en nuestro protocolo no se ha tenido en cuenta esa posibilidad. Sin embargo, no hemos encontrado ningún paciente en el que hayan podido relacionarse sus síntomas con el sexo del gato al que se han expuesto.

Es importante destacar que, los extractos de epitelios disponibles comercialmente, comprenden material de un grupo de animales machos y hembras de diferentes razas.

## **6.2 Resultados de las pruebas de provocación nasal**

Los resultados de nuestro trabajo coinciden básicamente con los resultados publicados por la mayoría de autores. Algunos de ellos encuentran resultados positivos de las pruebas de provocación nasal en pacientes con prick y/o determinaciones de IgE sérica específica negativas<sup>86,87</sup>. Este hecho podría ser explicado de dos maneras. La primera como consecuencia de respuestas inespecíficas, debido a la hiperreactividad nasal secundaria a la inflamación persistente y crónica de estos pacientes, en caso de padecer una rinitis alérgica por sensibilización a otros alérgenos. Sin duda, en algunos casos, esa podría ser la explicación más probable pero, si las provocaciones se realizan siguiendo un adecuado protocolo, tal eventualidad sólo cabe sospecharse en nuestra experiencia, en un 13% de los casos<sup>17</sup>. La otra alternativa es la posible existencia de rinitis alérgica mediada por producción local de IgE, de la que ya en el año 1975 habló Huggins<sup>87</sup> y que hoy parece confirmada por diversos autores entre los que cabe destacar el grupo de alergia del Hospital Carlos Haya de Málaga<sup>88</sup> aunque todavía es puesta en duda por algunos.

La inmensa mayoría de sujetos de nuestra muestra son polisensibilizados. Este hecho podría haber influido en los elevados porcentajes de respuestas positivas, en los pacientes sensibilizados a gato del grupo 2 (tolerantes) y 3 (dudosos): 14.2% y 89.2 respectivamente. Sin embargo, en nuestros pacientes sensibilizados a perro, los cuales presentaban igualmente sensibilización a otros alérgenos, con ninguna diferencia significativa en cuanto a polisensibilización en alérgicos a gato, el porcentaje de respuestas positivas ha sido sólo del 2.9% en grupo 2 y 41.9% en el grupo 3.

En la mayoría de las ocasiones, sin embargo, las discrepancias son de signo contrario: provocaciones nasales negativas en pacientes afectos de rinoconjuntivitis con prick test y/o determinación de IgE sérica específica positivas<sup>71,74,76,89</sup>. En tales casos caben diversas explicaciones. En primer lugar la provocación nasal podría tratarse de una prueba de escasa sensibilidad, algo que queda descartado por trabajos como el de Kirerleri<sup>90</sup>, que encuentra pruebas de provocación nasal positivas en el 92,2% de los niños con rinoconjuntivitis sensibilizados a ácaros, concluyendo que la prueba sería innecesaria. También por nuestros propios resultados obtenidos en el grupo 1 del primero de los trabajos presentados<sup>17</sup>. Consideramos, sin embargo, que la explicación

más plausible es que, como es bien conocido, no todos los pacientes sensibilizados a un alérgeno presentan síntomas clínicos (sensibilización no equivale a enfermedad) y, como también se sabe, no todos los alérgenos a los que un paciente está sensibilizado tienen la misma relevancia clínica. Nada más lógico, por tanto, que esperar que esa diferente respuesta clínica se pueda reproducir mediante una prueba de provocación nasal realizada en condiciones adecuadas.

Emerik <sup>71</sup> sólo encuentra un 59% de concordancia entre prick test y provocación nasal en niños con rinoconjuntivitis sensibilizados a ácaros o pólenes, con más concordancia en estos últimos. Otros autores obtienen resultados intermedios como Modrzynski <sup>73</sup> que halla un 70% de provocaciones nasales positivas con hongos en pacientes sensibilizados también a pólenes con síntomas nasales estacionales. Jean <sup>44</sup> encuentra 70% de provocaciones con *D. pteronyssinus* positivas por rinomanometría en niños sensibilizados, y 89% si las valora por síntomas. Todas estas discrepancias parecen deberse a los diferentes criterios de inclusión de los pacientes.

