



Universidad de Granada

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

Tesis Doctoral

**VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN EXTRACTO
DE *ALTERNARIA ALTERNATA* EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ENFERMEDAD ALÉRGICA RESPIRATORIA.**

MODIFICACIÓN DE PARÁMETROS IN VITRO E IN VIVO.

LICENCIADO:

D. ALFREDO VALENZUELA SORIA

DIRECTORES:

DR. ANTONIO MUÑOZ HOYOS

DRA. ANA MARTÍNEZ-CAÑAVATE BURGOS

DR. JOSÉ MARÍA GÓMEZ VIDA

CERTIFICACIONES

D. **Antonio Muñoz Hoyos**, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Granada.

INFORMA:

Que el trabajo **“VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN EXTRACTO DE ALTERNARIA ALTERNATA, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD ALÉRGICA RESPIRATORIA. MODIFICACIÓN DE PARÁMETROS IN VITRO E IN VIVO”**, realizado bajo mi dirección, se considera ya finalizado y puede ser presentado para su exposición y defensa como tesis doctoral en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Granada, 23 de mayo de dos mil siete

D^a. **Ana Martínez-Cañavate Burgos**, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada.

INFORMA:

Que el trabajo “**VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN EXTRACTO DE ALTERNARIA ALTERNATA, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD ALÉRGICA RESPIRATORIA. MODIFICACIÓN DE PARÁMETROS IN VITRO E IN VIVO**”, realizado bajo mi dirección, se considera ya finalizado y puede ser presentado para su exposición y defensa como tesis doctoral en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Granada, 23 de mayo de dos mil siete

D. José María Gómez Vida, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada.

INFORMA:

Que el trabajo “**VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN EXTRACTO DE ALTERNARIA ALTERNATA, EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD ALÉRGICA RESPIRATORIA. MODIFICACIÓN DE PARÁMETROS IN VITRO E IN VIVO**”, realizado bajo mi dirección, se considera ya finalizado y puede ser presentado para su exposición y defensa como tesis doctoral en el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Granada, 23 de mayo de dos mil siete

*“Nunca andes por el camino trazado...
pues el te conduce únicamente hacia donde otros ya fueron.”*

Grahan Bell.

*Honra tu camino. Fue tu elección, fue decisión tuya,
y en la misma medida en que tú respetas el suelo que pisas,
este mismo suelo respetará tus pies.
Haz siempre lo más adecuado para conservar y mantener tu camino,
y él hará lo mismo por ti.
Escucha los consejos,
pero toma después tus propias decisiones.
Tú eres el único responsable del camino que te fue confiado
Ama tu camino.
Sin este principio nada tiene sentido.*

Paulo Coelho.

A Belén y a mis dos Princesas, Belén y Alicia.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar mi más profundo agradecimiento a los tres directores de esta tesis doctoral. El Doctor Antonio Muñoz Hoyos, por sus consejos y ayuda siempre que se le necesita incluso en los momentos más difíciles, el Doctor Jose María Gómez Vida por su amistad y consejos, y en especial a la Doctora Ana Martínez-Cañavate Burgos, auténtica “alma máter” de esta tesis, y la persona que más ha confiado en mí.

A todo el personal de la Unidad de Neumología y Alergia del Hospital Materno Infantil de Granada por el cariño que me dan cada vez que voy por allí, en especial a Ana Rojo por aportar su “granito de arena” en el desarrollo de este estudio.

A Fernando de la Torre, de Laboratorios Alk Abelló, por sus consejos y por la ayuda prestada por él y su laboratorio en el análisis estadístico de la presente tesis doctoral.

A mis compañeros de trabajo en el Hospital de Motril, por su amistad y su apoyo en el día a día, lo que hace más fácil sacar tiempo para realizar este estudio.

A todos aquellos que me ayudaron a encauzar mi vocación pediátrica, no los enumero por no olvidar a nadie, y en especial a los que me orientaron, con su ejemplo y dedicación hacia el estudio de la patología respiratoria en el niño, la Doctora Ana Martínez-Cañavate Burgos, el Dr. Máximo Martínez Gómez, el Doctor Javier Pérez Frías y la Doctora Estela Pérez Ruiz.

A las dos personas sin las cuales, estoy seguro de que yo no habría hecho esta tesis, mis padres Julián y Victorina, gracias a su esfuerzo yo estoy aquí y soy lo que soy, y sobre todo a mi padre, esta tesis estoy seguro que le hace casi más ilusión a él que a mí. Sin olvidar al resto de mi familia que siempre ha confiado en mí, en especial a mi hermano Sergio porque siempre estará con nosotros.

Por último, a las tres personas más importantes de mi vida, a mis dos Valenzuelillas, por ser tan buenas y soportar como dos Princesas las horas que he dedicado a este estudio en vez de a disfrutar de ellas, y a Belén, mi mujer, por quererme, por apoyarme en todo, por estar siempre ahí cuando más la necesito y hacer que me centre como sólo ella sabe hacer.

¡Gracias!

ÍNDICE.

CERTIFICACIONES.	III
AGRADECIMIENTOS.	VIII
ÍNDICE.	X
TABLAS.	XVI
FIGURAS.	XVII
ANEXOS.	XVIII
ABREVIATURAS.	XIX
INTRODUCCIÓN.	1
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	79
MATERIAL Y MÉTODOS.	84
RESULTADOS.	97
DISCUSIÓN.	113
CONCLUSIONES.	137
ANEXOS.	140
BIBLIOGRAFÍA.	170

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN.	1
I. ASMA EN LA INFANCIA.	4
I.1 INTRODUCCIÓN.	4
I.2 EPIDEMIOLOGÍA.	4
I.3 HISTORIA NATURAL DEL ASMA.	5
I.3.1 ASMA QUE COMIENZA ANTES DE LOS 6 AÑOS.	5
I.3.2 ASMA QUE COMIENZA DESPUÉS DE LOS 6 AÑOS.	6
I.4 FACTORES DE RIESGO.	6
I.5 DIAGNÓSTICO.	8
I.5.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.	8
I.5.2 DIAGNÓSTICO FUNCIONAL.	10
I.5.3 DIAGNÓSTICO DE LA INFLAMACIÓN BRONQUIAL.	10
I.5.4 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.	11
I.5.5 SITUACIONES ESPECIALES.	11
I.6 ASMA DE DIFÍCIL CONTROL. ASMA DE RIESGO VITAL.	12
I.7 CALIDAD DE VIDA.	12
I.8 TRATAMIENTO Y CONTROL DEL ASMA.	13
I.8.1 OBJETIVOS.	13
I.8.2 TRATAMIENTO ETIOLÓGICO.	14
I.8.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.	15
I.8.4 EDUCACIÓN.	17
II. RINITIS ALÉRGICA.	19
II.1 DEFINICIÓN.	19
II.2 CLÍNICA.	19
II.3 CLASIFICACIÓN.	20
II.4 DESENCADENANTES.	21

II.5	DIAGNÓSTICO.	21
II.6	TRATAMIENTO.	22
III.	FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA.	24
III.1	ATOPIA Y ALERGIA.	24
III.2	MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA.	25
III.2.1	SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA.	27
III.2.2	REACCIÓN ALÉRGICA INMEDIATA.	28
III.2.3	REACCIÓN ALÉRGICA TARDÍA.	29
III.3	DESEQUILIBRIO TH1/TH2.	29
III.4	CONTROL NEUROLÓGICO DE LAS VÍAS AÉREAS.	34
III.5	MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.	34
III.5.1	OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL.	34
III.5.2	HIPERRESPUESTA BRONQUIAL.	35
III.5.3	HIPERSECRECIÓN DE MOCO.	35
III.5.4	REMODELADO DE LA VÍA AÉREA.	35
IV.	DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA.	37
IV.1	INTRODUCCIÓN.	37
IV.2	TÉCNICAS "IN VITRO".	38
IV.2.1	PRUEBAS DE CRIBADO.	38
IV.2.2	INMUNOGLOBULINA E ESPECÍFICA (IGEe).	38
IV.2.3	INMUNOGLOBULINA G4.	39
IV.2.4	EOSINOFILIA.	39
IV.3	TÉCNICAS "IN VIVO".	39
V.	INMUNOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD ALÉRGICA.	43
V.1	RECUERDO HISTÓRICO.	43
V.2	CONCEPTO.	44
V.3	INDICACIONES.	45
V.4	CONTRAINDICACIONES.	46
V.5	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA.	46
V.6	MECANISMOS DE ACCIÓN.	48
V.6.1	RESPUESTA DE ANTICUERPOS SÉRICOS.	50

V.6.2	CÉLULAS EFECTORAS.	51
V.6.3	RESPUESTA DE LINFOCITOS T.	51
V.7	CAUSAS DE FRACASO DE LA ITE.	53
V.8	REACCIONES ADVERSAS.	53
V.8.1	REACCIONES LOCALES.	53
V.8.2	REACCIONES SISTÉMICAS.	54
V.9	EFICACIA Y SEGURIDAD.	54
V.9.1	EFICACIA EN EL CONTROL DE LA ALERGIA RESPIRATORIA.	55
V.9.2	EFICACIA EN LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO.	56
V.9.3	EFICACIA EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.	56
V.9.4	EFICACIA EN LA PREVENCIÓN DE NUEVAS SENSIBILIZACIONES.	57
V.9.5	SEGURIDAD.	57
V.10	VACUNAS ALERGÉNICAS PARA INMUNOTERAPIA.	58
VI.	EXTRACTOS ALERGÉNICOS/ESTANDARIZACIÓN.	60
VI.1	FASES DE LA ESTANDARIZACIÓN DE EXTRACTOS FÚNGICOS.	62
VI.2	ESTANDARIZACIÓN DE EXTRACTOS ALERGÉNICOS.	63
VII.	LOS HONGOS.	68
VII.1	INTRODUCCIÓN.	68
VII.2	GENERALIDADES.	68
VII.3	ALERGIA Y HONGOS.	70
VII.3.1	HISTORIA.	70
VII.3.2	GENERALIDADES.	71
VII.3.3	ALTERNARIA ALTERNATA.	76
	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	79
I.	JUSTIFICACIÓN.	80
II.	OBJETIVOS.	83

