



**MASTER UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN EN
MEDICINA CLÍNICA**

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL
HERNÁNDEZ**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

“EVOLUCIÓN DURANTE DOS AÑOS DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SENSIBILIZADOS A ÁCAROS DEL POLVO DOMÉSTICO”

AUTOR: Alejandra Vercher Grau

TUTOR ACADÉMICO: Dr. Javier González de Dios

CO-TUTOR ACADÉMICO: Dr. Jesús María Garde Garde

Curso académico 2013-2014

Resumen.

La llamada “marcha alérgica” es un término que se estableció para poder determinar la historia natural de las enfermedades alérgicas, según su sensibilización y la clínica que producen, así como también su evolución en el tiempo.

La rinitis es una inflamación de la mucosa nasal. Esta inflamación puede ser desencadenada por múltiples factores: alérgicos, infecciosos, estructurales e inespecíficos. En el caso de la rinitis alérgica se produce por la exposición a alérgenos, y su incidencia está en aumento. Afecta entre un 10 y un 20% de la población general y su pico se encuentra en la población pediátrica y en la adolescencia.

La rinitis alérgica se caracteriza por los siguientes síntomas: prurito nasal, rinorrea, obstrucción nasal y estornudos. El prurito nasal es el síntoma más frecuente.

Forma parte de la llamada "marcha alérgica" durante la infancia. Existe una gran similitud entre la mucosa bronquial y nasal, por lo que la asociación asma-rinitis suele ser frecuente. Muchos pacientes con rinitis no sólo presentan una hiperreactividad bronquial inespecífica, sino que también presentan asma y, viceversa, la mayoría de asmáticos evidencian sintomatología rinitica. Así pues, se podría considerar la rinitis como factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma.

El objetivo de este trabajo es estudiar los perfiles de sensibilización alérgica a los alérgenos principales de los ácaros del polvo doméstico en pacientes pediátricos con enfermedad alérgica (rinitis, asma o dermatitis atópica) y su evolución clínica durante un periodo de 3 años.

Palabras clave: rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica, IgE, ácaros

Abstract:

Keywords:

ÍNDICE

❖ Aspectos preliminares:

1.	RESUMEN/PALABRAS CLAVE.....	2
2.	ABSTRACT/KEY WORDS.....	3

❖ Cuerpo del TFM:

1.	INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN.....	6
2.	HIPÓTESIS.....	12
3.	OBJETIVOS.....	13
4.	METODOLOGÍA	
1.	Diseño.....	14
2.	Sujetos.....	16
3.	Variables a estudio.....	17
4.	Análisis de datos.....	28
5.	Dificultades y limitaciones.....	29
5.	PLAN DE TRABAJO.....	31
6.	MARCO ESTRATÉGICO.....	34
7.	APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS.....	35

8.	ASPECTOS ÉTICOS.....	44
❖	Bibliografía.....	45

INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN:

Las enfermedades alérgicas representan desde el punto de vista epidemiológico un problema cuya magnitud está todavía por cuantificar, en cualquier caso, muy alto [1]. La rinitis alérgica (RA) es la enfermedad crónica más común de los países desarrollados y está experimentando un importante aumento. Se estima que unos 600 millones de personas en todo el mundo sufren RA y, entre ellos, unos 200 millones de pacientes padecen además asma [2]. Su prevalencia está aumentando en todas las franjas etarias a lo largo de la geografía del planeta [3-4] e incluso se piensa que puede llegar a estar infradiagnosticada [5]. La prevalencia estimada es muy variable dependiendo de las diferentes áreas geográficas [6]. En España su prevalencia se estima alrededor del 20% [7] y en Elche del 25 % [7]. Además, en los últimos 30 años, se ha evidenciado un gran aumento en su prevalencia en países como Inglaterra, Australia o Suecia [9].

La enfermedad alérgica es el resultado de la interrelación existente entre la exposición a un alérgeno y los distintos factores del medio ambiente en un individuo genéticamente predispuesto.

La alergia alimentaria puede debutar a los pocos meses de vida [10]. La sensibilización frente a aeroalérgenos, tales como ácaros del polvo doméstico, mohos, pólenes o epitelios, suele retrasarse un poco más, pero puede estar presente desde el segundo o tercer año de vida, a veces de forma subclínica, siendo la dermatitis atópica (DA), el asma y la RA, las manifestaciones clínicas más frecuentes. [1,11].

Las patologías del ámbito alérgico pueden debutar a cualquier edad y, sea cual sea el alérgeno implicado, pueden dar lugar a un variado abanico de manifestaciones clínicas dependiendo del órgano afectado, pero la mayor prevalencia se sitúa en la infancia y la adolescencia [12].

La llamada “marcha alérgica” es una de las peculiaridades de las enfermedades alérgicas [13]. De acuerdo a ella, los niños atópicos pueden debutar, a los pocos meses

de vida, con alergia a determinados alimentos (leche, huevo, pescado, etc.), y/o con DA. Estos niños presentan una mayor probabilidad de sensibilizarse frente a aeroalérgenos que, en un porcentaje variable de casos, puede llegar a producir asma y/o RA, inicialmente de leve intensidad y, por lo general, más grave a medida que aumentan los años de evolución [13]. La evolución natural hacia el asma es variable; los porcentajes varían entre 40 y 60% y es más frecuente en los niños que presentan DA desde edades muy tempranas. Una dermatitis atópica en un niño con antecedentes familiares de atopia aumenta el riesgo de evolución posterior hacia asma [14]. Además, a medida que aumenta la edad del niño, también aumenta la gravedad de la rinitis [15].

Por otra parte, la RA tiene un impacto en las actividades de la vida diaria (tales como asistir al colegio o ir al trabajo) y también en la calidad de vida [16-17], por consecuencia directa de la asociación con la perturbación del sueño [18-20]. De este modo, la RA no es una carga sólo para los propios pacientes que la sufren, sino también para sus familias, e incluso puede afectar a la vida social [21].

La definición de la RA es la presencia de estornudos, prurito nasal, rinorrea y obstrucción nasal [22-23], y es el prurito nasal es el síntoma más frecuente. Menos común es el prurito palatino, nasofaríngeo o del conducto auditivo externo. La rinorrea generalmente es acuosa o mucosa, y los estornudos suelen ser en salvas; la obstrucción nasal persistente puede dar lugar a problemas óticos (como taponamiento, exudados, pérdida de audición) y, además, favorecer la sinusitis. Es frecuente que la RA se asocie con síntomas oculares (la llamada rinoconjuntivitis alérgica), tales como prurito ocular, lagrimeo e hiperemia conjuntival. Estos síntomas son desencadenados por la exposición de la mucosa nasal a los alérgenos, que provocan una respuesta inmediata de tipo I. Entre los alérgenos implicados más comúnmente se encuentran los pólenes, ácaros del polvo doméstico, caspa de animales y mohos, pero éstos difieren según la región geográfica en la que nos encontremos.

La RA forma parte de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE, como el asma y la DA. La comorbilidad del asma y la RA es muy frecuente, debido a la similitud entre las mucosas contiguas de las vías aéreas superiores e inferiores [24-26]. Los mediadores involucrados son similares en las vías aéreas superiores e inferiores, pero las estructuras anatómicas difieren, dando así una diferente expresión de los síntomas [27]. Por lo que, según las recomendaciones de la guía ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma*) [28]:

1. En pacientes con rinitis persistente debe evaluarse la presencia de asma.
2. En pacientes con asma debe evaluarse la presencia de rinitis.
3. Debe elaborarse una estrategia que combine el tratamiento de la vía aérea superior e inferior en términos de eficacia y seguridad.

En un reciente estudio realizado en España sobre la comorbilidad entre la RA y el asma, concluyeron que [29]:

1. El 71% de los asmáticos atendidos en las consultas de neumología tienen RA.
2. Existe una correlación entre la gravedad del asma y la de la RA.
3. La atopia se relaciona con el asma asociada a RA.
4. El tratamiento de la RA tiende a mejorar la función pulmonar.
5. Estos hallazgos indican la necesidad de tratar la vía respiratoria de forma integral.

