



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Utilidad de la Provocación Nasal Alérgeno Específica
Valorada mediante Rinometría Acústica en Niños
Polisensibilizados con Rinitis Alérgica**

D. Francisco José Canals Candela

2019

Utilidad de la provocación nasal alérgeno específica valorada mediante rinometría acústica en niños polisensibilizados con rinitis alérgica

Tesis doctoral de Francisco José Canals Candela

Directores de tesis:

- Dr. Jesús María Garde Garde
- Dr. Luís Vicente García-Marcos Álvarez

Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Murcia



D. Luís 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 Hospital General Universitario de Elche,

AUTORIZAN:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “Utilidad de la provocación nasal alérgeno específica valorada mediante rinometría acústica, en niños polisensibilizados, con rinitis alérgica“, realizada por D. Francisco José Canals Candela, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 28 de junio de 2019

Fdo. Dr. D. Luis García-Marcos Álvarez

Fdo. Dr. D. Jesús María Garde Garde

A Emma y Eva

Agradecimientos

A mi tutor y director, Dr. Luís García-Marcos, por su apoyo y siempre certeros consejos, ayudando a convertir ideas y ocurrencias en material publicable. Por estar siempre disponible y por los ánimos a seguir avanzando.

A mi director y amigo, Dr. Jesús Garde por todo, por su gran confianza en mí, por enseñarme a entender la Alergología, a dudar de todo y a disfrutar del trabajo, por las oportunidades ofrecidas. Siempre agradecido.

Al servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Elche, a los que están ahora y a los que han estado en los últimos años, a los adjuntos y a los residentes, por hacerme crecer como pediatra y como persona. Por ser como una segunda familia. Por su confianza, por perdonarme mis errores.

Al grupo de Alergia Infantil de la provincia de Alicante, por ser siempre un punto de apoyo, por las reuniones productivas y por las que no lo son tanto. Por las dudas resueltas y por las preguntas planteadas.

A Pilar y a Tina; a Mónica y a Pilar, por su ejemplar trabajo en equipo, sus enseñanzas y su paciencia. Por enseñarme la parte de la profesión que no sale en los libros.

A mi familia, por haber sido durante tantos años un apoyo imprescindible para llegar hasta aquí.

A Eva, por la gran confianza en mí, por ser la mayor fuente de motivación, por ayudarme a encontrar soluciones en tantos aspectos de la vida.

A Emma por ser el motor que me hace enfrentarme al día a día. Perdón por el tiempo robado.

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	19
A.	Prevalencia	19
B.	Diagnóstico	19
1.	Pruebas de provocación	21
C.	RINOMETRÍA ASCÚSTICA.....	25
1.	Equipo técnico	26
2.	Principio físico.....	27
3.	Registro	27
4.	Provocación nasal con rinometría acústica. Procedimiento a seguir:.....	29
II.	JUSTIFICACIÓN	33
III.	HIPÓTESIS	37
IV.	OBJETIVOS	37
A.	Objetivo principal:	37
B.	Objetivos secundarios:	37
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	41
A.	Ámbito del estudio y periodo de reclutamiento	41
B.	Criterios de inclusión	41
C.	Criterios de exclusión	41
D.	Muestreo y tamaño muestral.....	41
E.	Tipo de estudio	42
F.	Variables de estudio	42
G.	Método	42
H.	Análisis estadístico.....	45
I.	Plan de trabajo:	45
J.	Aspectos legales:	45
VI.	RESULTADOS.....	49
A.	MUESTRA.....	49
1.	Comorbilidades	49
2.	Sensibilizaciones	50
3.	Efectos adversos	51
4.	Sesiones de PPN practicadas	52

B.	RESULTADOS DE LAS PROVOCACIONES NASALES.....	52
C.	CORRELACIONES DE LAS DIFERENTES PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CON EL DESCENSO DE VOL 2 EN RINOMETRÍA ACÚSTICA.	74
	1. Rectas de regresión con PDVOL2:.....	74
VII.	DISCUSIÓN	95
VIII.	CONCLUSIONES.....	103
IX.	ANEXOS.....	107
	108	
X.	BIBLIOGRAFÍA	111

ÍNDICE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Criterios positividad prueba provocación nasal.

Tabla 2. Rinitis alérgica.

Tabla 3. Asma.

Tabla 4. Número de sensibilizaciones.

Tabla 5. Sensibilizaciones.

Tabla 6. Periodo estacional.

Tabla 7. Necesidades de tratamiento tras provocación nasal.

Tabla 8. Número de sesiones de provocación requeridas.

Tabla 9. Resultados provocación nasal en función del alérgeno testado.

Tabla 10. Valores de las diferentes pruebas diagnósticas en función del resultado de la PPN realizadas en pacientes sensibilizados frente a diferentes alérgenos.

FIGURAS

Figura 1. Resultados globales.

Figura 2. Resultados de las provocaciones en función del alérgeno testado.

Figura 3. Puntos de corte. Tamaño papular. Ácaros.

Figura 4. Puntos de corte. IgE. Ácaros.

Figura 5. Puntos de corte. Der p1.

Figura 6. Puntos de corte. Der p2.

Figura 7. Puntos de corte. Tamaño papular. Animales de pelo.

Figura 8. Puntos de corte. IgE. Animales de pelo.

Figura 9. Puntos de corte. Can f1/Fel d1.

Figura 10. Puntos de corte. Tamaño papular. Alternaria.

Figura 11. Puntos de corte. IgE. Alternaria.

Figura 12. Puntos de corte. Alt a1.

Figura 13. Puntos de corte. Tamaño papular. Polen de olivo.

Figura 14. Puntos de corte. IgE. Polen de olivo.

Figura 15. Puntos de corte. Ole e1.

Figura 16. Puntos de corte. Tamaño papular. Polen de salsola.

Figura 17. Puntos de corte. IgE. Polen de salsola.

Figura 18. Puntos de corte. IgE. Sal k1.

Figura 19. Puntos de corte. Tamaño papular. Polen de gramíneas.

Figura 20. Puntos de corte. IgE. Polen de gramíneas.

Figura 21. Puntos de corte. Phl p1.

Figura 22. Correlación tamaño papular y PDVOL2. Ácaros.

Figura 23. Correlación IgE y PDVOL2. Ácaros.

Figura 24. Correlación Der p1 y PDVOL2.

Figura 25. Correlación Der p2 y PDVOL2.

Figura 26. Correlación tamaño papular y PDVOL2. Animales de pelo.

Figura 27. Correlación IgE y PDVOL2. Animales de pelo.

Figura 28. Correlación Can f1/Fel d1 y PDVOL2.

Figura 29. Correlación tamaño papular y PDVOL2. Alternaria.

Figura 30. Correlación IgE y PDVOL2. Alternaria.

Figura 31. Correlación Alt a1 y PDVOL2.

Figura 32. Correlación tamaño papular y PDVOL2. Polen de olivo.

Figura 33. Correlación IgE y PDVOL2. Polen de olivo.

Figura 34. Correlación Ole e1 y PDVOL2.

Figura 35. Correlación tamaño papular y PDVOL2. Polen de salsola.

Figura 36. Correlación IgE y PDVOL2. Polen de salsola.

Figura 37. Correlación Sal k1 y PDVOL2.

Figura 38. Correlación tamaño papular y PDVOL2. Polen de gramíneas.

Figura 39. Correlación IgE y PDVOL2. Polen de gramíneas.

Figura 40. Correlación Phl p1 y PDVOL2.

ABREVIATURAS

ARIA.....	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
AT.....	Área Transversa (cm ²)
ATM.....	Área Transversa Mínima (cm ²)
BU.....	Unidades biológicas
CAP.....	Valor de la IgE específica sérica (KU/l)
E.....	Especificidad
PDS.....	Puntuación De síntomas
PDV.....	Puntuación De Volumen
PDVOL2.....	Porcentaje de Disminución de Volumen del 2 ^a segmento
PNIF.....	Pico de Flujo Inspiratorio Nasal
PPN.....	Prueba de Provocación Nasal
S.....	Sensibilidad
STS	Sumatorio Total de Síntomas
VPN.....	Valor Predictivo Negativo
VPP.....	Valor Predictivo Positivo

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

A. Prevalencia

La rinitis alérgica es una enfermedad frecuente en nuestro medio, que llega a afectar a un 10-25% de la población mundial según algunas publicaciones ⁽¹⁾. con una tendencia a aumentar la prevalencia en la población ⁽²⁾. Se trata de una enfermedad caracterizada por una inflamación de la mucosa nasal inducida por anticuerpos tipo IgE cuya producción se debe a la exposición a alérgenos. No es una enfermedad que se caracterice por su gravedad. Sin embargo numerosos estudios confirman su importancia, debido a su gran prevalencia, los recursos económicos que consume y la alteración en la calidad de vida de los pacientes que la padecen ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Es la patología más frecuente que acude a las consultas de alergia infantil. A pesar de ello, se considera que es una enfermedad infradiagnosticada en niños ⁽⁷⁾.

La rinitis alérgica es el tipo más frecuente de rinitis no infecciosa, pero no la única. Otras causas de rinitis alérgica no infecciosa son la hormonal, la inducida por fármacos, idiopática u otras causas como la irritativa ⁽⁸⁾.

El diagnóstico de rinitis alérgica se ha asociado también a otras patologías como otitis media, apnea del sueño o sinusitis, aunque la patología con la que guarda más estrecha relación es el asma alérgica ⁽⁹⁾⁽⁸⁾. En niños, la presencia de rinitis alérgica triplica la probabilidad de desarrollar asma, llegando a quintuplicar dicha probabilidad en el caso de los adultos ⁽¹⁰⁾. La aparición de asma se relaciona con la gravedad de la rinitis y los años de evolución. Debido a ello, muchos autores las consideran una misma enfermedad de acuerdo al llamado modelo de vía aérea única, en el que la afectación de la mucosa nasal está ligada a la afectación de la mucosa bronquial ⁽¹¹⁾, por lo que un tratamiento precoz y eficaz de la rinitis alérgica no sólo supone atajar la enfermedad nasal, sino que así mismo previene la aparición de una enfermedad bronquial. Desde la publicación en 2001 del documento ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto sobre el Asma), se considera que rinitis y asma alérgicas son la misma enfermedad inflamatoria mediada por IgE con diferentes expresiones clínicas ⁽⁸⁾.

La elevada prevalencia de la enfermedad, la repercusión en la vida del paciente pediátrico, así como el potencial desarrollo de otras patologías que asocian los niños con rinitis alérgica, obliga al pediatra alergólogo y al pediatra de atención primaria, a centrar esfuerzos en detectar la enfermedad y ofrecer un adecuado tratamiento para la misma. Para ello es de gran importancia la elaboración de protocolos orientados al manejo de la rinitis alérgica ⁽¹²⁾.

B. Diagnóstico

La historia clínica es la principal herramienta en el diagnóstico de la rinitis alérgica. Su clínica consiste en estornudos, característicamente en salvas, prurito nasal, manifestado clásicamente por el saludo alérgico y con la formación del pliegue nasal transversal secundario al frecuente rascado nasal. Rinorrea, característicamente clara, y como síntoma más tardío, la congestión nasal. La rinitis alérgica suele asociarse también con sintomatología conjuntival consistente en lagrimeo, hiperemia conjuntival y prurito ocular. Cuando asocia sintomatología conjuntival recibe el nombre de rinoconjuntivitis ⁽⁸⁾.

El documento ARIA distingue entre rinitis intermitentes y persistentes. La rinitis persistente es aquella que presenta una duración de más de 4 días a la semana durante más de 4 semanas consecutivas. En caso de no cumplir ambas condiciones, se considera que la rinitis es intermitente. El mismo documento clasifica la rinitis atendiendo a la gravedad de la misma en leve y moderada o severa. Se considera una rinitis de leve intensidad aquella que no interfiere en las actividades académicas o laborales, que no impliquen una modificación en su rutina diaria, que no le dificulten el descanso y que el paciente no perciba sus síntomas como molestos o problemáticos. En caso de que alguno de estos síntomas esté presente, se considerará la rinitis moderada o severa ⁽⁸⁾.

Además de una adecuada anamnesis, el alergopediatra deberá realizar una exploración física que incluya rinoscopia buscando signos de rinoconjuntivitis o de otras enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica. En ocasiones se deberá recurrir a pruebas complementarias como estudios radiológicos y/o fibrinoscopia que descarten otras patologías como malformaciones anatómicas o hipertrofia adenoidea ⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. La rinomanometría es de utilidad para valorar la resistencia al flujo de aire de la cavidad nasal, determinándose así el grado de obstrucción nasal ⁽¹⁵⁾. La rinometría acústica permite valorar el volumen nasal, pudiendo ser utilizada en casos de ausencia de flujo de aire en la cavidad nasal (obstrucción nasal completa). De estas dos últimas técnicas se hablará más extensamente en el apartado de la prueba de provocación nasal (página 21).

Una vez establecido el diagnóstico de rinitis de probable etiología alérgica se debe realizar el diagnóstico etiológico lo más preciso posible para poder aplicar las medidas de evitación o inmunoterapia más adecuadas. En orden a determinar el alérgeno o alérgenos más responsables de la sintomatología del paciente, la anamnesis, una vez más juega un papel fundamental. El alergopediatra debe ser conocedor del medio en el que desarrolla su actividad profesional y las características de los diferentes alérgenos existentes en dicho medio.

La primera condición que debe cumplir un niño con síntomas de rinitis, para que esta se pueda considerar alérgica, es la demostración de que presenta una sensibilización IgE mediada frente a algún alérgeno. Bien mediante pruebas de punción epidérmica (prick), que detecta anticuerpos IgE adheridos a la membrana de los mastocitos de la epidermis. Bien mediante la determinación de IgE sérica específica. Estas últimas pueden llevarse a cabo frente a alérgenos completos por técnica CAP, o frente a componentes alérgicos moleculares, ya sea de forma individual mediante sistemas singleplex (CAP) o mediante sistemas multiplex (ISAC).

Con estas técnicas se detecta la presencia de anticuerpos de tipo IgE frente a diferentes alérgenos. Ello, todavía, no implica que esa sensibilización sea clínicamente relevante. Las pruebas cutáneas, más sensibles y baratas que la determinación de IgE específica, son pruebas semicuantitativas. Las pruebas in vitro (CAP) son pruebas cuantitativas, pero a pesar de que se han hecho múltiples intentos ^{(16) (17) (18) (19)}, no se disponen de puntos de corte que permitan diferenciar relevancia clínica o sensibilización subclínica.

La ventaja que aporta el diagnóstico por componentes moleculares, respecto a la determinación de IgE frente a extracto completo, es la capacidad de discriminar entre sensibilizaciones frente a moléculas genuinas y sensibilizaciones frente a componentes de reactividad cruzada ⁽²⁰⁾. Algo que puede ser de cierta utilidad en determinados casos de pacientes polisensibilizados. El mecanismo de reactividad cruzada se basa en la capacidad de la IgE de adherirse a moléculas con estructuras homólogas que comparten epítopos lineales o conformacionales. Aun así, cabe remarcar que la discriminación entre

sensibilización genuina o por reactividad cruzada no aporta información sobre la relevancia clínica de la sensibilización. Una sensibilización genuina, una vez más, no implica relevancia clínica. Por tanto, para completar el diagnóstico etiológico en el paciente polisensibilizado el alergopediatra dispone de una herramienta más, que es la prueba de provocación ^{(15) (21) (22)}.

1. Pruebas de provocación

El objetivo de las pruebas de provocación es reproducir en condiciones controladas, la exposición del paciente al alérgeno sospechoso de ser el causante de la sintomatología. Ésta es la forma de actuación habitual en el caso de los alérgenos alimentarios y medicamentosos. En estos casos las provocaciones orales se consideran el patrón oro. En el caso de los aeroalérgenos aparece una dificultad añadida: en la mayoría de los casos es difícil reproducir las condiciones de exposición en vida real. La alternativa a nuestro alcance son las pruebas de provocación alérgeno específicas en condiciones de laboratorio. Éstas se consideran como la base del diagnóstico etiológico, pues permiten confirmar o descartar la relevancia clínica de un alérgeno en la sintomatología del paciente ^{(23) (24)}. En el presente trabajo el autor se centra en la provocación nasal alérgeno específica en pacientes polisensibilizados.

a) Pruebas de Provocación Nasal

La prueba de provocación nasal (PPN) es una exploración complementaria *in vivo*, relegada en la actualidad al campo de la investigación. El hecho de que la PPN alérgeno específica no sea una prueba rutinaria en las unidades de alergología se debe a varios factores. En primer lugar a la falta de estandarización y ausencia de consensos internacionales sobre su aplicabilidad y metodología. En segundo lugar, a la extendida creencia de su complejidad y consumo de tiempo que implica la realización de la prueba ⁽²⁵⁾.

Todos los estudios que demuestran la eficacia de la inmunoterapia se han realizado con vacunas frente a un solo alérgeno relevante en su composición. Existen trabajos que ponen en duda su eficacia cuando son varios (más de tres) los alérgenos que están presentes en un mismo extracto ^{(26) (27)}. Debido a ello se ha hecho necesario disponer de una prueba, accesible para el clínico, que permita realizar una evaluación rigurosa y reproducible de la etiología alérgica, así como de la evolución del paciente, con o sin tratamiento específico ^{(28) (29) (30)}.

El objetivo de la prueba de provocación nasal alérgeno específica es inducir una respuesta nasal, de forma controlada, tras la instilación de un alérgeno en ambas fosas nasales. Con esta prueba se pretende reproducir las condiciones de exposición natural frente a aeroalérgenos para comprobar su relevancia clínica.

La prueba de provocación nasal ha experimentado cambios desde su primera utilización en 1873 por Charles Backley. Éste aplicó directamente granos de polen sobre la mucosa nasal para evocar los síntomas de rinitis. Posteriormente, en la década de los cincuenta, se empezó a utilizar dispositivos como el rinomanómetro con el fin de objetivar la respuesta nasal frente al estímulo con aeroalérgeno o sustancia irritante.

Diversos han sido los consensos alcanzados con la intención de estandarizar la prueba de provocación nasal, pero a día de hoy, sigue sin existir una aceptación amplia entre expertos ^{(15) (23) (24) (31) (32) (33)}. La dificultad a la hora de la estandarización de la PPN viene dada por diferentes motivos. Uno de ellos es la diferente forma de aplicar el alérgeno

(gotas, micropipetas, discos de papel impregnados, nebulización del alérgeno o aplicación en aerosoles). Otro problema, no menor, es la inexistencia de una adecuada homogeneidad entre los diferentes extractos preparados por la industria farmacéutica para cada alérgeno a testar. A todo lo anterior se suma las diferentes herramientas con la que se lleva a cabo la prueba (rinomanometría anterior activa, rinomanometría anterior pasiva, PNIF, rinomanometría posterior, rinometría acústica, etc.) y los diferentes criterios de positividad utilizados por los distintos autores en la valoración de la respuesta.

En definitiva, se precisa de una validación de una prueba de provocación nasal con unos extractos alergénicos determinados para que la prueba sea considerada reproducible, condición necesaria para su aplicación en la práctica clínica habitual.

La estandarización de la prueba de provocación nasal ha sido objeto de estudio por parte del grupo de trabajo del Hospital General Universitario de Elche, obteniéndose puntos de corte válidos para la prueba y comprobándose la seguridad de la misma, utilizando sin incidencias concentraciones de 10 Unidades Biológicas (BU) de los extractos estandarizados para provocación nasal del laboratorio ALK-Abelló®⁽³⁴⁾.

Posteriormente, trabajos realizados por el mismo grupo investigador han demostrado una buena correlación de la prueba de provocación nasal alérgeno específica con la exposición natural a animales de pelo en pacientes sensibilizados a los mismos, permitiendo así diferenciar a los pacientes tolerantes de los no tolerantes⁽³⁵⁾.

Indicaciones

De acuerdo a la bibliografía disponible^{(32) (34) (36) (37) (38)}, la prueba de provocación nasal está indicada en los siguientes supuestos:

- Conocer la relevancia clínica de un aeroalérgeno específico en la sintomatología de rinoconjuntivitis alérgica en el paciente polisensibilizado.
- Conocer la reactividad nasal frente a un alérgeno específico previo al inicio de la inmunoterapia específica.
- Confirmar el diagnóstico de rinitis alérgica en los pacientes en quienes no se detecta sensibilización en pruebas cutáneas ni séricas.
- Demostrar hiperreactividad nasal inespecífica.
- Conocer si la aplicación nasal de un alérgeno específico puede inducir sintomatología ocular o bronquial, además de nasal.
- Confirmar el papel de un alérgeno específico en el paciente con asma bronquial en los casos en los que la provocación bronquial no se puede llevar a cabo de forma segura.
- Establecer la relevancia de un determinado agente ocupacional.
- Valoración de la eficacia de la inmunoterapia y de la respuesta a fármacos.
- Conocer los mecanismos fisiopatológicos de la rinitis.

Contraindicaciones

De acuerdo a los trabajos de consenso ya mencionados^{(32) (34) (36)}, se establecen las siguientes contraindicaciones para la realización de la provocación nasal alérgeno específica:

- Exacerbación de la sintomatología de rinitis y/o asma en las 4 semanas previas.
- Antecedentes de reacción anafiláctica al alérgeno implicado.
- Pacientes con enfermedades sistémicas graves.
- Presencia de pólipos nasales.

- Cirugía endonasal reciente (6-8 semanas previas).
- Perforación de tabique nasal en el caso de provocación nasal valorada mediante rinomanometría. No así si se valora mediante rinometría acústica.

Condiciones previas a la realización de la provocación nasal

Previo a la PPN, el clínico debe explorar la nariz mediante rinoscopia anterior con el fin de descartar posibles alteraciones estructurales que interfieran con el resultado de la provocación. También debe asegurarse de que no existen circunstancias que puedan contraindicar el procedimiento, así como comprobar que el paciente no esté tomando medicación que pueda interferir en el resultado de la provocación.

Se establecen diferentes periodos de lavado para diferentes fármacos que deberán ser respetados para minimizar los resultados falsos negativos:

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

A la hora de realizar una PPN con alérgenos estacionales, se recomienda espaciarla un mínimo de 4 semanas desde el final del periodo estacional. Así se evita el efecto que puede tener la exposición ambiental sobre el paciente ^{(36) (39)}. En el caso de provocaciones con alérgenos perennes, estas pueden realizarse en cualquier época del año siempre que los síntomas de rinitis no sean de moderada-severa intensidad. Se ha comprobado que la sintomatología de leve intensidad no interfiere en los resultados de la provocación nasal alérgeno específica ⁽⁴⁰⁾.

Se debe tener en cuenta también que, en los pacientes en los que se requieren varias provocaciones nasales, éstas deberán ser realizadas siempre que sea posible, en la misma franja horaria, con el fin de reducir al máximo la variabilidad.

La temperatura y las condiciones de humedad deben mantenerse constantes, evitando que se eleven demasiado, pues temperaturas iguales o superiores a 35°C y un grado de humedad superior al 80% se asocian a una disminución de la respuesta al disminuirse la liberación de histamina. También se debe evitar la práctica de ejercicio físico y cambios posturales bruscos durante la prueba.

Herramientas para la prueba de provocación nasal

La medición de la respuesta nasal inducida en el paciente en la PPN puede realizarse mediante diferentes procedimientos:

1. Rinometría Acústica. Realiza una medición de la geometría de las fosas nasales mediante la reflexión de una onda sonora. En trabajos previos realizados en nuestro grupo, se fijaron los criterios de positividad de la prueba de provocación en función del descenso del volumen de las fosas nasales entre uno y cuatros cm, desde la narina ⁽⁴¹⁾.
2. Rinomanometría Anterior Activa. Mide el flujo aéreo nasal y la resistencia en las fosas durante la respiración, lo que permite conocer las resistencias nasales generadas tras

la exposición al aeroalérgeno. Es la prueba más fisiológica, pero es una técnica incómoda, que requiere de un buen sellado del dispositivo y de la colaboración del paciente, por lo que es difícil llevarla a cabo en pacientes pediátricos ⁽⁴²⁾. También figura como inconveniente la limitación de la técnica en casos de obstrucción total o en caso de una perforación septal.

3. Rinomanometría Posterior Activa. Registra el cambio de presión mediante la medición de la presión nasofaríngea a través de un transductor conectado a un tubo intrabucal, y del flujo aéreo que el paciente es capaz de respirar a través de una mascarilla con neumotacógrafo. Como inconvenientes, destaca que la prueba no será valorable en caso de mala colocación del tubo intrabucal en relación con la lengua y que al igual que en el caso de la rinomanometría anterior activa, requiere de la estrecha colaboración del paciente lo que, igualmente, dificulta su aplicabilidad en los pacientes pediátricos ⁽⁴³⁾.

4. Rinomanometría Anterior Pasiva. En esta prueba se aplica un flujo aéreo constante y conocido y se realiza la medición de las diferencias de presión generadas en distintas localizaciones en ambas fosas nasales. En esta técnica no había posibilidad de registro gráfico por lo que se encuentra en desuso.

5. Pico de Flujo Inspiratorio Nasal (PNIF). Es una técnica sencilla en la que se realiza una medición del flujo que el paciente inhala por la nariz. El principal inconveniente es la elevada variabilidad intrapaciente que se presenta en niños.

6. Existen otras técnicas que también pueden ser útiles para valorar la respuesta nasal frente a la exposición frente a un aeroalérgeno, como por ejemplo la biopsia de mucosa nasal y la determinación de patrones de liberación de mediadores químicos como triptasa o leucotrienos. El hecho de tratarse de una técnica invasiva y de las necesidades de la determinación de los parámetros en laboratorio, relegan a esta técnica al campo de la investigación.