La mayoría de los trabajos encaminados a validar la prueba de provocación nasal incluyen, por una parte a pacientes sensibilizados y por la otra, a pacientes controles no sensibilizados. Nuestro método ha sido distinto. Los pacientes sensibilizados se han subdividido en tres grupos de acuerdo a la relevancia clínica que se ha atribuido a dicha sensibilización mediante una prueba de exposición en vida real al alérgeno. El G1 son pacientes sensibilizados en los que la relevancia clínica frente al alérgeno testado se considera demostrada, o al menos muy probable. El G2, por el contrario, son pacientes sensibilizados a un determinado alérgeno pero en los que la relevancia clínica de dicho alérgeno en la patología respiratoria del paciente se considera descartada o muy improbable. El G3 son pacientes sensibilizados a un determinado alérgeno en los que se duda de la relevancia clínica del mismo, porque el resultado de la prueba de exposición en vida real no es concluyente. Si la prueba de provocación nasal es una prueba válida para valorar la relevancia clínica de un alérgeno el resultado que cabe esperar en dichos grupos es muy diferente. En el G1 cabe esperar un porcentaje elevado de pruebas positivas, tal como sucede en el trabajo de Kirerleri, mientras que en el G3 los resultados que caben esperar serían similares a los encontrados por Emerik. Ambos resultados son compatibles entre sí dependiendo, tan sólo, de los criterios de selección de los pacientes.

Sin embargo, otros muchos factores pueden influir en las discrepancias encontradas, como la metodología, los extractos y su concentración <sup>91</sup> y los criterios de positividad, que no han sido aún estandarizados. También la zona geográfica donde se realice el estudio (especialmente en caso de ácaros, hongos y pólenes), el alérgeno testado y la edad de la muestra.

Cabe destacar que en el caso del gato, en nuestro estudio, la inmensa mayoría de pruebas de provocación nasal realizadas en el grupo 3 (tolerancia en vida real dudosa) han resultado positivas. Este dato, concordante con lo que se observa en la clínica, y unido a la dificultad que hemos encontrado para incluir niños sensibilizados a gato con prueba de exposición en vida real negativa (grupo 2, n=21), indica que en la mayoría de los casos, la sensibilización a gato en nuestros pacientes es clínicamente relevante.

No sucede lo mismo en el caso del perro, en el que las pruebas de provocación practicadas a los niños del grupo 3, sólo son positivas en el 42% de los casos.

Al igual que F. de Blay <sup>29</sup>, hemos comprobado que la simple valoración de los síntomas presentados tras la provocación nasal, constituye una prueba diagnóstica con buena sensibilidad y especificidad (71.6% y 81.8% respectivamente), siendo rápida, barata y sencilla. De Blay compara la prueba de provocación nasal valorada por rinomanometría con la valorada por síntomas, obteniendo una sensibilidad y especificidad de la segunda de 83.7% y 100% respectivamente. Sin embargo, en nuestra experiencia, esta medida no deja de ser subjetiva <sup>21,92</sup>, especialmente en la interpretación de la intensidad de síntomas como prurito nasal y obstrucción nasal. Por este motivo consideramos que debe ser suplementada con la valoración objetiva de la respuesta nasal, es decir, con la medición de la caída del volumen de las fosas nasales, que, como creemos haber demostrado, mejora mucho los resultados de la prueba, obteniendo una sensibilidad de 91.9% una especificidad de 92.7% y no supone un consumo excesivo de tiempo ni gasto. Se trata de una prueba segura y eficiente en términos económicos.

Nuestro protocolo sólo ha tenido en cuenta la respuesta inmediata a la prueba de provocación nasal. Valorar la posibilidad de una respuesta retardada nos hubiera obligado a la realización de una rinometría acústica a las 3 y a las 24 horas de la prueba <sup>44,93,94</sup>. Algo que en la práctica hacía irrealizable nuestro estudio. No creemos que este

hecho haya sido relevante. En nuestro servicio se realizó un estudio previo, en el que participaron 125 pacientes, con distinta patología respiratoria de base, para analizar el papel de la provocación nasal con diferentes alérgenos en la valoración de la relevancia clínica de los mismos <sup>16</sup>. Efectivamente, se detectó un porcentaje de respuestas duales, pero no se produjeron respuestas retardadas positivas, en pacientes con respuestas inmediatas negativas.