Los pacientes con rinitis pueden padecer tanto RA como rinitis no alérgica (RNA). La RNA por una parte, está producida por un gran número de desencadenantes como factores ambientales, hormonales, medicamentos, ejercicio o estrés; y por otra parte un

paciente con RA puede sufrir síntomas desencadenados por estímulos no alérgicos como cambios de temperatura, olores o el humo del tabaco [30].

De acuerdo al documento ARIA [28] la RA se clasifica de varias formas:

1. Según su duración:
 1. Intermitente (los síntomas están presentes menos de 4 días a la semana, o menos de 4 semanas).
 2. Persistente (los síntomas están presentes más de 4 días a la semana y más de 4 semanas).
2. Según su intensidad:
 1. Leve (cumple los siguientes criterios): sueño normal; sin impedimento de las actividades diarias como deporte y tiempo libre; escolaridad y trabajo normales; sin síntomas problemáticos.
 2. Moderada/Grave (cumpliendo uno o más puntos de los siguientes): sueño anormal; impedimento de las actividades diarias como deporte y tiempo libre; escolaridad y trabajo alterados; síntomas problemáticos o molestos.

El diagnóstico etiológico de las enfermedades alérgicas, incluida la RA, se basa en tres pilares fundamentales: la historia clínica, la determinación de anticuerpos IgE frente a determinados alérgenos y, en caso de dudas, las pruebas de provocación. [31].

Las pruebas cutáneas (PC) son el método más fácil, barato y eficaz para detectar la sensibilización a alérgenos. En cada sección de alergia suele haber baterías preestablecidas con los alérgenos más frecuentes de su entorno a los que se añaden aquellos que se haya podido sospechar por la historia clínica. Se realizan colocando gotas de los extractos que queremos estudiar y de la solución control sobre la superficie

volar del antebrazo. Posteriormente, con una aguja, se hace una puntura a través de la gota y se inserta en la epidermis con un pequeño ángulo. De este modo se pone en contacto el antígeno con los posibles anticuerpos de tipo IgE, fijados en la membrana de los mastocitos, produciendo una liberación de mediadores, como la histamina, que producen, en la piel, una típica inflamación caracterizada por una pápula y un eritema de tamaños variables. Las gotas se colocan con una separación adecuada con el fin de evitar reacciones enmascaradas.

Una PC positiva, por sí sola, únicamente indica presencia de anticuerpos de tipo IgE a ese alérgeno (sensibilización), pero no implica enfermedad ni etiología. No es infrecuente detectar sensibilización alérgica en pacientes asintomáticos, bien porque la enfermedad todavía no se ha manifestado, o por haber alcanzado tolerancia espontánea o inducida.

Antes de su realización debe tenerse en cuenta que diversos fármacos, especialmente los antihistamínicos H1, disminuyen o suprimen la reactividad cutánea, por lo que debe suspenderse su administración los días previos a realizarse dicha prueba.

La determinación sérica de IgE específica (RAST o CAP) es otro método para detectar sensibilización alérgica, con resultados equivalentes a los obtenidos mediante pruebas cutáneas. No detecta los anticuerpos IgE fijados a los mastocitos, sino los que circulan libres por el torrente sanguíneo. Por eso es una técnica menos sensible que las PC. Tiene la ventaja de que, mientras el PRICK es una prueba cualitativa (positiva o negativa), la determinación de IgE sérica es una prueba cuantitativa por la que se puede monitorizar el aumento o disminución de las cifras de IgE. Aunque, en la práctica, ello es útil en muy pocas ocasiones.

Tienen especial indicación cuando no se pueden realizar PC (DA, imposibilidad de supresión terapéutica, etc.) y también en estudios de investigación clínica.

Son pruebas seguras, sin riesgos, pero con un coste muy superior a las pruebas cutáneas. Y, al igual que en éstas, los resultados positivos, sólo indican sensibilización y no etiología ni enfermedad alérgica [32].

Los resultados obtenidos, bien por PC, bien por determinación de IgE sérica, siempre deben de relacionarse con la anamnesis. El médico deberá asegurarse de que cualquier positividad encontrada tiene correlación con la historia clínica. En caso de pacientes monosensibilizados con historia clínica compatible no es necesaria la realización de ningún otro procedimiento diagnóstico, pero no siempre es así. La mayor parte de los niños afectos de RA presentan sensibilización a más de un alérgeno y no suele ser fácil determinar cuál de ellos es el clínicamente más relevante.

Es en estos pacientes en los que se deberá llevar a cabo un escalón diagnóstico suplementario: relación entre hojas de síntomas y calendarios polínicos y de esporas, diagnóstico molecular por componentes y, en última instancia, provocación nasal alérgeno-específica.

El diagnóstico molecular por componentes consiste en determinación de IgE específica *in vitro* a diferentes componentes proteicos presentes en cada uno de los alérgenos nativos o completos. Algunos de éstos alérgenos son especie específicos porque están presentes sólo en los pacientes realmente sensibilizados y, otros, son marcadores de reactividad cruzada, presentes en diferentes alérgenos. Mediante esta técnica se puede identificar falsas positividades de las pruebas cutáneas e IgE específicas. Aún así, mediante esta técnica, sólo se puede conocer la sensibilización a un determinado alérgeno y no su relevancia clínica.

La provocación nasal que consiste en hacer inhalar mediante nebulización el alérgeno en estudio, siendo los más frecuentes los inhalantes como polen, ácaros, hongos o epitelios. En la interpretación de la prueba podemos valorar síntomas clínicos como salvos de estornudos, rinorrea acuosa, prurito nasal y aumento de la resistencia de la vía aérea nasal mediante rinomanometría.

HIPÓTESIS

La sensibilización frente a los ácaros del polvo doméstico predice la posible aparición de síntomas respiratorios (asma, RA) y/o cutáneos (DA) en la población pediátrica que, una vez presentes, tienden a agravarse con el tiempo, así como a aparecer nuevas sensibilizaciones alérgicas (marcha alérgica).

En el presente estudio se intentará verificar esta hipótesis en niños remitidos para estudio alérgico a una Sección de Alergia Infantil por diversos motivos: alergia a alimentos, alergia a fármacos o alergia respiratoria de muy leve intensidad, en los que no está, por el momento, indicada la administración de inmunoterapia.

En todos ellos se ha realizado, previa información y firma de consentimiento por parte de los padres o tutores legales de los pacientes, una batería de pruebas cutáneas frente a aeroalérgenos.

Aquellos niños en los que se detectó sensibilización alérgica a ácaros se les propuso un seguimiento de dos años sin administración de inmunoterapia, salvo empeoramiento.

El objetivo principal fue valorar la evolución natural de la enfermedad, durante ese periodo de tiempo, así como la posible aparición de nuevas sensibilizaciones.

De ser cierta la hipótesis de partida, estos niños, transcurridos los dos años de seguimiento, presentarían una forma más intensa de la enfermedad por la que consultaban y/o aparición de nuevos síntomas, así como nuevas sensibilizaciones a alérgenos a los que, inicialmente, no estaban sensibilizados.

OBJETIVOS

Objetivo Principal.

Valorar si los niños sensibilizados a ácaros experimentan, tras dos años de evolución, un empeoramiento de los síntomas (agravamiento de la enfermedad pre-existente o aparición de nuevas enfermedades).

Objetivos Secundarios.

1. Valorar aparición de nuevas sensibilizaciones alérgicas.
2. Valorar el probable incremento de la sensibilización a ácaros (aumento del tamaño de las pápulas).
3. Valorar si el perfil de sensibilización alérgica a ácaros, mediante diagnóstico molecular, influye en la evolución del paciente.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio.

Se trata de un estudio observacional, no intervencionista, prospectivo y longitudinal, en el que se les propone participar a aquellos niños remitidos, por cualquier motivo, a la Sección de Alergia Pediátrica del Hospital General Universitario de Elche, sensibilizados a ácaros, en los que (de acuerdo a los criterios actuales) no se ha considerado indicada la inmunoterapia.

Población de estudio

En este estudio participaron finalmente un total de 30 pacientes, siendo entre ellos 15 niños y 15 niñas, y que cumplían los criterios de inclusión anteriormente citados, y todos ellos participaron de una forma voluntaria. La mediana de edad en el primer control fue de 5,5 años con un rango entre 8 y 11 años.