En la prueba de provocación nasal el clínico debe correlacionar los cambios objetivos detectados mediante las técnicas anteriormente descritas con la clínica del paciente. Para realizar una adecuada valoración de la sintomatología del paciente, se recurre a escalas de sintomatología que asignen a cada uno de los síntomas un valor numérico en función de su intensidad. El sumatorio de síntomas (STS) aportará mayor objetividad a la valoración de la clínica. Un ejemplo es la Escala de Síntomas de Bousquet ⁽⁴⁴⁾. En esta escala se tiene en cuenta la siguiente sintomatología: número de estornudos, hidrorrea, prurito nasal, prurito conjuntival, obstrucción nasal y prurito ótico o palatino. La sola medición de la sintomatología puede no guardar una buena correlación con la clínica del paciente. Por ejemplo, pacientes con síntomas, como la obstrucción nasal de larga evolución, tienden a minusvalorar la importancia de este síntoma, por lo que se ha recomendado, para valorar el resultado de la prueba, la combinación de mediciones objetivas y de los cambios en la sintomatología del paciente ⁽⁴⁵⁾.

C. RINOMETRÍA ASCÚSTICA

La rinometría acústica, descrita en 1989 por Hilberg, es una técnica diagnóstica basada en la reflexión de una onda acústica que proporciona la medición de diferentes áreas transversales nasales respecto a la distancia de las narinas ⁽⁴⁶⁾. Para ello se aplica una sonda micrófono en el vestíbulo nasal y se mide el tiempo transcurrido entre la onda emitida y la reflejada. Los cambios de la impedancia de la onda reflejada están relacionados de forma inversa con el área atravesada. Estas variaciones serán utilizadas por un software informático para elaborar una representación gráfica tridimensional de las estructuras nasales. Mediante el volumen de todas las áreas, se determina el volumen nasal ⁽⁴⁶⁾ ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾. Esta técnica permite comprobar la reducción del volumen de la cavidad nasal tras una provocación, lo que supone una medición directa y objetiva del aumento de la congestión nasal.

A diferencia de otros métodos de medición de la obstrucción nasal, la rinometría acústica no precisa de flujo ni de resistencias, por lo que puede ser llevada a cabo sobre fosas nasales obstruidas por completo. Se trata de un procedimiento seguro y muy reproducible, con escasa variabilidad (2-6%) y que requiere de una mínima colaboración por parte del paciente, lo que implica una gran ventaja para su aplicación en el paciente pediátrico ⁽⁴⁹⁾.

Las mediciones obtenidas mediante rinometría acústica guardan una buena correlación con el volumen nasal obtenido por técnicas de imagen como la resonancia magnética o la tomografía computerizada ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵¹⁾ ⁽⁵²⁾ ⁽⁵³⁾ ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾.

También se observa una buena correlación con otras técnicas de valoración de la obstrucción nasal como la rinomanometría, aunque la rinometría acústica ha mostrado ser más sensible a la hora de detectar cambios de volumen nasal tras la instilación de un alérgeno ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾.

Entre los inconvenientes de la rinometría acústica, de poca importancia a los efectos que nos ocupan, varios trabajos ⁽⁵⁷⁾ ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁸⁾ ⁽⁵⁹⁾ citan los siguientes:

- La información obtenida mediante la prueba es estática, por lo que no aporta información sobre la repercusión aerodinámica que produce la obstrucción.
- Mala correlación entre valores obtenidos por rinometría y la valoración subjetiva de la obstrucción nasal del paciente, que no es específica de la rinometría.
- Dificultades en la medición de segmentos posteriores de las fosas nasales. La rinometría acústica se encuentra validada para la evaluación de los primeros 6 cm de las fosas nasales, debido a la distorsión de la onda sonora a través del complejo osteomeatal producida por los senos nasales.

- Transmisión y aumento de los errores en las medidas en mediciones posteriores. Este hecho se produce por el algoritmo de funcionamiento acumulativo en los rinómetros, lo que implica que el cálculo del área de un punto concreto de la fosa dependa del cálculo de la medición anterior.
- Ausencia de valores absolutos de normalidad. Éstos dependerán de la raza, perímetro craneal y del tipo de rinómetro. Se dispone de datos orientativos de normalidad en España extraídos de los estudios llevados a cabo por Márquez y Orús, en individuos sin patología nasal, así como de valores de normalidad en niños ilicitanos llevados a cabo por nuestro grupo ⁽⁶⁰⁾.

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

Los mismos trabajos ya citados ^{(57) (56) (58) (59)} fijan las indicaciones en las que se puede practicar la rinometría acústica:

- Valoración de la respuesta nasal en el contexto de la provocación nasal.
- Estudio del ciclo nasal.
- Valoración tras cirugía nasal.
- Estudio de procesos que cursan con obstrucción de las fosas nasales.
- Estudio del síndrome de apnea del sueño.

1. Equipo técnico

En nuestro estudio se ha utilizado el rinómetro RhinoScan® v.2.6 de Rhinometrics®, que consta de los siguientes elementos:

- Módulo o microprocesador generador de la señal acústica.
- Tubo conductor de la onda sonora, de unos 50 cm de longitud, de baquelita.
- Tubo de calibración.
- Micrófono piezoeléctrico.

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

2. Principio físico

El microprocesador del rinómetro genera un impulso eléctrico a una frecuencia audible que es transmitido en forma de onda sonora a través del tubo conductor, pasando por un micrófono. La onda, a través del adaptador, alcanza la fosa nasal donde es absorbida parcialmente y posteriormente reflejada por las estructuras anatómicas que se encuentren a su paso. El sonido reflejado produce una señal analógica que es captado por la sonda micrófono ubicada en el vestíbulo nasal. La señal se amplifica, filtrada y digitalizada, para ser analizada posteriormente a través del software Rhinoscan®, en función del tiempo transcurrido entre la onda emitida y reflejada. Se calculan los cambios de impedancia entre ambas ondas, lo que guarda una relación inversa con el área que la onda atraviesa, transformándose esas variaciones en una representación gráfica tridimensional de las estructuras de la cavidad nasal, permitiéndose así la determinación de áreas, distancias y volúmenes de las fosas nasales.

3. Registro

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

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

- Áreas transversas (AT) entre la pared externa de la mucosa nasal y el tabique nasal, representadas en el eje de abscisas y expresadas en cm^2 . Son las siguientes:
 - AT1 (istmo o escotadura 1): válvula nasal (0.5-1cm desde la narina).
 - AT2 (concha): parte anterior del cornete inferior (2-4 cm desde la narina).
 - AT3: porción media del cornete medio (4-6 cm desde la narina).

El área transversa mínima (ATM) es la zona más estrecha de la cavidad nasal entre la pared externa de la mucosa y el tabique nasal. En individuos sanos suele coincidir con la AT1 (42%) o bien con la AT2 (58%).

- Distancia media entre las narinas a la que se encuentra cada área, representadas en el eje de ordenadas y expresadas en cm. Destaca la distancia desde la narina hasta el área transversa mínima (dATM), que es la distancia desde la narina hasta el tramo nasal más estrecho, expresada en cm. Usualmente se corresponde con la cabeza del cornete inferior y suele encontrarse a una distancia media de la narina de 2.18 cm en adultos y 1.4 cm en niños.
- Volúmenes de cada fosa nasal entre diferentes segmentos de la nariz, a elección voluntaria del explorador, expresados en cm³. La nariz se divide en dos segmentos:
 - Volumen 1 (VOL.1): Segmento que, en nuestro trabajo, comprende el primer centímetro de fosa nasal medido desde la narina. Dada la escasa reactividad del segmento, suele obviarse para los cálculos.
 - Volumen 2 (VOL.2): en niños comprende el tramo entre 1 y 4 cm de fosa nasal medido desde la narina y abarca a los cornetes medio e inferior. Este segmento es el que aporta la información más relevante en la interpretación de la prueba de provocación nasal. En él se produce generalmente la obstrucción nasal, por lo que las variaciones que se experimenten en este tramo guardan mejor correlación con la sintomatología de congestión del paciente.

El porcentaje de descenso del VOL.2 (PDVOL2) es el porcentaje de disminución de volumen del segundo segmento de las fosas nasales tras la provocación con alérgeno, respecto al obtenido tras la provocación con suero fisiológico o diluyente. Queda demostrado por trabajos previos que es el parámetro más útil a la hora de valorar el resultado de la provocación nasal tanto en pacientes pediátricos como en adultos. Se han publicado diversos valores de referencia, así como valores de positividad, que oscilan entre el 15% y 30% ^{(61) (62) (63) (64)}. Para el presente estudio, se establecen como criterios de positividad los obtenidos por nuestro grupo en trabajos previos, con pacientes monosensibilizados, otorgándose una puntuación al grado de PDVOL2 (PDV) y a la sintomatología (PDS). La puntuación de la sintomatología se establece en función del sumatorio total de síntomas (STS). Cuando el sumatorio de ambas puntuaciones es igual o superior a 4 puntos, se considera la prueba positiva ⁽⁴¹⁾. Se detalla en la Tabla 1 el sistema de puntuación.

Tabla 1.

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

Tabla 1. Criterios de positividad de la PPN valorada mediante rinometría acústica. Se detalla la puntuación otorgada a la sintomatología y los cambios rinométricos. Se considera positiva la prueba cuando se alcanza una puntuación total ≥ 4 .

4. Provocación nasal con rinometría acústica. Procedimiento a seguir:

La prueba de provocación nasal se considera una prueba segura, con escasos efectos adversos, tanto durante la realización de la misma como en días posteriores ⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁶⁾. Debe ser llevada a cabo por personal sanitario entrenado y en presencia de un médico capacitado para resolver las posibles incidencias y con capacidad para decidir si la prueba debe ser interrumpida en algún momento.

El paciente, antes de comenzar la prueba, debe permanecer unos 30 minutos en la sala con el objeto de aclimatarse a ella. Así se evitan interferencias de aeroalérgenos del exterior del centro y permite comprobar si el paciente presenta sintomatología que podría interferir con la interpretación de la prueba de provocación nasal.

A su llegada, se realiza una valoración clínica y se instruye al paciente o a su tutor en la cumplimentación de un cuestionario orientado a recopilar la sintomatología presente en los últimos 7 días, en la última hora y en los días siguientes a la prueba.

Posteriormente, se realiza una valoración de las condiciones basales del paciente, rinoscopia anterior, medición del volumen nasal y cumplimentación de un cuestionario de síntomas. Seguidamente se procede a la instilación de suero fisiológico con la finalidad de descartar hiperreactividad nasal inespecífica. Diez minutos después de su administración se valora la aparición de síntomas nasales y se mide el posible cambio en el PDVOL2. En caso de una disminución del 20% se considera positivo y se concluye la prueba, considerándose la respuesta como hiperreactividad nasal inespecífica.

En caso de no obtenerse respuesta significativa con la instilación de suero fisiológico, se procede a instilar el alérgeno sospechoso. Éste puede ser aplicado en forma de solución, polvo o granos de poner, y la forma de aplicación también puede variar: spray, discos de papel impregnados, mediante nebulizador, micropipetas o cuentagotas. El método más utilizado es en forma de spray o aerosol, debido a que permite mejor control de la dosis que se administra y por su simplicidad, lo que mejora la reproducibilidad de la prueba. Éste es el procedimiento que se sigue en nuestra unidad. La aplicación del spray debe dirigirse en dirección craneal y lateral hacia la mucosa de los cornetes inferior y medio. Se debe informar al paciente de que no inspire inmediatamente tras su administración para evitar que llegue a vías respiratorias bajas.

La instilación puede ser unilateral o bilateral, considerándose la bilateral más fisiológica y la más idónea para la práctica clínica habitual.

En cuanto a las dosis, se recomienda utilizar para la provocación la concentración que es capaz de inducir una pápula en prueba cutánea de prick de unos 3 mm de diámetro ^{(42) (43) (23)}, considerándose en el caso de ser un paciente con gran sensibilización, iniciar la provocación con una dilución al 1/10 de la elegida, con progresivos aumentos de la dosis. En el caso de los extractos de ALK-Abelló[®], la pápula de 3 mm usualmente se obtiene con el extracto para provocación nasal a concentración de 1BU.

Nuestro grupo ha simplificado la prueba realizándola a concentración única (10 BU) de los extractos para provocación nasal del laboratorio ALK Abelló[®]. Esta práctica se realiza a partir de la amplia experiencia adquirida con otras publicaciones ^{(41) (35) (67) (68)}, en los que se ha comprobado la ausencia de efectos adversos significativos.

Para garantizar la reproducibilidad de la prueba, se debe respetar las recomendaciones del laboratorio a la hora de la preparación y conservación de los extractos de provocación nasal, puesto que variaciones en la temperatura, pH y osmolaridad podrían interferir en la interpretación de la prueba ⁽²³⁾.

En los pacientes que requieren la realización de varias pruebas de provocación nasal, debe respetarse un intervalo mínimo de una semana entre diferentes pruebas cuando en una de ellas se obtiene un resultado positivo. Este intervalo es necesario para evitar el efecto "priming", debido a la liberación de mediadores que provocan cambios inflamatorios en la mucosa nasal, disminuyendo el umbral de tolerancia al alérgeno en una posterior exposición ⁽²³⁾.

II. JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

La rinitis alérgica es una patología de elevada prevalencia y repercusión en la calidad de vida de los pacientes pediátricos, por lo que consume elevados recursos, tanto en consultas médicas como en medicación. En el tratamiento de esta enfermedad, la inmunoterapia específica juega un papel de gran relevancia, permitiendo disminuir el consumo de medicación, las exacerbaciones y la progresión a asma bronquial alérgica.

La efectividad de la inmunoterapia, no obstante, va ligada a la correcta indicación de la misma, y para ello el alergopediatra tiene que seleccionar cuidadosamente los alérgenos con los que ha de practicar inmunoterapia específica. En el caso de los pacientes monosensibilizados la decisión es sencilla, pero en el caso de los pacientes polisensibilizados puede ser de gran complejidad.

En nuestra área geográfica, la polisensibilización es la regla. En un estudio realizado en seis hospitales de nuestra comarca se analizó la sensibilización alérgica que presentaban 505 niños que consultaban, por primera vez, en nuestras unidades con el diagnóstico de rinitis y/o conjuntivitis de una edad media de 10,2 años \pm 4,78 años. El 37% (186) de ellos eran monosensibilizados, el 58% (294) polisensibilizados y solo 25 de ellos (5%) no estaban sensibilizados ⁽⁶⁹⁾.

La eficacia de la inmunoterapia ha demostrado ser mayor cuando va dirigida a un menor número de alérgenos, idealmente uno, siempre que dicho alérgeno tenga relevancia en la clínica presentada por el paciente ⁽²⁵⁾.

En estos pacientes polisensibilizados la provocación nasal valorada mediante rinometría acústica, puede jugar un papel clave si permite diferenciar el o los aeroalérgenos más relevantes de entre los que el paciente se encuentra sensibilizado. En caso de demostrarse que la provocación nasal valorada mediante rinometría acústica muestre resultados diferentes a los obtenidos mediante pruebas de sensibilización alérgica (test cutáneos, IgE sérica específica a extracto completo o IgE frente a componentes moleculares alérgicos), la provocación nasal sería candidata a ser la prueba de elección para valorar la relevancia clínica, lo que permitiría optimizar el tratamiento etiológico de la rinitis alérgica.

El presente trabajo es el último paso de la estrategia que se ha seguido en la Unidad de Alergia Infantil del Hospital General Universitario de Elche encaminado a demostrar la utilidad y aplicabilidad, en la práctica clínica, de la prueba de provocación nasal valorada mediante rinometría acústica. En esta estrategia se han seguido los siguientes pasos:

1. Comprobar la seguridad de la prueba de provocación nasal en niños afectados de rinoconjuntivitis y asma ⁽⁴¹⁾.
2. Fijar los criterios de positividad ⁽⁴¹⁾.
3. Comprobar que los alérgenos testados no producen respuestas irritativas ⁽⁴¹⁾.
4. Comprobar que la prueba de provocación nasal es equivalente a una prueba de exposición en vida real en pacientes alérgicos a animales de pelo, gato o perro ⁽³⁵⁾.

5. Comprobar que la prueba de provocación nasal no es una prueba equivalente al prick y que por tanto resulta útil para discriminar la relevancia clínica en pacientes polisensibilizados.

III. HIPÓTESIS
IV. OBJETIVOS

III. HIPÓTESIS

El mayor interés de la provocación nasal radicaría en que fuera capaz de discriminar el alérgeno o alérgenos de mayor relevancia clínica, en los pacientes polisensibilizados.

Tras una prueba de provocación nasal se puedan dar las siguientes circunstancias.

Una posibilidad es que el resultado de la prueba de provocación nasal sea equivalente al que se encuentra con otras pruebas diagnósticas que detectan sensibilización alérgica: prick test, IgE sérica específica frente a extracto completo o diagnóstico por componentes moleculares, en cuyo caso, la prueba de provocación nasal no aportaría información complementaria más relevante que la de la presencia o ausencia de sensibilización.

Nuestra hipótesis, sin embargo, es que la prueba de provocación nasal no es una prueba equivalente a una prueba de sensibilización, esperando que se comporte como una prueba de provocación a fármacos o alimentos. Es decir que los resultados obtenidos tras la prueba se relacionen con la relevancia clínica del alérgeno testado y no tanto con la presencia o ausencia de IgE específica. De ser así dicha prueba resultaría de utilidad para discriminar, en los pacientes pediátricos polisensibilizados con diagnóstico de rinitis alérgica con o sin asma asociado, las sensibilizaciones clínicamente relevantes de las no relevantes, lo que permitirá optimizar las recomendaciones en cuanto a evitación de alérgenos así como en la prescripción de inmunoterapia específica.

IV. OBJETIVOS

A. Objetivo principal:

Comprobar si los resultados de la provocación nasal valorada mediante rinometría acústica son equivalentes a los obtenidos mediante pruebas cutáneas y determinación de IgE específica in vitro, en pacientes polisensibilizados.

B. Objetivos secundarios:

- 1- Comprobar si existe algún punto de corte en el tamaño de la pápula cutánea o las cifras de IgE específica que predigan el resultado de la prueba de provocación nasal.
- 2- Estimar el consumo de tiempo que supone la realización de la prueba de provocación nasal alérgeno específica en la práctica ordinaria en pacientes polisensibilizados.
- 3- Valorar la seguridad de la prueba de provocación nasal alérgeno específica, calculándose el porcentaje de efectos adversos obtenidos tras la realización de las pruebas así como la gravedad de los mismos.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Ámbito del estudio y periodo de reclutamiento

El estudio se ha llevado a cabo en la Unidad de Alergia Infantil del Hospital General Universitario de Elche, centro hospitalario del Departamento de Salud 20, que abarca las poblaciones de Elche y Santa Pola, en la provincia de Alicante. El hospital ofrece cobertura asistencial a una población global de aproximadamente 165.000 habitantes, siendo 37.000 de ellos menores de 14 años ⁽⁷⁰⁾. El periodo de reclutamiento de pacientes estuvo comprendido de enero a diciembre del año 2015, seleccionándose los pacientes entre aquellos niños que eran valorados en la consulta de Alergia Infantil.

La participación en el estudio es voluntaria, por lo que los pacientes reclutados pueden en cualquier momento abandonar el mismo.

B. Criterios de inclusión

- 1- Pacientes pediátricos con diagnóstico de rinitis o rinoconjuntivitis alérgica independientemente de la intensidad de la misma, con o sin asma asociada.
- 2- Sensibilización, frente a tres o más aeroalérgenos, comprobada mediante pruebas cutáneas con extracto estandarizado (ALK Abelló[®]) (diámetro de pápula ≥ 3 mm) y determinación de IgE sérica específica (ImmunoCAP[®] de Thermo Fisher Scientific[®] ≥ 0.35 KU/l) frente a extracto completo, confirmada mediante determinación de IgE frente a componentes moleculares (diagnóstico molecular mediante metodología singleplex de ImmunoCAP[®] de Thermo Fisher Scientific[®]).
- 3- Disponibilidad y disposición para participar en el estudio y
- 4- Obtención de consentimiento verbal para llevar a cabo la prueba de provocación nasal.

C. Criterios de exclusión

- 1- Haber recibido tratamiento con inmunoterapia específica frente a alguno de los aeroalérgenos sobre los que se fueran a practicar pruebas de provocación nasal durante el estudio.
- 2- Falta de colaboración por parte del paciente.
- 3- Diagnóstico de hiperreactividad inespecífica de la mucosa nasal.
- 4- Presencia de alguna contraindicación para la realización de la prueba de provocación nasal.

D. Muestreo y tamaño muestral

El muestreo se realiza mediante casos consecutivos, seleccionándose pacientes hasta alcanzar el tamaño muestral o hasta finalizar el periodo de reclutamiento.

El cálculo del tamaño muestral está realizado para detectar diferencias iguales o superiores al 30% entre las pruebas que detectan sensibilización alérgica y las pruebas de provocación nasal. Se asume para ello un test estadístico bilateral con una seguridad del

95% y una potencia estadística del 80%. El porcentaje de pérdidas se establece en un 15%. Se estiman necesarias unas 25 provocaciones por alérgeno.

E. Tipo de estudio

Estudio experimental, prospectivo, en el que se propone participar a todo niño diagnosticado en la Unidad de Alergología Infantil de rinitis o rinoconjuntivitis alérgica, polisensibilizado frente a tres o más alérgenos, que cumplan todos los criterios de inclusión sin cumplir ninguno de exclusión.

F. Variables de estudio

Se elabora una base de datos en formato de hoja de cálculo de Excel 2010® de Microsoft®, en la que se recopilan las siguientes variables:

- Edad en años.
- Sexo.
- Estadio de gravedad de la rinitis basada en el documento ARIA ⁽⁸⁾.
- Periodo estacional referido por el paciente, obtenido a partir de la sintomatología registrada en un calendario de síntomas autocumplimentado por el paciente (Anexo 1).
- Enfermedades alérgicas concomitantes (asma y su estadio de gravedad, conjuntivitis, alergias medicamentosas y/o alimentarias, dermatitis atópica).
- Sensibilizaciones a inhalantes que presentan.
- Tamaño de la pápula, medida en milímetros, obtenida por prueba prick de los aeroalérgenos a los que el paciente esté sensibilizado.
- Valor de la IgE sérica específica frente a extracto completo de aeroalérgenos comunes que previamente hayan mostrado positividad en prueba prick, medido en kU/l (ImmunoCAP de Thermo Fisher Scientific).
- Valor de la IgE sérica específica frente a diferentes componentes de diagnóstico molecular por cada alérgeno.
- Porcentaje de descenso del volumen intranasal entre uno y cuatro cm. (VOL-2) registrado mediante rinometría acústica (PDVOL2).
- Puntuación de síntomas que el paciente presenta tras la provocación nasal (PDS).
- Efectos adversos tras provocación nasal: Uso de fármacos necesarios para alivio de los síntomas tras provocación, necesidad de suspender la provocación por cualquier incidencia.

G. Método

Los pacientes son seleccionados entre aquéllos que tras la valoración en la consulta de Alergología Infantil del Hospital General Universitario de Elche, cumplen los criterios de inclusión sin cumplir los criterios de exclusión. A todos ellos se les propone participar en el estudio para el cual deben consentir la realización de una provocación nasal alérgeno-específica frente a los aeroalérgenos a los que están sensibilizados. La batería de aeroalérgenos utilizada se componía de los siguientes extractos estandarizados:

Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, ácaros menores: Lepidoglyphus destructor, Tirophagus putrescens, Blomia tropicalis, ácaro siro, también Blatella germánica. Alternaria alternata. Epitelios de gato, perro, conejo y caballo. Polen de olivo, salsola, gramíneas, parietaria, ciprés, palmera, platanero de sombra, plántago y artemisa.

Una vez confirmada la sensibilización mediante test cutáneos, se solicitó la determinación de IgE sérica específica frente a extracto completo y frente a componentes moleculares mediante diagnóstico molecular (técnica ISAC®) para discernir entre sensibilizaciones frente a alérgenos especie-específicos y frente a marcadores de reactividad cruzada. En el caso de los ácaros del polvo doméstico se buscó como especie-específico Der p1 y Der p2. Como marcador de reactividad cruzada se determinó la sensibilización frente tropomiosinas, detectada mediante Der p10. En los pacientes sensibilizados frente a alternaria alternata se buscó sensibilización frente a Alt a1 y Alt a6. En el caso de los pacientes sensibilizados frente a animales de pelo (gato y perro) se determinó frente a los alérgenos especie-específicos Can f1, Can f2, Fel d1, Fel d4. Se descartó reactividad cruzada frente seroalbúminas detectada mediante sensibilización frente a Can f3 y Fel d2. En los pacientes que presentaban sensibilización frente a polen de olivo y pólenes de gramíneas se analizó la presencia de sensibilización especie-específica mediante la detección de IgE sérica específica frente a Ole e1 y Ole e9 en el caso del olivo, y Phl p1 y Phl p5 en el caso de las gramíneas. Se realizó también el diagnóstico de la sensibilización cruzada en los pacientes sensibilizados a polcalcinas (Phl p7) y profilinas (Phl p12). En los pacientes sensibilizados frente a salsola kali, la sensibilización especie-específica estaba determinada por la sensibilización frente a Sal k1, mientras que la sensibilización cruzada frente a profilinas se establecía por la sensibilización frente a Che a2.