Con el criterio de positividad que combina síntomas y rinometría acústica, la prueba de provocación se comporta como una prueba equivalente a una prueba de exposición en vida real, con un grado de concordancia muy alto (índice de Kappa de 0.842). Esto indica que es una prueba útil para valorar la relevancia clínica de un alérgeno en pacientes polisensibilizados, así como en pacientes con un grado de intensidad de sus síntomas moderados o severos y dudas razonables sobre la relevancia de la sensibilización que presentan.

Consideramos, por tanto, que la prueba de provocación nasal no debería ser vista exclusivamente como una prueba útil para investigación clínica sino que también, y sobre todo, como una prueba eficaz en la práctica diaria, que nos ayuda en algo tan importante como el diagnóstico etiológico de nuestros pacientes <sup>25,30,92,93,95-98</sup> y por tanto a seleccionar los componentes apropiados para la inmunoterapia específica. Del mismo modo, constituye una prueba esencial para el diagnóstico de rinitis alérgica local <sup>15,31,99-101</sup> y ocupacional <sup>35</sup>.

## **7. CONCLUSIONES**

**1) Se han fijado los criterios de positividad de la prueba de provocación nasal con extractos de gato y perro, en niños con rinitis alérgica sensibilizados a dichos animales:**

- Valorada por síntomas:  $\geq 4$  (excepto en sensibilizados a perro que es  $\geq 3$ ).
- Valorada por rinometría acústica: caída del VOL2  $\geq 23\%$
- Valorada por la combinación de los dos anteriores: suma de puntuaciones  $\geq 4$ .

**2) La prueba de provocación nasal con extractos de gato y perro en niños con rinitis alérgica, realizada de acuerdo al protocolo indicado, presenta un buen grado de equivalencia con la prueba de exposición en vida real a estos animales.**

**3) Se han encontrado diferencias significativas entre las medias del tamaño de la pápula en prick test y el valor de la IgE específica entre pacientes sensibilizados a epitelios tolerantes y no tolerantes, así como una correlación positiva con los resultados de la provocación nasal. Sin embargo, esta correlación presenta una baja fuerza de asociación en ambos casos, explicando sólo un pequeño porcentaje de la variabilidad de los resultados de la prueba de provocación.**

**4) Los mejores puntos de corte para el prick test y la IgE específica sérica, no permiten distinguir entre pacientes sensibilizados a epitelios tolerantes y no tolerantes, presentando escasa sensibilidad y especificidad y una concordancia débil con la prueba de exposición en vida real.**

**5) En nuestra muestra, las cifras de IgE específica a gato y perro estimadas, para predecir con una seguridad en torno al 95% el resultado negativo o positivo de la prueba de provocación nasal, respectivamente, son:**

- IgE específica a gato  $< 0.71$  KU/l o  $\geq 22.5$  KU/l
- IgE específica a perro  $< 0.38$  KU/l o  $\geq 29.8$  KU/l

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Peláez A, Morales C. Rinitis alérgica. Tratado de alergología. Ergon: Madrid; 2007. 493-516.
2. 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, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
3. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:86-93.
4. GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20 Suppl 1:1-59.
5. Rondon C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:364-371.
6. Agache I, Bilo M, Braunstahl GJ, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases--allergen provocation tests. *Allergy*. 2015;70:355-365.
7. Lobera T, Comité de reacciones adversas a medicamentos de la SEAIC. Monografía: Alergia a medicamentos. Edicomplet: Madrid; 2005.
8. Ibañez MDP, Comité de reacciones adversas a alimentos de la SEAIC. Monografía: Alergia a alimentos. Edicomplet: Madrid 2007; Capítulo 1: 11-26.
9. Valero A, Fabra JM, Márquez F, Orús C, Picado C, Sastre J, et al. Manual de Rinometría Acústica. MRA: Barcelona; 2000.
10. Bachert C. Reproducibility of the intranasal provocation test. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1987;66:157-160.
11. Forster U, Sperl A, Klimek L. The NTP in allergy research : open questions regarding nasal provocation tests using allergens. *HNO*. 2013;61:818-825.
12. Ibañez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in Alergologica 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:61-68.
13. Vidal C, Enrique E, Gonzalo A, Moreno C, Tabar AI. Diagnosis and allergen immunotherapy treatment of polysensitized patients with respiratory allergy in Spain: an Allergists' Consensus. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:36-48.