Inicialmente, contábamos con 42 pacientes incluibles, pero la muestra se redujo a 30 niños por los siguientes motivos:

- No autorización a participación en el estudio por parte de los padres o tutores legales: 6 niños.
- Paciente eliminado por IgE ee negativa: 1 niño
- Pacientes que abandonaron el estudio el primer año: 1 niño
- Pacientes que abandonaron el estudio el segundo año: 3 niños
- Pacientes que abandonaron el estudio el tercer año: 1 niño

Muestra (año 2011)	
Pacientes Incluibles	42
No autorización	6
Eliminado por IgE ee Negativa	1
total	35
Abandonos 1 año	1
Abandonos 2 año	3
Abandonos 3 año	1
TOTAL	30

(Importante: numerar las tablas y ponerles pie de tabla. Aunque lo comentas en el texto, cada tabla, venga seguida en el texto o al final del mismo, debe ser autoexplicativa)

Metodología de estudio

Los pacientes participantes en el estudio debían acudir a control una vez al año y rellenar un auto-cuestionario de valoración de la gravedad del asma: escala de síntomas, cuestionario ARIA y EVA. Todos estos resultados quedaban registrados en una plantilla predeterminada (se adjunta en el anexo).

En cada visita control anual también se realizaba como una revisión clínica con pruebas cutáneas. En la primera visita se efectuaba una extracción sanguínea para valoración de IgE específica por componentes (diagnóstico molecular) frente a Blo t 5, Der f1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Lep d 2, Der p 10, Pen a 1. Así mismo, al inicio del estudio se practicará una prueba de provocación nasal mediante rinomanometría acústica en aquellos pacientes que estén dispuestos a realizarla.

Recogidos los datos de las tres visitas efectuadas a los pacientes, se transcribían estos datos a una tabla Excel. Posteriormente, estos datos fueron analizados con el programa estadístico *SPSS* (versión 15.0 para Windows, Chicago, IL).

Emplazamiento.

Se realizó en la Consulta Externa de Alergología Infantil del Hospital General Universitario de Elche.

Tiempo de ejecución

Los pacientes incluidos fueron niños que acudieron a la Consulta de Alergología Infantil a lo largo de todo el año 2011 y cumplieran los criterios de inclusión, a los que se ha seguido a lo largo de los años 2012 y 2013. El análisis de los datos se ha realizado en agosto del 2014.

Población de estudio: (ojo, este apartado hay que refundirlo con el anterior que he denominado de la misma forma. Creo que este apartado debe ir arriba, en la primera ocasión que indico Población de estudio)

En este estudio participaron, de forma voluntaria, pacientes en edad pediátrica (hasta los 14 años inclusive) con el diagnóstico de enfermedad alérgica (RA, asma, DA).

Criterios de inclusión:

1. Pacientes monosensibilizados frente a ácaros (pruebas cutáneas positivas: pápula frente a *Dermatophagoides Farinae* y/o *Dermatophagoides Pteronyssinus* > 3 mm).
2. Pacientes, de cualquier género, hasta los 14 años (inclusive).
3. Firma por los padres o tutores legales de los pacientes del consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con sensibilización concomitante a otros alérgenos.

2. Pacientes que llevan menos de 5 años residiendo en la zona donde se haga el estudio. En el caso de los menores de 5 años, se podrán incluir aquellos que hayan nacido en dicha zona.
3. Pacientes que hayan recibido inmunoterapia previa en los 6 años anteriores a su inclusión en el estudio.
4. Cualquier condición que pueda interferir con la evaluación de los objetivos del estudio.

Variables de estudio.

1. **Sexo:** variable biológica y genética que divide a los seres humanos al nacer en dos posibilidades: hombre/ mujer.

Tipo: cualitativa, nominal, politómica.

Codificación: Hombre/ Mujer.

2. **Edad:** años cumplidos al momento de la primera consulta, se obtiene de la diferencia que existe entre la fecha de nacimiento y la fecha de consulta. Para la fecha de nacimiento se obtiene el valor registrado dentro del apartado de datos administrativos de la ficha del paciente.

Tipo: cuantitativa, discreta.

Codificación: Años cumplidos

3. **Diagnóstico inicial:**

1. **Atopia:** Sensibilización frente a ácaros, sin que por el momento, el niño presente enfermedad alérgica (RA, asma, DA).

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica.

Codificación: Caso positivo/ Caso negativo.

2. **Rinitis alérgica:** es la inflamación de la mucosa nasal caracterizada por más de uno de los siguientes síntomas: estornudos, prurito nasal, rinorrea y obstrucción nasal.

Tipo: cualitativa, ordinal.

Codificación: Caso negativo/ Leve intensidad/ Moderada intensidad/
Fuerte intensidad

Se clasifica en:

1. *RA de leve intensidad:* cumple los siguientes criterios:
 1. Sueño normal
 2. Sin impedimento de las actividades diarias como deporte y tiempo libre
 3. Escolaridad y trabajo normales
 4. Sin síntomas problemáticos o muy molestos
- 2 *RA de moderada intensidad:* cumple uno de los siguientes criterios:
 5. Sueño anormal
 6. Impedimento de las actividades diarias como deporte y tiempo libre

7. Escolaridad y trabajo alterados

8. Síntomas problemáticos o muy molestos

3 *RA de fuerte intensidad:* cumple más de uno de los siguientes criterios:

9. Sueño anormal

10. Impedimento de las actividades diarias como deporte y tiempo libre

11. Escolaridad y trabajo alterados

12. Síntomas problemáticos o muy molestos

3. ***Asma bronquial:*** enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas que en los individuos susceptibles provoca episodios recurrentes de sibilancias, falta de aire al respirar, sensación de opresión de pecho y tos.

Estos episodios se asocian habitualmente a una obstrucción del flujo aéreo reversible, espontáneamente o con medicación, y la inflamación de la vía aérea a una hiperrespuesta bronquial a diversos estímulos.

Tipo: cualitativa, ordinal.

Codificación: Caso negativo/ Estadio 1/ Estadio 2/ Persistente

Se clasifica en:

1. *Asma bronquial estadio 1:*

1. Episodios de pocas horas o días de duración menos de una vez cada 10-12/semanas
 2. Máximo 4-5 crisis al año
 3. Asintomático en la intercrisis con buena tolerancia al ejercicio
 4. Exploración funcional respiratoria: normal en las intercrisis.
2. *Asma bronquial estadio 2:*
1. Episodios menos de una vez cada 5-6 semanas (máximo 6-8 crisis/año)
 2. Sibilancias a esfuerzos intensos
 3. Intercrisis asintomáticas
 4. Exploración funcional respiratoria: normal en las intercrisis.
 5. Episodios más de una vez cada 4-5 semanas
3. *Asma persistente:*
1. Episodios frecuentes
 2. Síntomas en las intercrisis
 3. Requerimientos de b2-agonistas

4. Síntomas nocturnos
5. Sibilancias a esfuerzos mínimos-moderados
6. Exploración funcional respiratoria en las intercrisis: anormal

4. ***Dermatitis atópica:*** es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica característica, que ocurre típicamente en individuos con una historia personal o familiar de atopia.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica.

Codificación: Caso positivo/ Caso negativo.

5. ***Conjuntivitis:*** es la afectación de la conjuntiva ocular y generalmente es bilateral. Los síntomas que manifiesta son; prurito ocular y periocular, escozor o quemazón, fotofobia, lagrimeo.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica.

Codificación: Caso positivo/ Caso negativo.

6. ***Alergia alimentaria:*** Es la reacción adversa que presenta un individuo tras la ingesta de un alimento de patogenia inmunológica comprobada. Se produce sólo en algunos individuos previamente sensibilizados y puede ocurrir después de muy pequeñas cantidades de alimento.

Tipo: cualitativa, nominal, dicotómica.

Codificación: Caso positivo/ Caso negativo.

4. **Gravedad de la rinitis:**

Tipo: cuantitativa, discreta

Codificación: puntuación establecida según HDS, ARIA o EVA.

1. Hoja de síntomas (HDS) (cada ítem cuenta un punto):

1. Sueño anormal
2. Impedimento de las actividades diarias como deporte y tiempo libre
3. Escolaridad y trabajo alterados
4. Síntomas problemáticos o muy molestos

2. Puntuación ARIA (en número la puntuación):

1. *Estornudos:*

1. 0: Ausentes. Por lo general no estornudo o lo hago ocasionalmente.
2. 1: Predominio matutino de menos de 10 minutos. Resto del día muy ocasionalmente.
3. 2: Predominio matutino y/o vespertino 10-30 minutos.