El diagnóstico de rinitis alérgica así como también su intensidad, se establecen según el documento ARIA⁽⁸⁾. En el caso de asma, el diagnóstico y el estadio de la enfermedad se establecen según criterios de la guía GEMA⁽⁷¹⁾. Se recopilaban también en la anamnesis las diferentes comorbilidades que presentaban los pacientes. El periodo estacional fue determinado a través de la anamnesis y los calendarios de síntomas, dividiéndose en cuatro grupos: invierno (síntomas presentes entre los meses de diciembre a febrero), primavera (de marzo a junio), verano (de julio y agosto) y otoño (de septiembre a noviembre). Los síntomas de rinoconjuntivitis se puntuaban por separado: estornudos en salvas, rinorrea, prurito nasal, prurito ocular y congestión nasal, asignándose una puntuación de 0 a 3, siendo 0 síntomas inexistentes y 3 síntomas persistentes muy molestos. Se determinó, asimismo, la media de puntuación de los pacientes en cada periodo estacional.

Una vez confirmada la sensibilización frente a aeroalérgenos, se procedía a la realización de la prueba de provocación nasal alérgeno específica.

La provocación fue llevada a cabo por el investigador principal, que previamente había sido instruido, durante seis meses en la realización e interpretación de la prueba. Se utilizó el rinómetro acústico modelo RhinoScan® versión 2.6 de RhinoMetrics® y se emplearon extractos alérgicos liofilizados estandarizados en unidades biológicas (BU) para provocación nasal ALK-Abelló®.

Los datos sobre la provocación nasal se recopilaron en el formulario correspondiente especificándose los síntomas nasales y oculares según escala sintomática de Bousquet modificada (Anexo 2) así como el volumen nasal registrado en la rinometría acústica.

Los pasos seguidos con cada paciente se detallan a continuación:

1- Aclimatación a la sala y comprobación del uso de medicación: A su llegada al centro, se pasaba al paciente a la sala de exploración donde permanecía unos 30 minutos con la intención de eliminar la influencia en los síntomas nasales de las condiciones ambientales externas. En la anamnesis inicial el investigador principal interrogó sobre el uso de medicación que podría interferir en los resultados de la prueba, posponiendo su realización de la prueba en el caso de no haberse respetado los tiempos de lavado para cada fármaco, así como las condiciones basales del paciente, que debían ser las adecuadas, libre de sintomatología nasal intensa o sintomatología bronquial. Se realiza también una exploración nasal completa para detectar alteraciones que contraindiquen la prueba de provocación nasal.

2- Anamnesis de sintomatología y medición de VOL.2 en condiciones basales: Una vez comprobado que se podía llevar a cabo la provocación, se interrogaba al paciente sobre la intensidad de la sintomatología presentada en la última semana. Se registraba la misma en el cuestionario de síntomas. Posteriormente se realizaba una medición basal de VOL.2 mediante rinómetro acústico (Rhinoscan® de Rhinometrics®).

3- Instilación de suero fisiológico en ambas fosas nasales mediante spray y, tras 15 minutos, nueva evaluación de sintomatología y medición de VOL.2 en rinometría acústica. Si se producía un descenso de más del 15% del VOL.2 en la medición mediante rinometría acústica o si la sintomatología aumentaba en más de tres puntos sobre la basal, se interrumpe la provocación nasal, diagnosticándose de hiperreactividad inespecífica de la mucosa nasal. Si no se cumplían dichas circunstancias, se continúa con la provocación nasal.

4- Instilación de extracto estandarizado para provocación nasal a concentración de 10 BU en ambas fosas nasales y, tras 15 minutos, nueva evaluación de sintomatología y medición de Vol.2 en rinometría acústica. Cálculo de PDVOL2 (Vol.2 basal/Vol.2 tras provocación). En el caso de obtener una puntuación combinada de sintomatología y descenso de vol.2 igual o superior a 4⁽⁴¹⁾ (Tabla 1), la prueba se considera positiva y se detiene. En caso de ser negativa, se puede continuar con la instilación de más alérgenos hasta completar un máximo de 3 alérgenos por prueba de provocación. El orden en el que se realizan las provocaciones es decisión del investigador principal, realizándose las provocaciones en orden de menor a mayor probabilidad de relevancia clínica del alérgeno problema, con la finalidad de optimizar el consumo de tiempo. En caso de precisar más pruebas de provocación tras el resultado positiva en una de ellas, el paciente es citado para realizar la prueba en otro día.

5- Tras finalizar la prueba de provocación el paciente permanece unos 30 minutos en la sala de espera para comprobar que no presenta efectos adversos. En el caso de presentar molestias nasales importantes o sintomatología bronquial recibe tratamiento específico para sus molestias.

6- Durante los siguientes tres días, el paciente cumplimentaba un cuestionario de síntomas para detectar efectos secundarios en dicho periodo.

Una vez realizada la prueba de provocación nasal, ésta se clasificaba en positiva o negativa.

H. Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS® v.22.0 de IBM®.

En nuestro trabajo se asume como prueba oro en el diagnóstico etiológico la prueba de provocación nasal ⁽⁴¹⁾⁽³⁵⁾.

A partir de esa suposición, mediante curvar ROC se determinan los mejores puntos de corte para cada una del resto de pruebas diagnósticas empleadas con el propósito de valorar su capacidad de predicción del resultado de la prueba de provocación, que hicieran innecesaria dicha prueba. Una vez establecidos los mejores puntos de corte para cada prueba, se realiza el cálculo de la sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN), falsos positivos (FP) y negativos (FN) y el valor del estadístico kappa, para medir la relación entre cada una de las prueba diagnóstica utilizadas y la prueba de provocación nasal.

También se analiza, por separado, la correlación entre los valores de las diferentes pruebas diagnósticas con el porcentaje de descenso del valor del Vol.2 (PDVOL2) medido en la rinometría acústica y la escala de síntomas presentados tras la provocación. Para ello se utilizan líneas de regresión.

I. Plan de trabajo:

El trabajo fue iniciado en junio de 2014 con la revisión bibliográfica minuciosa, el desarrollo del protocolo a seguir y la autorización necesaria para llevar a cabo el estudio. Las revisiones bibliográficas se realizaron en bases de datos de referencias bibliográficas como Pubmed® o Biblioteca Cochrane® utilizándose las siguientes palabras clave: *rhinitis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, acoustic rhinometry, rhinomanometry, allergen challenge, allergen provocation tests*.

También en el primer año del estudio, el doctorando recibió la formación técnica necesaria durante 6 meses para la correcta realización e interpretación de la prueba de provocación nasal alérgeno específica valorada mediante rinometría acústica.

A partir de 2015 se inicia la inclusión de los pacientes que consultaron en la unidad de Alergia Infantil del Hospital General Universitario de Elche hasta que se alcanzó el tamaño muestral buscado. Posteriormente los pacientes eran citados para la realización de las pruebas de provocación nasal. La redacción del borrador de tesis se inicia en 2016, completándose entre los años 2017 y 2018.

J. Aspectos legales:

La investigación ha sido llevada a cabo bajo los principios éticos de la investigación en humanos recogidos 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.

La confidencialidad se ha respetado en todo momento 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 nº33, así como las regulaciones que están establecidas por nuestra institución hospitalaria.

La línea de investigación encaminada a la validación de la prueba de provocación nasal se ha desarrollado en tres tesis doctorales, contando con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Elche.

Previo a la realización de las pruebas complementarias, los padres o representantes legales recibieron información del estudio y de la confidencialidad de los datos, obteniéndose el consentimiento verbal previo a la inclusión de los pacientes. Además, se tuvo en cuenta la voluntad del paciente en la participación.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

A. MUESTRA

Se preseleccionaron 77 pacientes, 43 niños y 34 niñas, programándose inicialmente 290 provocaciones nasales en total.

Veintiuno de ellos (27.2%) no completaron el estudio, porque no acudieron a las extracciones sanguíneas o a las pruebas de provocación nasal. La muestra, por tanto, quedó reducida a 56 pacientes, 31 niños (55.3%) y 25 niñas (44.6%). De las 290 provocaciones nasales programadas se realizaron 209, con unas pérdidas del 27.9%. La edad media de los pacientes fue de 10.56 años.

Todos los pacientes que compusieron la muestra final, tal y como se especifica en los criterios de inclusión, estaban diagnosticados de rinitis alérgica. Veintidós de ellos (39.28%) asociaba además asma. La intensidad de la rinitis en los pacientes era predominantemente de moderada intensidad (52%) o de leve intensidad (33%). En cuanto al asma la mayoría de los pacientes presentaban asma en sus primeros estadios de enfermedad (episódico infrecuente 52%). Se detallan las características de la intensidad de la sintomatología en las tablas 1 y 2.

Tabla 2.

RINITIS ALÉRGICA	56 (100%)
Leve intensidad	22 (39%)
Moderada intensidad	34 (61%)

Tabla 2. Número de pacientes de la muestra y gravedad de la rinitis que presentan.

Tabla 3.

ASMA	22 (100%)
Episódico infrecuente	11 (50%)
Episódico frecuente	5 (23%)
Persistente moderado	6 (27%)
Persistente severo	0 (0%)

Tabla 3. Número de pacientes de la muestra con asma y estadio de gravedad de la rinitis que presentan

1. Comorbilidades

Las comorbilidades que presentaban los pacientes, fueron: dermatitis atópica en 6 casos (10.7%), aunque en el momento del estudio en tres de ellos había remitido; alergia a algún alimento en 14 niños (25%) y solo un paciente presentaba alergia medicamentosa (1.8%).

2. Sensibilizaciones

La media de sensibilizaciones que presentaron los niños seleccionados fue de cinco alérgenos por paciente. Diecinueve de ellos, el 33.9% de la muestra, estaba sensibilizado a más de cinco alérgenos.

Tabla 4.

POLISENSIBILIZACIONES	
	56 (100%)
3 Alérgenos	14 (25%)
4 Alérgenos	11 (19.6%)
5 Alérgenos	12 (21.4%)
6 Alérgenos	6 (10.7%)
7 Alérgenos	4 (7.1%)
8 Alérgenos	4 (7.1%)
9 Alérgenos	3 (5.4%)
10 Alérgenos	1 (1.8%)
11 Alérgenos	1 (1.8%)
>5 Alérgenos	19 (33.9%)
Media	5.18 alérgenos por paciente

Tabla 4. Número de sensibilizaciones en los pacientes de la muestra.

Las sensibilizaciones más frecuentes encontradas en los niños se muestran en la tabla 5.

Tabla 5.

ALÉRGENO	N= 56
POLENES	
Polen de olivo	51 (91.1%)
Polen de salsola	42 (75%)
Polen de gramíneas	35 (62.5%)
Polen de parietaria	3 (5.3%)
Polen de ciprés	2 (3.5%)
Otros pólenes	3 (5.3%)
ÁCAROS	
D. Pteronyssinus	26 (46.4%)
Ácaros menores	7 (12.5%)
MOHOS	
Alternaria alternata	26 (46.4%)
ANIMALES DE PELO	
Gato	26 (46.4%)
Perro	24 (42.9%)
Otros animales de pelo	6 (10.7%)

Tabla 5. Sensibilizaciones detectadas en la muestra.

El periodo estacional en el que los pacientes presentaron una mayor puntuación de sus síntomas fue durante la primavera, seguida del otoño (tabla 5).

Tabla 6.

PERIODO ESTACIONAL	Puntuación media Cuestionario ARIA (IC 95%)
Invierno	0.77 (0.58-0.95)
Primavera	1.77 (1.56-1.97)
Verano	0.65 (0.47-0.83)
Otoño	1.31 (1.12-1.5)

Tabla 6. Periodo estacional: intensidad de los síntomas de rinitis en función de la época del año. Máxima puntuación: 4

Destaca la escasa sensibilización encontrada en nuestra muestra a marcadores de reactividad cruzada. Se detecta tan sólo dos casos entre los pacientes sensibilizados frente a polen de olivo y uno entre los sensibilizados frente a polen gramíneas. Los tres presentaban sensibilización frente a polcalcinas y en los tres casos la provocación frente a polen de olivo y gramíneas fueron negativas.

3. Efectos adversos

De las 209 provocaciones realizadas, en 29 (13.9%) de ellas, los pacientes experimentaron algún efecto adverso. (Tabla 6)

El más frecuente de ellos fue la exacerbación de la rinitis alérgica que precisó la administración de tratamiento sintomático. Por lo general la sintomatología se controló con oximetazolina intranasal y un antihistamínicos en los siguientes 30 minutos. Sólo en tres pacientes se consideró conveniente la adición de una única dosis de prednisona oral y una pauta corta de antihistamínicos orales.

Ningún caso de nuestra muestra sufrió sibilantes, disnea, urticaria, angioedema o anafilaxia. Muy ocasionalmente, en nuestra casuística, algún paciente asmático ha requerido salbutamol inhalado.

Las provocaciones con alérgenos perennes fueron las que requirieron con mayor frecuencia tratamiento con medicación de rescate.

Tabla 7.

Alérgeno PPN	Tratamiento requerido para control de síntomas	
	Antihistamínicos/oximetazolina	Prednisolona
Ácaros del polvo	7	1
Animales de pelo	9	1
Alternaria	8	1
Polen de olivo	4	0
Polen de salsola	1	0
Polen de gramíneas	0	0
TOTAL	29	3

Tabla 7. Necesidad de tratamiento para el control de la sintomatología tras la realización de la PPN.

4. Sesiones de PPN practicadas

Las pruebas de provocación nasal se realizaron a concentración única de 10 BU testándose un máximo de 3 alérgenos por sesión. Se realizó una media de 3.73 provocaciones por paciente. La mayoría de los pacientes completó el estudio en dos sesiones de provocación (53.57%).

Tabla 8.

Número de sesiones de PPN	Número Pacientes (%)
1	8 (14.29)
2	22 (39.29)
3	19 (33.93)
4	7 (12.5)

Tabla 8. Número de sesiones de PPN requeridas para completar el estudio etiológico.

B. RESULTADOS DE LAS PROVOCAIONES NAsALES

De las 209 provocaciones nasales realizadas, 103 (49.3%) fueron positivas, mientras que 106 (50.7%) fueron negativas. Esta proporción varía en función del alérgeno testado. Los ácaros y la alternaria se mostraron como los alérgenos que, en nuestro medio y en la población infantil, son los más relevantes clínicamente, presentando un elevado porcentaje de positividades. Los pólenes, por el contrario, con excepción de la salsola, presentaron un porcentaje muy inferior de provocaciones positivas (tabla 8, Fig.1 y Fig.2).

Tabla 9.

PPN	Positiva	Negativa	Total
D. Pteronyssinus	27 (77.1%)	8 (22.9%)	35
Gato y perro	21 (67.7%)	10 (32.3%)	31
Alternaria alternata	20 (87%)	3 (13%)	23
Polen de olivo	13 (25.5%)	38 (74.5%)	51
Polen de salsola	18 (46.2%)	21 (53.8%)	39
Polen de gramíneas	4 (13.3%)	26 (86.7%)	30
Global	103 (49.3%)	106 (50.7%)	209

Tabla 9. Resultados de la PPN en función del alérgeno testado.

Figura 1.

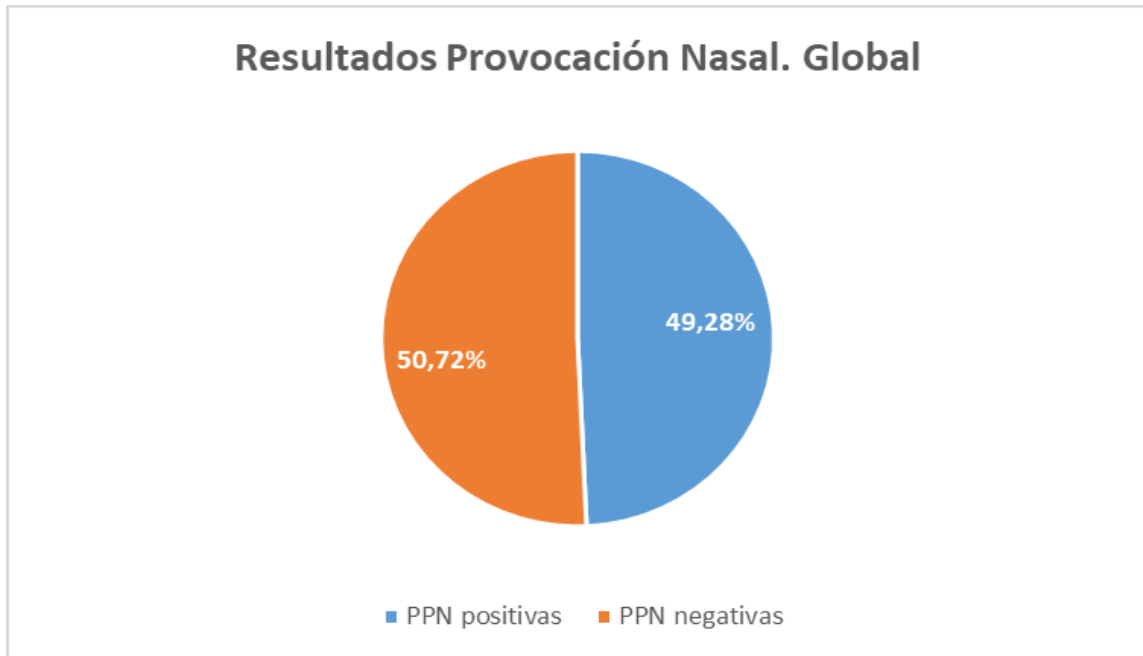


Figura 1. Resultados globales de las PPN.

Figura 2.

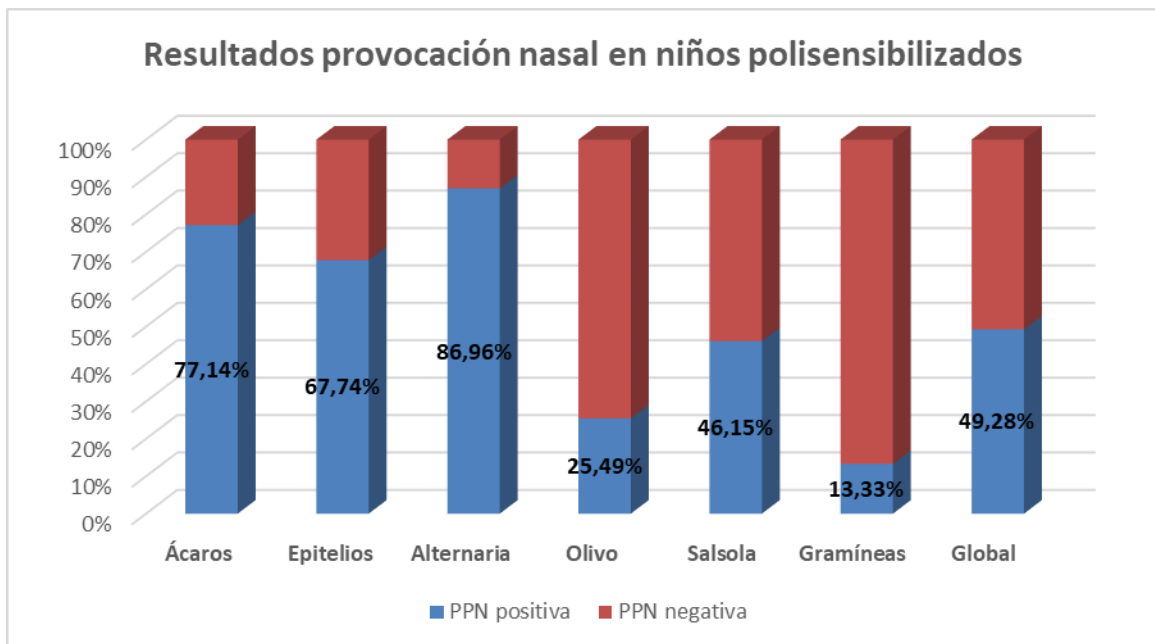


Figura 2. Resultados de las PPN en función del alérgeno testado.

TABLAS SENSIBILIZACIONES

La relación entre el tamaño de la pápula y las cifras de IgE sérica específica con el resultado de la PPN se muestra en la tabla 10.

Tabla 10.

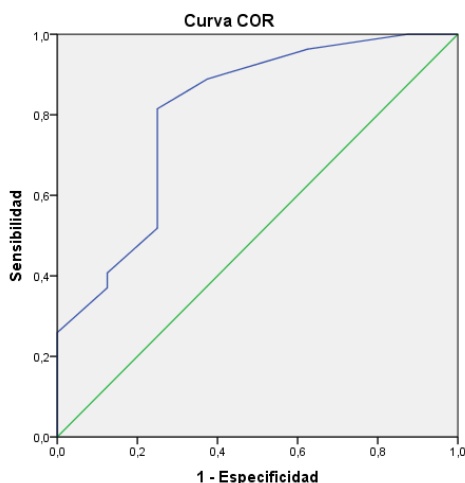
D. Pteronyssinus	PNP	PNN	P
Tamaño papular (mm)	6.67	4.19	0.008*
CAP (kU/l)	46.52	5.7	0.003*
Der p1 (kU/l)	17.09	2.08	0.8
Der p2 (kU/l)	32.23	0	0.001*
Der p10 (kU/l)	2.27	0.18	0.893
Animales de pelo			
Tamaño papular (mm)	5.35	4.44	0.348
CAP (kU/l)	2.95	2.67	0.650
Can f1 / Fel d1 (kU/l)	20.84	11.48	0.105
Can f2 / Fel d4 (kU/l)	0.7	4.89	0.125
Can f3 / Fel d2 (kU/l)	0	0.34	0.444
Alternaria			
Tamaño papular (mm)	5.37	4.75	0.166
CAP (kU/l)	25.85	33.1	0.898
Alt a1 (kU/l)	37.78	51	0.898
Alt a6 (kU/l)	7.8	0	0.701
Polen de olivo			
Tamaño papular (mm)	6.35	6.83	0.688
CAP (kU/l)	10.55	25.38	0.034*
Ole e1 (kU/l)	12.49	33.75	0.084
Ole e9 (kU/l)	0	0.14	0.173
Ole e7 (kU/l)	0	0.95	0.1
Phl p7 (kU/l)	0	1.96	0.173
Phl p12 (kU/l)	0	0.01	0.403
Polen de salsola			
Tamaño papular (mm)	6.87	6.45	0.791
CAP (kU/l)	21.24	18.49	0.512
Sal k1 (kU/l)	36.37	35	0.967
Che a1 (kU/l)	0.78	1.21	0.478
Polen de gramíneas			
Tamaño papular (mm)	10.5	6.27	0.647
CAP (kU/l)	51.73	14.7	0.071
Phl p1 (kU/l)	45	18.25	0.298
Phl p5 (kU/l)	0	8.22	0.837
Phl p7 (kU/l)	0	1.53	0.692
Phl p12 (kU/l)	0	0.06	0.780

Tabla 10. Valores de las diferentes pruebas diagnósticas en función del resultado de la PPN realizadas en pacientes sensibilizados frente a diferentes alérgenos.

Putos de corte para prueba cutánea, IgE específica y PPN

a) **D. Pteronyssinus**

Tamaño papular (mm)



Coordenadas de la curva: tamaño papular D.Pteronyssinus		
Punto de corte (mm)	Sensibilidad	Especificidad
3,25	96,3%	37,5%
3,75	88,9%	62,5%
4,25	81,5%	75%
4,75	77,8%	75%
5,25	63%	75%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Tamaño Papular	0,86	(0,617-0,994)	>4 KU/L	81,5%	75%

Tabla Cruzada

TAMAÑOS DE LA PAPULA SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
Pápula Positiva (> 4)	22	2	24
Pápula Negativa (< 4)	5	6	11
TOTAL	27	8	35

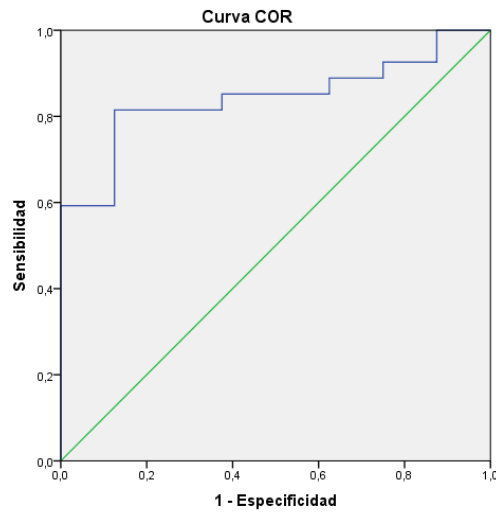
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
Tamaño Papular > 4 mm	81,5%	75%	91,7%	54,5%	8,3%	45%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.499. Concordancia aceptable.

Figura 3. Mejores puntos de corte de tamaño papular D. pteronyssinus para predecir el resultado de la PPN.

IgE extracto completo (kU/l)



Coordenadas de la curva: IgE sérica D. Pteronyssinus		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
5.43	81.5%	62.5%
6.61	81.5%	75%
9.18	81.5%	87.5%
10.85	77,8%	87.5%
12.2	74.1%	87.5%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE sérica D. Pteronyssinus	0,84	(0,710-0,975)	≥9.18 KU/L	81,5%	87.5%

Tabla Cruzada

IgE D. PTERONYSSINUS SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥9.18)	22	1	23
IgE negativa (<9.18)	5	7	12
TOTAL	27	8	35

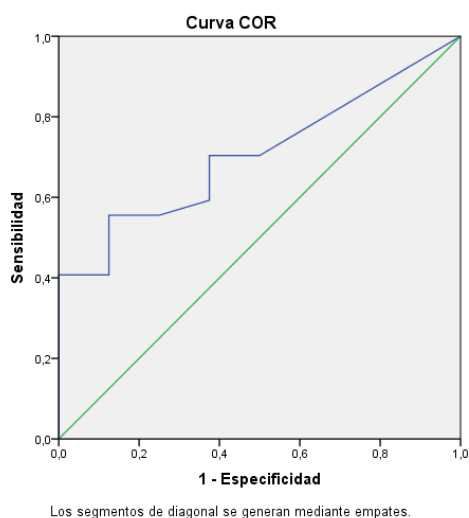
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE D: Pteronyssinus ≥9.18 kU/l	81,5%	87.5%	95,7%	58.3%	4.3%	41.7%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP:Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.587. Concordancia aceptable.