MATERIAL Y MÉTODOS.	84
I. DISEÑO DEL ESTUDIO.	85
II. MÉTODO ESTADÍSTICO.	85
III. PACIENTES.	86
III.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	86
III.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	87
III.3 NÚMERO DE PACIENTES Y ÁRBOL DE RANDOMIZACIÓN.	87
IV. TRATAMIENTO.	88
IV.1 INMUNOTERAPIA.	88
IV.1.1 ADMINISTRACIÓN.	88
IV.1.2 CRITERIOS DE MODIFICACIÓN DE LA PAUTA.	90
IV.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.	91
V. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTO.	91
V.1 EFICACIA CLÍNICA.	92
V.1.1 CARTILLAS DE SÍNTOMAS Y MEDICACIÓN.	92
V.1.2 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA.	93
V.1.3 AUTO EVALUACIÓN DEL PACIENTE.	93
V.2 MODIFICACIÓN PARÁMETROS IN VITRO.	93
V.2.1 CITOQUINAS.	93
V.2.2 ANTICUERPOS SÉRICOS.	94
V.3 TOLERANCIA.	94
V.4 GRADO DE CUMPLIMIENTO.	95
VI. PLAN DE TRABAJO.	96
RESULTADOS.	97
	98
I. DESCRIPCION DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.	100
II. TOLERANCIA.	102
III. EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA.	102

III.1 PARÁMETROS DE RESPUESTA INMUNE.	102
III.1.1 ANTICUERPOS SÉRICOS.	102
III.1.2 BALANCE TH1/TH2.	104
III.1.3 INTERLEUQUINA 10	106
III.2 EFICACIA CLINICA.	107
III.2.1 SÍNTOMAS NAALES.	107
III.2.2 SÍNTOMAS PULMONARES.	109
III.2.3 SÍNTOMAS OCULARES.	110
III.2.4 SÍNTOMAS GLOBALES.	110
III.2.5 INDICADORES DEL AHORRO DE FÁRMACOS.	111
DISCUSIÓN.	113
I. EFICACIA DE LA ITE CON UN EXTRACTO DE <i>ALTERNARIA ALTERNATA</i>.	117
I.1 EFICACIA CLÍNICA.	118
I.2 CAPACIDAD DE MODIFICAR LA RESPUESTA INMUNE.	122
I.2.1 RESPUESTA DE ANTICUERPO SÉRICOS.	123
I.2.1.1 Inmunoglobulina E específica (IgEe).	123
I.2.1.2 Inmunoglobulina G ₄ específica (IgG ₄).	124
I.2.2 RESPUESTA DE LINFOCITOS T/CÉLULAS T REGULADORAS.	125
I.2.2.1 BALANCE TH1/TH2.	126
I.2.2.2 INTERLEUQUINA 10. (IL-10)	128
II. SEGURIDAD/TOLERANCIA.	130
CONCLUSIONES.	136
ANEXOS.	139
BIBLIOGRAFÍA.	169

TABLAS

		PAG.
I	Enfermedades que asocian afectación nasal y bronquial.	2
II	Asma. Factores de riesgo.	7
III	Pistas para el diagnóstico diferencial del asma en la infancia.	9
IV	Índice clínico del Tucson Children's Respiratory Study.	11
V	Fármacos antiasmáticos.	16
VI	Manejo escalonado de los niños con asma aguda o crónica.	18
VII	Efectos de los fármacos en los síntomas de la rinitis.	22
VIII	Tipos de reacciones de hipersensibilidad.	25
IX	Principales IL producidas por los LTh 1.	31
X	Principales IL producidas por los LTh 2.	31
XI	Indicaciones de estudio alergológico en niños.	37
XII	Diferencias PRICK test-determinación IgE específica.	38
XIII	Interpretación de los resultados de la determinación de IgE específica.	39
XIV	Efectos de la ITE sobre parámetros clínicos e inmunológicos.	49
XV	Mecanismos de acción de la IL-10.	50
XVI	Requisitos para la estandarización de extractos alergénicos	61
XVII	Alergenos de Alternaria Alternata.	65
XVIII	Esquema de tratamiento.	90
XIX	Valores de referencia de citoquinas.	94
XX	Características de la población al inicio del estudio.	98
XXI	Ahorro cluster vs. convencional.	101
XXII	Niveles de las citoquinas Th2.	106
XXIII	Estudios sobre ITE y Alternaria.	116
XXIV	Estudios relacionados con pautas cluster hasta 2002. Parmiani.	132

FIGURAS

	PAG.	
I	Clasificación de la rinitis alérgica.	20
II	Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica (ARIA).	23
III	Mecanismos de la respuesta alérgica.	28
IV	Mecanismos inmunológicos de la Inmunoterapia.	52
V	Cadena de conidios de <i>Alt. alternata</i> .	69
VI	Niveles de conidios de <i>Alternaria</i> en diferentes ciudades españolas.	73
VII	Conidios de <i>Alternaria</i> 2004/05.	74
VIII	Alteraciones en la superficie de frutas causadas por <i>Alternaria</i> .	76
IX	Estudio homogeneidad de los valores espirométricos al inicio del estudio.	99
X	Patrón de sensibilización total y por grupos.	99
XI	Características clínicas de la población.	100
XII	IgE específica. Valoración intragrupo.	102
XIII	IgE específica. Valoración intergrupo.	103
XIV	IgG ₄ específica. Valoración intragrupo.	103
XV	IgG ₄ específica. Valoración intergrupo.	104
XVI	Análisis del perfil de citoquinas Th1.	105
XVII	Análisis del perfil de citoquinas Th2. (Activo)	105
XVIII	Análisis del perfil de citoquinas Th2. (Control)	106
XIX	Análisis de la IL-10.	107
XX	Análisis de la media de las puntuaciones de síntoma nasales.	108
XXI	Análisis de la mediana de las puntuaciones de síntoma nasales.	108
XXII	Análisis de las puntuaciones de síntoma pulmonares.	109
XXIII	Análisis de las puntuaciones de síntoma oculares.	110
XXIV	Análisis de las puntuaciones de síntoma totales.	111
XXV	Análisis del consumo de medicación.	112

ANEXOS

	PAG.
I	Árbol de randomización. 140
II	Consentimiento informado para la administración, denegación y revocación para la administración de ITE. 141
III	Cartillas de recogida de datos. Grupo activo. 143
IV	Cartillas de recogida de datos. Grupo control. 149
V	Plan de trabajo. 152
VI	Incidencias. 153
VII	Puntuaciones de consumo de medicación. 154
VIII	Valores de espirometría en el momento inicial vs grupo. 155
IX	Tablas resultados. Modificación respuesta inmune. 156
X	Tablas resultados. Eficacia clínica (síntomas). 160
XI	Tablas resultados. Eficacia clínica (medicación). 165

ABREVIATURAS

ABPA	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
ACD	Asma de control difícil
Ac	Anticuerpo.
Ag	Antígeno.
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.
ARV	Asma de riesgo vital.
CPA	Célula presentadora de antígeno.
DA	Dosis acumulada.
DMT	Dosis máxima tolerada.
EAACI	Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica.
ECRHS	Estudio Europeo de Salud Respiratoria.
ECP	Proteína catiónica del eosinófilo.
FcεRI	Receptor de alta afinidad para la IgE.
GEMA	Grupo Español para el manejo del asma.
GINA	Global Initiative for Asthma.
GM-CSF	Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos.
HPSS	Hipersensibilidad.
HRB	Hiperreactividad bronquial.
IgE	Inmunoglobulina E.
IgEe	Inmunoglobulina E específica.
IgG	Inmunoglobulina G.
IL	Interleuquina.
IFN-γ	Interferón gamma.
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood.
ITE	Inmunoterapia específica con extractos alergénicos.
IUIS	International Union of Immunological Societies
LB	Linfocito tipo B.
LT	Linfocito tipo T.
LTh0	Linfocito tipo T cooperador o helper virgen.
LTh 1	Linfocito tipo T cooperador o helper tipo 1.
LTh 2	Linfocito tipo T cooperador o helper tipo 2.
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

MHC II	Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II
mRNA	RNA mensajero
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PBMCs	Células mononucleares de sangre periférica.
PEF	Flujo espiratorio máximo.
RA	Rinitis alérgica.
SEAIC	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.
SEICAP	Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica
TNF-α	Factor de necrosis tumoral tipo alfa.
TNF-β	Factor de necrosis tumoral tipo beta.
Treg	Célula T reguladora.

INTRODUCCIÓN

Clásicamente el asma y la rinitis han sido contempladas y tratadas como enfermedades diferentes, lo que ha implicado la existencia de guías de diagnóstico y tratamiento por separado.^{1,2}

La asociación entre rinitis y asma es bien conocida desde los tiempos antiguos, y ya Galeno en el siglo II recomendaba “purgar las fosas nasales de secreciones con el fin de aliviar los pulmones”.³

La coexistencia de alteraciones de las vías respiratorias superior e inferior es una situación común en pediatría. (Tabla I). En esta relación, la mayor expresividad clínica de la vía inferior (tos, disnea, sibilancias) enmascara los síntomas de la vía respiratoria superior (rinorrea, estornudos, obstrucción). No es tampoco infrecuente que el pediatra se centre más en el asma, que suele controlarse mejor y con más rapidez, y preocupa más a los padres, y descuide la vía superior, que puede ser considerablemente más ingrata en la respuesta al tratamiento.⁴

Existen una serie de relaciones anatómicas^{5,6} y etiológicas⁷ así como conexiones fisiopatológicas^{8,9} que pueden explicar la relación existente entre la afectación clínica conjunta de las vías respiratorias altas y bajas.