Resto del día ocasionalmente.
4. 3: Muy frecuentes a lo largo de todo el día. Puede llegar a despertarme por las noches.

2. *Moco:*

1. 0: Ausente. No suelo tener demasiado moco, salvo si me acatarro.
 2. 1: Predominio matutino. Resto del día utilizo 1-2 paquetes de pañuelos.
 3. 2: Predominio matutino. Resto del día necesito utilizar 3-4 paquetes de pañuelos.
 4. 3: Goteo continuo a lo largo de todo el día. Puede llegar a despertarme por las noches. Necesito incontables paquetes de pañuelos.
3. *Prurito Nasal:*
1. 0: Ausente. No me pica la nariz.
 2. 1: Predominio matutino menos de 10-15 minutos. Resto del día ocasionalmente.
 3. 2: Predominio matutino y/o vespertino 15-30 minutos. No me dificulta la concentración ni la actividad diaria habitual.
 4. 3: Prurito muy intenso a lo largo de todo el día que dificulta el sueño y la actividad habitual: aficiones, estudio, trabajo...
4. *Molestias Oculares:*
1. 0: Ausente. No tengo molestias en los ojos.

2. 1: Picor, lagrimeo, enrojecimiento conjuntival, de pocos minutos de duración, ocasionalmente.
 3. 2: Picor, enrojecimiento, lagrimeo diario más de 30 minutos de duración.
 4. 3: Picor, enrojecimiento, lagrimeo continuo que dificulta la concentración, el estudio, el trabajo, la práctica deportiva...
5. *Obstrucción Nasal:*
1. 0: Ausente. Respiro perfectamente por la nariz. No ronco. No abro la boca para respirar.
 2. 1: Cierta dificultad poco molesta para respirar bien por la nariz.
 3. 2: Dificultad molesta para respirar bien por la nariz que, por lo general, no me llega a dificultar la concentración, el estudio, el trabajo...
 4. 3: Dificultad muy molesta para respirar bien por la nariz que me despierta por las noches, me hace perder el olfato, y me dificulta la concentración, el estudio, el trabajo, la práctica deportiva...
3. ***Evaluación del paciente, mediante escala visual analógica (EVA):***
puntuación numérica del número 1 al 10 según la sensación subjetiva de enfermedad según el paciente (siendo 1= sin síntomas, y 10= muy enfermo)

5. **Tamaño de la pápula:** Se realiza colocando gotas de los extractos que queremos estudiar y de la solución control sobre la superficie volar del antebrazo. Posteriormente, con una aguja, siendo las se hace una puntura a través de la gota y se inserta en la epidermis. Forma parte de las técnicas *in vivo*, que son aquellas técnicas diagnósticas que se realizan en el propio paciente, bien sea con el fin de determinar el alérgeno responsable de la enfermedad.

Tipo: cuantitativa, continua

Codificación: medición de la pápula en milímetros

Alérgenos testados:

1. ***Dermatophagoides pteronyssinus (Der p)*:** ácaro del polvo doméstico dominante en domicilios y es frecuente encontrarlo en colchones, almohadas, alfombras, etc. Si bien se encuentra en todo el mundo, es más frecuente en climas húmedos y templados. Orden: *Astigmata*, familia: *Pyroglyphidae*. Pueden identificarse alérgenos, como Der p I, Der f I (glicoproteína procedente de las excretas del ácaro) y Der p II y Der f II (proteínas del cuerpo del ácaro).
2. ***Dermatophagoides farinae (Der f)*:** ácaro del polvo doméstico muy frecuente y abundante en el interior de domicilios (alfombras, colchones...). Es la segunda especie más abundante, aunque es más frecuente en América del Norte que en Europa. Es más frecuente en climas continentales y áridos que *D. pteronyssinus*, aunque en España es muy abundante en las provincias mediterráneas. Orden: *Astigmata*, familia: *Pyroglyphidae*. Los principales alérgenos identificados son Der f1 (glicoproteína procedente de las excretas del ácaro) y Der p2 (proteína procedente del cuerpo del ácaro)

3. ***Lepidoglyphus destructor (Lep d)***: ácaro del polvo que es una de las especies más frecuente en productos almacenados, aunque también se localiza en polvo doméstico. Más frecuente en climas templados. Orden: *Astigmata*, familia: *Glycyphagidae*. Su alérgeno principal es Lep d 2.
4. ***Gamba (tropomiosina) (Der p 10)***: es una molécula compartida por diferentes fuentes alergénicas separadas filogenéticamente, con estructura y función similar que explican fenómenos de reactividad cruzada.
5. ***Alternaria alternata (M6)***: es un hongo filamentoso que tiene distribución mundial y se encuentra en plantas, alimentos, textiles y en diferentes tipos de suelos. Tiene un patrón estacional, apareciendo sobre todo cuando el tiempo es cálido y húmedo, alcanzando sus máximas concentraciones a finales de verano. Debe ser considerado un aeroalérgeno de exterior con una abundancia relativamente grande en el aire, pero que también está presente en los hogares en las que constituye una de las principales fuentes de alérgenos fúngicos, creciendo sobre paredes húmedas, marcos de ventanas y alimentos. Se registran 9 alérgenos diferentes, pero el más relevante es Alt a 1.
6. ***Olea europea (T9)*** (olivo): árbol de 2 a 10 metros, siempre con hojas. Su distribución es fundamentalmente por la zona mediterránea de Europa. El olivo lleva a cabo la polinización los meses de mayo y junio.
7. ***Salsola kali (W11)***: planta pequeña, carnosa y cilíndrica. Vive sobre suelos arenosos nitrificados del litoral y también tierra adentro en los campos y cultivos. A finales del verano, la planta se seca y el tallo se rompe a ras del suelo, convirtiéndose en una planta rodadora que es empujada por el viento dispersando entre 20.000 y 50.000 semillas en su

recorrido. La polinización se realiza entre los meses de Junio y Octubre, alcanzando su pico durante agosto y septiembre.

8. **Caspa de gato (E1):** su alérgeno principal es Fel d1. Producido en las glándulas sebáceas y células escamosas epiteliales.
 9. **Gramíneas:** la familia botánica de las Gramíneas es una de las más numerosas, y consta de casi 700 géneros y unas 12.000 especies. Ejemplos: trigo, cebada, centeno, maíz, avena, arroz, caña de azúcar, etc. Debido a la gran cantidad de especies diferentes de gramíneas y a las variaciones dependientes de las condiciones climatológicas, es posible detectar su polen entre 6 y 10 meses al año, pero el pico más importante se encuentra en abril-mayo-junio.
 10. **Caspa de perro:** se han identificado cinco alérgenos; pero los más frecuentes son Can f 1 y Can f 2.
7. **Diagnóstico molecular:** método para determinar la presencia de alguno de los alérgenos estudiados.

Tipo: cuantitativa, continua

Codificación: medición en kU/L.

1. **Blo t5:** alérgeno del ácaro *Blomia tropicalis*. Este ácaro es muy abundante en regiones tropicales y subtropicales.
2. **Der f1:** alérgeno del ácaro *Dermatophagoides farinae*.
3. **Der f2:** alérgeno del ácaro *Dermatophagoides farinae*.
4. **Der p1:** alérgeno del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*.

5. **Der p2:** alérgeno del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus*.
6. **Lep d2:** alérgeno del ácaro *Lepidoglyphus destructor*.
7. **Der p10:** tropomiosina.
8. **Pen a1:** tropomiosina.

Análisis estadístico.

Se ha realizado un análisis descriptivo de las características clínicas de cada paciente. En el análisis de la prevalencia de las distintas sensibilizaciones a alérgenos se efectuará un análisis univariante mediante el test de Log-Rank, distribución de frecuencias, cálculo del intervalo de confianza y representación con gráfico y tabla.

Posteriormente, se realiza un análisis multivariante mediante regresión logística de COX de las variables de interés (las que han salido estadísticamente significativas en el análisis univariante).

El tratamiento estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa SPSS (Versión 15.0 para Windows, Chicago, IL).