Figura 4. Mejores puntos de corte de IgE de D. pteronyssinus para predecir el resultado de la PPN.

Der p1



Coordenadas de la curva: IgE sérica Der p1		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
0.35	70.4%	50%
1.2	70.4%	62.5%
1.75	66.7%	62.5%
1.85	63%	62.5%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE sérica Der p1	0,706	(0,529-0,883)	≥1.2 KU/L	70.4%	62.5%

Tabla Cruzada

IgE Der p1 SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥1.2)	19	3	22
IgE negativa (<1.2)	8	5	13
TOTAL	27	8	35

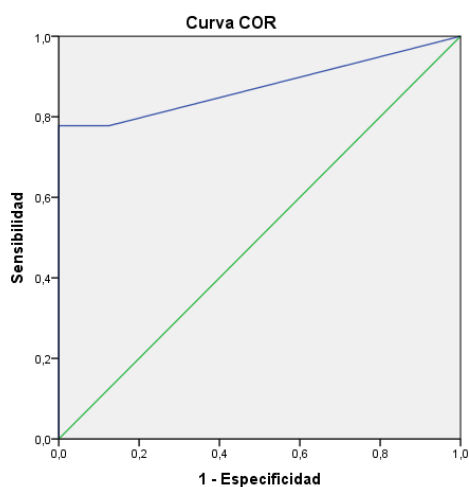
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE Der p1 ≥1.2 kU/l	70.4%	62.5%	86.4%	38.5%	13.6%	61.5%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.269. Concordancia débil.

Figura 5. Mejores puntos de corte de IgE Der p1 para predecir el resultado de la PPN.

Der p2



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva: IgE sérica Der p2		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
0.01	77.8%	87.5%
1.4	77.8%	100%
3.05	74.1%	100%
3.85	70.4%	100%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE sérica Der p2	0,875	(0,762-0,988)	≥1.4 KU/L	77.8%	100%

Tabla Cruzada

IgE Der p2 SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥1.4)	21	0	21
IgE negativa (<1.4)	6	8	14
TOTAL	27	8	35

	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE Der p2: ≥1.4 kU/l	77.8%	100%	100%	57.14%	0%	42.9%

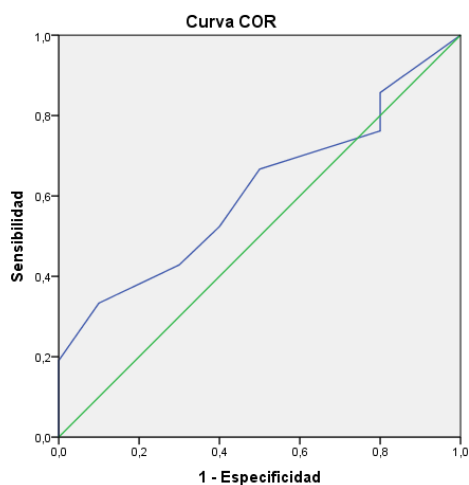
S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.615. Concordancia buena.

Figura 6. Mejores puntos de corte de IgE Der p2 para predecir el resultado de la PPN.

b) Animales de pelo

Tamaño papular (mm)



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva: tamaño papular epitelios		
Punto de corte (mm)	Sensibilidad	Especificidad
3,75	76.2%	20%
4,25	66.7%	50%
4,75	52.4%	60%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Tamaño Papular	0,61	(0,408-0,811)	>4 mm	66.7%	50%

Tabla Cruzada

TAMAÑOS DE LA PAPULA SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
Pápula Positiva (> 4)	17	5	19
Pápula Negativa (< 4)	7	5	12
TOTAL	21	10	31

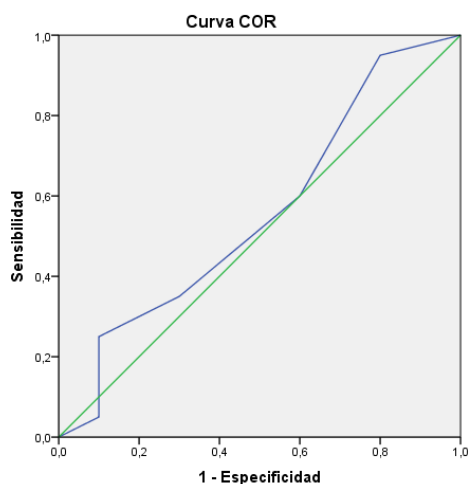
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
Tamaño Papular > 4 mm	66.7%	50%	73.7%	41.7%	26.3%	58.3%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.158. Concordancia pobre.

Figura 7. Mejores puntos de corte de tamaño papular de epitelios para predecir el resultado de la PPN.

IgE extracto completo (kU/l)



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva: IgE sérica epitelios		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
0.5	95%	20%
1.5	60%	40%
3	35%	70%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE epitelios	0,56	(0,329-0,781)	≥1.5 KU/L	60%	40%

Tabla Cruzada

IgE EPITELIOS SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥1.5)	13	6	19
IgE negativa (<1.5)	8	4	12
TOTAL	21	10	31

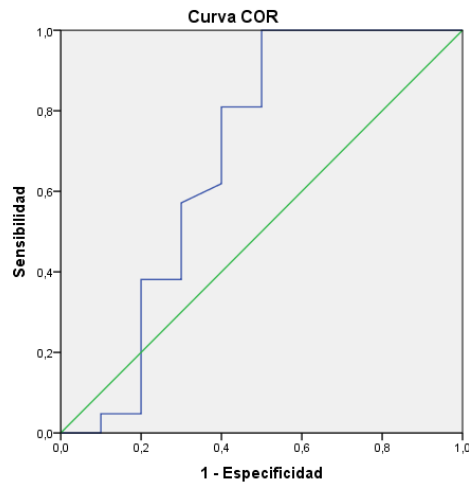
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE epitelio ≥1.5 kU/l	60%	40%	68.4%	33.3%	31.6%	66.7%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.018. Concordancia pobre.

Figura 8. Mejores puntos de corte de IgE de epitelios para predecir el resultado de la PPN.

Can f1 / Fel d1



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva: IgE sérica Can f1/ Fel d1		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
4.45	81%	50%
4.8	81%	60%
5.4	71.4%	60%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE Can f1/Fel d1	0,68	(0,437-0,93)	≥4.8 KU/L	81%	60%

Tabla Cruzada

IgE Can f1/Fel d1 SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥4.8)	17	4	21
IgE negativa (<4.8)	4	6	10
TOTAL	21	10	31

	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE Can f1/Fel d1 ≥4.8 kU/l	81%	60%	81%	60%	19%	40%

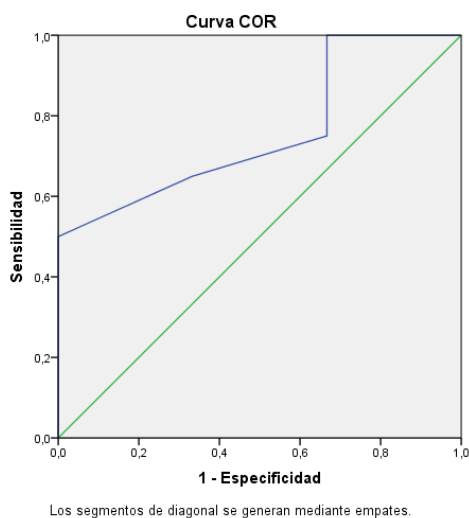
S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.410. Concordancia aceptable.

Figura 9. Mejores puntos de corte de IgE Can f1/ Fel d1 para predecir el resultado de la PPN.

c) Alternaria

Tamaño papular (mm)



Coordenadas de la curva: tamaño papular alternaria		
Punto de corte (mm)	Sensibilidad	Especificidad
4.25	75%	33.3%
4,75	65%	66.7%
5.25	50%	100%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Tamaño Papular	0,758	(0,509-1)	>4.5 mm	65%	66.7%

Tabla Cruzada

TAMAÑOS DE LA PAPULA SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
Pápula Positiva (> 4.5)	15	2	17
Pápula Negativa (< 4.5)	5	1	6
TOTAL	20	3	23

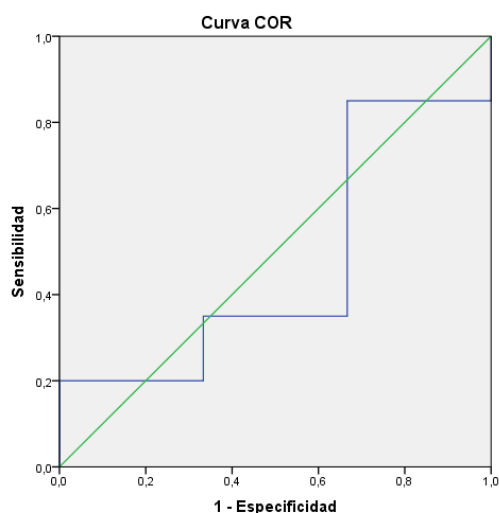
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
Tamaño Papular > 4.5 mm	65%	66.7%	88.2%	16.7%	11.8%	83.3%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.058. Concordancia pobre.

Figura 10. Mejores puntos de corte de tamaño papular de alternaria alternata para predecir el resultado de la PPN.

IgE extracto completo (kU/l)



Coordenadas de la curva: IgE sérica alternaria		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
2.8	85%	0%
3.3	85%	33.3%
3.89	75%	33.3%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE alternaria	0,467	(0,116-0,818)	≥3.3 KU/L	85%	33.3%

Tabla Cruzada

IgE ALTERNARIA SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥3.3)	17	2	19
IgE negativa (<3.3)	3	1	4
TOTAL	20	3	23

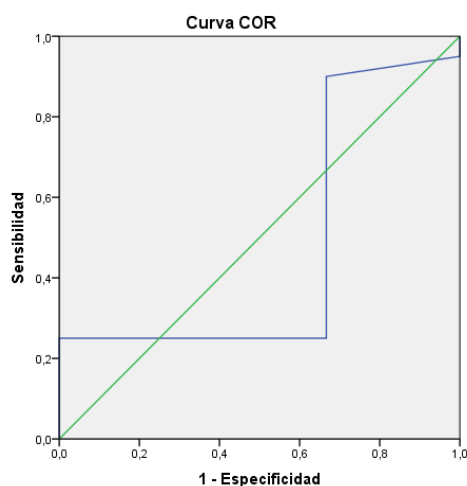
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE alternaria ≥3.3 kU/l	85%	33.3%	89.5%	25%	10.5%	75%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.161. Concordancia pobre.

Figura 11. Mejores puntos de corte de IgE de alternaria alternata para predecir el resultado de la PPN.

Alt a1



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva: IgE Alt a1		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
0.7	95%	0%
2.45	90%	33.3%
3.55	85%	33.3%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE Alt a1	0,475	(0,085-0,865)	≥2.5 KU/L	90%	33.3%

Tabla Cruzada

IgE Alt a1 SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥2.5)	18	2	20
IgE negativa (<2.5)	2	1	3
TOTAL	20	3	23

	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE Alt a1 ≥2.5 kU/l	90%	33.3%	90%	33.3%	10%	66.7%

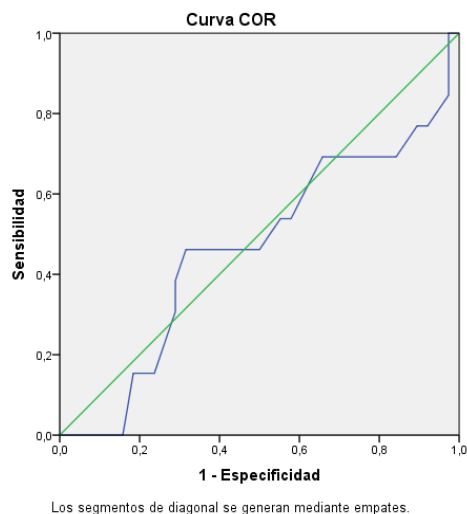
S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.233. Concordancia débil.

Figura 12. Mejores puntos de corte de IgE Alt a1 para predecir el resultado de la PPN.

d) Polen de olivo

Tamaño papular (mm)



Coordenadas de la curva: tamaño papular polen de olivo		
Punto de corte (mm)	Sensibilidad	Especificidad
5.55	53.8%	42.1%
5.8	53.8%	44.7%
6.25	46.2%	50%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Tamaño Papular	0,463	(0,273-0.652)	≥6 mm	53.8%	44.7%

Tabla Cruzada

TAMAÑOS DE LA PAPULA SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
Pápula Positiva (≥ 6)	7	21	28
Pápula Negativa (< 6)	6	17	23
TOTAL	13	38	51

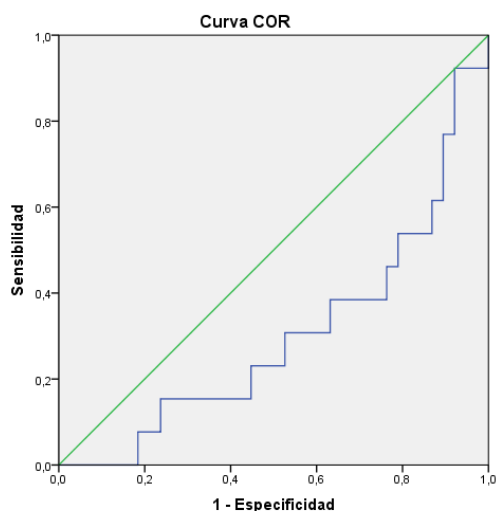
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
Tamaño Papular ≥6 mm	53.8%	44.7%	25%	73.9%	75%	26.1%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.01 (-0.01). Concordancia mala.

Figura 13. Mejores puntos de corte de tamaño papular de polen de olivo para predecir el resultado de la PPN.

IgE extracto completo (kU/l)



Coordenadas de la curva: IgE sérica polen de olivo		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
8.61	30.8%	44.7%
9.85	30.8%	47.4%
10.85	23.1%	47.4%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE polen de olivo	0,302	(0,135-0,468)	≥9.85 KU/L	30.8%	47.4%

Tabla Cruzada

IgE POLEN DE OLIVO SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥9.85)	4	20	24
IgE negativa (<9.85)	9	18	27
TOTAL	13	38	51

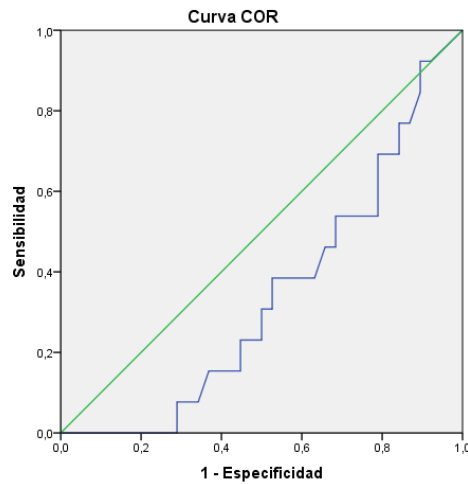
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE polen de olivo ≥9.85 kU/l	30.8%	47.4%	16.7%	66.7%	83.3%	33.3%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.171 (-0.171). Concordancia pobre.

Figura 14. Mejores puntos de corte de IgE de polen de olivo para predecir el resultado de la PPN.

Ole e1



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva: IgE sérica Ole e1		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
8.85	46.2%	31.6%
9.65	46.2%	34.2%
11	38.5%	36.8%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE Ole e1	0,338	(0,182-0,494)	≥9.65 KU/L	46.2%	34.2%

Tabla Cruzada

IgE Ole e1 SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥9.65)	6	25	31
IgE negativa (<9.65)	7	13	20
TOTAL	13	38	51

	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE Ole e1 ≥9.65 kU/l	46.2%	34.2%	19.4%	65%	80.6%	35%

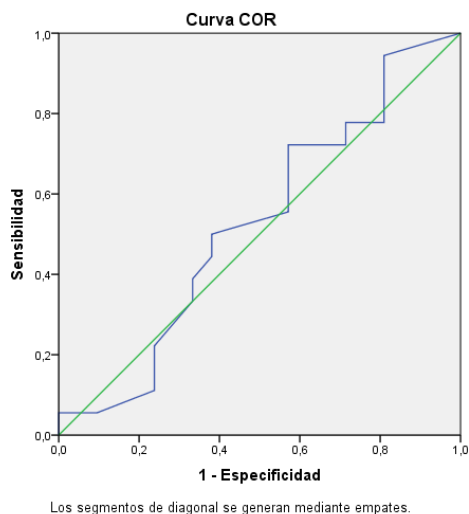
S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.135 (-0.135). Concordancia mala.

Figura 15. Mejores puntos de corte de IgE Ole e1 para predecir el resultado de la PPN.

e) Polen de salsola

Tamaño papular (mm)



Coordenadas de la curva: tamaño papular Polen de salsola		
Punto de corte (mm)	Sensibilidad	Especificidad
6.25	55.6%	42.9%
6.75	50%	61.9%
7.25	44.4%	61.9%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Tamaño Papular	0,526	(0,343-0,710)	≥7 mm	50%	61.9%

Tabla Cruzada

TAMAÑOS DE LA PAPULA SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
Pápula Positiva (≥7)	9	8	17
Pápula Negativa (≥7)	9	13	22
TOTAL	18	21	39

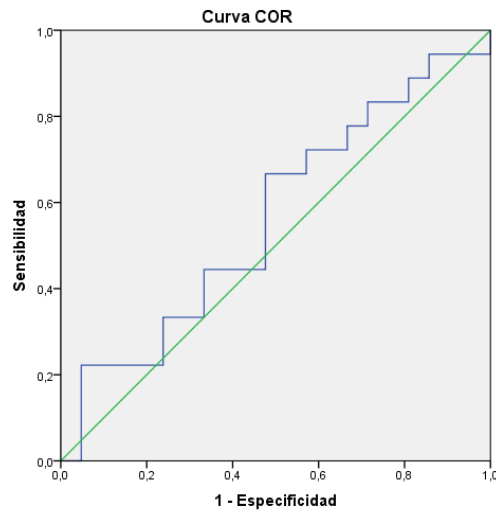
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
Tamaño Papular ≥7 mm	50%	61.9%	52.9%	59.1%	47.1%	40.9%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.12. Concordancia pobre.

Figura 16. Mejores puntos de corte de tamaño papular de polen de salsola para predecir el resultado de la PPN.

IgE extracto completo (kU/l)



Coordenadas de la curva: IgE sérica polen de salsola		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
7.17	66.7%	47.6%
9.39	66.7%	52.4%
10.14	61.1%	52.4%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE polen salsola	0,563	(0,380-0,747)	≥9.39 KU/L	66.7%	52.4%

Tabla Cruzada

IgE POLEN DE SALSOLA SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥9.39)	12	10	22
IgE negativa (<9.39)	6	11	17
TOTAL	18	21	39

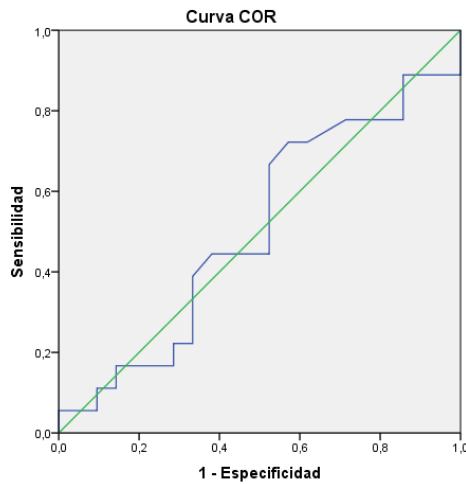
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE polen de salsola ≥9.39 kU/l	30.8%	47.4%	54.5%	64.7%	45.5%	35.3%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.188. Concordancia pobre.

Figura 17. Mejores puntos de corte de IgE de polen de salsola para predecir el resultado de la PPN.

Sal k1



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva: IgE Sal k1		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
13	72.2%	38.1%
14.5	72.2%	42.9%
16	66.7%	47.6%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE Sal k1	0,505	(0,319-0,691)	≥14.5 KU/L	72.2%	42.9%

Tabla Cruzada

IgE Sal k1 SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥14.5)	13	12	25
IgE negativa (<14.5)	5	9	14
TOTAL	18	21	39

	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE Sal k1 ≥14.5 kU/l	72.2%	42.9%	52%	64.3%	48%	35.7%

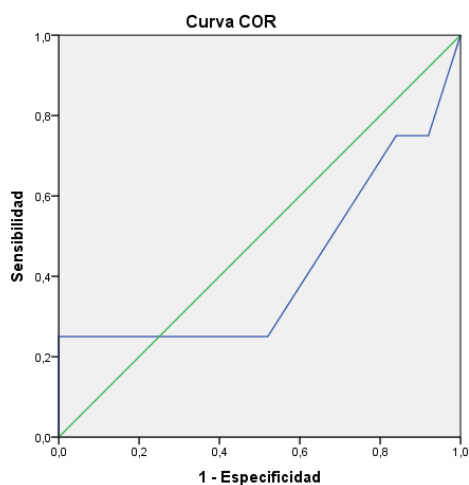
S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.147. Concordancia pobre.

Figura 18. Mejores puntos de corte de IgE Sal k1 para predecir el resultado de la PPN.

f) Polen de gramíneas

Tamaño papular (mm)



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva: tamaño papular Polen de gramíneas		
Punto de corte (mm)	Sensibilidad	Especificidad
4.5	75%	16%
5.25	50%	32%
5.75	25%	48%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
Tamaño Papular	0,42	(0,053-0,787)	>5 mm	50%	32%

Tabla Cruzada

TAMAÑOS DE LA PAPULA SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
Pápula Positiva (>5)	2	18	20
Pápula Negativa (≤5)	2	8	10
TOTAL	4	26	30

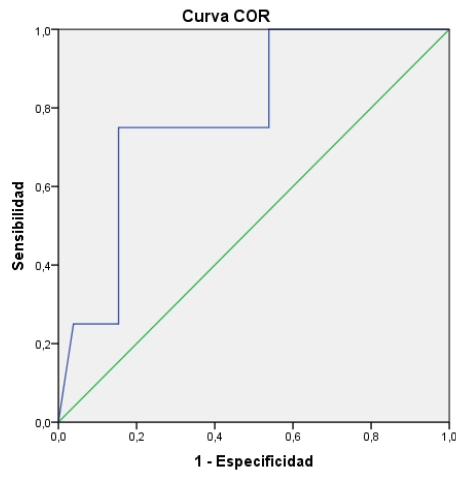
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
Tamaño Papular >5 mm	50%	32%	10%	80%	90%	20%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP:Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.071 (-0.071). Concordancia mala.

Figura 19. Mejores puntos de corte de tamaño papular de polen de gramíneas para predecir el resultado de la PPN.

IgE extracto completo (kU/l)



Coordenadas de la curva: IgE sérica polen de Phleum pratense		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
15.6	75%	80.8%
18.2	75%	84.6%
27.1	50%	84.6%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE Phleum pratense	0,784	(0,562-1)	≥18.2 KU/L	75%	84.6%

Tabla Cruzada

IgE PHLEUM PRATENSE SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥9.39)	3	4	7
IgE negativa (<9.39)	1	22	23
TOTAL	4	26	30

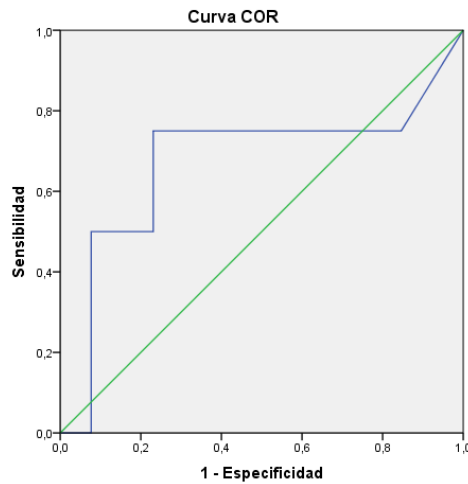
	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE phleum pratense ≥18.2 kU/l	75%	84.6%	42.9%	95.7%	57.1%	4.3%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.453. Concordancia aceptable.

Figura 20. Mejores puntos de corte de IgE de polen de gramíneas para predecir el resultado de la PPN.

Phl p1



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Coordenadas de la curva: IgE Phl p1		
Punto de corte (kU/l)	Sensibilidad	Especificidad
18.1	75%	69.2%
19.5	75%	76.9%
23	50%	76.9%

	Área bajo la curva	95% de intervalo de confianza	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificidad
IgE Phl p1	0,673	(0,316-1)	≥19.5 KU/L	75%	76.9%

Tabla Cruzada

IgE Phl p1 SEGUN RESULTADO DE LA PPN	Resultado PPN		Total
	Positiva	Negativa	
IgE positiva (≥19.5)	3	6	9
IgE negativa (<19.5)	1	20	21
TOTAL	4	26	30

	S	E	VPP	VPN	FP	FN
IgE Phl p1 ≥19.5 kU/l	75%	76.9%	33.3%	95.2%	66.7%	4.8%

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, FP: Falsos Positivos, FN: Falsos Negativos

Test estadístico kappa: 0.34. Concordancia débil.

Figura 21. Mejores puntos de corte de IgE Phl p1 para predecir el resultado de la PPN.