Todo este conjunto de hechos anatómicos, fisiológicos, epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos, han originado la hipótesis de la “vía aérea única”, que sostiene que ambas entidades son los polos opuestos de una única enfermedad cuya base es el proceso inflamatorio crónico de la vía aérea que puede ser mantenido y amplificado por mecanismos interconectados, por lo que se han de tener en cuenta una serie de consideraciones al manejar a pacientes con asma y rinitis:

- ✓ Junto con otros factores de riesgos ya conocidos, la rinitis alérgica debería ser considerada como un factor de riesgo para el asma.

Tabla I.- Enfermedades que asocian afectación nasal y bronquial.

<p>Infecciones respiratorias. Rinitis y asma alérgicos. Sd. De Samter (poliposis nasal, asma intrínseco, intolerancia a aspirina). Fibrosis quística. Discinesia ciliar. Sd. Wegener. Sd. De Churg-Strauss. Aspergilosis broncopulminar alérgica.</p>
--

- ✓ Los pacientes con rinitis alérgica persistente deben ser evaluados para asma mediante historia clínica, examen clínico completo y realización de prueba broncodilatadora.
- ✓ En pacientes con asma, deben ser apropiadamente evaluados para rinitis (historia clínica y examen físico).
- ✓ Idealmente debe ser utilizada una estrategia combinada para tratar enfermedades coexistentes de las vías aéreas superiores e inferiores contemplando la eficacia y la seguridad.
- ✓ Esta concordancia inmunológica es la que ha permitido poner énfasis en la utilización de la inmunoterapia específica como forma de abordar sistémicamente afecciones “localizadas”, pero que tienen una base inflamatoria inmunológica común.

I. ASMA EN LA INFANCIA.

I.1 INTRODUCCIÓN.

El asma constituye la enfermedad crónica más frecuente en la infancia. Aunque se conocen bien las manifestaciones clínicas y el curso natural de la enfermedad, no se conoce exactamente la causa de su aparición en un individuo concreto. Se sabe que existe una predisposición genética, en la que influye una serie de factores ambientales que pondrán en marcha un complejo proceso inflamatorio en el que intervienen gran número de células y mediadores.

La definición más aceptada actualmente, es la que propone la Global Initiative for Asthma (GINA), según la cual *“el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la que intervienen numerosas células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos, macrófagos y linfocitos T. La inflamación crónica produce un aumento de la hiperrespuesta bronquial que provoca episodios recurrentes de sibilancias, opresión torácica, dificultad respiratoria y tos, particularmente por la noche o al amanecer. Estos episodios van asociados generalmente a una obstrucción generalizada, pero variable, al flujo aéreo, que es reversible espontáneamente o con tratamiento”*.¹⁰

I.2 EPIDEMIOLOGÍA.

La epidemiología del asma en España se conoce bien en los niños de más de 6 años, pero no hay estudios por debajo de esa edad. Tomando datos del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), la prevalencia del asma en España es relativamente baja, aproximadamente un 9% de los niños de 13-14 años reconocen haber tenido síntomas durante el año previo; así mismo, el 10% de los padres de niños de 6-7 años informan que sus hijos han padecido sibilancias durante ese período. Las sibilancias graves son mucho menos frecuentes en ambos grupos (alrededor del 2%).^{11,12}

Los resultados globales del estudio ISAAC muestran una diferente prevalencia entre los distintos países, mayor en los países anglosajones, así como diferencias entre las diferentes regiones dentro de cada país. Dichos resultados coincidían con los del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS) realizado en adultos.^{13,14}

Existen claras diferencias en cuanto a la relación entre el sexo y la incidencia de asma y atopia, con mayor preponderancia en varones antes de la pubertad, invirtiéndose esta relación después de la pubertad con un mayor predominio de asma en sexo femenino, pudiendo perdurar hasta la edad adulta.

La prevalencia en nuestro país de los síntomas sugestivos de asma es, en comparación con el resto de los países, de nivel medio-bajo al igual que en los adultos (alrededor del 10% en la infancia y adolescencia), existiendo amplias variaciones geográficas, identificándose un área de relativa alta prevalencia, integrada por las comunidades de la fachada atlántica del país.¹⁵

I.3 HISTORIA NATURAL DEL ASMA.

Los conocimientos actuales sobre la historia natural del asma proceden de estudios longitudinales de cohortes y de base poblacional,¹⁶ que han permitido identificar numerosos factores de riesgo y factores protectores, así como predecir en cierto modo como va a evolucionar el niño asmático.

I.3.1 ASMA QUE COMIENZA ANTES DE LOS 6 AÑOS.

Diversos factores, presentes o ausentes, hacen que la tradicional regla de los tercios (un tercio de los niños presentarán en los primeros cinco años de vida al menos un episodio de sibilancias, de ellos un tercio cumplirá criterios de asma y de estos, dos tercios tendrá asma que persistirá o se reactivará posteriormente) se vea alterada. De este modo por ejemplo los niños con sensibilización precoz (dos primeros años de vida) a alérgenos alimentarios, proteínas de leche de vaca y sobre todo huevo, presentan mayor sensibilización posterior a neumoalérgenos, asma y rinitis que los no sensibilizados a alimentos.^{17, 18}

Han existido varios grupos de trabajo que han intentado establecer un pronóstico para estos niños (Tucson Children's Respiratory Study¹⁹, Melbourne Epidemiological Study of Childhood Asthma^{20,21}, German Multicenter Allergy Study^{22,23}), poniendo en evidencia la relevancia de la atopia y de la gravedad del asma, a la hora de establecer un pronóstico individualizado. Se han definido tres fenotipos de asma en menores de 6 años:^{24,25}

Fenotipo de sibilancias-asma atópica: Presentan un asma moderado o grave, y/o antecedentes personales de atopia y/o antecedentes en los padres de asma. Serán con casi total probabilidad, asmáticos de adultos.

Fenotipo de sibilancias tempranas transitorias: Comienzo precoz de los síntomas de asma (antes de los tres años, en general el primer año de vida) y ausencia de estos a los 6 años. No se asocian con historia familiar de asma ni sensibilización alérgica²⁶. Suelen presentar episodios ligados a infecciones respiratorias agudas. Relacionado con un déficit de la función pulmonar en relación con el calibre de las vías aéreas y la compliance dinámica,^{27,28} que parece estar relacionada con la exposición a tabaco prenatal²⁹, la prematuridad, tener hermanos mayores y el contacto con otros niños en guarderías.^{30,31}

Fenotipo de sibilancias persistentes no atópicas: Niños con sibilancias precoces y que mantienen sus síntomas por encima de los 6 años, con tendencia a la remisión en la adolescencia. El principal desencadenante de los síntomas son los procesos respiratorios víricos, no existiendo en general antecedentes personales ni familiares de atopia. Estos niños parten de una función pulmonar ligeramente disminuida y persisten en dicha situación a lo largo del tiempo.

I.3.2 ASMA QUE COMIENZA DESPUÉS DE LOS 6 AÑOS.

El asma de debut tardío (en la edad escolar y en la adolescencia) es excepcional. Cuando se realiza una historia clínica detallada a estos pacientes se observa como, en general, ya habían presentado algún episodio de sibilancias en edades tempranas.^{32,33} Este grupo de niños, en los que el asma debuta por encima de los 6 años tienen un pronóstico relativamente más uniforme y este es hacia la persistencia. Se han incluido como factores de riesgo para la persistencia del asma, además de la atopia, la hiperreactividad bronquial, la exposición al humo de tabaco, el sexo femenino y la aparición concomitante de rinoconjuntivitis alérgica y el tabaquismo activo.^{34,35,36}

I.4 FACTORES DE RIESGO.

No se conoce bien la secuencia temporal de los fenómenos que intervienen en la aparición del asma en un individuo concreto, aunque parece existir una serie de factores de riesgo (Tabla II), que pueden actuar como:¹⁰

Factores del huésped: predisponen o protegen a los individuos de desarrollar asma, siendo al atopía la más importante³⁷.

Factores ambientales: son factores externos al individuo y actúan cómo:

- **Factores desencadenantes:** al actuar sobre individuos predispuestos desencadenan el desarrollo de asma.
- **Factores precipitantes:** capaces de desencadenar una exacerbación del asma y/o provocar síntomas persistentes.

Las infecciones respiratorias víricas constituyen un importante factor desencadenante de crisis asmática en los niños (su relación con el desarrollo de asma sigue siendo motivo de estudio³⁸), aunque también pueden actuar a otras edades, siendo los rinovirus los más frecuentemente implicados, seguidos del virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus de la gripe.³⁹ Recientemente se ha descrito un nuevo agente vírico, desconocido hasta ahora, metapneumovirus, que, aunque afecta a personas de todas las edades, es más virulento en lactantes y niños pequeños.^{40, 41}

El ejercicio físico es el desencadenante más frecuente de episodios recortados de síntomas asmáticos en los niños. El efecto es más intenso si se respira aire frío y seco. Las expresiones extremas de emoción, como el llanto o la risa, pueden provocar hiperventilación, y por el mismo mecanismo indirecto que el ejercicio pueden desencadenar una crisis de broncospasmo.

TABLA II. ASMA. FACTORES DE RIESGO.

Factores del huésped.

Atopia (el más importante).
Predisposición genética.
Hiperreactividad de la vía aérea.
Sexo.
Raza.

Factores ambientales (externos).

Factores desencadenantes.

Alergenos domésticos. Ácaros del polvo.
Epitelios de animales.
Hongos, mohos y levaduras.
Alergenos de cucaracha.

Alergenos ambientales. Pólenes.
Hongos, mohos y levaduras.
Contaminantes de interior.
Contaminantes exteriores.

Sensibilizantes ocupacionales.

Humo de tabaco (activos y pasivos).

Polución aérea.

Infecciones respiratorias.

Infecciones (Hipótesis higienista).

Estatus socioeconómico.

Tamaño familiar.

Dieta y drogas.

Obesidad.

Factores precipitantes.

Alergenos domésticos y ambientales.

Polución aérea interior y exterior.

Infecciones respiratorias.

Ejercicio e hiperventilación.

Cambios de tiempo.

Dióxido de sulfuro.

Alimentos, aditivos y drogas irritantes.

Estrés emocional.