Dificultades y limitaciones:

Para conseguir los objetivos que nos hemos marcado en el presente trabajo, debiera haberse realizado un estudio de cohorte, en el que la población de pacientes incluida tendría que haber sido un grupo de niños, representativos de la población general, de 3-5 años de edad. Para ello tendríamos que haber realizado, en primer lugar, un estudio epidemiológico en niños ilicitanos escolarizados, de esa edad. A todos ellos debiéramos haber realizado un cuestionario validado, tipo ISAAC, mediante el cual haber realizado un diagnóstico de presunción capaz de detectar si el niño presentaba o no, síntomas sugestivos de RA, asma o DA que debiera haber sido, posteriormente, confirmado o descartado por un médico experimentado en esa patología. Todos ellos deberían, posteriormente, tuvieron o no síntomas sugestivos de padecimiento de enfermedad alérgica, habernos autorizado la realización de pruebas cutáneas y, en aquellos pacientes que se hubiera detectado monosensibilización a ácaros, haber realizado un seguimiento a lo largo de varios años, con pruebas cutáneas, determinación de IgE específica, diagnóstico molecular y prueba de provocación nasal, seriadas.

Este estudio ideal está fuera de nuestro alcance. De hecho no hay ningún estudio que cumpla esas características en la bibliografía internacional.

Así pues, nos propusimos llevar a cabo un estudio con pretensiones mucho más modestas que permitiera, no obstante, orientarnos sobre la realidad de la hipótesis inicial. Aprovechamos, para ello, el hecho de que los pediatras de nuestra área sanitaria remiten, sin restricción alguna, a la Sección de Alergología Pediátrica todo niño sospechoso de presentar cualquier enfermedad alérgica, independientemente de su gravedad. Ello nos permite diagnosticar, cada año, un importante número de niños afectados de RA de muy leve intensidad, en los que se puede seguir la evolución natural de su enfermedad, sin necesidad de realizar en ellos ninguna medida terapéutica especial, como la inmunoterapia, que pueda interferir en su evolución.

A pesar de ello, la principal limitación del presente estudio es que nuestra muestra es escasa.

PLAN DE TRABAJO

1. El inicio de proyecto comenzó en **noviembre del 2010** en el cual se realizó la revisión bibliográfica y en diciembre de 2010 se elaboró el protocolo de investigación.
2. De **enero a diciembre de 2011** se seleccionan los pacientes susceptibles de participar en el estudio. En diciembre de 2011 se les propone participar en el estudio, previa firma del consentimiento informado.
3. Si aceptan participar en el estudio deberán **acudir a control una vez al año** y rellenar un auto-cuestionario de valoración de la gravedad del asma: escala de síntomas, cuestionario ARIA, y EVA. Así como una revisión clínica con pruebas cutáneas. En la primera visita se realiza una extracción sanguínea para valoración de IgE específica por componentes (diagnóstico molecular) frente a Blo t 5, Der f1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Lep d 2, Der p 10, Pen a 1. Así mismo, al inicio del estudio se practicará una prueba de provocación nasal mediante rinometría acústica en aquellos pacientes que estén dispuestos a realizarla.
4. **Enero de 2014 a agosto de 2014:** interpretación de los resultados y divulgación de los datos obtenidos hasta el momento.

Distribución de las tareas:

1. **Investigadores clínicos:** Dr. Jesús María Garde Garde (Especialista en Alergología y Pediatra). Se encarga de la recogida de datos, comprobación del correcto diagnóstico sindrómico y etiológico de cada paciente así como de la valoración de la evolución de cada paciente.

2. **Investigador principal:** Dra. Alejandra Vercher Grau, se encargará de dirigir el proyecto de la investigación, supervisar la correcta cumplimentación de las hojas de registro así como el análisis de los resultados.

Cronograma de las actividades: expuesto en la tabla XXX (ojo, hay que numerar las tablas y poner pie de página)

MES	TAREA
Noviembre 2010	1. Revisión bibliográfica
Diciembre 2010	2. Elaboración del proyecto de investigación
Enero 2010-diciembre 2013	3. Recogida de datos y registro en la base de datos
Enero 2014-agosto 2014	4. Interpretación de los resultados

Experiencia del equipo investigador:

Alejandra Vercher Grau

- Licenciada en Medicina, por la Universitat de València
- Especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas

Jesús María Garde Garde

- Jefe de la Sección de Alergología Hospital General Universitario de Elche

- Licenciado en Medicina, en la Universidad de Zaragoza, en 1975.
- Doctor en Medicina (Sobresaliente CumLaudem) por la Universidad de Murcia en 1999
- Título Oficial de Especialista en Pediatría: 03/03/1980
- Título Oficial de Especialista en Alergología: 27/06/1983

MARCO ESTRATÉGICO:

El presente estudio aporta una relevante aplicación práctica dentro de la Alergología Infantil y de la Pediatría en general.

De sus resultados podrá inferirse la conveniencia o no de adelantar o posponer la toma de decisiones sobre las medidas de prevención, incluida inmunoterapia, en niños sensibilizados con enfermedad alérgica de leve intensidad.

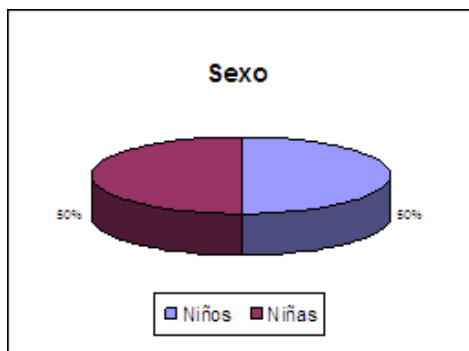
En la actualidad la inmunoterapia está indicada en niños afectados de RA de intensidad moderada/grave y en asma persistentes.

Se propone, por parte de algunos, la indicación de inmunoterapia en niños afectados de RA y asma de leve intensidad, argumentando que, con ello, se podría prevenir la evolución de la enfermedad a formas más graves.

Tal posibilidad podría tenerse en cuenta en el caso de que nuestro estudio se demostrara un rápido deterioro clínico de nuestros niños diagnosticado de RA de leve intensidad. En caso contrario se reforzarían las actuales indicaciones de inmunoterapia.

APLICABILIDAD Y RESULTADOS

En total obtuvimos 30 pacientes en nuestro estudio, de los cuales, 15 eran niños y los 15 restantes eran niñas (figura XX) (Ojo, lo mismo que hemos dicho para las tablas, debe ser para las figuras: numerarlas por orden de aparición y descripción, sin repetir lo que se dice en el texto y en la figura).



Distribución por sexos

La mediana de edad en el primer control de nuestro estudio fue de 5,5 años, con un rango entre 8 y 11 años. Sin embargo, hay que destacar que la mediana de edad de inicio de los síntomas de la RA fue de 4,58 años con un rango de edades comprendidas entre los 2 y los 9 años; y la mediana de edad de inicio del asma fue de 1,46 años con un rango de entre 0 y 6 años. (Ojo, sería bueno determinar si ponemos uno o dos decimales, pero siempre igual. Yo te propongo un decimal y aproximar a lo más cercano; es decir, 4,58 años mejor como 4,6 años y 4,23 años mejor como 4,2)

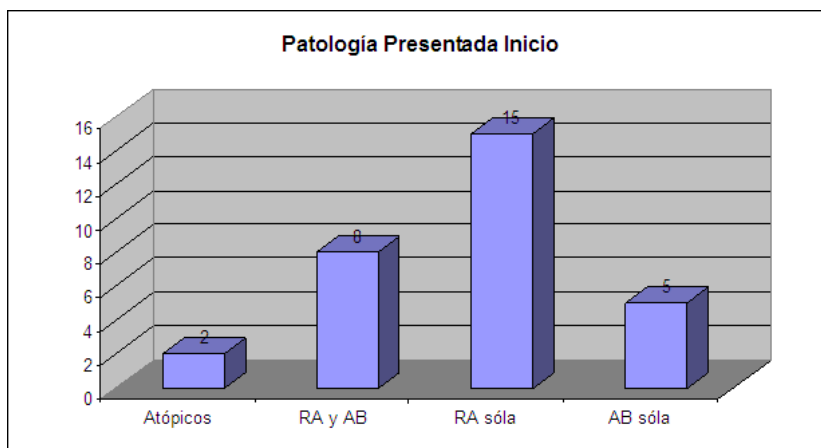
La mediana de tiempo de seguimiento fue de 23,5 meses con un mínimo de 11,85 meses y un máximo de 29,83 meses.