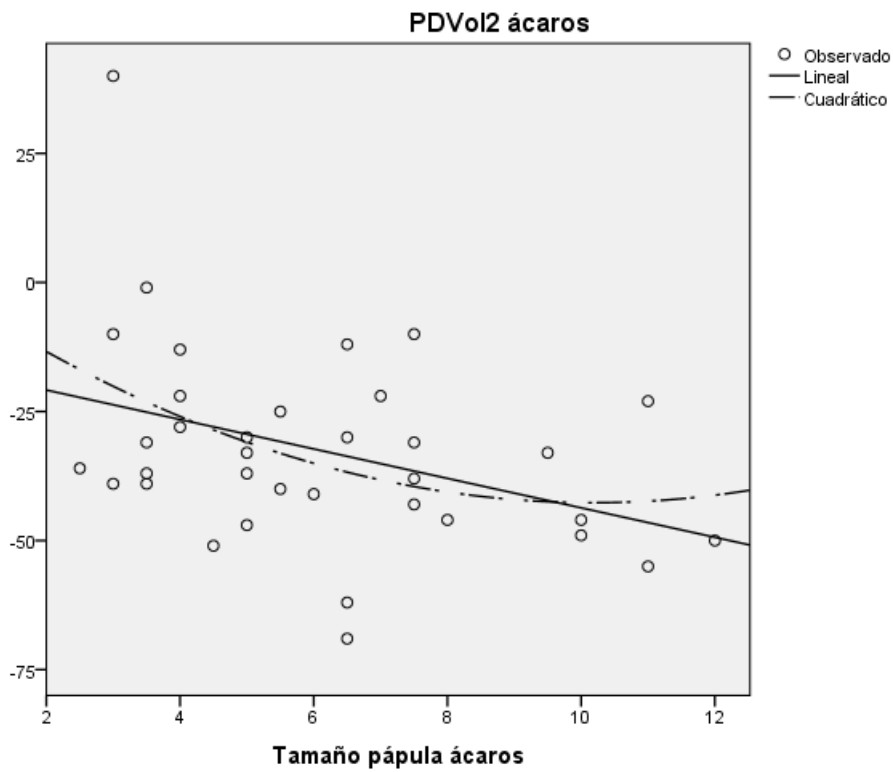
C.CORRELACIONES DE LAS DIFERENTES PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CON EL DESCENSO DE VOL 2 EN RINOMETRÍA ACÚSTICA.

1. Rectas de regresión con PDVOL2:

También se analizó si los valores de tamaño papular o de IgE sérica frente a extracto completo o componentes moleculares guardaban correlación con la caída de volumen en la rinometría acústica:

a) Ácaros del polvo doméstico

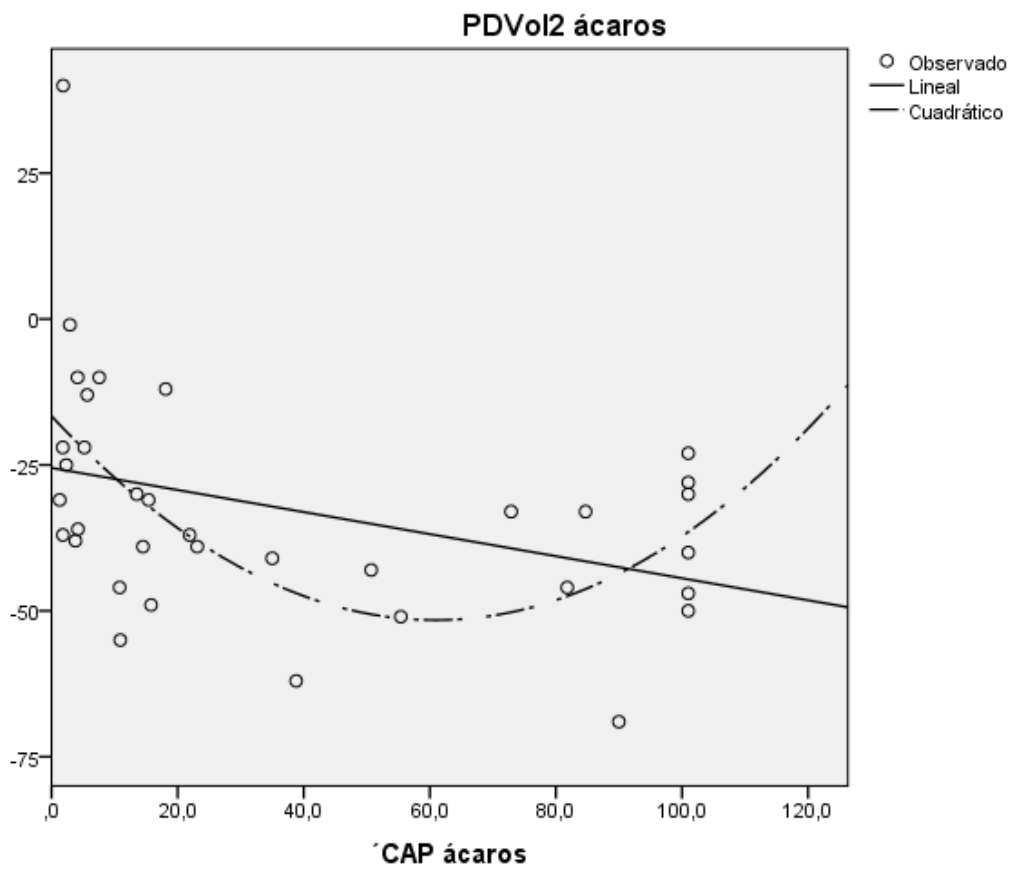
Tamaño papular



		p valor
R cuadrado	0.142	0.026*
Correlación Pearson	0.377	0.026*

Figura 22. Correlación tamaño papular ácaros del polvo doméstico y PDVOL2 en PPN.

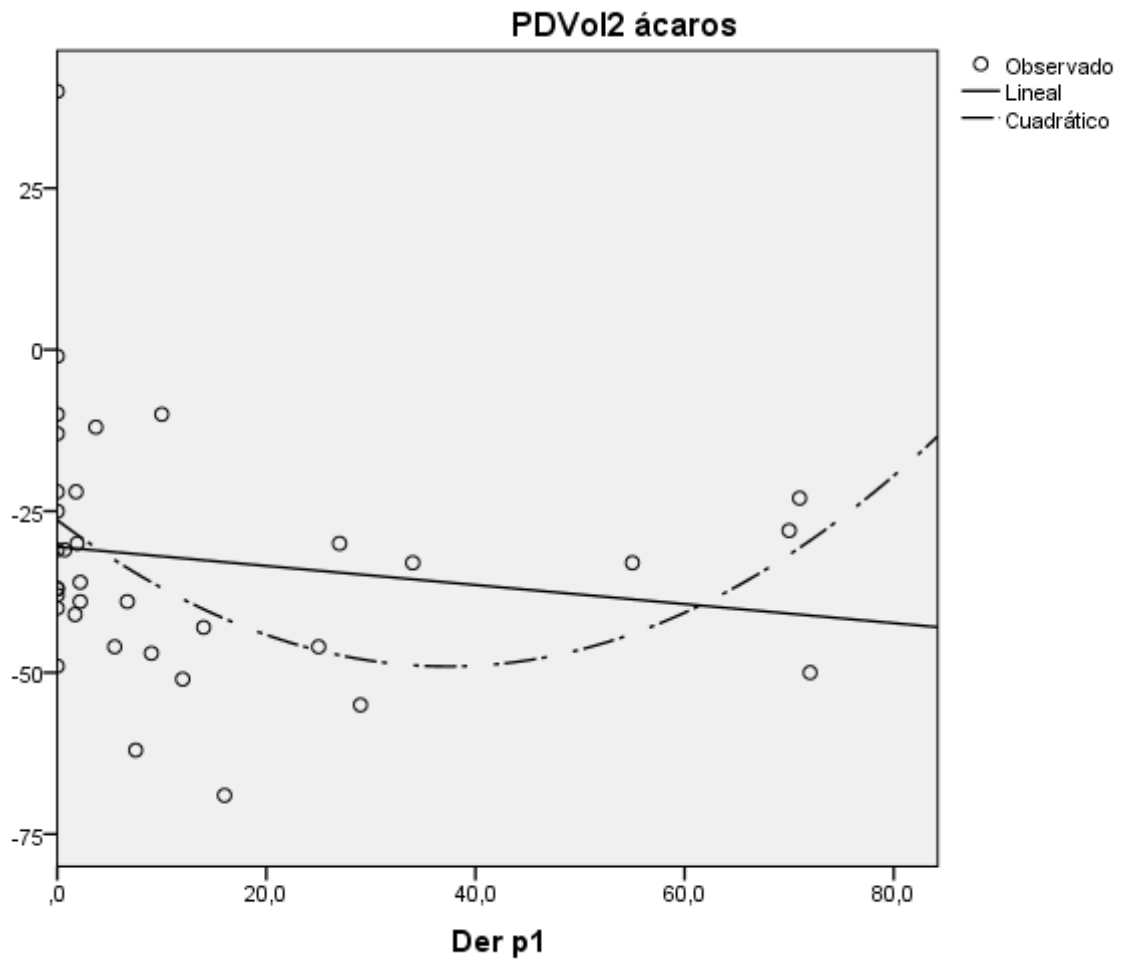
IgE *D. Pteronyssinus*



		p valor
R cuadrado	0.295	0.004*
Correlación Pearson	0.374	0.027*

Figura 23. Correlación IgE de ácaros del polvo doméstico y PDVOL2 en PPN.

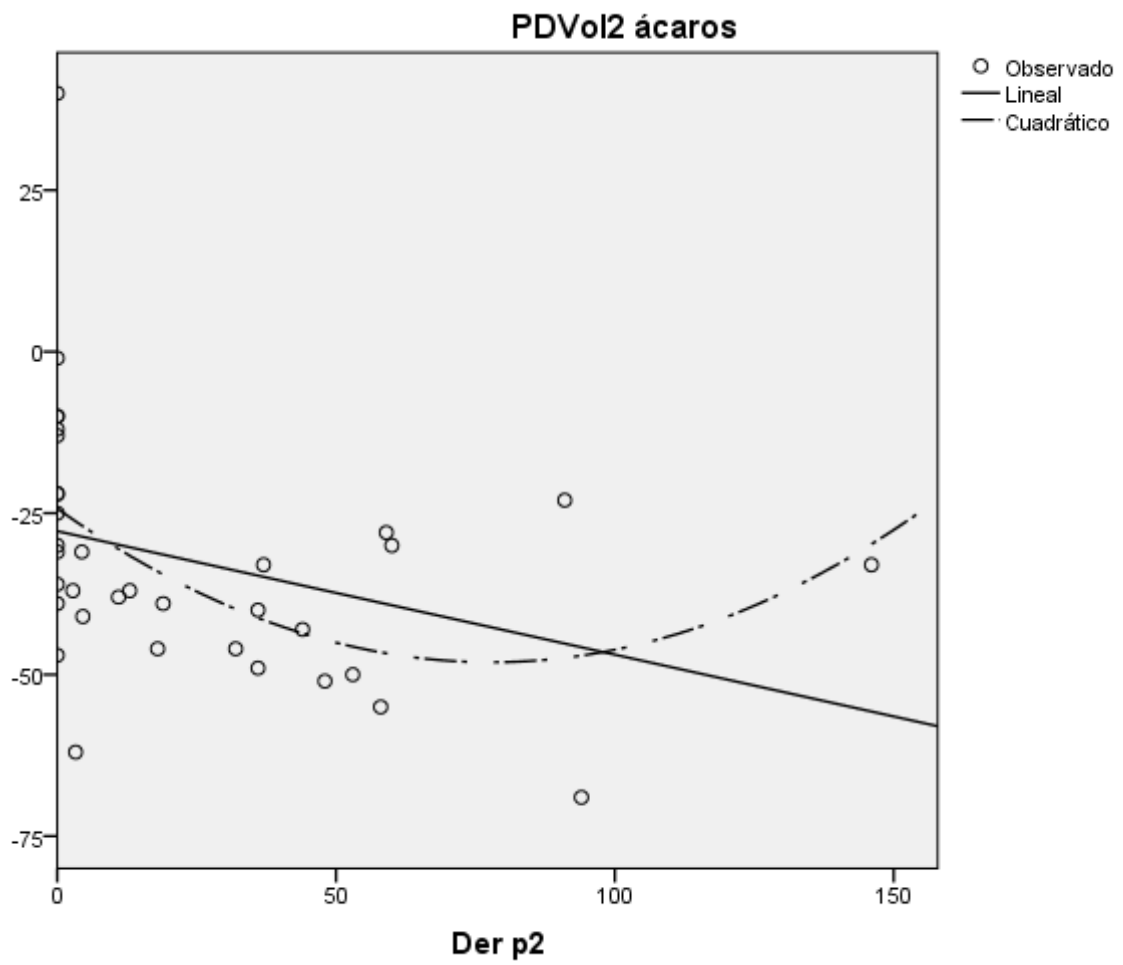
IgE Der p1



		p valor
R cuadrado	0.140	0.089
Correlación Pearson	0.163	0.350

Figura 24. Correlación Der p1 y PDVOL2 en PPN.

IgE Der p2

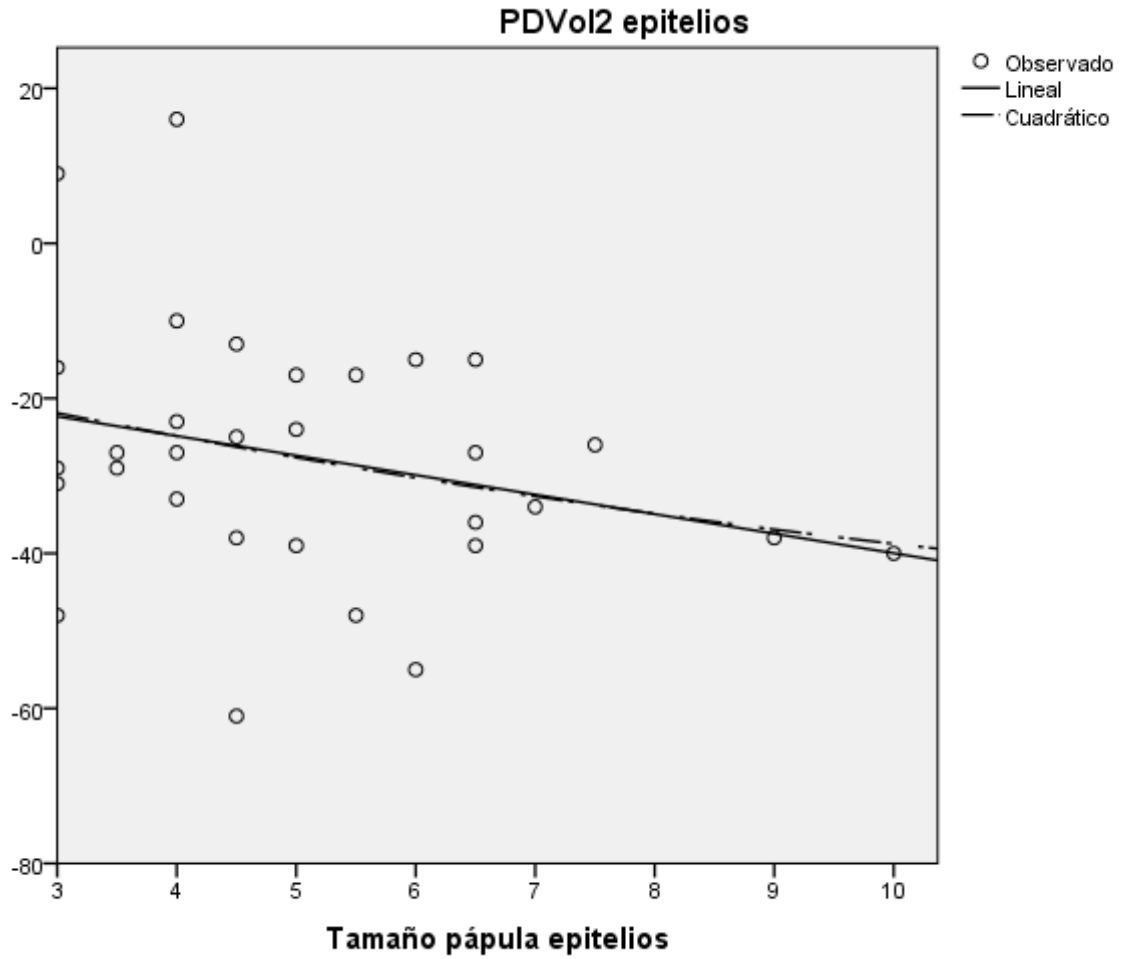


		p valor
R cuadrado	0.220	0.019*
Correlación Pearson	0.336	0.049*

Figura 25. Correlación Der p2 y PDVOL2 en PPN.

b) Animales de pelo

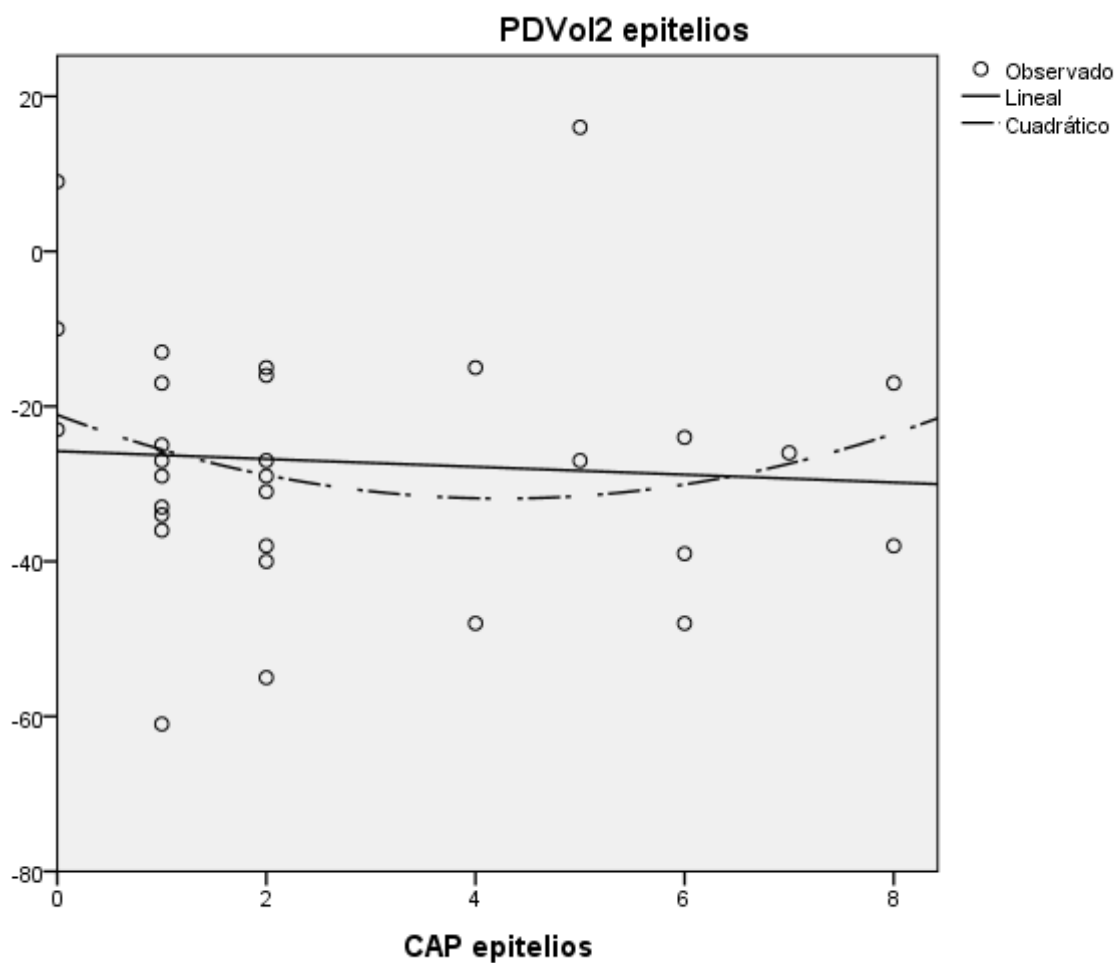
Tamaño papular



		p valor
R cuadrado	0.074	0.138
Correlación Pearson	0.272	0.138

Figura 26. Correlación tamaño papular epitelios y PDVOL2 en PPN.

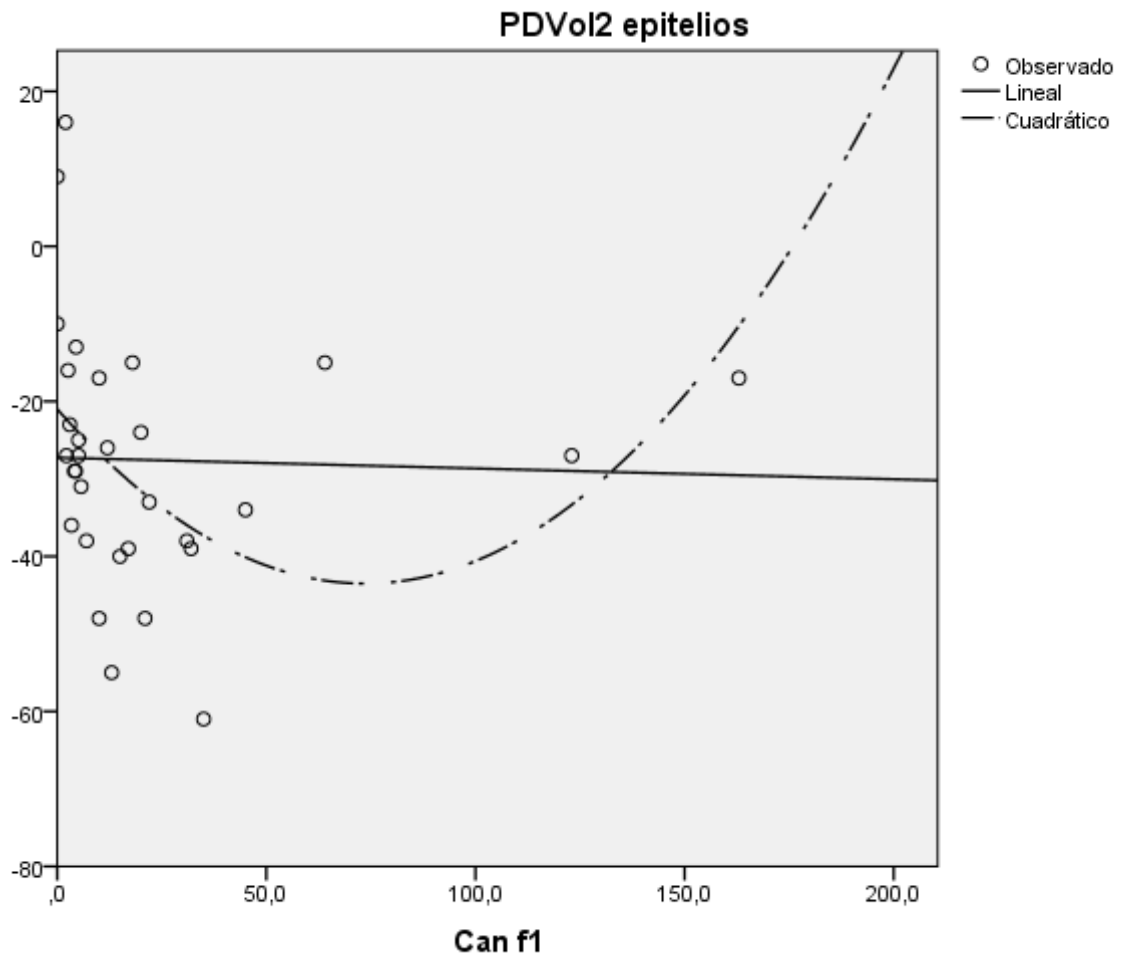
IgE animales de pelo



		p valor
R cuadrado	0.037	0.6
Correlación Pearson	0.075	0.694

Figura 27. Correlación IgE de epitelios y PDVOL2 en PPN.