Humo de tabaco (activo y pasivo).

Traducido de GINA 2005.

Otros factores se han asociado en mayor o menor medida al desencadenamiento de síntomas asmáticos, entre ellos la contaminación ambiental, el tabaquismo, el reflujo gastroesofágico, algunos medicamentos (aspirina y AINES), etc.

Los alérgenos que con más frecuencia se asocian al asma en niños son: ácaros, pólenes (árboles, gramíneas, malezas), hongos (*Alternaria* y *Cladosporium*) y epitelio de animales (gato, perro, caballo, etc.).⁴²

I.5 DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico correcto del asma es esencial para instaurar de forma precoz un plan de tratamiento adecuado que permitirá controlar a la mayoría de los pacientes. Es un hecho probado por diferentes estudios epidemiológicos, que el asma está infradiagnosticado, y por consiguiente infratratado.

Las causas de este déficit en el diagnóstico podrían ser la tardanza de consultar con el médico síntomas respiratorios intermitentes bien tolerados por los pacientes, así como la poca especificidad de los síntomas asmáticos¹⁰, especialmente en el niño pequeño.

I.5.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

HISTORIA CLÍNICA.

Es la herramienta fundamental, debe ser minuciosa y detallada, constatando los síntomas y signos de asma, las características de las crisis, valoración de la gravedad de los episodios, valoración de los períodos intercrisis, identificación de factores precipitantes o agravantes.

Anamnesis: debe investigar obligatoriamente antecedentes familiares de enfermedad alérgica, el entorno del niño, antecedentes personales, cuándo, cómo, dónde y en que situaciones acontecen los síntomas. Son datos muy sugestivos de asma:

- Episodios recurrentes de tos, disnea y sibilantes de predominio nocturno y vespertino.
- Mejoría de los síntomas espontáneamente o tras tratamiento broncodilatador.
- Variabilidad estacional de los síntomas.
- Antecedentes familiares y personales de atopia.
- Presencia de tos, sibilantes y/o disnea tras ejercicio.

- Presencia de tos, sibilantes y/o disnea tras exposición determinados alergenicos.
- Cuadros catarrales que “se bajan al pecho” o tardan más de 10 días en curar.

Exploración: no es determinante en todo momento por la naturaleza intermitente de los síntomas asmáticos. El hallazgo físico más habitual es la presencia de sibilantes en la auscultación respiratoria, aunque esta puede ser normal incluso en niños con limitación del flujo aéreo.

Durante los periodos intercrisis es habitual encontrar al paciente asintomático desde el punto de vista respiratorio, estando encaminada la exploración a intentar detectar signos y síntomas que nos ayuden a descartar otras posibles causas de los episodios recurrentes de disnea, la existencia de otras manifestaciones de atopia (dermatitis, conjuntivitis y rinitis) que nos ayuden al diagnóstico, así como la presencia de complicaciones.

Tabla III. Pistas para el diagnóstico diferencial del asma en la infancia.

Hallazgo clínico	Posibles diagnósticos
Síntomas presentes desde el nacimiento o problema pulmonar perinatal	Fibrosis quística (FQ), displasia broncopulmonar, discinesia ciliar, anomalía del desarrollo
Historia familiar de enfermedad pulmonar poco habitual	FQ, anomalía del desarrollo, enfermedad neuromuscular.
Enfermedad severa del tracto respiratorio superior	Inmunodeficiencia
Síntomas y signos	
Tos húmeda persistente	FQ, aspiración recurrente, inmunodeficiencia
Vómitos o “possetting” excesivos	Reflujo gastroesofágico con/sin aspiración
Disfagia	Problemas en deglución con/sin aspiración
Voz o llanto anormal	Problema laríngeo
Signos focales en el tórax	Anomalía del desarrollo, sínd. postviral, bronquiectasias, TBC
Estridor inspiratorio	Enfermedad laríngea
Fallo de medro	FQ, inmunodeficiencia, reflujo gastroesofágico
Alteraciones radiológicas	
Cambios radiológicos focales o persistentes	Trastornos del desarrollo, alteraciones postinfecciosas, aspiraciones recurrentes, inhalación de cuerpo extraño, bronquiectasias, tuberculosis

Traducción de la Guía Británica para el manejo del asma.2005

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Debe incluir todas las posibles causas de crisis recurrentes de dificultad respiratoria, por lo que deberemos buscar hallazgos diferenciadores con el asma y posteriormente realizar los exámenes complementarios que lo confirmen. (Tabla III)

I.5.2 DIAGNÓSTICO FUNCIONAL.

La exploración funcional respiratoria es fundamental en todo paciente con asma. Nos sirve para confirmar el diagnóstico de asma, cuantificar la gravedad de la enfermedad, monitorizar la evolución y objetivar la respuesta al tratamiento.⁴³

En niños colaboradores debe realizarse por espirometría (espirómetros o neumotacógrafos) que por su sencillez y coste es la prueba principal para objetivar la obstrucción bronquial. En determinadas circunstancias, la medición del flujo espiratorio máximo (FEM), mediante el medidor correspondiente, puede resultar de utilidad, aunque la información que ofrece es mucho menos valiosa que la obtenida en una espirometría.

En niños no colaboradores se utilizan otras pruebas, como la pletismografía corporal, la oscilometría por impulsos, las resistencias por oclusión o la compresión toracoabdominal. Se debe estudiar la reversibilidad de dicha obstrucción bronquial y/o el grado de hiperreactividad de los bronquios. Para ello se utilizan las pruebas broncodinámicas, como la prueba de broncodilatación y las de hiperreactividad bronquial inespecífica (metacolina, ejercicio, etc.).

I.5.3 DIAGNÓSTICO DE LA INFLAMACIÓN BRONQUIAL.

Se puede realizar mediante métodos invasivos como la biopsia bronquial y la determinación del tipo, cantidad y proporción de células en el lavado broncoalveolar, que se correlaciona bien con el resultado de las biopsias, pero ambas exigen hacer una broncoscopia. Por lo que se ha introducido su determinación en esputo inducido, bien estandarizado en adultos, pero su uso en niños es más complejo.

Un método sencillo y que nos permite conocer su resultado en el momento es la medición de la concentración de óxido nítrico (NO) en aire exhalado. Este método está bien estandarizado, incluso para niños pequeños, pero su utilidad para el diagnóstico del asma está muy limitada pues los valores de los niños asmáticos se solapan con los de los niños sanos.^{44, 45}

La concentración de proteína catiónica del eosinófilo (ECP) en suero se correlaciona también con algunas variables del asma, como la función pulmonar o la clínica.

I.5.4 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.

Tras realizar el diagnóstico clínico mediante la anamnesis, la historia clínica, exploración y las pruebas de función pulmonar, es necesario investigar la existencia de factores desencadenantes. La historia clínica y la investigación del entorno del paciente nos orientarán hacia la prueba diagnóstica mas adecuada, siendo necesaria la realización de estudio alergológico cuando se sospeche base alérgica. Es frecuente en algunas de las guías de manejo del asma obviar la realización de un diagnóstico alergológico, no teniendo en cuenta tanto las implicaciones diagnósticas (identificación de agentes predisponentes, desencadenantes y precipitantes), pronósticas (la atopia como factor predictivo), como terapéuticas (la alergia como diana en el tratamiento).

I.5.5 SITUACIONES ESPECIALES.

El diagnóstico de asma en los niños menores de 5 años se basa exclusivamente en criterios clínicos y en los diagnósticos diferenciales oportunos. Existe un amplio consenso en aplicar criterios de diagnóstico precoz, evitando el uso de términos clínicos inadecuados como bronquitis espástica, bronquitis disneizante, etc. La evolución de los niños que presentan episodios de asma en estas edades es bien conocida, sabiendo que aproximadamente un tercio de ellos mantendrá su asma en la adolescencia. La investigación de atopia o la aplicación de criterios como los de Índice Clínico de Tucson contribuyen a identificar a estos niños.¹⁹ (Tabla IV)

Tabla IV. Índice clínico del Tucson Children's Respiratory Study.

Los niños deben presentar episodios de sibilancias y además cumplir al menos un criterio mayor o al menos dos criterios menores de los siguientes:

Criterios mayores:

Asma diagnosticada en alguno de los padres.
Eccema en el niño.

Criterios menores:

Presencia de rinitis alérgica.
Sibilancias fuera de episodios catarrales.
Eosinofilia mayor del 4%.

I.6 ASMA DE DIFÍCIL CONTROL. ASMA DE RIESGO VITAL.

El asma de control difícil (ACD) es muy infrecuente en la edad pediátrica pues la mayoría de los niños con asma se controlan bien con los tratamientos actuales.

Las actuales guías de práctica clínica^{10,46} establecen que el asma está bien controlada cuando no existen síntomas de la enfermedad, exacerbaciones, necesidad de empleo de medicación de rescate, restricciones de la actividad física habitual, la función pulmonar es normal y el tratamiento no ocasiona efectos adversos.⁴⁷

Se considera que un niño tiene asma de control difícil cuando su enfermedad no está suficientemente controlada a pesar de realizar correctamente el tratamiento del nivel 4 del GINA o del Grupo Español para el manejo del asma (GEMA), o cuando se necesita tomar broncodilatadores de acción corta más de tres veces por semana, se pierde colegio más de 5 días por trimestre o existe un episodio o más de sibilancias por mes.⁴⁸ Las causas más habituales del ACD serían:⁴³

- a) El diagnóstico de asma no es correcto.
- b) Tienen además otras patologías añadidas que pueden agravar el asma.
- c) Hay factores ambientales no controlados.
- d) El paciente no cumple adecuadamente con el tratamiento.
- e) Existen otros factores intercurrentes que pueden agravar el asma, como el consumo de determinados fármacos.
- f) El paciente presenta resistencia a los corticoides.