Al **inicio del estudio**, en el año 2011, los **síntomas se distribuyeron** de la siguiente forma:

- Atopia (2 pacientes): 6,7%.

- RA (23 pacientes): 76,7%. De los cuales:
 - RA de leve intensidad (21 pacientes): 91,3%.
 - RA de moderada intensidad (2 pacientes): 8,7%.
 - RA de fuerte intensidad (0 pacientes).
- Asma (13 pacientes): 43,3%. De los cuales:
 - Estadio 1 (11 pacientes): 84,6%.
 - Estadio 2 (1 paciente): 7,7%.
 - Persistente (1 paciente): 7,7%.
- Niños con RA y asma (8 pacientes): 26,6%.

(Numerar y describir Figura. Por no repetirlo, asume esto siempre que veas una tabla y figura a partir de este momento)



La **gravedad de la rinitis** persiste leve, en la mayoría de los casos, a lo largo de los dos años de seguimiento. Solamente dos niños se etiquetaron de rinitis de moderada

intensidad al inicio del estudio. Uno de ellos evolucionó hacia una rinitis de fuerte intensidad por lo que se le prescribió inmunoterapia en la última visita de control de 2013 (paciente que sale del estudio en caso de continuarlo durante más años, ya que no cumple con los criterios de inclusión). Otro paciente no mejoró sus síntomas de rinitis, pero empeoró sus síntomas de asma, que también presentaba, por lo que también debió de salir del estudio y se indicó inmunoterapia. Por lo que al empeorar solamente dos pacientes a lo largo de su seguimiento probablemente necesitemos más tiempo para evaluar el empeoramiento.

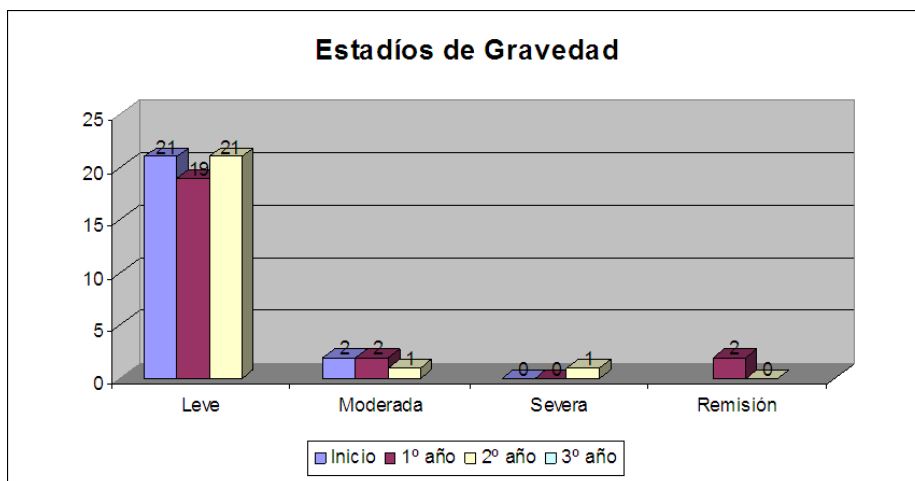
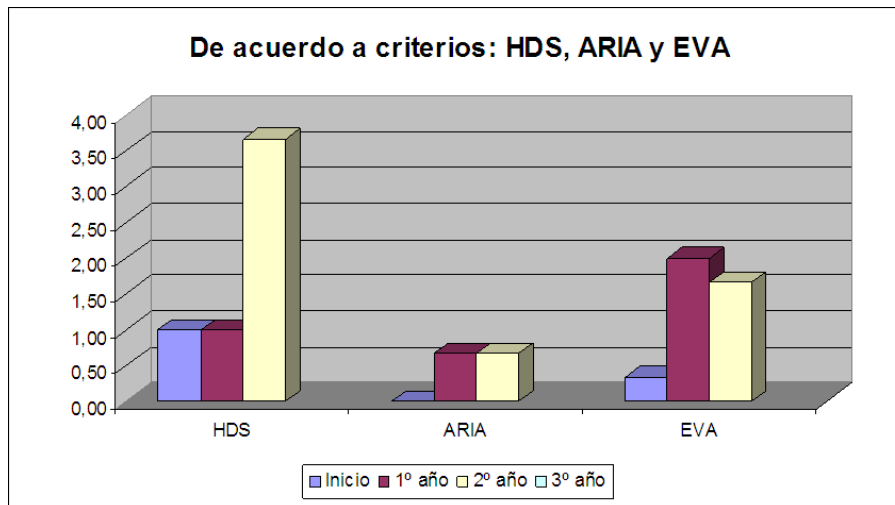


Gráfico que muestra la evolución de la RA a lo largo del estudio

Los niños de nuestra muestra, presentan escasa sintomatología, sea cual sea el criterio analizado, aunque sí muestran una tendencia leve hacia el empeoramiento a lo largo de su seguimiento, sobre todo de la escala de síntomas (HDS), que no se traduce (por el momento) en una impresión subjetiva de empeoramiento (EVA) ni del estadio de gravedad (ARIA).

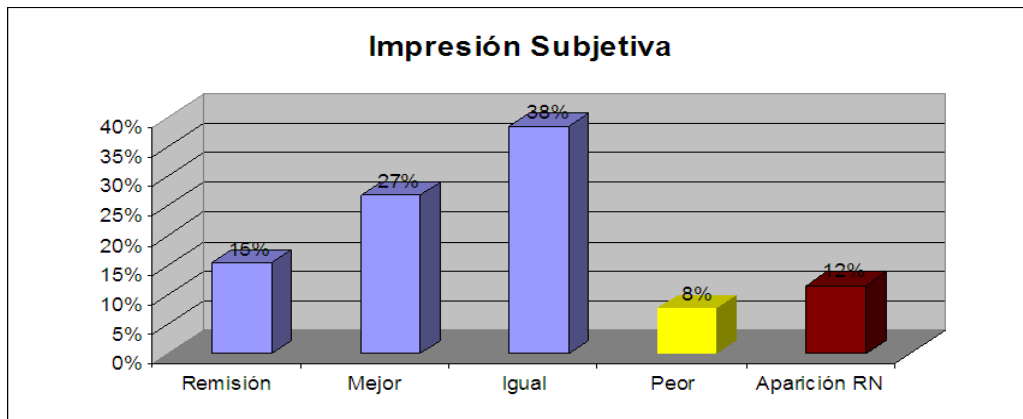


Un dato que resulta estadísticamente significativo, ha sido la relación entre los datos de la HDS de 2013 y los pacientes que no empeoran ($p = 0.035$). El resto de datos analizados (HDS de 2011 y 2012, y ARIA y EVA de todos los controles clínicos) no tiene relevancia estadística.

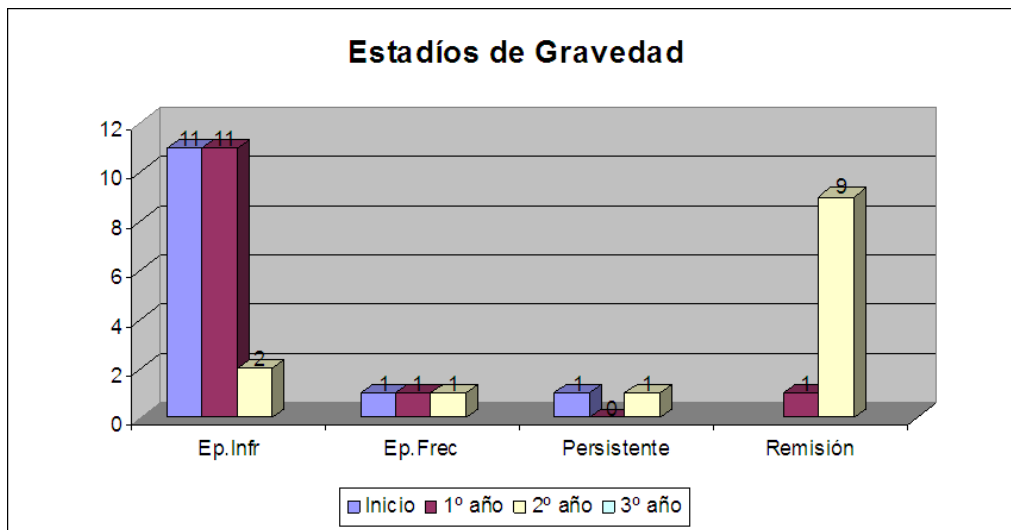
En cuanto a la **impresión subjetiva en relación con la evolución de la rinitis**, tenemos los siguientes datos:

- En 4 de los 23 niños diagnosticados de rinitis (17%) desaparecieron los síntomas tras dos años de seguimiento. Lo que sugiere que los síntomas iniciales no eran debidos a una RA, sino infecciosa.
- Los padres de 7 niños (27%), creían que los síntomas habían mejorado, quizás por el tratamiento sintomático aplicado.
- En 10 casos (38%) los síntomas persistían con igual intensidad.
- En dos casos (8%) los síntomas habían empeorado. En ambas ocasiones se trataba de los niños que, inicialmente, se habían etiquetado de rinitis alérgica de moderada intensidad. Se les prescribió inmunoterapia y salieron del estudio.