IgE Can f1/ Fel d1

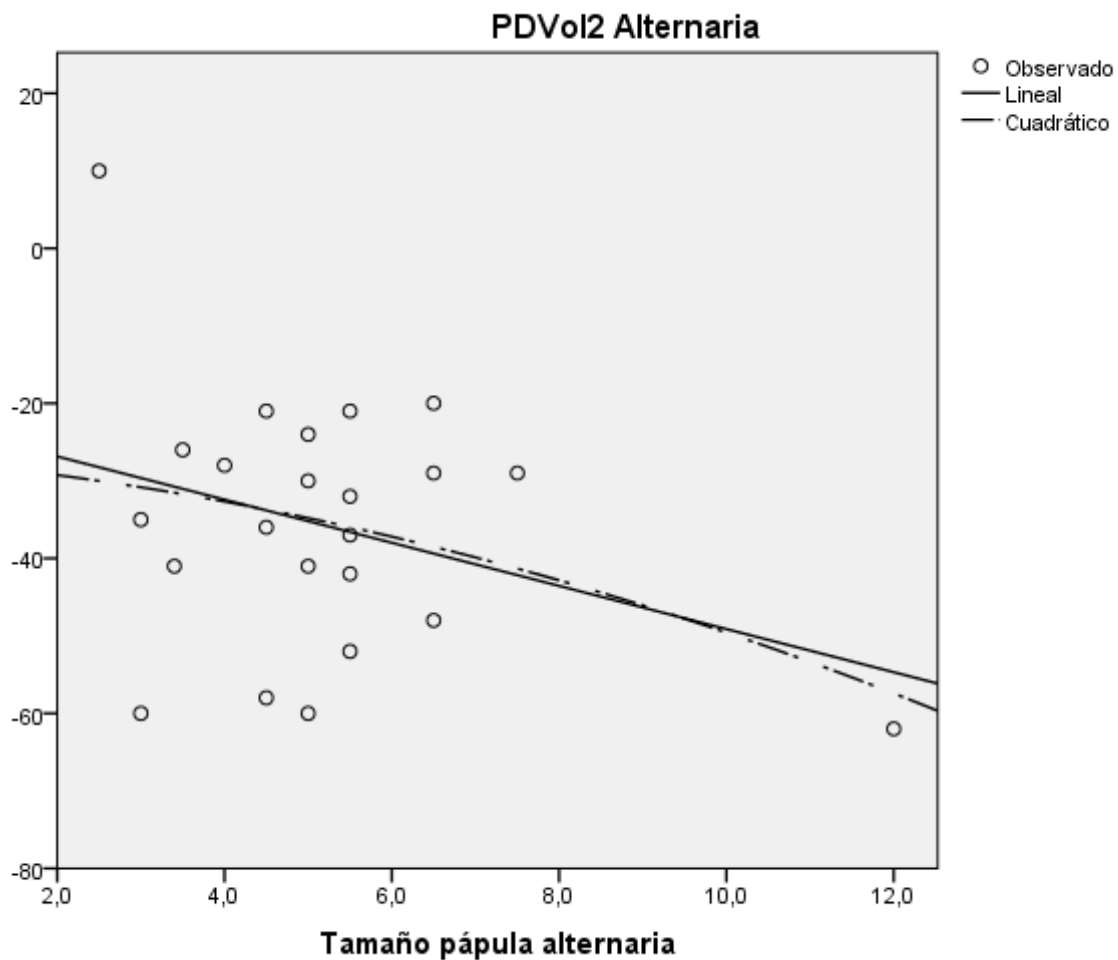


		p valor
R cuadrado	0.170	0.073
Correlación Pearson	0.03	0.871

Figura 28. Correlación IgE Can f1/ Fel d1 y PDVOL2 en PPN.

c) **Alternaria**

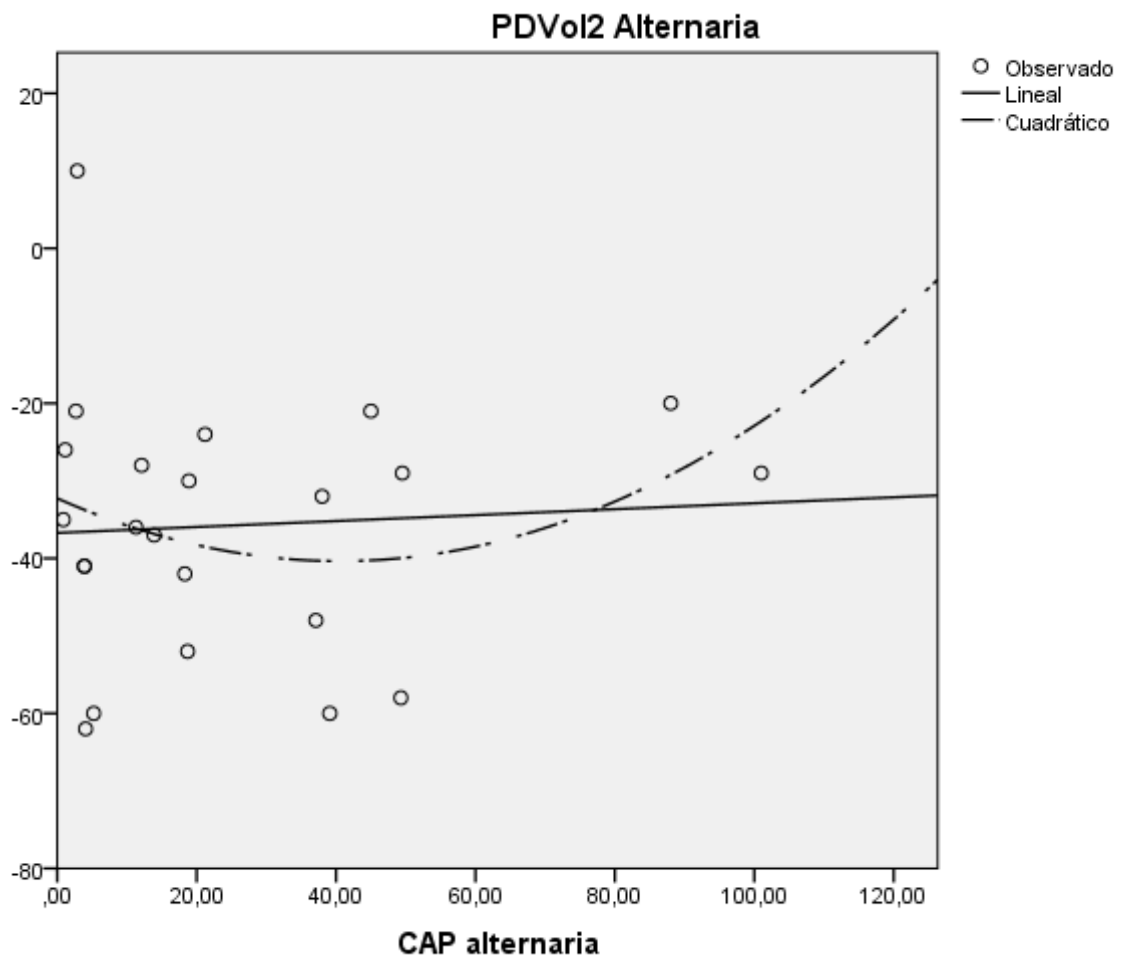
Tamaño popular



		p valor
R cuadrado	0.106	0.129
Rho de Spearman	0.115	0.603

Figura 29. Correlación tamaño papular alternaria alternata y PDVOL2 en PPN.

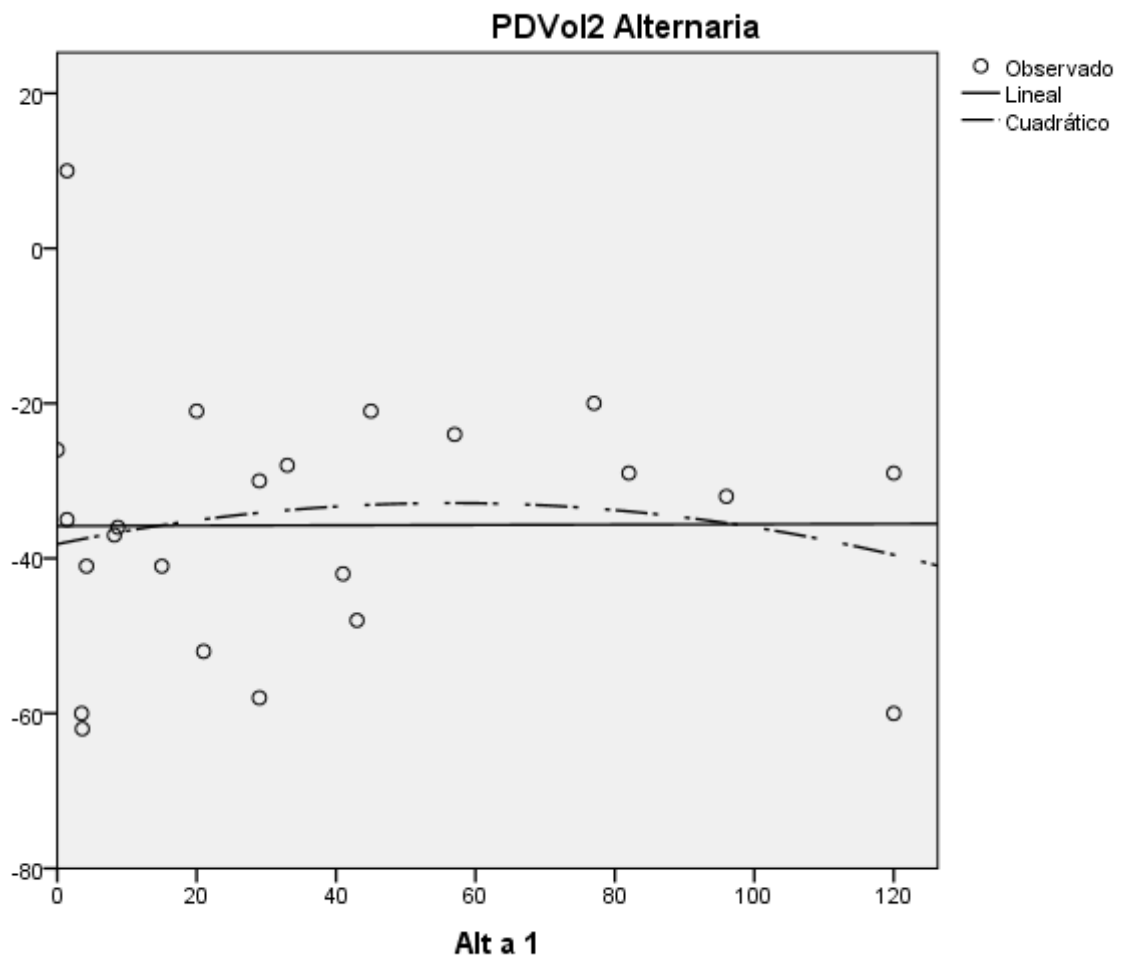
IgE alternaria



		p valor
R cuadrado	0.068	0.496
Rho de Spearman	0.016	0.941

Figura 30. Correlación IgE de alternaria alternata y PDVOL2 en PPN.

IgE Alt a 1

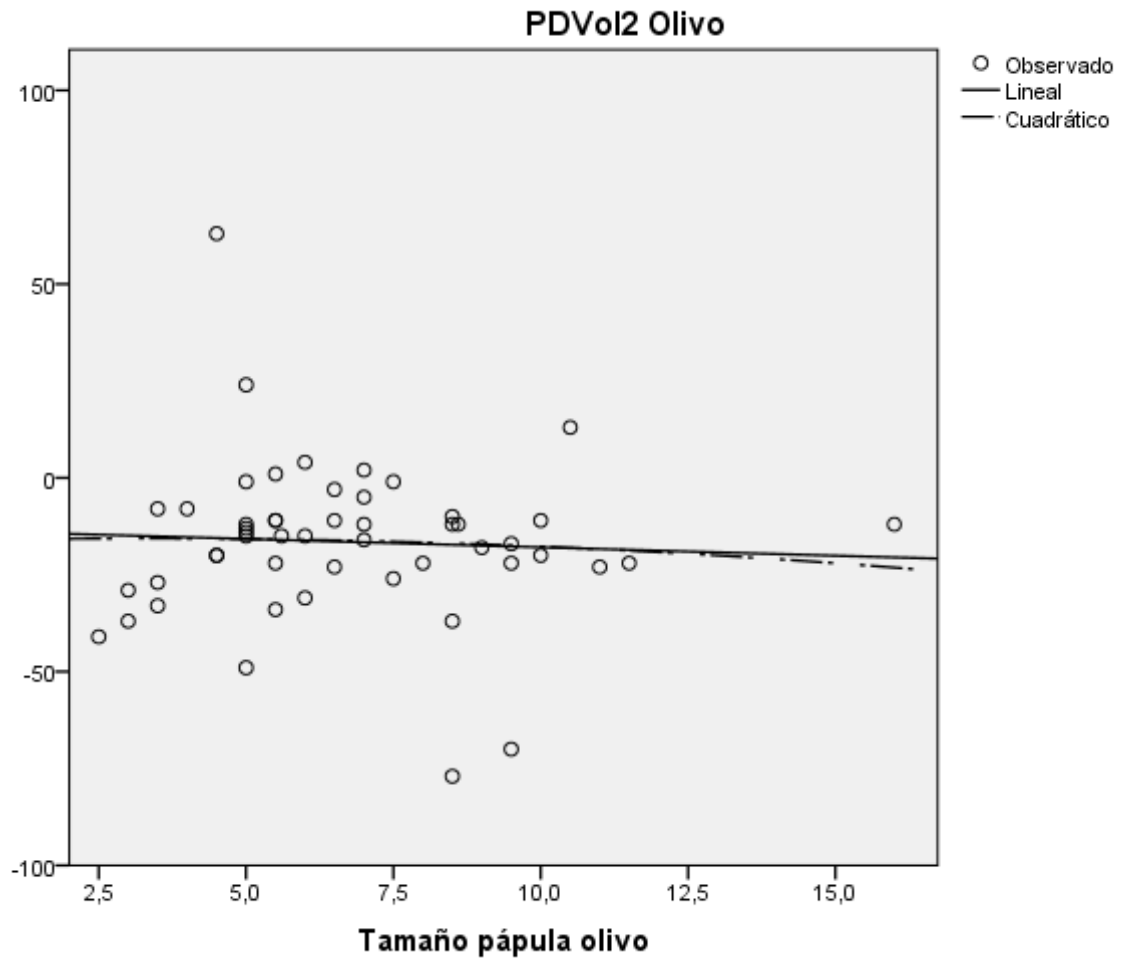


		p valor
R cuadrado	0.017	0.845
Rho de Spearman	0.113	0.607

Figura 31. Correlación IgE Alt a1 y PDVOL2 en PPN.

d) Polen de olivo

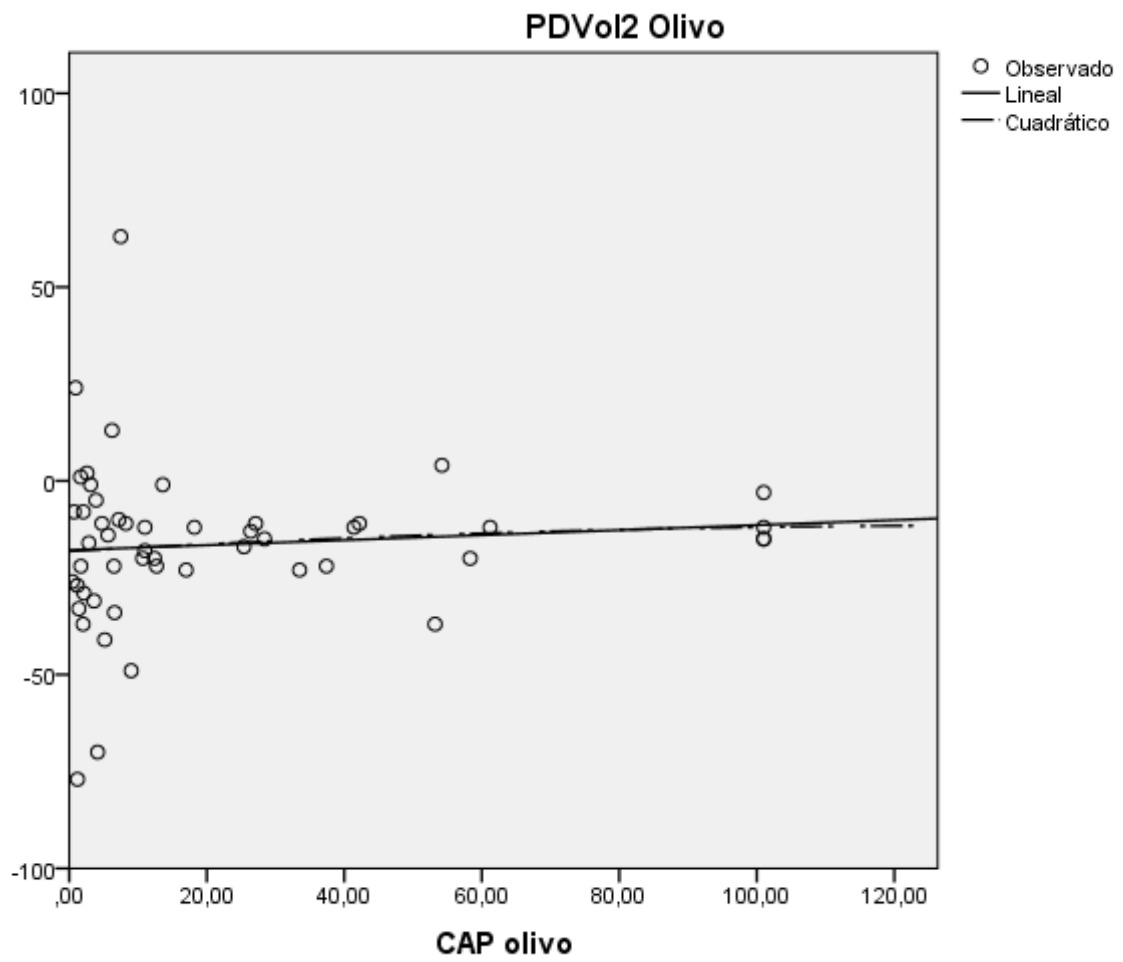
Tamaño papular



		p valor
R cuadrado	0.003	0.704
Correlación Pearson	0.055	0.704

Figura 32. Correlación tamaño papular polen de olivo y PDVOL2 en PPN.

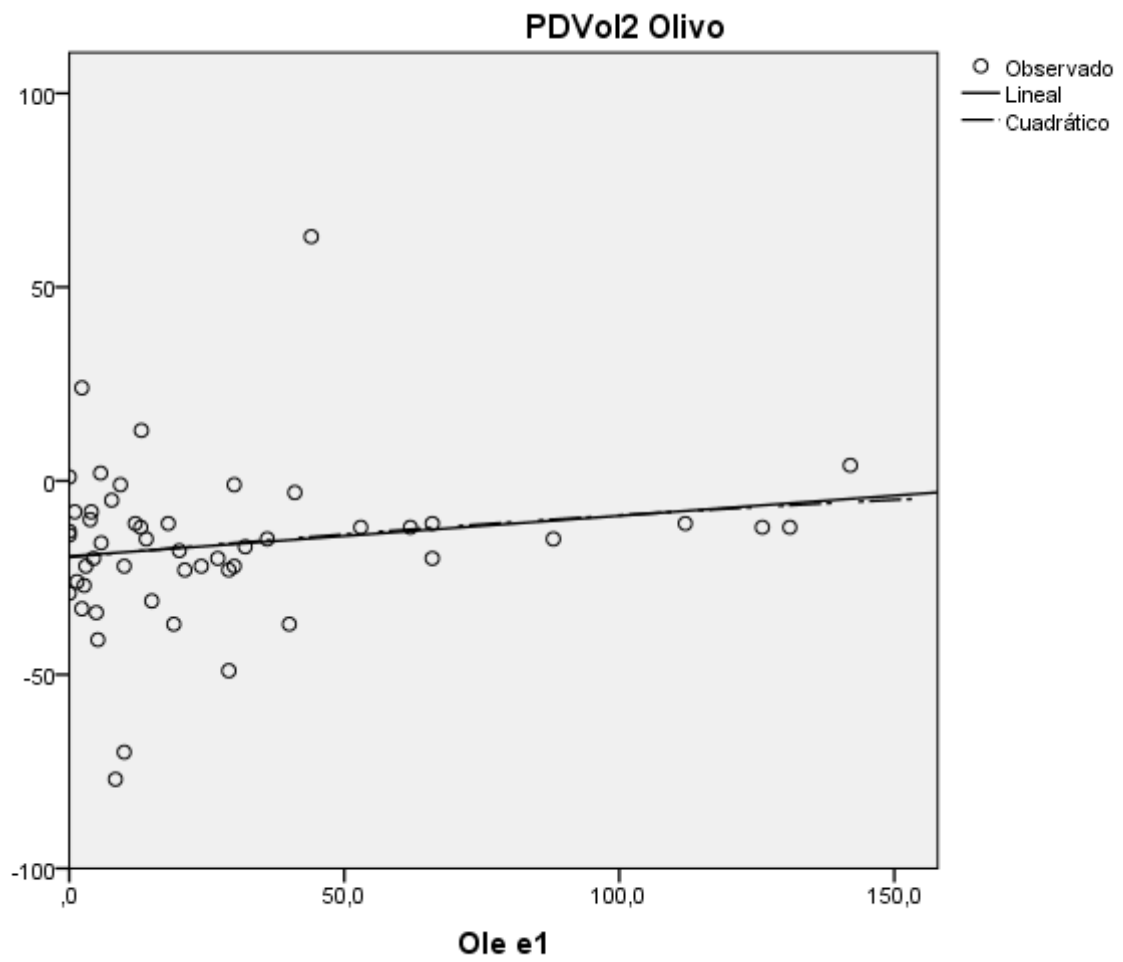
IgE Polen de olivo



		p valor
R cuadrado	0.008	0.534
Correlación Pearson	0.089	0.534

Figura 33. Correlación IgE de polen de olivo y PDVOL2 en PPN.

IgE Ole e1

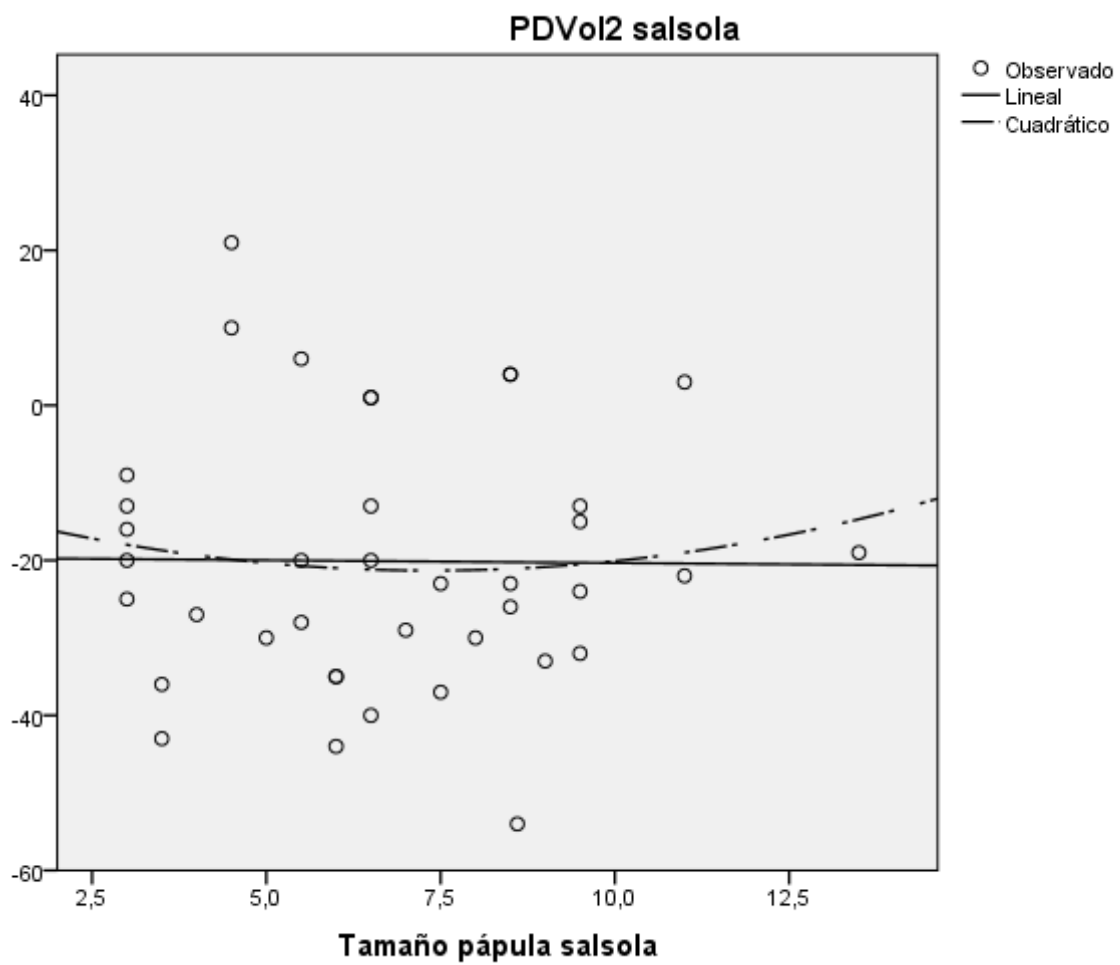


		p valor
R cuadrado	0.032	0.209
Correlación Pearson	0.179	0.209

Figura 34 Correlación IgE Ole e1 y PDVOL2 en PPN.

e) Polen de salsola

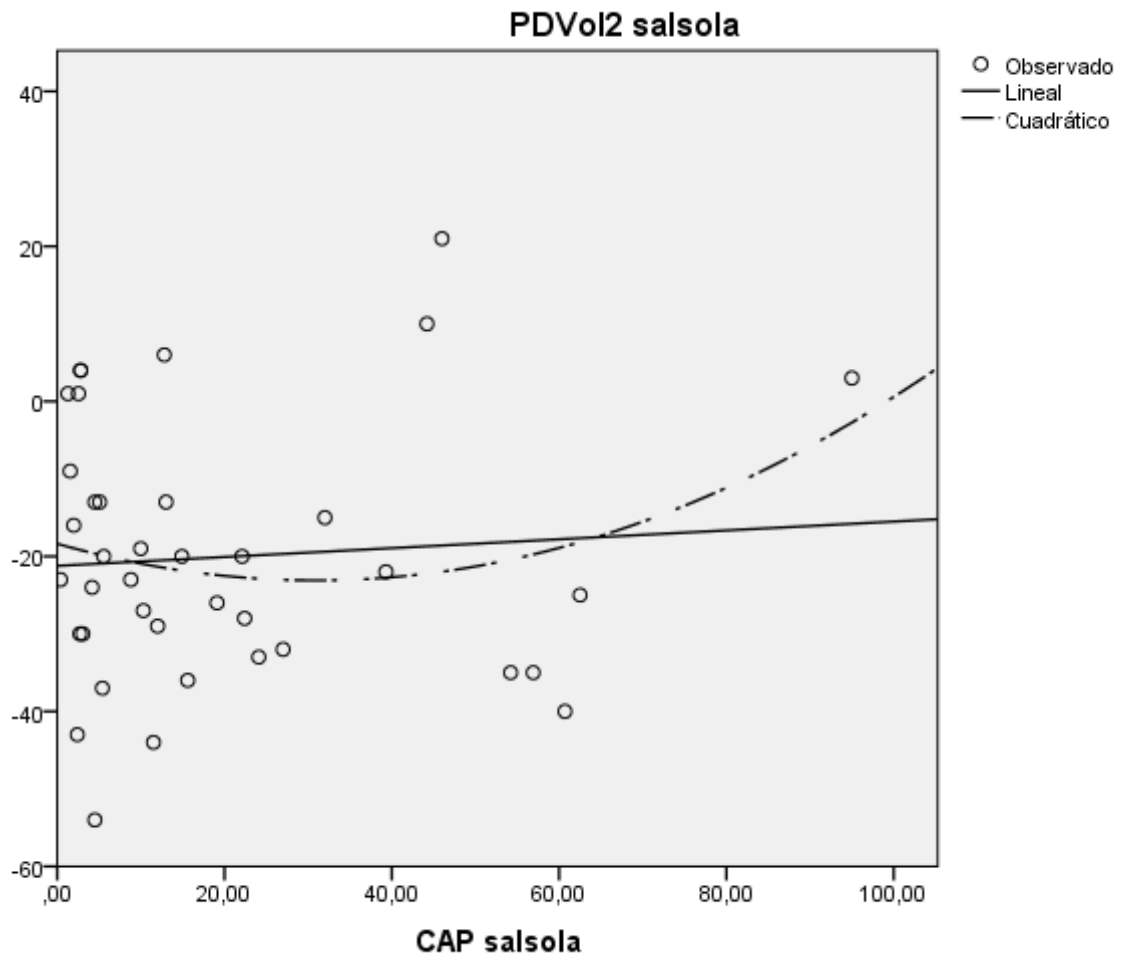
Tamaño papular



		p valor
R cuadrado	0.008	0.873
Correlación Pearson	0.011	0.947

Figura 35. Correlación tamaño papular de polen de salsola y PDVOL2 en PPN.