La presencia de exacerbaciones agudas de extrema gravedad, condición denominada "*asma de riesgo vital (ARV)*" o "*asma casi fatal*" (aparición durante la crisis asmática de eventos como parada cardiorrespiratoria, necesidad de intubación orotraqueal y/o ventilación mecánica, ingreso en cuidados intensivos, hipercapnia o acidosis)⁴⁹ se ha relacionado con un inadecuado control de los factores ambientales, entre los que la importancia de los hongos se ha puesto de manifiesto en vario estudios.^{50, 51}

I.7 CALIDAD DE VIDA.

La mejora de la calidad de vida es un objetivo clave en el manejo del niño-adolescente con asma. Su primera valoración deberá hacerse coincidiendo con el momen-

to de diagnóstico de asma, con el fin de poder evaluar durante el seguimiento las mejoras producidas por las medidas terapéuticas y acciones educativas aplicadas. La calidad de vida debe medirse a través de cuestionarios validados, siendo el más relevante para niños-adolescentes el PAQLQ, con su escala para cuidadores PACQLQ.⁵²

I.8 TRATAMIENTO Y CONTROL DEL ASMA.

I.8.1 OBJETIVOS.

Los objetivos básicos del tratamiento del asma se podrían resumir en:^{10, 46}

- a) Reducir al máximo los síntomas asmáticos crónicos, manteniendo niveles normales de actividad, incluido el ejercicio.
- b) Prevenir exacerbaciones.
- c) Reducir la necesidad de medicación de rescate.
- d) Mantener una función pulmonar lo más próxima posible a niveles normales.
- e) Evitar en lo posible los efectos adversos derivados del tratamiento.
- f) Prevenir la evolución hacia la limitación irreversible del flujo aéreo.
- g) Prevenir la mortalidad por asma.

El control del asma debe alcanzarse lo más pronto posible y debe permitir que el niño pueda llevar a cabo una vida normal, sin limitaciones. A pesar del amplio arsenal terapéutico disponible, se está muy lejos de conseguir el control en la mayoría de los casos.⁵³

La clasificación de los pacientes con asma basada en la severidad de los síntomas presentes previamente a instaurar tratamiento, es fundamental para establecer un plan de tratamiento personalizado para cada paciente, basado en cuatro ejes fundamentales:

- I.** Identificación de los factores desencadenantes, e instauración de medidas de control ambiental para evitarlos.
- II.** Proporcionar un tratamiento farmacológico adecuado, tanto continuado en los casos en que sea necesario como un adecuado control de las exacerbaciones.
- III.** Intentar cambiar el curso clínico de la enfermedad mediante la administración de inmunoterapia con extractos alérgicos.
- IV.** Educar a los pacientes para el conocimiento y manejo de su enfermedad.

I.8.2 TRATAMIENTO ETIOLÓGICO.

Está basado en conocer cuales son los factores que desarrollan o desencadenan el asma e intentar educar al paciente a evitarlos.

MEDIDAS DE CONTROL AMBIENTAL.

El objetivo es prevenir las exacerbaciones y la progresión de la enfermedad, así como reducir la necesidad de medicación. Se considera que estas medidas preventivas deben introducirse lo antes posible tras el comienzo de la enfermedad, aunque los cambios histopatológicos parecen estar ya completamente establecidos en las fases incipientes del asma.

Dependerán del alérgeno implicado, y de evitar los factores desencadenantes inespecíficos que puedan afectar a cada paciente. La profilaxis encaminada a la disminución de la concentración de alérgenos mediante medidas higiénicas sencillas de realizar, es la primera fase en el tratamiento de un paciente alérgico.⁵⁴

Los hongos están ampliamente distribuidos en la naturaleza por lo que es muy difícil, si no imposible, su evitación por completo. Sin embargo hay un cierto número de precauciones que se pueden tomar para minimizar el contacto con ellos. Las principales medidas ambientales a tener en cuenta son las siguientes:⁵⁵

☞ En el exterior de las viviendas:

- Evitar el contacto con vegetación muerta o en estado de descomposición, no mover montones de hojas, evitar vegetación densa cerca de la vivienda y evitar el acumulo de restos orgánicos cerca de la casa (basureros, estercoleros, etc.).
- Eliminar la humedad y airear las zonas oscuras y húmedas de la casa, utilizando en ellas pintura antimohos y fungicidas en sitios que tengan tendencia a humedecerse.

☞ En el interior de la vivienda:

- Evitar plantas de interior y flores secas de adorno.
- La cocina y el cuarto de baño, favorecen el desarrollo de hongos (humedad y calor), por ello deben ser aireados y limpiados con soluciones antifúngicas (lejía).
- Evitar el almacenamiento de alimentos, sobre todo de frutas y verduras.
- No guardarropa o zapatos húmedos en un armario o en zonas de poca ventilación.

- Deshacerse lo antes posible de bolsas de basura que contengan restos de alimentos.
- Los aparatos de aire acondicionado y humidificadores favorecen el crecimiento y dispersión de los hongos por lo que si se tienen se deben limpiar con frecuencia y lavar los filtros con soluciones antifúngicas.
- Usar deshumificadores en épocas muy húmedas, pero teniendo cuidado de que tampoco se contaminen con hongos los circuitos del equipo.
- Limpiar las tuberías y desagües de la lavadora y del fregadero.
- Aspirar la habitación diariamente.
- Evitar que se acumule polvo en cualquier sitio.

INMUNOTERAPIA.

Hasta el momento actual la inmunoterapia específica (ITE) es el único tratamiento que se ha mostrado capaz de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica respiratoria. ⁵⁶

Las guías internacionales de manejo del paciente asmático ^{10,46,57,58}, recogen en general papel de la ITE con escepticismo, recomendándola en casos de rinitis alérgica (RA) y asma alérgicos que no responden a medidas de evitación y farmacoterapia, no considerándola superior al tratamiento con medicación antiinflamatoria.

I.8.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO.

El abordaje terapéutico de la crisis aguda de asma dependerá de su gravedad, debiendo tenerse en cuenta otros factores como el tiempo de evolución de la agudización, la medicación administrada previamente, el tratamiento de mantenimiento que recibe o la gravedad de las crisis previas. Una vez realizada la valoración inicial se deberá instaurar el tratamiento más conveniente utilizando el fármaco más adecuado (Tabla V) y siguiendo las recomendaciones de dosificación, vías de administración y algoritmos de actuación existentes. ^{10,43,57,59}

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO.

La evidencia disponible en la actualidad indica, que cualquier paciente con asma persistente se controla de forma más eficaz si recibe tratamiento antiinflamatorio continuo, que si únicamente es tratado de forma intermitente en los episodios de broncoconstricción. La selección de la opción farmacológica más apropiada se debe realizar en función de la gravedad individual del asma del niño, del tratamiento que esté recibiendo, de

las propiedades farmacológicas de los distintos tratamientos antiasmáticos y de la edad y condiciones socio-familiares.

El tratamiento de mantenimiento se puede diferenciar según la edad del paciente,^{43,59} debido a las características especiales de cada grupo de edad en cuanto al pronóstico del asma (según el fenotipo), factores desencadenantes, características de la inflamación subyacente y dificultad de realizar estudios en pacientes pequeños, así como en la efectividad de los diferentes grupos de fármacos.

Se expone mas abajo (Tabla VI) la pauta de clasificación y tratamiento que se ha utilizado durante el presente estudio (traducción de la clasificación y tratamiento de mantenimiento en la infancia recogida en la actualización del 2002 de la *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Expert Panel Report del National Asthma Education and Prevention Program Science Base Comitee* ⁵⁹).

El enfoque terapéutico más empleado en los últimos años ha sido el del tratamiento escalonado, ajustándolo al grado de gravedad individual del asma. Se puede iniciar el tratamiento escalonado con la medicación y la dosis que le corresponden al paciente según su escalón de gravedad y posteriormente ir subiendo o bajando según la evolución. Otra forma más utilizada en la actualidad, consiste en comenzar con un nivel de tratamiento inmediatamente superior al que corresponde al paciente por la gravedad de su asma, para conseguir el control lo antes posible.

Una vez alcanzado y mantenido el control de la enfermedad durante al menos 3 meses, se puede plantear disminuir cuidadosamente el tratamiento hasta conocer el mínimo tratamiento que precisa el niño para mantenerse controlado. Es muy importante tener en cuenta que, antes de aumentar el tratamiento por mal control de la enfermedad, es

Tabla V. Fármacos antiasmáticos.

BRONCODILATADORES.

Agonistas β_2 de acción corta

Salbutamol
Terbutalina

Agonistas β_2 de acción prolongada

Salmeterol
Formoterol

Anticolinérgicos

Bromuro de Ipratropio

ANTIINFLAMATORIOS.

Corticoides Inhalados

Budesonida.
Fluticasona

Corticoides orales

Prednisona
Prednisolona
Metilprednisolona

Antileucotrienos

Montelukast

Cromonas

Cromoglicato disódico
Nedocromil sódico

Tomado de Consenso de Asma Neumología y Alergia Pediátrica

imprescindible comprobar que el cumplimiento terapéutico es adecuado, así como la técnica de inhalación y la evitación de factores desencadenantes.⁶⁰

I.8.4 EDUCACIÓN.

La educación sanitaria del niño asmático y su familia es un componente esencial del tratamiento. El objetivo de la educación, que es un proceso continuo, es proporcionar la información y el entrenamiento necesarios para que el niño asmático y su familia puedan participar en el tratamiento y control de su enfermedad, según un plan previamente desarrollado con el personal sanitario¹⁰. La educación del paciente debería conseguir aumentar sus conocimientos y habilidades, proporcionarle satisfacción, mejorar su confianza y, por tanto, mejorar el cumplimiento y el autocontrol.

Tabla VI. Manejo escalonado de los niños con asma aguda o crónica.

NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS*			
Clasificación de la gravedad. Antes de iniciar tratamiento o adecuado control.	Medicación precisa para mantener control		
	Síntomas diurnos Síntomas nocturnos	PEF o FV ₁ Variab. PEF	Medicación diaria
Grave persistente	Continuos	≤ 60 %	Tratamiento preferido: CSI a dosis altas + ABAP
	Frecuentes	> 30 %	Si lo precisa corticoides orales 2 mg/Kg/día.
Moderado persistente	Diarios	> 60 % - >80 %	Tratamiento preferido: CSI a dosis medias-bajas + ABAP
	> 1noche/semana	> 30 %	Si existe exacerbaciones muy frecuentes Incrementar dosis CSI + ABAP Alternativas CSI en rango de dosis medias CSI a dosis medias-bajas + ALT o Teofilinas
Leve persistente	>2 días/sem pero < 1 día	≥ 80	Tratamiento preferido: CSI a dosis bajas
	≤ 2 noches/mes	20 % - 30 %	Alternativas Cromonas o ALT
Leve intermitente	≤ 2 días/semana	≥ 80	No precisa medicación diaria
	≤ 2 noches/mes	< 20 %	

* En ambos grupos se utilizarán ABAP a demanda durante las crisis

CSI: Costicosteroides inhalados; ABAC: Agonistas β₂ de acción corta; ABAP: Agonistas β₂ de acción prolongada; ALT: antileucotrieno.

Adaptado de Busquets Monge RM, et al. Consensus Statement on the Management of Paediatric Asthma.

NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS*			
Clasificación de la gravedad. Antes de iniciar tratamiento o adecuado control.	Medicación precisa para mantener control		
	Síntomas diurnos Síntomas nocturnos		Medicación diaria
Grave persistente	Continuos		Tratamiento preferido: CSI a dosis altas + ABAP
	Frecuentes		Si lo precisa corticoides orales 2 mg/Kg/día (max 60 mg)
Moderado persistente	Diarios		Tratamiento preferido: CSI a dosis bajas + ABAP CSI a dosis medias
	> 1noche/semana		Si existe exacerbaciones muy frecuentes CSI a dosis medias + ABAP Alternativas CSI a dosis bajas + ALT o Teofilinas
Leve persistente	>2 días/sem pero < 1 al día		Tratamiento preferido: CSI a dosis bajas
	≤ 2 noches/mes		Alternativas Cromonas o ALT
Leve intermitente	≤ 2 días/semana		No precisa medicación diaria
	≤ 2 noches/mes		

II. RINITIS ALÉRGICA.

II.1 DEFINICIÓN.

La Rinitis Alérgica (RA) se define clínicamente, como un trastorno sintomático de la nariz y de las membranas que la recubren, inducido por una inflamación mediada por IgE, después de la exposición al alérgeno.⁹

La RA es un de las enfermedades más frecuentes en el mundo civilizado.^{61,62,63} Su prevalencia ha aumentando en las últimas décadas hasta afectar a un 10-25% de la población mundial, con cierta variabilidad, como aparece en los datos aportados en el Consenso Internacional de la rinitis de 1994, que oscilaban entre el 1,1% y 2% de Dinamarca y Reino Unido respectivamente y el 8,6% de Australia.² En los centros pertenecientes al estudio ISAAC, la prevalencia de rinoconjuntivitis osciló entre 1,4% y 39,7% en adolescentes de 13-14 años y entre 0,8% y 14,9% en niños de 6-7 años.⁶⁴

La RA se asocia frecuentemente a otras patologías como son la sinusitis, otitis, conjuntivitis o asma debido, por una parte, a la relación anatómica y estructural que tiene con los respectivos órganos o estructuras afectadas y, por otra, a que la rinitis alérgica puede ser la expresión local de una enfermedad sistémica, al igual que lo pueden ser las otras patologías concomitantes anteriormente mencionadas. Esta comorbilidad ha sido motivo de estudio en la fisiopatogenia de la rinitis así como su enfoque terapéutico, sobre todo por su relación con el desarrollo de asma tal y como se recoge en el documento ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on asthma).⁹

II.2 CLÍNICA.

Los síntomas de la rinitis alérgica, los cuales son reversibles espontáneamente o con tratamiento, incluyen típicamente rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasal y estornudos.

Además de esta clínica característica, pueden existir otros síntomas o signos como consecuencia de la alteración de las diferentes funciones nasales (infecciones respiratorias, respiración ruidosa, ronquidos, voz gangosa e incluso síndrome de apnea obstructiva del sueño, paladar ojival, alteraciones olfatorias, otitis serosas recidivantes, etc.).⁶⁵

A la hora de valorar la clínica es fundamental, valorar aquellos signos y síntomas que no permitan excluir otras causas de rinitis, lo que va a ser fundamental a la hora de establecer el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

II.3 CLASIFICACIÓN.

En los pacientes con rinitis la calidad de vida es en general peor que en los pacientes con asma leve e incluso comparable en algunos casos con el asma moderado-grave,^{66, 67} por lo que la clasificación clásica de la RA basada en el tiempo de exposición (estacional, perenne y ocupacional), ha sido modificada, estableciéndose una nueva clasificación (Figura 1)⁹ más práctica basada en:

- Parámetros de síntomas y de calidad de vida.
- La duración, dividiéndola en intermitente o persistente.
- La gravedad, se subdivide en leve o moderada-grave, dependiendo de los síntomas y de la calidad de vida.

Figura I. Clasificación de la RA.



Tomada de Guía Aria 2001

II.4 DESENCADENANTES.

Los alérgenos aéreos son las partículas más involucradas en la aparición y desarrollo de la RA. Los ácaros, pólenes, epitelios de animales y esporas fúngicas son los alérgenos responsables frecuentemente de una rinitis alérgica perenne, siendo la rinitis estacional atribuida clásicamente a alergia a pólenes, no siendo la primavera la única estación en la que polinizan todas las plantas o árboles.

Las esporas fúngicas o los mismos ácaros pueden estar presentes en mayor o menor concentración, dependiendo de las condiciones climáticas de humedad y temperatura, pudiéndose comportar como alérgenos responsables de una rinitis alérgica estacional según el área geográfica y el paciente afecto.

Otros factores desencadenantes relacionados con la RA son alimentos, medicamentos, intolerancia a AINEs y contaminantes ambientales (humo del tabaco, las partículas diesel, el ozono, dióxido de azufre, etc).

II.5 DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico se basará en la realización de un historia clínica, que es esencial para el diagnóstico acertado de la rinitis y para la valoración de su gravedad y respuesta al tratamiento.

Se realizará diagnóstico alergológico mediante pruebas *in vivo* e *in vitro*, que demuestren la participación de un mecanismo específico y el alérgeno involucrado. La elección de las pruebas diagnósticas se realiza en base a la historia clínica del paciente, que es la que nos orienta sobre una posible etiología alérgica, y sobre los alérgenos implicados, valorando las características de los distintos alérgenos, la aerobiología de la zona y del hábitat del paciente. Las pruebas de provocación nasal específica se utilizan para esclarecer la relevancia del alérgeno al que el paciente está sensibilizado, o bien en caso de sospechar un alérgeno y si con las pruebas anteriormente descritas no se demuestra su sensibilización.

Puede ser de utilidad la realización de una citología nasal, con el fin de determinar la presencia de eosinófilos en la mucosa nasal, que aunque no es patognomónica de rinitis alérgica, sí es altamente sugestiva si tiene una correlación con la historia clínica.

Las exploraciones radiológicas habitualmente no son necesarios salvo para el estudio de patologías asociadas y las técnicas rinométricas son útiles para determinar la permeabilidad de las fosas nasales para valorar posible tratamiento quirúrgico.

II.6 TRATAMIENTO.

Al igual que en los pacientes asmáticos es fundamental la educación, ayudar al paciente a conocer su enfermedad, a controlarla y tratarla de forma precoz, incluyendo las medidas de evitación del alérgeno implicado y de factores irritantes (humo de tabaco, olores fuertes, aire acondicionado, cambios bruscos de temperatura).

Tabla VII. Efectos de los fármacos en los síntomas de la rinitis.

Fármaco	Estornudos	Rinorrea	Obst. nasal	Prurito	Sínt. oculares
Antihistamínico H1					
Oral	+++	+++	0 a +	+++	++
Intranasal	++	+++	+	++	0
Intraocular	0	0	0	0	+++
Corticoides					
Intranasal	+++	+++	++	++	++
Cromonas					
Intranasal	+	+	+	+	0
Intraocular	0	0	0	0	++
Anticolinérgicos					
	0	+++	0	0	0
Antileucotrienos					
	0	+	++	0	++
Descongestionantes					
Intranasal	0	0	++	0	0
Oral	0	0	+	0	0

Según el Consensus de la EAACI

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Encaminado a aliviar los síntomas y, en ocasiones, prevenir la aparición de éstos. Los principios de tratamiento para niños son los mismos que para adultos pero se debe tomar un cuidado especial para evitar los efectos colaterales típicos en este grupo de edad. La medicación empleada para la rinitis (Tabla VII) se administra normalmente por vía in-

tranasal u oral, dependiendo la elección del fármaco más adecuado de varios criterios, siendo uno de los fundamentales el efecto de cada uno de ellos.

INMUNOTERAPIA (ITE).