14. Scadding GW, Calderon MA, Bellido V, Koed GK, Nielsen NC, Lund K, et al. Optimisation of grass pollen nasal allergen challenge for assessment of clinical and immunological outcomes. *J Immunol Methods*. 2012;384:25-32.
15. Tantilipikorn P, Vichyanond P, Lacroix JS. Nasal provocation test: how to maximize its clinical use? *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28:225-231.
16. Hervas D, Rodriguez R, Garde JM. Role of aeroallergen nasal challenge in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:17-22.
17. Fornies M, García B, Peña M, Sempere M, Garde JM. Prueba de provocación nasal con alérgeno, valorada mediante rinometría acústica, en niños monosensibilizados con rinitis alérgica. Criterios de positividad. XXXIX Congreso SEICAP 2015.
18. Peña M, Fornies M, Canals FJ, Sempere M, Garde JM. Comparación de los resultados de la provocación nasal específica medida mediante rinometría acústica con otros métodos diagnósticos en pacientes polisensibilizados. XXXIX Congreso SEICAP 2015.
19. Martínez A, Canals FJ, Mendoza MR, Cardona PR, Fernández E, Garde JM. ¿Existe una prueba diagnóstica que permita valorar la relevancia clínica de la sensibilización a gato y perro en niños con rinitis alérgica? XXXIX Congreso SEICAP 2015.
20. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sanchez MC, Rondon C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:1-12.
21. Malm L, Gerth van WR, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology*. 2000;38:1-6.
22. Schumacher MJ, Cota KA, Taussig LM. Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subjects with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78:30-35.
23. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:261-264.
24. Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, De Monchy JG, Frolund L, et al. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy*. 1997;52:1-35.
25. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2005;115:512-516.

26. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, van Wijk RG, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2011;1:2-40.
27. Salzano FA. Specific nasal provocation test with powder allergen. *Allergy*. 1997;52:32-35.
28. Huss-Marp J, Darsow U, Brockow K, Pfab F, Weichenmeier I, Schober W, et al. Can immunoglobulin E-measurement replace challenge tests in allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen? *Clin Exp Allergy*. 2011;41:1116-1124.
29. De BF, Doyen V, Lutz C, Godet J, Barnig C, Qi S, et al. A new, faster, and safe nasal provocation test method for diagnosing mite allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:385-390
30. Haxel BR, Huppertz T, Boessert P, Bast F, Fruth K. Correlation of skin test results and specific immunoglobulin E blood levels with nasal provocation testing for house-dust mite allergies. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30:60-64.
31. Rondon C, Campo P, Herrera R, Blanca-Lopez N, Melendez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1192-1197.
32. Campo P, Rondon C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in Non-Allergic Rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2014; 45:872-81
33. Chang GU, Jang TY, Kim KS, Choi H, Kim YH. Nonspecific hyper-reactivity and localized allergy: cause of discrepancy between skin prick and nasal provocation test. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:194-200.
34. Callebaut I, Spielberg L, Hox V, Bobic S, Jorissen M, Stalmans I, et al. Conjunctival effects of a selective nasal pollen provocation. *Allergy*. 2010;65:1173-1181.
35. Airaksinen L, Tuomi T, Vanhanen M, Voutilainen R, Toskala E. Use of nasal provocation test in the diagnostics of occupational rhinitis. *Rhinology*. 2007;45:40-46.
36. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del CM. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy*. 2002;57:632-635.
37. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:581-586.
38. Aydogan M, Eifan AO, Keles S, Akkoc T, Nursoy MA, Bahceciler NN, et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial. *Respir Med*. 2013;107:1322-1329.

39. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31:233-241.
40. Gokmen NM, Ersoy R, Gulbahar O, Ardeniz O, Sin A, Unsel M, et al. Desensitization effect of preseasonal seven-injection allergoid immunotherapy with olive pollen on basophil activation: the efficacy of olive pollen-specific preseasonal allergoid immunotherapy on basophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;159:75-82.
41. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:288-298.
42. Campo P, Villalba M, Barrionuevo E, Rondon C, Salas M, Galindo L, et al. Immunologic responses to the major allergen of *Olea europaea* in local and systemic allergic rhinitis subjects. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1703-1712.
43. Clement PA. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology.* 1984;22:151-155.
44. Jean R, Rufin P, Pfister A, Landais P, Waernessyckle S, de BJ, et al. Diagnostic value of nasal provocation challenge with allergens in children. *Allergy.* 1998;53:990-994.
45. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol (1985).* 1989;66:295-303.
46. Grymer LF, Hilberg O, Elbrond O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of the nasal cavity with septal deviations, before and after septoplasty. *Laryngoscope.* 1989;99:1180-1187.
47. Grymer LF, Illum P, Hilberg O. Septoplasty and compensatory inferior turbinate hypertrophy: a randomized study evaluated by acoustic rhinometry. *J Laryngol Otol.* 1993;107:413-417.
48. Lenders H, Pirsig W. Diagnostic value of acoustic rhinometry: patients with allergic and vasomotor rhinitis compared with normal controls. *Rhinology.* 1990;28:5-16.
49. Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF, Rasmussen TR. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology.* 1991;29:35-47.
50. Castano R, Theriault G, Gautrin D, Ghezso H, Trudeau C, Malo JL. Reproducibility of acoustic rhinometry in the investigation of occupational rhinitis. *Am J Rhinol.* 2007;21:474-477.

51. Lane AP, Zweiman B, Lanza DC, Swift D, Doty R, Dhong HJ, et al. Acoustic rhinometry in the study of the acute nasal allergic response. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105:811-818.
52. Miyahara Y, Ukai K, Yamagiwa M, Ohkawa C, Sakakura Y. Nasal passage patency in patients with allergic rhinitis measured by acoustic rhinometry: nasal responses after allergen and histamine provocation. *Auris Nasus Larynx.* 1998;25:261-267.
53. Roithmann R, Shpirer I, Cole P, Chapnik J, Szalai JP, Zamel N. The role of acoustic rhinometry in nasal provocation testing. *Ear Nose Throat J.* 1997;76:747-50, 752.
54. 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;100:624-631.
55. Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:745-751.
56. 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;19:451-454.
57. Langdon C, Alobid I. Rinometría acústica en la práctica clínica. *Rev. Rinol.* 2011;11:15-20.
58. Márquez DF, Cenjor EC, Gutierrez FR. Acoustic rhinometry in a normal population. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1996;47:121-124.
59. Orús C. Rinometría Acústica: criterios de normalidad y correlación rinomanométrica. Universidad Autónoma de Barcelona; 2004.
60. Valero A. Evaluación objetiva de la obstrucción nasal por rinometría acústica. Alergoaragón, Reuniones Anuales: Cuarta ponencia de la edición de 2001.
61. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol.* 1983;97:705-709.
62. Garde JM, Marco N, García B. Papel de la rinometría acústica en la exploración de la rinitis alérgica en el niño. Valores de referencia en niños sanos. XXXVI Congreso de la SEICAP 2012.
63. Muñoz-Cano R, Valero A. Evaluación de la obstrucción nasal. Capítulo III: Rinometría acústica. MRA: Barcelona 2011. 41-57.
64. Millqvist E, Bende M. Reference values for acoustic rhinometry in subjects without nasal symptoms. *Am J Rhinol.* 1998;12:341-343.
65. Qian W, Chen W, Chen JM, Haight J. Acoustic rhinometry in preschool children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:39-42.

66. Straszek SP, Schlunssen V, Sigsgaard T, Pedersen OF. Reference values for acoustic rhinometry in decongested school children and adults: the most sensitive measurement for change in nasal patency. *Rhinology*. 2007;45:36-39.
67. 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. *Am J Rhinol*. 2008;22:285-291.
68. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclus L, Marti-Guadano E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:359-365.
69. Chusakul S, Phannaso C, Sangsarsri S, Aeumjaturapat S, Snidvongs K. House-dust mite nasal provocation: a diagnostic tool in perennial rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:133-136.
70. Li P, Xu H, Qiu M. The correlative study between skin prick test with antigens and nasal provoking test in patients with allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2010;24:60-62.
71. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Nasal allergen provocation test, allergic skin tests and serum allergen-specific IgE level in asthmatic children. *Otolaryngol Pol*. 2007;61:617-622.
72. Schwindt CD, Hutcheson PS, Leu SY, Dykewicz MS. Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:627-633.
73. Modrzynski M, Zawisza E. Specific nasal provocation tests in patients hypersensitive to mould allergens. *Med Sci Monit*. 2005;11:44-48.
74. Krouse JH, Shah AG, Kerswill K. Skin testing in predicting response to nasal provocation with alternaria. *Laryngoscope*. 2004;114:1389-1393.
75. Olive-Perez A. The nasal provocation test in the diagnosis of allergic rhinitis. II. Comparison with other diagnostic tests. *Rhinology*. 1988;26:175-181.
76. Pelikan Z. The diagnostic approach to immediate hypersensitivity in patients with allergic rhinitis; a comparison of nasal challenges and serum rast. *Ann Allergy*. 1983;51:395-400.
77. Sicherer SH, Wood RA, Eggleston PA. Determinants of airway responses to cat allergen: comparison of environmental challenge to quantitative nasal and bronchial allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:798-805.
78. Wood RA, Laheri AN, Eggleston PA. The aerodynamic characteristics of cat allergen. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:733-739.