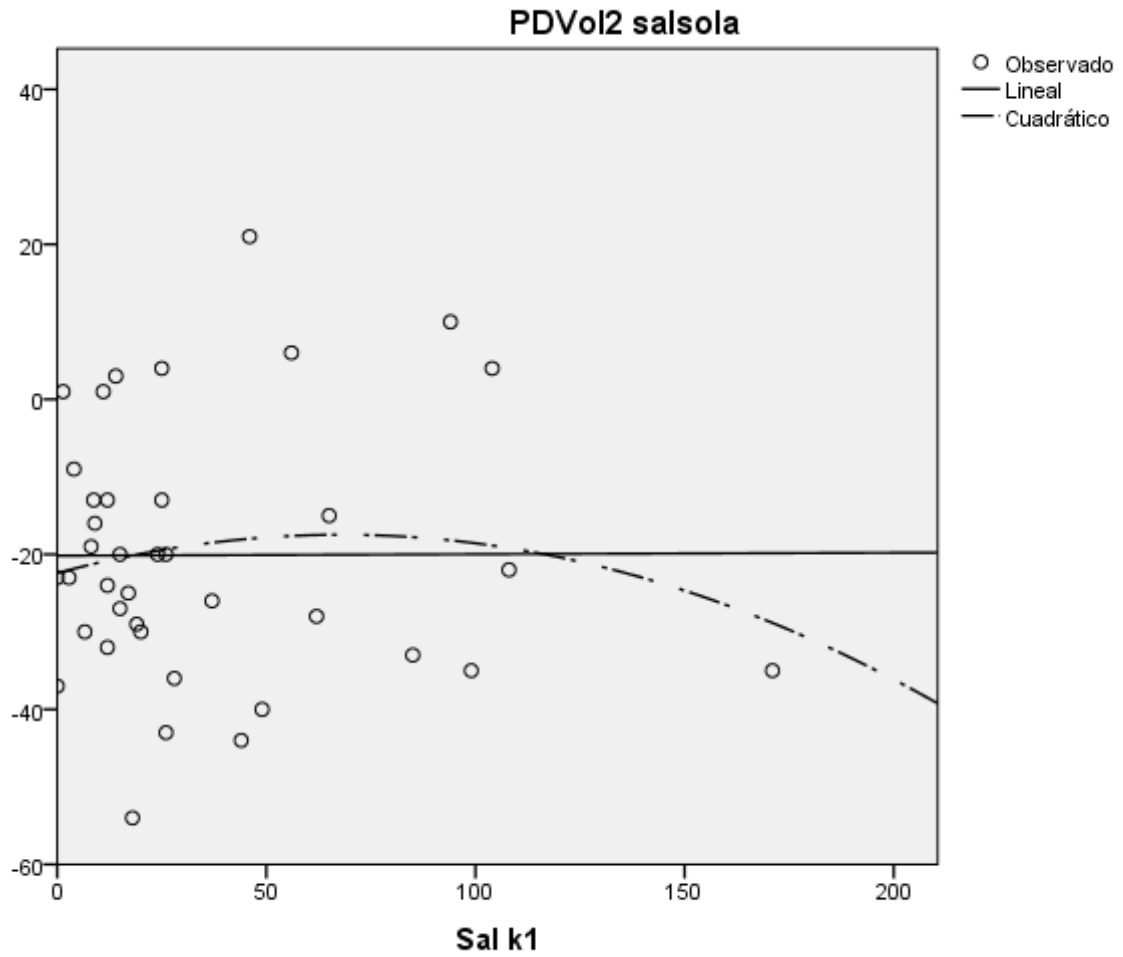
IgE polen de salsola



		p valor
R cuadrado	0.037	0.504
Correlación Pearson	0.076	0.646

Figura 36. Correlación IgE de polen de salsola y PDVOL2 en PPN.

IgE Sal k1

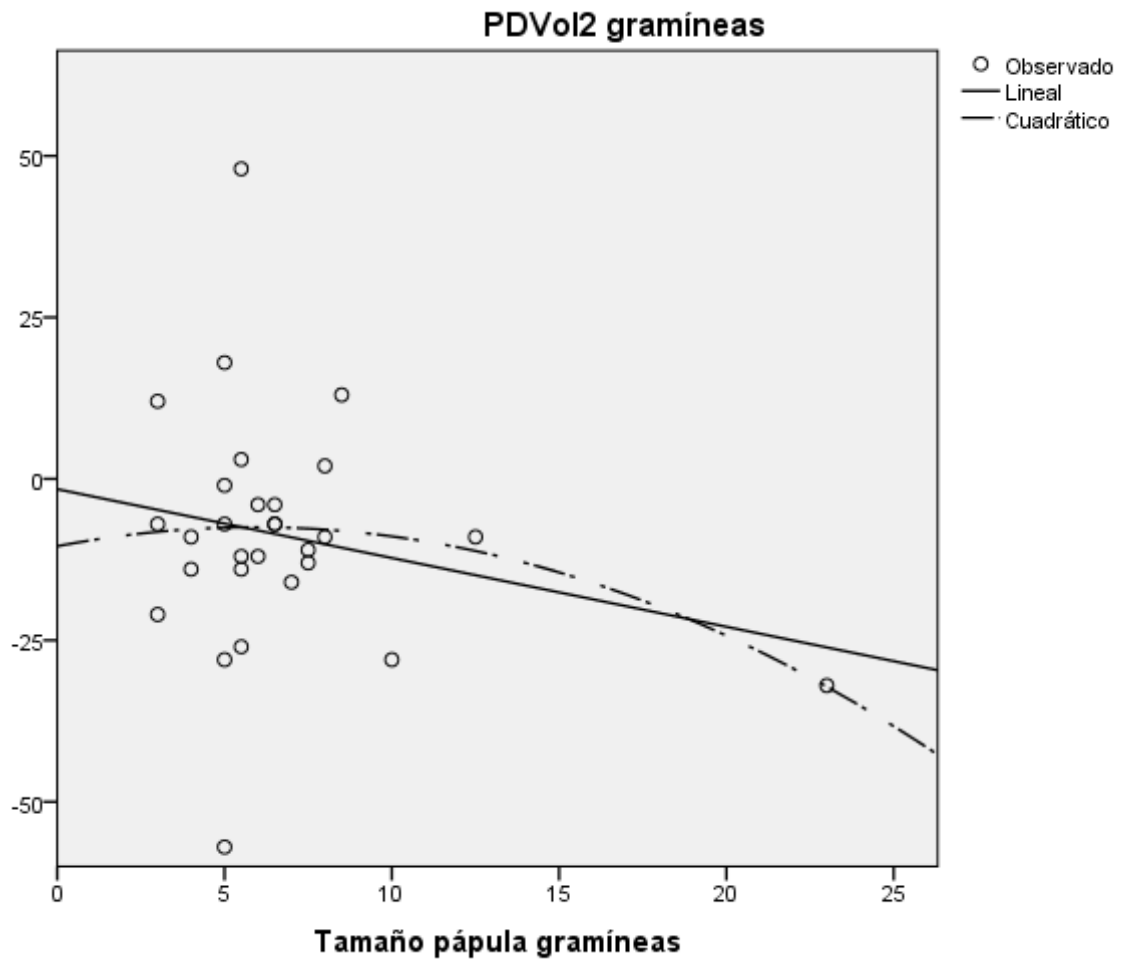


		p valor
R cuadrado	0.015	0.76
Correlación Pearson	0.004	0.979

Figura 37. Correlación IgE Sal k1 y PDVOL2 en PPN.

f) Polen de gramíneas

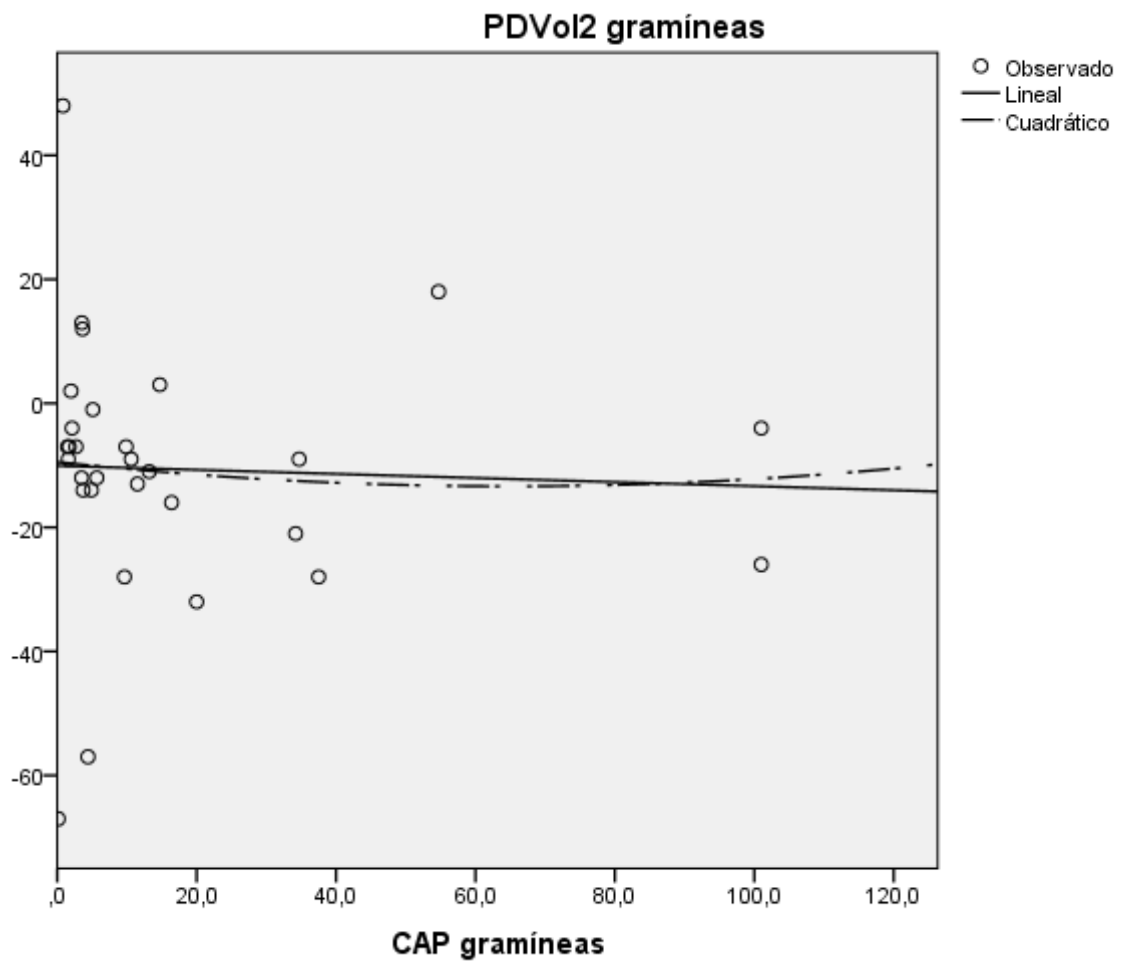
Tamaño papular



		p valor
R cuadrado	0.048	0.255
Correlación Pearson	0.219	0.255

Figura 38. Correlación tamaño papular de polen de gramíneas y PDVOL2 en PPN.

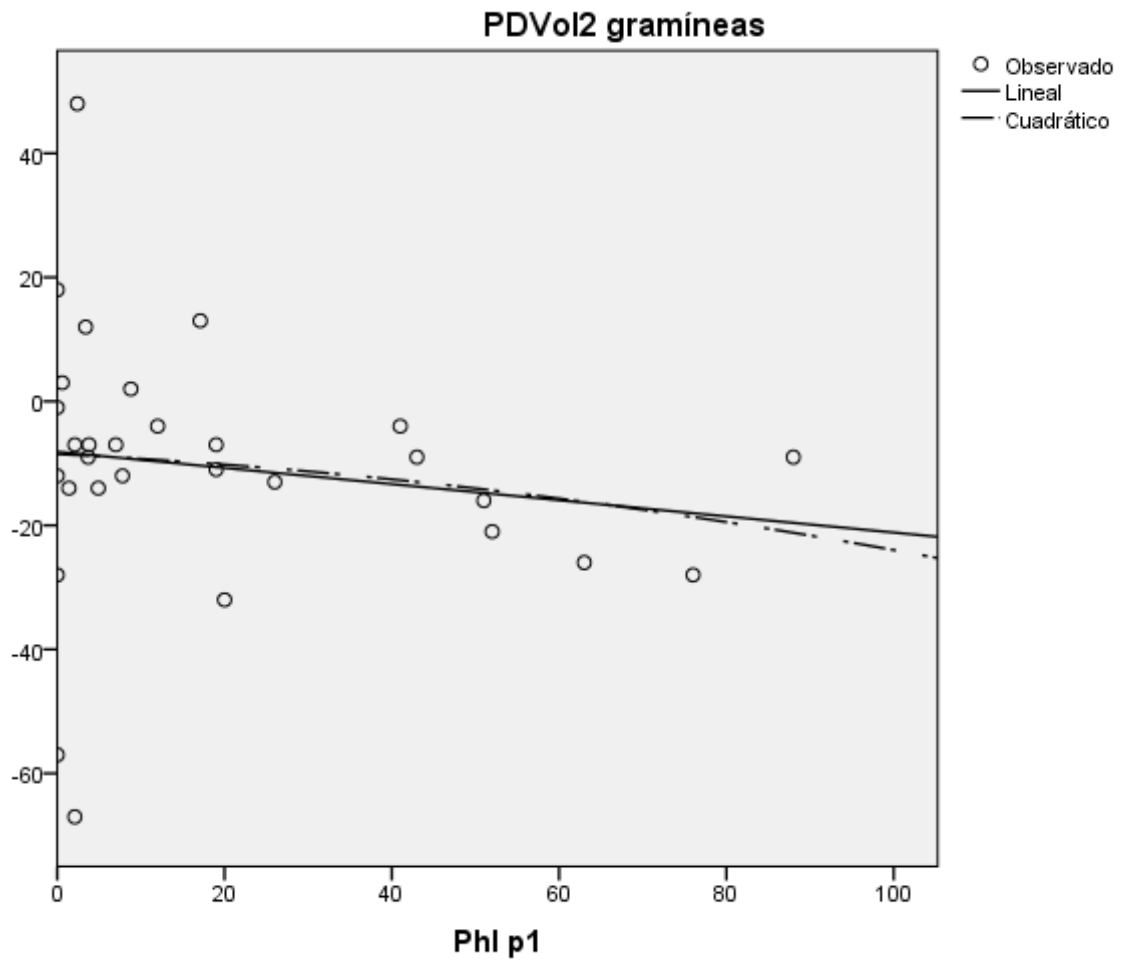
IgE polen Phleum pratense



		p valor
R cuadrado	0.002	0.829
Correlación Pearson	0.041	0.829

Figura 39. Correlación IgE de polen de gramíneas y PDVOL2 en PPN.

IgE Phl p1



		p valor
R cuadrado	0.024	0.416
Correlación Pearson	0.154	0.416

Figura 40. Correlación Phl p1 y PDVOL2 en PPN.

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

La PPN es una prueba que ya ha sido validada en anteriores trabajos de nuestro grupo. En ellos se fijaron los criterios de positividad, que son dobles: subjetivos, cuestionario de síntomas y objetivos, disminución del volumen nasal medido por rinometría acústica, tras la instilación del alérgeno sospechoso ⁽⁴¹⁾. También se comprobó la buena concordancia entre PPN, relevancia clínica y prueba de exposición en vida real, estudiando el comportamiento de la PPN en pacientes sensibilizados frente a epitelios de animales (gato y/o perro), en relación con la exposición en vida real a dichos animales ⁽³⁵⁾. Superados dichos primeros pasos, el presente trabajo se ha centrado en valorar la practicabilidad y utilidad de la PPN en la práctica clínica ordinaria.

Como ya se ha detallado en el apartado de resultados, todos los pacientes de nuestra muestra eran niños con rinitis alérgica, la mayoría de ellos de moderada intensidad, asociando asma en una tercera parte de los casos, en su mayoría, también, de leve intensidad.

Todos los pacientes, como ya se ha dicho, son niños polisensibilizados a tres o más alérgenos, con una media de 5,18 alérgenos por paciente. La sensibilización más prevalente fue la del polen de olivo (91,1%) seguido de polen de salsola, gramíneas, ácaros, alternaría y animales de pelo (página 50). Esta polisensibilización es la que se encuentra habitualmente en nuestro medio ⁽⁷²⁾. Polisensibilización que provoca al clínico una importante dificultad a la hora de identificar los alérgenos más relevantes en la sintomatología del paciente. En estos pacientes, con relativa frecuencia, ni la historia clínica, a pesar de su indudable importancia, ni el resto de pruebas diagnósticas disponibles: pruebas cutáneas, determinación de IgE específica, diagnóstico molecular, etc. nos proporcionan la evidencia suficiente que nos permita asegurar que un determinado alérgeno es el principal responsable y, por tanto, candidato a la inmunoterapia, de la clínica por la que consulta. Ese es el motivo que nos ha impulsado a desarrollar una prueba diagnóstica que nos lo permita.

En éste trabajo hemos realizado, en una única sesión de provocación nasal, que dura una hora, provocación con tres alérgenos diferentes a dosis única, en lugar de tres provocaciones nasales a un solo alérgeno a concentraciones crecientes. Para ello, la primera provocación se practica con el alérgeno al que el paciente está sensibilizado con mayor probabilidad, a criterio del clínico, de resultar negativo, en tercer y último lugar el que, a su criterio, es de mayor probabilidad. De este modo la mayoría de los niños no requirió más de dos sesiones de provocación para completar su estudio. La media fue de 2.29 sesiones de provocación y paciente, cuando hubieran requerido 3,73 en caso de haberse realizado una provocación por alérgeno. Estos datos confirman el ahorro de tiempo que se puede alcanzar en la realización del diagnóstico etiológico, cuando las pruebas de provocación nasal se realizan a concentración única (10 BU), tres alérgenos por sesión, en comparación a cuando se llevan a cabo alérgeno por alérgeno, a tres concentraciones crecientes. De este modo se reduce el tiempo del estudio en un 38.61%.

La seguridad de la PPN, realizada alérgeno por alérgeno a concentraciones crecientes, quedó demostrada en los trabajos previos ya citados ^(35, 41), motivo por el cual en el presente trabajo se ha optado por realizar provocaciones nasales a concentración única de alérgeno, respetando por lo demás la metodología seguida en los anteriores trabajos del mismo grupo, buscando un menor consumo del tiempo exploratorio. En nuestro actual trabajo se confirma dicha seguridad, al no detectarse ninguna reacción adversa severa (anafilaxia, urticaria o asma), ni de forma inmediata a la prueba ni retardada (página 51). Los alérgenos implicados con mayor frecuencia en reacciones que precisaron administración de medicación para control de síntomas nasales moderadamente molestos fueron ácaros del polvo doméstico, animales de pelo y alternaria.

Las positividads detectadas en las pruebas de provocación nasal, en la muestra, han sido bastante concordantes, por regla general, con la impresión clínica subjetiva sobre los alérgenos que mayor relevancia clínica suelen presentar en nuestro medio. Una zona con un clima mediterráneo, cálido, con escasas precipitaciones a lo largo del año, pero con alta humedad ambiental dada su proximidad a la costa. Este ambiente propicia el crecimiento de los ácaros del polvo doméstico, siendo mayoritarios el *D. pteronyssinus*, con mayor expresión de Der p2 ⁽⁷³⁾, alternaria alternata, y pólenes como el de salsola y el olivo. Asimismo, estas sensibilizaciones justifican la estacionalidad de la sintomatología detectada en los pacientes del área geográfica en la que se ha practicado el estudio, con empeoramiento en los meses de primavera y otoño.

Destaca el bajo número de sensibilizaciones frente a alérgenos responsables de reactividad cruzada en pólenes. Algo que no sucede en otras áreas geográficas. Esta discrepancia puede justificarse por dos circunstancias. En primer lugar, por los menores niveles ambientales de polen de olivo y gramíneas a los que se exponen nuestros pacientes en comparación con los de otras áreas geográficas, como Castilla o Andalucía. En segundo lugar, porque la población de estudio es pediátrica con pocos años de evolución de la enfermedad. Como es sabido, la sensibilización a alérgenos menores y de reactividad cruzada aumenta con el tiempo de sensibilización del paciente. A más años de sensibilización, mayor probabilidad de presentar sensibilización frente a alérgenos menores y de reactividad cruzada.

Todo ello limita de por sí, en nuestro área geográfica, el hipotético valor del diagnóstico molecular al que tanta importancia se está dando en diversas zonas de España. Por lo general siempre referidas al diagnóstico diferencial entre sensibilización a polen de olivo y gramíneas ⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾.

Es un dato muy relevante el hecho de que la PPN sólo haya resultado positiva en el 49.3% de los alérgenos a los que los pacientes se encontraban sensibilizados. Tal dato solo puede indicar dos cosas: o bien es una prueba diagnóstica de muy baja sensibilidad, algo que ya se descartó en estudios previos ⁽⁴¹⁾ o por el contrario, de acuerdo a nuestra hipótesis de trabajo, la PPN no es una prueba equivalente a las pruebas de detección de sensibilización alérgica, como lo son los pruebas cutáneas o la determinación IgE sérica específica.

Existe una tercera posibilidad, no contradictoria con la segunda hipótesis mencionada en el párrafo anterior. Y es que la PPN sea el mejor modo de establecer la relevancia clínica de los alérgenos a los que el paciente está sensibilizado. Esa es, en realidad,

nuestra opinión que creemos haber demostrado en trabajos previos y que, por tanto, no ha sido el objeto de estudio en el presente trabajo.

Las diferencias en el porcentaje de positividades en las prueba de provocación observadas entre los diferentes alérgenos se corresponden con la experiencia clínica del equipo investigador. En el medio en el que se ha llevado a cabo el estudio, en la zona de Elche, los alérgenos a los que se atribuye una mayor relevancia clínica, en niños, son precisamente los ácaros, los mohos y los animales de pelo. En nuestra experiencia los alérgenos a los que en primer lugar se sensibilizan nuestros niños son dichos alérgenos. La sensibilización a pólenes suele retrasarse algunos años sobre los anteriores. Dado que la muestra parte de paciente polisensibilizados en primera visita no ha sido posible establecer un orden cronológico de las sensibilizaciones que presentaban los pacientes.

Se ha analizado en conjunto los pacientes sensibilizados frente a gato y a perro, debido a que en trabajos anteriores ⁽³⁵⁾ no se encontraron diferencias significativas entre el comportamiento de ambas sensibilizaciones.

Mención especial merece el polen de la salsola. Su periodo de polinización, en nuestra zona, se extiende a lo largo de varios meses de primavera, verano y otoño, convirtiéndose, en la práctica, en un alérgeno perenne más ⁽⁷²⁾. Circunstancia que obliga al clínico a establecer un adecuado diagnóstico diferencial valorando la relevancia clínica de este polen respecto a otros alérgenos perennes como los ácaros, mohos y epitelios de animales.

Sólo en los ácaros, pero en ningún otro alérgeno analizado en nuestro estudio, se ha encontrado una leve relación entre el tamaño de la pápula cutánea, las cifras de IgE séricas específicas y los resultados de le PPN (tabla 10). Aún así, ni siquiera en ácaros, se ha podido establecer puntos de corte en ninguna de estas pruebas que predigan con la suficiente seguridad el resultado de la provocación nasal (Tabla 10).