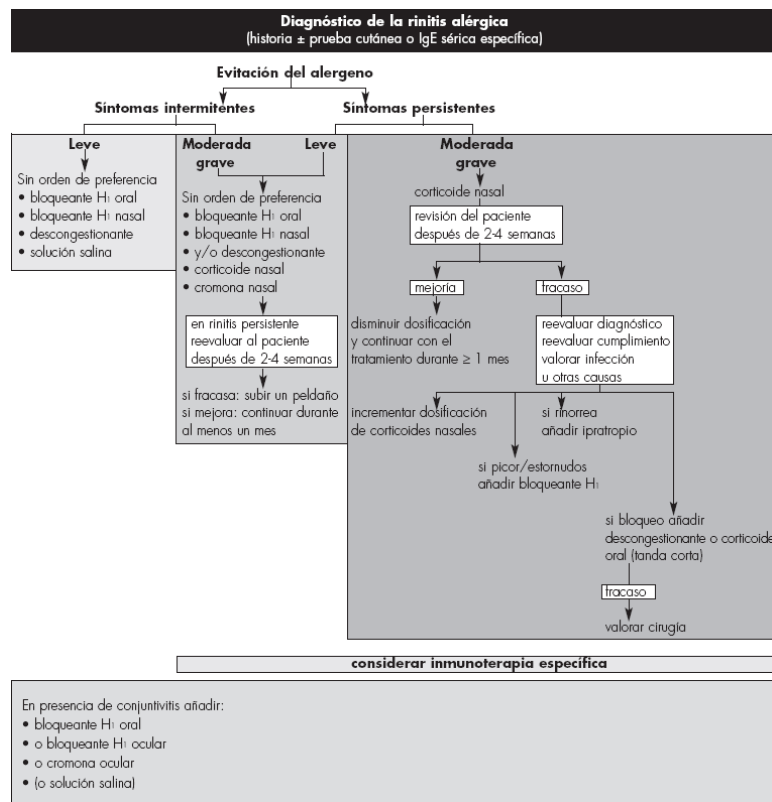
Los dos consensos mas recientes sobre tratamiento de la RA (EACI-2000 y ARIA 2001)^{68,9} establecen que la inmunoterapia subcutánea está indicada en pacientes con RA monosensibilizados en los que las medidas preventivas y el tratamiento farmacológico no ha sido eficaces. Existen en la literatura diversos metanálisis que corroboran la eficacia y seguridad de la inmunoterapia clásica⁶⁹ y la sublingual⁷⁰ en el tratamiento de la RA.

OTROS TRATAMIENTOS.

La cirugía puede utilizarse como una intervención adjunta en algunos pacientes cuidadosamente seleccionados. Existen terapias alternativas (homeopatía, fitoterapia, acupuntura) cuyo uso va en aumento, aunque les falta apoyo científico y clínico.

El documento ARIA 2001 propone un enfoque escalonado al manejo de la enfermedad, basado en la nueva clasificación (Figura II).

Figura II. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la RA. Aria 2001



III. FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA.

III.1 ATOPIA Y ALERGIA.

Con frecuencia los términos atopia (del griego *a*: fuera, sin; *topos*; lugar; y por tanto extraño, raro, sin lógica) y alergia (*allos*: otro; *ergon*: acción) se utilizan indistintamente, en la práctica diaria para referirse a los procesos inmunológicos relacionados con enfermedades como el asma, la rinitis o el eccema atópico, cuya agrupación familiar sugiere una transmisión hereditaria.

Atopia: utilizado inicialmente para describir las reacciones cutáneas inmediatas de pápula y eritema producidas en respuesta a alergenos en pacientes con síntomas respiratorios de asma y rinitis. Actualmente se podría definir como la *“predisposición genética de algunos individuos a producir una respuesta exagerada, mediada por anticuerpos tipo inmunoglobulina E (IgE) específicos, definida clínicamente por la presencia de una o más pruebas cutáneas positivas (o unas concentraciones de IgE específica elevadas) frente a sustancias ambientales”*, lo cual no implica la presencia de síntomas clínicos, sólo se considera un factor de predisposición a desarrollar enfermedad alérgica.

Alergia: haría alusión a la reacción inmunitaria anómala, habitualmente realizada contra un antígeno inofensivo, de la que va a resultar un perjuicio para el organismo. El término alergia puede aplicarse a los 4 mecanismos de hipersensibilidad (HPSS) descritos por Gell y Coombs,⁷¹ pero habitualmente en la práctica se refiere a los mecanismos de hipersensibilidad inmediata mediados por IgE, por lo que la alergia sería la expresión clínica de la predisposición atópica, e incluye asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica y reacciones alérgicas por alimentos, fármacos y veneno de himenópteros entre otros cuadros. Otras enfermedades alérgicas, como la neumonitis por hipersensibilidad o la dermatitis de contacto, producidas por reacciones de hipersensibilidad no mediadas por IgE, podrían ser denominadas manifestaciones alérgicas no atópicas.

Si bien la clasificación clásica de las reacciones de HPSS mantiene vigencia, se ha demostrado la existencia de mecanismos mixtos que constituirían el tipo V. (Tabla VIII)

Tabla VIII. Tipos de reacciones de hipersensibilidad (HPSS).		
Reacción de HPSS	Alteración	Consecuencia
Tipo I (Alérgica)	Anticuerpo (IgE)	Atopia (localizada) Anafilaxia (generalizada)
Tipo II (Citotóxica)	Antígeno	Autoinmunidad
Tipo III (Inmunocomplejos)	Ag-Ac (Inmunocomplejos)	Enfermedad por inmunocomplejos tipo Arthus (Ac>Ag) Enf. Suero (Ag>Ac)
Tipo IV (Celular retardada)	Linfocitaria retardada	Hipersensibilidad
Tipo V. Mixta		
Tipos I y III	Ig E y precipitinas IgG	Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
Tipos III y IV	Inmunocomplejos y L T	Alveolitis alérgica extrínseca (neumonitis HPSS)

III.2 MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN ALÉRGICA.

El sistema inmune se encuentra regulado, de modo que ante exposición tanto a agentes patógenos así como a antígenos propios o sustancias potencialmente inocuas del exterior, produce una respuesta protectora y equilibrada. Estos mecanismos de “tolerancia inmune” impiden la formación de linfocitos T (LT) específicos potencialmente dañinos, mediante diversos mecanismos como la apoptosis, la anergia, por ignorancia del antígeno,^{72,73,74} o impidiendo su activación a través de la acción de células T reguladoras (Treg.)⁷⁵. Parece demostrado que la sensibilización alérgica es consecuencia de un desequilibrio entre tolerancia e inmunidad atribuible a un déficit de células Treg que permite la diferenciación y proliferación de LT helper o colaboradores de tipo 2 (LTh2).^{76,77,78}

Por ello la enfermedad alérgica se ha definido recientemente como “una reacción de HPSS iniciada por mecanismos inmunes específicos”,^{79,80} en la que existe un desequilibrio entre la activación por un alérgeno de las Treg y la respuesta efectora de los LTh2 en individuos susceptibles, un proceso en el que las células dendríticas (DC) desempeñan un papel fundamental.

Al igual que ocurre en otras enfermedades de base inmunológica, en la alergia respiratoria el sistema inmune responde de una forma anómala ante diversos estímulos (antígenos) que no producen daño en las personas sanas. Esta respuesta inmune alterada da lugar a un proceso inflamatorio patológico, reproducible, que provoca síntomas variables en función del órgano afectado y de la cronicidad de la enfermedad y que incluyen rinitis, conjuntivitis, asma, alteraciones en la piel, alteraciones gastrointestinales, y anafilaxia.

La falta de regulación de la respuesta inmunitaria origina un estado inflamatorio continuo, pues como se ha podido confirmar en los últimos años, la inflamación es la base fisiopatológica de los procesos alérgicos, comprobándose que la inflamación se mantiene en los períodos asintomáticos durante largo tiempo, incluso en los casos de asma leve, y desde el inicio de la enfermedad.^{81,82}

En la inflamación asmática existe una infiltración celular en la que participan especialmente linfocitos, mastocitos y otras células, entre ellas los eosinófilos, que no suelen encontrarse en otros procesos inflamatorios. La reacción alérgica es muy compleja y aún no bien conocida en sus mecanismos más íntimos, y está constituida por diferentes procesos inmunitarios que se suceden unos a otros y se acumulan en el tiempo.

El conocimiento de los mecanismos moleculares que rigen la inflamación y el estudio de los marcadores de la inflamación serán herramientas útiles para conocer el tipo de respuesta inmunitaria, establecer nuevas pautas de tratamiento y controlar su eficacia.

En resumen se puede considerar que el primer paso tras la estimulación antigénica (factores ambientales, infecciones víricas, etc.), en un paciente genéticamente predispuesto, será el reclutamiento de mastocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos desde la circulación hacia la luz bronquial, gracias a una serie de moléculas, como las células de adhesión y ciertas citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que facilitan la activación de dichas células; éstas liberarán o sintetizarán una serie de mediadores que son los responsables de los cambios inflamatorios.⁸³ En los pacientes asmáticos existe un desequilibrio entre los diferentes tipos de LT, con diferenciación hacia LTh2, que provocará que los linfocitos B (LB) produzcan IgE específica (IgEe) frente a los alérgenos, característica de la respuesta inmunológica atópica. Aunque la elevación de IgE en el suero no siempre está aso-

ciada con el asma, parece demostrada la asociación entre su elevación y la existencia de hiperrespuesta bronquial y/o asma, incluso sin demostrarse los rasgos atópicos.⁸⁴

Dichos cambios van a ser los responsables de la limitación del flujo aéreo y de la hiperrespuesta de las vías respiratorias a diferentes estímulos, características del asma. Paralelamente al proceso de inflamación crónica, la lesión del epitelio de la mucosa estimula procesos de reparación, que provocan cambios estructurales y funcionales (remodelamiento).⁸⁵

El asma intrínseca no alérgica (niveles de inmunoglobulina E (IgE) sérica normales y sin poder demostrarse IgEe contra ningún alérgeno), y el asma alérgica son entidades que tienen un perfil clínico diferente, pero son inmunopatológicamente iguales.⁸⁶ Incluso algunos autores han sugerido que el asma intrínseca, es una forma de asma alérgica en el que aún no se ha descubierto el alérgeno.⁸⁷

III.2.1 SENSIBILIZACIÓN ALÉRGICA.