79. Phipatanakul W, Kesavanathan J, Eggleston PA, Johnson EF, Wood RA. The value of acoustic rhinometry in assessing nasal responses to cat exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:896-901.
80. Custovic A, Green R, Fletcher A, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, et al. Aerodynamic properties of the major dog allergen Can f 1: distribution in homes, concentration, and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:94-98.
81. Chapdelaine P, Potvin C, Ho-Kim MA, Larouche L, Bellemare G, Tremblay RT, et al. Androgen regulation of canine prostatic arginine esterase mRNA using cloned cDNA. *Mol Cell Endocrinol.* 1988;56:63-70.
82. Mattsson L, Lundgren T, Olsson P, Sundberg M, Lidholm J. Molecular and immunological characterization of Can f 4: a dog dander allergen cross-reactive with a 23 kDa odorant-binding protein in cow dander. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:1276-1287.
83. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:362-368.
84. Konradsen JR, Fujisawa T, van HM, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:616-625.
85. Gronlund H, Saarne T, Gafvelin G, van HM. The major cat allergen, Fel d 1, in diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;151:265-274.
86. Fernandes FR, Sole D, Naspitz C, Munoz-Lopez F. Diagnostic value of nasal provocation testing and rhinomanometry in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1996;6:184-188.
87. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet.* 1975;2:148-150.
88. Rondon C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:1-7.
89. Wang DY, Raza MT, Goh DY, Lee BW, Chan YH. Acoustic rhinometry in nasal allergen challenge study: which dimensional measures are meaningful? *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1093-1098.
90. Kirerleri E, Guler N, Tamay Z, Ones U. Evaluation of the nasal provocation test for its necessity in the diagnosis of nasal allergy to house dust mite. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2006;24:117-121.
91. Reinert M. When is a positive nasal challenge test clinically relevant? *Respiration.* 1981;41:270-275.

92. Semik-Orzech A, Gasior G, Barczyk A, Pierzchala W. Nasal provocation tests in the diagnosis of allergic rhinitis. *Wiad Lek.* 2006;59:396-402.
93. Niedozytko M, Chelminska M, Chelminski K, Knopinska-Posluszny W, Gruchala-Niedozytko M, Jassem E. Late-phase allergic reaction in nasal provocation with fungal allergens. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29:35-39.
94. Rasp G. Acoustic rhinometry: measuring the early and late phase of allergic immediate reaction in allergic rhinitis. *Laryngorhinootologie.* 1993;72:125-130.
95. Wojdas A, Rapiejko P, Zielnik-Jurkiewicz B, Kantor I. Nasal provocative test in patients allergic to pollen. *Ann Agric Environ Med.* 2005;12:173-176.
96. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Human nasal allergen provocation for determination of true allergic rhinitis: methods for clinicians. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2:194-202.
97. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86:355-364.
98. Kleine-Tebbe J, Matricardi PM, Hamilton RG. Allergy Work-Up Including Component-Resolved Diagnosis: How to Make Allergen-Specific Immunotherapy More Specific. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:191-203.
99. Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests: does it exist? *Allergy Asthma Proc.* 2009;30:465-469.
100. Rondon C, Romero JJ, Lopez S, Antunez C, Martin-Casanez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:899-905.
101. Jang TY, Kim YH. Nasal provocation test is useful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29:100-104.

## 9. ANEXO

### 9.1 Hoja de recogida de datos durante la prueba de provocación nasal.

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