- Tres niños (12%) que, inicialmente no presentaban síntomas de rinitis, debutaron con ellos a lo largo de estos dos años de seguimiento.

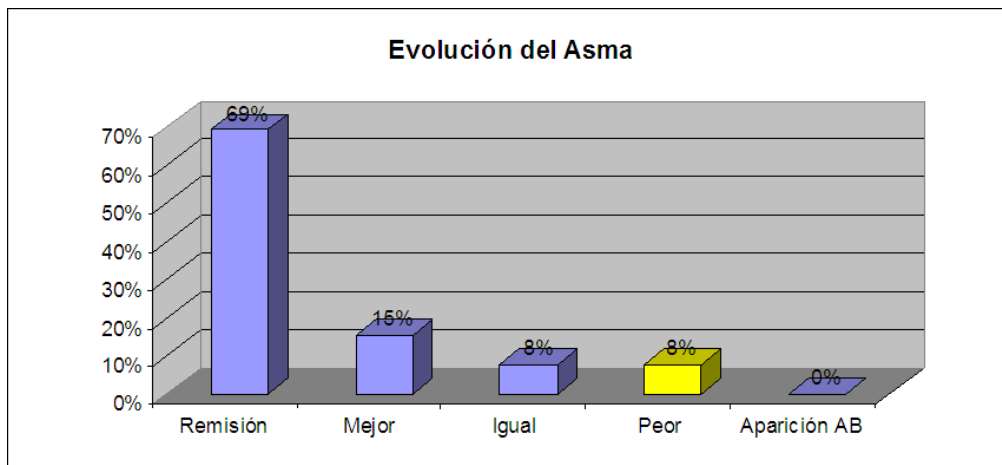


Pasando a la **evolución del asma**, se observa una clara tendencia a la remisión del asma (69%). Sólo un niño empeoró sus síntomas de asma por lo que se prescribió inmunoterapia y salió del estudio.

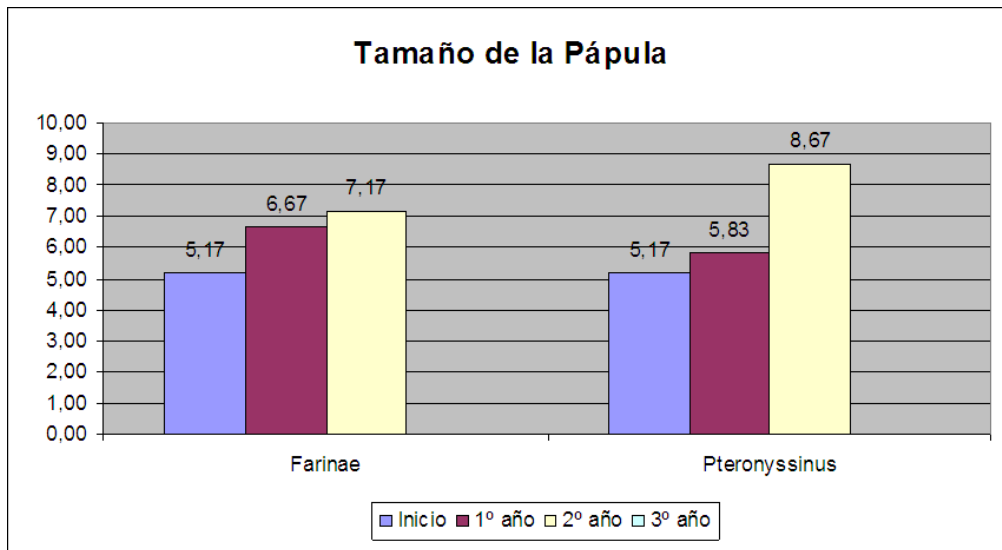


Estadíos de gravedad del asma

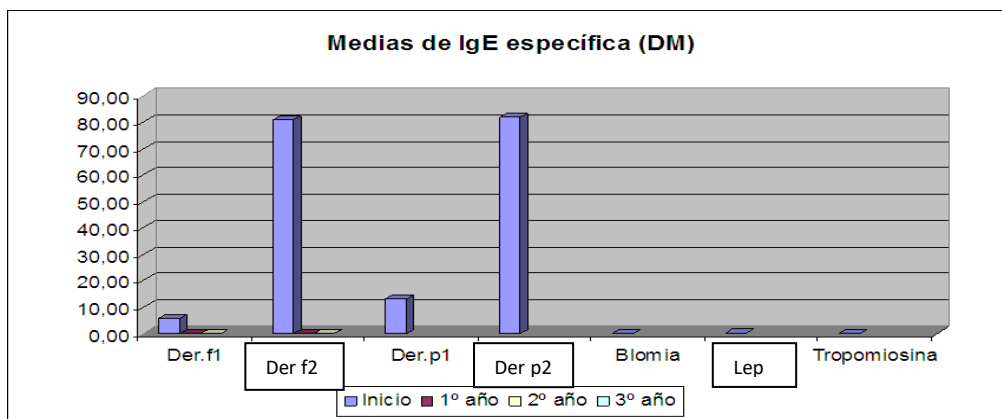
El asma por ser, en este grupo etario, mayoritariamente de causa no alérgica, tiende en la inmensa mayoría de los casos (84%) hacia la mejoría. En un 69% de los niños el asma remitió, un 8% sigue igual y otro 8% empeoró.



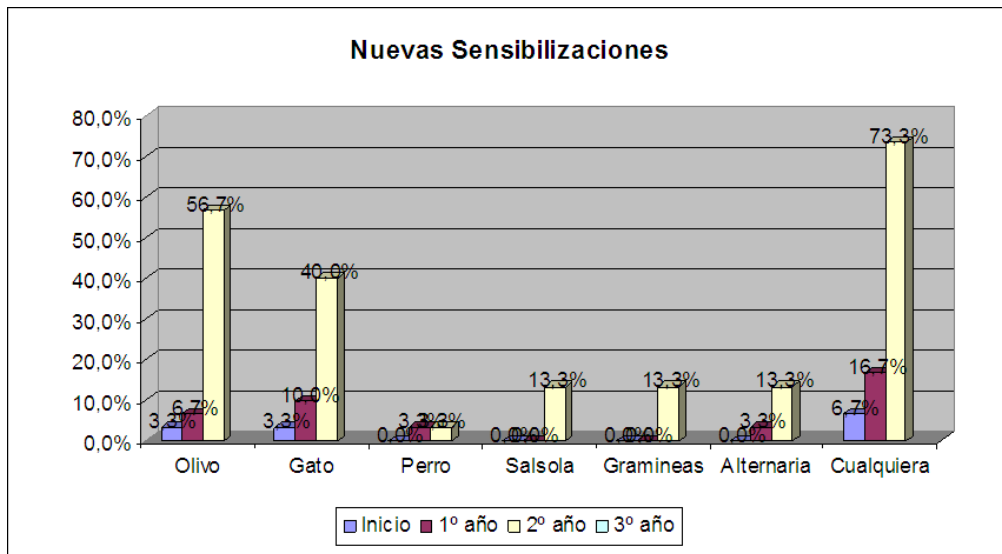
Pasando a comentar los resultados de las exploraciones complementarias, vamos a comentar el **tamaño de la pápula**. Aparentemente el grado de sensibilización va aumentando año tras año, lo que se refleja en los tamaños medios de las pápulas, en cambio, si analizamos estos datos estadísticamente mediante el programa *SPSS*, indica que no existe correlación estadística entre el tamaño de la pápula y el empeoramiento del paciente ($p = 0.46$).