En contra de estos resultados, otros autores que han investigado la correlación existente entre pruebas cutáneas y determinación de IgE sérica específica con la prueba de provocación nasal, ofrecen buenas correlaciones que, en su opinión, justificaría la no necesidad de realizar PPN en aquellos pacientes con cifras más altas de IgE, aunque no ofrecen puntos de corte. En estos estudio la PPN es positiva en alrededor del 90% de los pacientes. Cabe destacar que dichos estudios no son comparables al trabajo desarrollado por nuestro grupo. La principal y significativa diferencia estriba en la selección de los pacientes. En dichos trabajos ⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾ la población seleccionada, fueron pacientes monosensibilizados o con sensibilizaciones que son muy relevantes en las localizaciones en las que se llevan a cabo dichos estudios, en concreto, en los estudios citados se realizaron provocaciones nasales frente a ácaros en pacientes con sintomatología clara y fueron llevados a cabo en localizaciones con alta prevalencia de alergia por ácaros del polvo doméstico. Como grupo control, además, se utilizaron pacientes sanos, no sensibilizados. También en nuestros estudios previos se encuentran resultados similares en pacientes monosensibilizados, como no podría ser de otra manera. La PPN, si es una buena prueba diagnóstica, no puede ser más que positiva cuando se seleccionan pacientes enfermos alérgicos monosensibilizados, que es lo que hicieron los investigadores previamente citados. Obviamente, en este tipo de pacientes, la provocación nasal no

aporta información de utilidad en la práctica clínica habitual, diferente a la que se puede obtener mediante pruebas de sensibilización y una correcta anamnesis ⁽⁷⁹⁾ y, por tanto, en estos casos la PPN simplemente es innecesaria. El problema se presenta en los pacientes polisensibilizados.

Desafortunadamente, al ser nuestro estudio el primero que analiza el comportamiento de la PPN en pacientes polisensibilizados no podemos comparar nuestros resultados con los de otros investigadores.

Los pacientes afectados de rinitis alérgica presentan unos síntomas muy característicos que pocas veces, aunque no nunca, producen dificultad en el diagnóstico diferencial con otro tipo de rinitis, como la vasomotora, la medicamentosa, etc. La dificultad verdadera estriba en conocer el alérgeno o los alérgenos que son causa de su enfermedad. En algunos casos el diagnóstico etiológico es muy fácil. Así sucede, por ejemplo, en zonas costeras en los que, en la práctica, los ácaros del polvo doméstico son el único alérgeno relévate. O, por el contrario, en determinadas zonas en las que la inmensa mayoría de los pacientes con rinitis alérgica es debida a sensibilización por uno o pocos pólenes concretos: gramíneas en Castilla, Olivo en Jaén, etc. Por ello, en determinados lugares las dudas en el diagnóstico etiológico pueden afectar a un redujo porcentaje de los pacientes que consultan por rinitis alérgica.

El problema es diferente en otras zonas geográficas, como la nuestra, en los que los pacientes están en contacto con una variedad de alérgenos más importante que conlleva a frecuentes polisensibilizaciones. La experiencia nos demuestra que no todas las sensibilizaciones encontradas tienen verdadera relevancia. La dificultad estriba en saber, en cada caso, qué alérgeno es o no el responsable de los síntomas.

En la clínica diaria los alergólogos solemos incurrir en una contradicción. Por una parte somos conscientes de que ni las pruebas cutáneas ni los niveles de IgE sérica específica son una herramienta adecuada para identificar la relevancia de un determinado alérgeno. De hecho en estudios epidemiológicos ⁽¹⁾ han demostrado la frecuente presencia de pacientes sensibilizados asintomáticos. Por otra parte, fundándonos, en la débil relación existente entre las cifras de IgE y la relevancia clínica de los alérgenos en la patología de los pacientes (que también en nuestro estudio hemos detectado en ácaros), con frecuencia, consideramos que la determinación de IgE puede ser un criterio de positividad para valorar la relevancia clínica, tal y como ha quedado reflejado en el documento Condor elaborado a partir de las opiniones de expertos alergólogos ⁽²⁵⁾. Así, en la práctica diaria, en muchas ocasiones, cuando la anamnesis no es suficiente para identificar el alérgeno más relevante, el clínico recurre al tamaño papular o las cifras de IgE, para prescribir inmunoterapia. Esta práctica incurre en frecuentes errores como, entre otros, el trabajo de Sastre ha demostrado ⁽⁷⁵⁾.

En alergia respiratoria, a diferencia de lo que ocurre con algunos alérgenos alimentarios, no existe ningún trabajo en los que se hayan encontrado puntos de corte válidos que predigan el resultado de una prueba de provocación nasal o bronquial con alérgenos inhalados.

En algunos estudios realizados en niños alérgicos a leche y huevo ⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾, se ha podido establecer niveles de IgE sérica específica capaces de predecir la tolerancia al alérgeno. No existen más estudios que lo hayan demostrado ni alergia alimentaria ni respiratoria. Téngase en cuenta, que la alergia a leche y huevo es un caso particular de

alergia en el que con gran frecuencia los niños alérgicos tienden hacia la tolerancia. Como tal caso particular los resultados obtenidos en estos estudios difícilmente pueden extrapolarse a otras sensibilizaciones.

Nosotros hemos intentado encontrarlos, en anteriores trabajos, sin éxito ⁽⁴¹⁾. En los mismos estudios, al analizar la prueba de provocación nasal, sí se encontraron puntos de corte útiles para realizar dicha discriminación.

En alergología se distingue clásicamente entre pacientes polisensibilizados y polialérgicos. Los primeros son aquellos paciente en los que se detecta múltiples sensibilizaciones a diferentes alérgenos, sean estos relevantes o no. Polialérgicos son aquellos pacientes polisensibilizados con más de un alérgeno responsable de sus síntomas. El paciente polisensibilizado es también, con bastante frecuencia, polialérgico, es decir, son varios los alérgenos que le desencadenan o exacerban la sintomatología. En estos pacientes, la PPN ofrece una ventaja añadida, que es la posibilidad de cuantificar la respuesta, lo que puede ser utilizado en la práctica clínica para priorizar la actuación sobre alguna de las sensibilizaciones.

La falta de estandarización de la provocación nasal, añadida a la percepción generalizada de que la PPN es una prueba de difícil realización y costosa en cuanto a tiempo y recursos son, sin lugar a dudas, motivos que han justificado la relegación de la PPN al campo de la investigación en la mayoría de las unidades de Alergología y Alergología Infantil ⁽²⁵⁾. En los últimos años, la línea de trabajo de la sección de Alergia Infantil del Hospital General Universitario de Elche ha ido orientada a elaborar una metodología para la realización de provocación nasal mediante rinometría acústica, y a la vista de los resultados obtenidos creemos que está técnica es un método sencillo, barato, de elevada seguridad, objetivable, reproducible.

Como limitación metodológica cabe destacar que la recogida de efectos adversos de la PPN en los días posteriores a su realización, mediante cuestionarios auto-cumplimentados, podría haber infravalorado la detección de los efectos adversos. La realización de un control clínico al cabo de tres días de la provocación nasal, habría permitido una mejor identificación de los mismos.

Debe tenerse en cuenta, además, que el trabajo se ha realizado en un único centro, localizado en una zona geográfica concreta, en el sudeste peninsular, por lo que se debería comprobar los resultados de la provocación nasal en pacientes polisensibilizados en otras poblaciones con diferente aerobiología, así como la correlación que guarda con otras pruebas de práctica habitual en la consulta de alergología.

Una limitación reseñable, a tener en cuenta, es que la PPN no deja de ser una prueba realizada en condiciones de laboratorio, provocándose una exposición artificial al alérgeno, por lo que la reacción obtenida no tiene por qué ser idéntica a la provocada por la exposición al alérgeno en condiciones naturales. Para comprobar la equivalencia entre la concentración de alérgeno empleada en la prueba de provocación nasal y la concentración de alérgeno ambiental, serían necesarios estudios centrados en buscar dicha relación, utilizando para ello herramientas como los recuentos polínicos y los calendarios de síntomas y consumo de medicación. Con dichas herramientas aparecen limitaciones características de los cuestionarios autocumplimentados así como la imposibilidad de diferenciar la influencia de un alérgeno del resto. Una alternativa que

permitiría establecer una buena correlación entre las concentraciones de alérgeno ambiental y en PPN necesarias para desencadenar sintomatología, sin lugar a dudas mejor que los recuentos polínicos, sería la utilización de cámaras de exposición ambiental, que conseguirían eliminar las interferencias con otros alérgenos ambientales así como conseguir una mejor objetivación de las reacciones desencadenadas con la exposición al alérgeno. El difícil acceso a las cámaras de exposición limita su uso a muy pocas investigaciones.

Otra limitación la encontramos en los extractos alergénicos para provocación nasal disponibles en el mercado. Son varios los laboratorios que fabrican extractos para provocación nasal, y la comparación entre los mismos es dificultosa, debido a la ausencia de una estandarización internacional de la composición y potencia de los extractos para provocación nasal. De este modo, los resultados obtenidos con un extracto alergénico, pueden no ser comparables con el extracto del mismo alérgeno fabricado por un laboratorio diferente. Para evitar dicha variabilidad, en el presente trabajo se utilizaron únicamente extractos fabricados por el laboratorio ALK®, siendo necesarios otros trabajos destinados a comprobar si el comportamiento de los diferentes extractos de los demás laboratorios, son comparables o no frente a los empleados en este trabajo.

Estas últimas limitaciones son difíciles de salvar en estudios clínicos como el nuestro, con los medios a nuestro alcance.

A pesar de la necesidad de seguir investigando para hacer de la prueba de provocación nasal alérgeno específica una prueba de uso habitual en las Unidades de Alergología y Alergología Infantil, los resultados obtenidos, en cuanto a seguridad, utilidad y consumo de recursos, animan a extender su uso para discriminar, en los pacientes polisensibilizados, la relevancia de las diferentes sensibilizaciones detectadas.

VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. La prueba de provocación nasal alérgeno específica no es una prueba equivalente al resto de pruebas diagnósticas que detectan sensibilización alérgica como: Prick, determinación sérica de IgE específica y Diagnóstico Molecular.
2. No se han detectado puntos de corte, en el tamaño de la pápula, cifras de IgE específica in vitro o mediante diagnóstico molecular que predigan el resultado positivo o negativo de la prueba de provocación nasal.
3. La prueba de provocación nasal realizada a concentración única permite testar diferentes alérgenos en una misma sesión de provocación, lo que supone un ahorro de tiempo considerable en el diagnóstico etiológico de los pacientes.
4. La prueba de provocación nasal realizada en niños polisensibilizados con rinitis alérgica con o sin asma, es una prueba de gran seguridad.
5. La prueba de provocación nasal realizada a concentración única es una prueba diagnóstica poco gravosa, tanto en consumo de tiempo como en medios, lo que la hace aplicable en cualquier tipo de unidad de alergia por modestos que sean sus medios.

En síntesis

Sobre la base de las anteriores conclusiones y trabajos previos consideramos la prueba de provocación nasal es una prueba muy útil de cara a valorar la relevancia clínica de un alérgeno en la sintomatología de los pacientes polisensibilizados.

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS

ANEXO 1. Cuestionario periodo estacional.

Hoja Síntomas y Desencadenantes Anual de Rinitis y Asma (Información)

Nombre _____ Año _____ Fecha de Control _____

SINTOMAS	Enero		Febrero		Marzo		Abril		Mayo		Junio		Julio		Agosto		Septiembre		Octubre		Nvbre		Diciembre	
	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0
SEMANAS																								
Estornudos																								
Moco																								
Picor Nariz																								
Picor Ojos																								
Congestión Nasal																								
Tos																								
Pitos																								
Fatiga																								
MEDICACION																								
ATMOSFERA																								
Días Ventosos																								
Días Lluviosos																								
Contacto Animales																								
Viajes																								

Modo de cumplimentación.
 Preguntarse como se ha encontrado EN GENERAL a lo largo de la última semana/quincena y valorar cada síntoma de acuerdo al siguiente baremo:
 0. El síntoma, por lo general, NO HA ESTADO PRESENTE o sólo muy ocasionalmente.
 1. El síntoma, por lo general, SI ha estado presente la mayoría de los días, aunque de un modo tolerable. No demasiado molesto.
 2. El síntoma, por lo general, SI ha estado presente, de un modo Bastante Intenso o Molesto, pero NO HA INTERFERIDO O DIFICULTADO la concentración, el sueño o el desarrollo de la actividad diaria, escolar, laboral, deportiva habitual.
 3. El síntoma, por lo general, SI ha estado presente, de un modo MUY MOLESTO, que SI HA INTERFERIDO O DIFICULTADO la concentración, el sueño o el desarrollo de la actividad diaria, escolar, laboral, deportiva habitual.

ANEXO 2. Interpretación Prueba de Provocación Nasal

Escala de síntomas para interpretación de la PPN

Carencia temporal	0,00	0,05	0,10	0,15	0,25	0,30	0,50	0,55	1,15
	(1)	RMB		PRV	LECT	PRV	LECT	PRV	LECT
Alérgeno			SF		1 BU		5 BU		10 BU
Síntoma	Puntos								
Estornudos									
< 3	0		0		0		0		0
3-6	1		1		1		1		1
7-10	2		2		2		2		2
> 10	3		3		3		3		3
Prurito Nasal									
No	0		0		0		0		0
Poco	1		1		1		1		1
Bastante	2		2		2		2		2
Mucho	3		3		3		3		3
Rinorrea									
No	0		0		0		0		0
Poca	1		1		1		1		1
Bastante	2		2		2		2		2
Mucha	3		3		3		3		3
Conjuntivitis	1		1		1		1		1
Obstrucción Nasal									
Respira Normal	0		0		0		0		0
Dificultad poca	1		1		1		1		1
“ bastante	2		2		2		2		2
“.....mucha	3		3		3		3		3
Prurito Palatino u ótico	1		1		1		1		1
Total síntomas									

Puntuaciones de síntomas y de descenso de volumen nasal

Sintomatología		Descenso de volumen nasal	
Síntomas	Puntuación síntomas (PS)	Porcentaje descenso de volumen	Puntuación volumen (PV)
0	0	<18	0
1-2	1	18-21	1
3-4	2	22-25	2
≥5	3	>25	3

PPN positiva si PS + PV ≥4

X. BIBLIOGRAFÍA

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013; 41: 73–85.
2. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, Jørgensen T. Increasing prevalence of allergic rhinitis symptoms in an adult Danish population. *Allergy*. 1999; 54: 1194–8.
3. Jáuregui I, Mullol J, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, Cuvillo A, et al. Allergic rhinitis and School Performance. [J Investig Allergol Clin Immunol](#). 2009;19:32–9.
4. Juniper EF. Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101:386–91.
5. Thompson A, Sardana N, Craig TJ. Sleep impairment and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis: the role of congestion and inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111: 446–51.
6. Álvarez F, Álvarez F. Rinitis alérgica en el niño y sus comorbilidades (II). *Acta Pediatr Esp*. 2010; 68: 6-12
7. Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: treating the child. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: S616-21.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy*. 2008; 63: 8–160.
9. Meltzer EO. The relationships of rhinitis and asthma. 2005. *Allergy asthma Proc*. 2005; 26: 336–40.
10. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc*. 1994; 15: 21–5.
11. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet L-P. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: Influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 904–10.
12. Garde J, García Avilés B, Marco N, Montahud C, Perona J. Rinoconjuntivitis alérgica. *Protoc diagn Pediatr*. 2013;1:157–75.
13. Ibáñez MD, Garde JM. Allergy in patients under fourteen years of age in *Alergológica 2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19: 61–8.
14. Rotiroti G, Roberts G, Scadding GK. Rhinitis in children: Common clinical presentations and differential diagnoses. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26: 103–10.
15. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, Wijk RG Van, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2011; 1: 2.
16. Nickelsen JA, Georgitis JW, Reisman RE. Lack of correlation between titers of

- serum allergen-specific IgE and symptoms in untreated patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 43–8.
17. Souille B, Boissinot E, Terrisse M, Duguet-Gruau F, Varaigne F, Moline J. Bronchial provocation tests in 59 asthmatic children. Comparison with skin tests and specific serum allergens. *Rev Mal Respir*. 1987; 4: 225–30.
 18. Warrington R. Lack of Correlation between Severity of Clinical Symptoms, Skin Test Reactivity, and Radioallergosorbent Test Results in Venom-Allergic Patients. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2006; 2: 62.
 19. Rosario NA, Vilela MM. Quantitative skin prick tests and serum IgE antibodies in atopic asthmatics. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997; 7: 40–5.
 20. Ferreira F, Hawranek T, Gruber P, Wopfner N, Mari A. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. *Allergy*. 2004; 59: 243–67.
 21. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-ahmad M, Akdis M, Ballmer-weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J*. 2016; 9: 1–42.
 22. Hellings PW, Scadding G, Alobid I, Bachert C, Fokkens WJ, Gerth van Wijk R, et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2012; 50: 339–52.
 23. Agache I, Bilò M, Braunstahl G-J, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, et al. *In vivo* diagnosis of allergic diseases-allergen provocation tests. *Allergy*. 2015; 70: 355–65.
 24. Dordal MT, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J, Matheu V, et al. Allergen-Specific Nasal Provocation Testing: Review by the Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. 2011; 21: 1–12.
 25. Vidal C, Enrique E, Gonzalo A, Moreno C, Tabar AI, Expert Clinical Participants on behalf of EC. Diagnosis and allergen immunotherapy treatment of polysensitized patients with respiratory allergy in Spain: an Allergists' Consensus. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4: 36.
 26. Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: Looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 929–34.
 27. Nony E, Martelet A, Jain K, Moingeon P. Allergen extracts for immunotherapy: to mix or not to mix? *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9: 401–8.
 28. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014; 69: 854–67.
 29. Scadding GW, Eifan AO, Lao-Araya M, Penagos M, Poon SY, Steveling E, et al. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge. *Allergy*. 2015; 70: 689–96.

30. Pepper AN, Ledford DK. Nasal and ocular challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 1570–7.
31. Malm L, Gerth van Wijk R, 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.
32. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 86: 261–4.
33. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenter W, et al. Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege. *Allergologie*. 2002; 25: 489-96.
34. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal Provocation Testing as an International Standard for Evaluation of Allergic and Nonallergic Rhinitis. *Laryngoscope*. 2005; 115: 512–6.
35. Martínez A. Prueba de provocación nasal con alérgeno, valorada mediante rinometría acústica, en el diagnóstico de rinitis alérgica en niños sensibilizados a gato y perro. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia; 2016.
36. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. Position Paper on the Standardization of Nasal Allergen Challenges. *Allergy*. 2018; 73: 1597-1608.
37. Duman H, Bostanci I, Ozmen S, Dogru M. The Relevance of Nasal Provocation Testing in Children with Nonallergic Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 170: 115–21.
38. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casañez 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.
39. Ciprandi G, Ricca V, Landi M, Passalacqua G, Bagnasco M, Canonica GW. Allergen-Specific Nasal Challenge: Response Kinetics of Clinical and Inflammatory Events to Rechallenge. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;115: 157–61.
40. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón 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
41. Forniés MJ. Rinometría acústica y prueba de provocación nasal alérgeno específica en una población pediátrica. Tesis Doctoral. Universitat Miguel Hernández d'Elx; 2017
42. Clement PA. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology*. 1984; 22: 151–5.
43. Jean R, Rufin P, Pfister A, Landais P, Waernessyckle S, de Blic J, et al. Diagnostic value of nasal provocation challenge with allergens in children. *Allergy*. 1998; 53: 990–4.

44. Lebel B, Bousquet J, Morel A, Chanal I, Godard P, Michel FB. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82: 869–77.
45. André RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenité GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol*. 2009; 34: 518–25.
46. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol*. 1989; 66: 295–303.
47. Grymer LF, Hilberg O, Elbrønd O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of the nasal cavity with septal deviations, before and after septoplasty. *Laryngoscope*. 1989; 99: 1180-87.
48. Grymer LF, Illum P, Hilberg O. Septoplasty and compensatory inferior turbinate hypertrophy: a randomized study evaluated by acoustic rhinometry. *J Laryngol Otol*. 1993; 107: 413–7.
49. Wartelle S, Simon F, Louis B, Couloigner V, Denoyelle F, Garabedian N, et al. Endonasal measurements by acoustic rhinometry in children: A preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018; 107: 93–6.
50. Lenders H, Pirsig W. Diagnostic value of acoustic rhinometry: patients with allergic and vasomotor rhinitis compared with normal controls. *Rhinology*. 1990; 28: 5–16.
51. Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF, Rasmussen TR. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology*. 1991; 29: 35–47.
52. Castano R, Thériault G, Gautrin D, Ghezzi H, Trudeau C, Malo J-L. Reproducibility of acoustic rhinometry in the investigation of occupational rhinitis. *Am J Rhinol*. 2007; 21: 474–7.
53. 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: 624–31.
54. Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97: 745–52.
55. 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: 451–4.
56. Marquez, DF. Cenjor, EC. Gutierrez F. Acoustic rhinometry in a normal population. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1996; 47: 121–4.
57. Valero, A. Fabra, JM. Márquez F. *Manual de Rinometría Acústica*. 2000.
58. Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Dávila I, Ferrer M, et al. [J Investig Allergol Clin Immunol](#). 2009; 19:11-8.
59. Valero A. Evaluación objetiva de la obstrucción nasal por rinometría acústica. En

- Ponencias de la edición de 2001: Cuarta ponencia: La obstrucción nasal en pacientes con rinitis: Evaluación y tratamiento. Reunión Alergo-Aragón. Sociedad Aragonesa de Alergia. 2001.
60. Garde J, Marco N. Papel de la rinometría acústica en la exploración de la rinitis alérgica en el niño. Valores de referencia en niños sanos. En XXXVI Congreso SEICAP. 2012.
 61. Garde, J. Marco NGJ. Papel de la rinometría acústica en la exploración de la rinitis alérgica en el niño. Valores de referencia en niños sanos. En XXXVI Congreso de la SEICAP 2012.
 62. Muñoz-Cano, R. Valero A. Rinometría acústica. Evaluación de la obstrucción nasal. Ed. MRA; 2011: 39–58 p.
 63. Millqvist E, Bende M. Reference values for acoustic rhinometry in subjects without nasal symptoms. *Am J Rhinol.* 1998; 12: 341–3.
 64. 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: 285-91.
 65. Tuskan TC, Gemicioglu B, Ikitimur H, Yilmaz N, Tuskan K, Oz F, et al. The value and safety of specific nasal provocation in the diagnosis of allergic rhinitis in mild persistent asthma under inhaled steroid therapy. *Asian Pacific J allergy Immunol.* 2010; 28: 115-21.
 66. De Blay F, 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: 385-90.
 67. Peña, M. Fornies, MJ. Canals, FJ. Sempere, M. Garde J. Comparación de los resultados de la provocación nasal específica medida mediante rinometría acústica con otros métodos diagnósticos en pacientes polisensibilizados. En: XXXIX Congreso SEICAP. 2015.
 68. Martínez-Navarro, A. Canals-Candela, FJ. Mendoza-Durán, MR. Garde-Garde J. ¿Existe una prueba diagnóstica que permita valorar la relevancia clínica de la sensibilización a gato y perro en niños con rinitis alérgica? En: XXXIX Congreso SEICAP. 2015.
 69. García MB. Desarrollo de un cuestionario piloto para valorar la relevancia de la sensibilización frente a diversos aeroalérgenos en niños con diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica. Tesis Doctoral. Universitat Miguel Hernández d'Elx; 2015.
 70. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Àmbito de actuació - Hospital General Universitario de Elche. <http://www.elche.san.gva.es/ambito-de-actuacion>. 2018.
 71. Plaza Moral V, Comité Ejecutivo de GEMA. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 2.54.
 72. Moral L, Roig M, Garde J, Alós A, Toral T, Fuentes MJ. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and

- microgeographical factors. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008 ; 36: 128-33.
73. Canals-Candela, F. Vercher-Grau, A. Sánchez-Vicente, L. Mendoza-Durán, MR. Vázquez-Pigueiras, I. Garde-Garde J. Tres años de seguimiento de pacientes pediátricos oligosintomáticos, sensibilizados a ácaros. En: XXXIX Congreso SEICAP. 2015.
 74. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010; 40: 1442–60.
 75. Sastre I, Landivar M, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno M, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012; 67: 709–11.
 76. 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. 2006; 117-21.
 77. Kanthawatana S, Maturim W, Fooanan S. Skin prick reaction and nasal provocation response in diagnosis of nasal allergy to the house dust mite. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 79: 427-30.
 78. Chusakul S, Phannaso C, Sangsarsri S, Aeumjaturapat S, Snidvongs K. House-dust mite nasal provocation: A diagnostic tool in perennial rhinitis. *Allergy Rhinol*. 2010; 1: 12–12.
 79. Matsumoto FY, Gonçalves TRT, Solé D, Wandalsen GF. Specific Nasal Provocation Test with *Dermatophagoides Pteronyssinus*, Monitored by Acoustic Rhinometry, in Children with Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31: 7-11.
 80. Martorell A, García Ara MC, Plaza AM, Boné J, Nevot S, Echeverria L, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008; 36: 325–30.
 81. Crespo JF, Pascual C, Ferrer A, Burks AW, Diaz Pena JM, Martin Esteban M. Egg white-specific IgE level as a tolerance marker in the follow up of egg allergy. *Allergy Proc*. 1994; 15: 73–6.