De cualquier modo, en esta diapositiva se aprecia el **perfil acariano** de nuestra serie, en el que predominio der f2 y der p2 sobre der f1 y der p1, y es, prácticamente, inexistente la sensibilización a *blomia*, *lepidoglyphus* y *tropomiosina*.



En cuanto a las **nuevas sensibilizaciones** a lo largo del estudio, llama poderosamente la atención que, en tan sólo dos años, el porcentaje de niños polisensibilizados ha pasado de un 6,7% en el momento del inicio a un 73%. El polen del olivo y el gato son los que con más frecuencia aparecen, seguidos de alternaria, salsola y gramíneas. Sin embargo, el número de sensibilizaciones no se correlaciona con el empeoramiento del paciente ($p = 0.162$).



Según el estudio molecular realizado para la determinación de Blo t 5, Der f1, Der f 2, Der p 1, Der p 2, Lep d 2, Der p 10, Pen a 1, según el análisis univariante, solamente los valores determinados de Blo t5 tienen una relación estadísticamente significativa ($p = 0.05$) en cuanto a que resulta significativa su relación entre los valores hallados y los pacientes que no empeoran.

Como **conclusiones**, podemos establecer que

1. Sólo en 2 de los 23 niños controlados por RA (8,7%) ha sido necesario administrar inmunoterapia tras dos años de evolución.
2. Ambos niños partían, inicialmente, de una rinitis persistente de moderada intensidad.
 1. Uno de ellos era una niña de 11 años, con varios años de evolución.
 2. El otro era una niña de 6 años que asociaba asma que no mostraba tendencia hacia la remisión o mejoría.
3. La evolución natural del asma en estos niños pequeños, aunque sensibilizados a ácaros, ha sido hacia la mejoría o remisión, por lo que – salvo persistencia o empeoramiento más allá de los 6 años – no consideramos necesaria la indicación de ITE.

4. Tres de 15 niños (20%): 13 con asma, inicialmente sin RN, y 2 atópicos asintomáticos, debutaron con síntomas leves de rinitis durante el periodo de seguimiento.
5. La evolución natural de los niños con rinitis alérgica de leve intensidad, parece que tiende a empeorar de un modo lento, pero inicialmente puede controlarse fácilmente con tratamiento convencional a satisfacción paterna por lo que la indicación de ITE es discutible. Consideramos preferible esperar evolución.
6. Parece demostrado el aumento de IgE específica frente a ácaros a lo largo de la evolución.
7. Ha quedado claramente demostrada la tendencia hacia la poli-sensibilización de la mayoría de nuestros niños sensibilizados a ácaros, en un periodo muy breve de tiempo.
8. Convendría clarificar la relevancia clínica que estos dos hechos puedan tener, así como la posibilidad de frenarla con la administración de ITE.

ASPECTOS ÉTICOS (este apartado estaría mejor incluirlo en el apartado de Material y métodos, justos antes del Análisis estadístico)

No existen conflictos de índole ética ya que no se utilizaran datos personales durante el proceso de la investigación, se trata de una consulta de datos secundarios.

Todos los padres o tutores legales de los participantes firmaron un consentimiento informado, en el que declararon su acuerdo con las condiciones del estudio y en el que se les explicó su participación en el estudio.

En ningún niño participante se le administra un tratamiento diferente al que requeriría de acuerdo a las normas de buena práctica aconsejadas en las guías de práctica clínica actualmente vigentes (GEMA, GINA, ARIA, CONSENSO INTERNACIONAL PEDIÁTRICO).

En caso de que cualquier paciente experimentara un empeoramiento clínico supondría la salida del estudio y la administración del tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA (he adaptado las citas al sistema Vancouver, el más internacional y usado)

1. American Academy of Allergy and Immunology (Committee on Adverse Reactions to Foods). National Institute of Allergy and Infectious Diseases. "Adverse reactions to foods". National Institutes of Health: NIH Publication N° 84-1984; 2442: 1-6.
2. Bousquet J, Khaltaev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. GARD. Geneva: WHO, 2007.
3. Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *BMJ* 1997;315:717–721.
4. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225–1232.
5. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758–764.
6. Estudio ISAAC España. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y de dermatitis atópica en adolescentes. VOL 41. N°4, 1999.
7. Ibañez MD, Garde JM. Allergy in Patients Under Fourteen Years of Age in *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; S2: 61-68.
8. Garde J, Hervas D, Marco N, Milán JM, Martos MD Calculating the prevalence of atopy in children. *Allergol et Immunopathol (Madr)*. 2009; 37; 129-34.
9. Long A, McFadden C, DeVine D, et al. Management of Allergic and Nonallergic Rhinitis (Evidence Report/Technology Assessment No. 54 (Prepared by New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0019). AHRQ Pub. No. 02-E024. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2002.

10. Martorell A, García Arab M.C., Plaza A.M, Boné, Nevot S, Echeverria L, Alonso E and Garde J. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of the development of tolerance in cow's milk allergy. *Allergol et Immunopathol* 2008;36:325-30.
11. Eseverri J L, Cozzo M, Marin A, Botey J. Epidemiología y cronología de las enfermedades alérgicas y sus factores de riesgo. *Allergol. et Immunopathol* 1998; 26: 87-93.
12. Long A, McFadden C, DeVine D, et al. Management of Allergic and Nonallergic Rhinitis (Evidence Report/Technology Assessment No. 54 (Prepared by New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0019). AHRQ Pub. No. 02-E024. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2002.
13. Sampson HA. Role off immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 635-645.
14. Salob SP, Atherton DJ. Prevalence of respiratory symptoms in children with atopic dermatitis attending pediatric dermatology clinics. *Pediatrics* 1993; 91: 8-12.
15. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology* 2010; 21: 962-969
16. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1391–1396.
17. Demoly P, Crampette L, Daures J-P. National survey on the management of rhinopathies in asthma patients by French pulmonologists in everyday practice. *Allergy* 2003;58:233–238.
18. Santos CB, Pratt EL, Hanks C, McCann J, Craig TJ. Allergic rhinitis and its effect on sleep, fatigue, and daytime somnolence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:579–586.
19. Demoly P, Allaert F-A, Lecasble M.ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in everyday general medical practice in France. *Allergy* 2002;57:546–554.

20. Leger D, Annesi-Maesano I, Carat F, Rugina M, Chanal I, Pribil C, et al. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep: an unexplored area. *Arch Intern Med* 2006;166:1744–1748.
21. Scadding G, Richards DH, Price MJ. Patient and physician perspectives on the impact and management of perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol* 2000;25:551–557.
22. Cruz AA, Popou T, Pawankar A, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update in collaboration with GA2LEN. *Allergy* 2007;62(Suppl. 84):1–41.
23. Anonymous. ICHPPC-2-defined: International Classification of Health Problems in Primary Care, 3rd edn. Oxford: Oxford University Press, 1983.
24. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691–706.
25. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:201–205.
26. Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402(6760 Suppl):B12–B16.
27. van Rijswijk A, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 2005;60:1471–1481.
28. ARIA Workshop Report. November 2001.
29. Rhinitis and Asthma Comorbidity in Spain: The RINAIR Study. *Arch. Bronconeumol*, 2008; 44 :583-9.
30. Valovirta E, Myrseth S-E, Palkonen S. The voice of patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:1–9.
31. Oehling A, Fernández Benítez M, Córdoba H: Pruebas alérgicas de diagnóstico in vivo". *Tratado de Medicina Interna. Medicina Alergología I* 1993; 38: 1675-1680.
32. Larrad Mur L, Laserra Díaz M P: Determinación de IgE total. Métodos de detección de IgE específica: especificidad, sensibilidad, rentabilidad e interpretación. Otros métodos de utilidad en alergia infantil. *Pediatría Integral Formación*