Cuando un alérgeno entra en contacto con el sistema inmune, es reconocido como extraño y es captado por las células presentadoras de antígenos (CPA), entre las que se encuentran las DC y de Langerhans, aunque también los monocitos/macrófagos y los LB. Dichas células opsonizan la molécula antigénica y la procesan, migrando posteriormente a los ganglios linfáticos donde los presentan, unidos al Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (MHC II), al precursor del linfocito T cooperador o helper (LTh0), que al reconocer la sustancia extraña se activa, secretando una serie de citoquinas. En esta comunicación celular intervienen otras moléculas de superficie como son el CD86 de la célula presentadora de antígeno y el CD28 del LTh0. (Figura III)

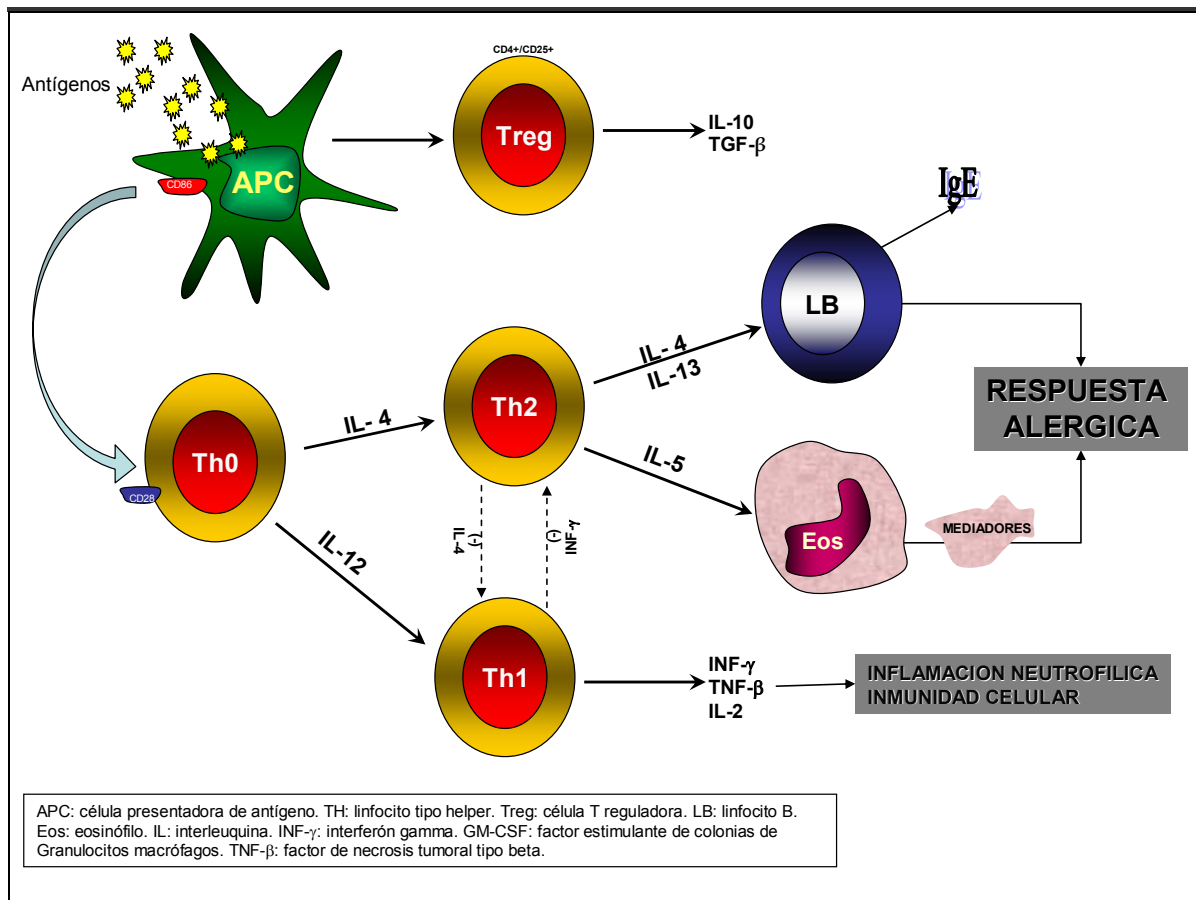
Dependiendo del microambiente de interleuquinas (IL), la diferenciación del LTh0 se dirigirá hacia LTh de tipo 1 (LTh1) o LTh2 (Figura IV)⁸⁸

- **IL-12** → dirige la respuesta hacia LTh1, e inhibe el desarrollo de LTh2 junto con el Interferón gamma (IFN- γ).
- **IL-4** → dirige la respuesta a LTh2.

Está aceptado que la capacidad de producir IL-4 por parte de los LTh2, y no por los LTh1, nos permite diferenciar ambos tipos de LTh.

En los pacientes atópicos existe un predominio de la respuesta tipo Th2, que por medio de la producción de IL4 e IL13 inducen la producción por los LB de moléculas de IgE, que quedarán fijadas a la membrana de mastocitos y basófilos (fase de sensibilización). La sensibilización conlleva un efecto memoria de los LB hacia la producción de IgE y la existencia de LT con memoria alérgeno específica.

Figura III. Mecanismos de la respuesta alérgica.



III.2.2 REACCIÓN ALÉRGICA INMEDIATA.

Los siguientes y repetidos contactos con el alérgeno estimularán, con la ayuda de los LT, a los LB hacia la producción de elevados niveles de IgEe. Esta IgEe se une a la superficie de mastocitos, basófilos, monocitos, células dendríticas y células B por medio de receptores específicos (FcεRI: receptor de alta afinidad para la IgE; FcεRII, receptor de baja afinidad para la IgE).

Cuando dos o más moléculas de IgE unidas a su receptor reconocen a una misma molécula de alérgeno, provocan el entrecruzamiento de los receptores, fenómeno que va a provocar una serie de reacciones bioquímicas de señalización que culminan en la degranulación del mastocito con la liberación de una serie de mediadores preformados (histamina, triptasa, serotonina, quimasa, peroxidasa, etc.) o sintetizados de novo (metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos), factor activador de plaquetas, quimiocinas y citocinas).

Estos mediadores producen una serie de efectos biológicos: constricción del músculo liso bronquial, vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, secreción de moco en las vías aéreas, etc., que son los responsables de los síntomas de la enfermedad alérgica (prurito, eritema cutáneo, hidrorrea, congestión nasal, broncoespasmo, etc.).⁸⁹

III.2.3 REACCIÓN ALÉRGICA TARDÍA.

Con frecuencia esta reacción inmediata se acompaña de una reacción tardía, que ocurre pasadas unas horas, como consecuencia de la respuesta inflamatoria procedente de eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, y que se caracteriza por edema tisular y migración celular. Esta reacción está mediada por la células T, las cuales se activan al contacto con el alérgeno y proliferan produciendo citoquinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-4, IL-5 e IL-13. Entre las funciones de estas citoquinas (IL-5) se encuentra por ejemplo inducir la proliferación y migración de eosinófilos hacia el foco inflamatorio así como la liberación de mediadores por los mismos.

A la larga, tras episodios recurrentes de inflamación aguda, se van a producir cambios inflamatorios persistentes con infiltrado celular a expensas fundamentalmente de neutrófilos y eosinófilos, que van a perpetuar la cadena inflamatoria con tendencia a la cronificación.

III.3 DESEQUILIBRIO TH1/TH2.

La respuesta inmune ante un estímulo antigénico, puede ser humoral (mediada por anticuerpos) o mediada por células (estando regulada por la expresión y secreción de citocinas).⁹⁰ En general los parásitos extracelulares (ej: bacterias y protozoos) provocan una

respuesta inmune mediada por anticuerpos. En cambio los intracelulares (ej: virus, hongos y micobacterias) promueven respuesta inmune mediada por células.^{91,92,93,94}

Los mecanismos que regulan ambos tipos de respuesta son muy complejos y se creían independientes uno de otro. El descubrimiento del papel de los LT y de las citocinas presentes en el entorno en el que se produce el contacto entre el antígeno fue un hecho fundamental para comprender los mecanismos las regulan.^{95,96,97,98,99}

En modelos animales se han definido dos tipos de linfocitos T cooperadores (linfocitos T helper -LTh-) CD4+, basándose en el perfil de citocinas que sintetizan.⁹⁶

Ambos tipo de LTh (LTh1 y LTh2) derivan de un precursor, preinmune o virgen, denominado subpoblación Th0, localizado en los nódulos linfáticos. Este LTh0, se diferenciará en LTh1 o LTh2 dependiendo del tipo de antígeno presentado por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y las CPA, y del microambiente de local de citocinas.⁹⁷

I. En presencia de linfocitos T CD8 α + y/o IL 2-12-18 o INF- γ se diferencia en LTh1. Este proceso es dependiente de transducción de señal, con participación del factor activador de transcripción-1 (STAT-1), así como del factor de transcripción T-bet.^{100,101}

II. De manera análoga en presencia de linfocitos T CD8 α - e IL 4 se diferencian en Th2. Este proceso incluye la transducción de señales por STAT-6 y la activación de varios factores de transcripción como GATA-3, NFATc y c-maf.^{102,103}

De este modo nos encontramos con dos subtipos de LTh, que difieren en su capacidad de producir citocinas, aunque ambos producen citoquinas comunes como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-3, IL-13 y GM-CSF.

Linfocitos Th1: en condiciones normales son responsables de la inmunidad frente a patógenos intracelulares, secretan IL-2, IFN- γ y TNF- β , estimulando a los LB hacia la producción de anticuerpos de clase inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG), e inhibiendo su diferenciación para la producción de IgE. Dan lugar a una respuesta inflamatoria en la que actúan los macrófagos como elementos encargados de eliminar el antígeno. Son fundamentales en la regulación de la respuesta celular, dado que participan y ayudan a la defensa antibacteriana.

Tabla IX. Principales IL producidas por los LTh1.

	ORIGEN	ACCIONES
IL-2	Células T, eosinófilos, célula epiteliales de las vías respiratorias.	Promueve la proliferación de LT y su expansión clonal. Quimiotaxis de eosinófilos. Inhibición de las células Th2.
IFNγ	Células T, células NK, macrófagos, eosinófilos	Inhibe la diferenciación de células B. Aumenta los marcadores de activación de los eosinófilos. Aumenta la citotoxicidad.

Linfocitos Th2: dirigen su respuesta fundamentalmente frente a patógenos extracelulares e inducen una respuesta mediada por anticuerpos, su activación da lugar a una serie de citocinas entre las que se encuentran la IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 e IL- 10. La interacción de los LTh2 con los LB a través de la acción de la IL-13 y la IL-4 promueve la producción de anticuerpos IgE. De igual modo mediante la acción de las IL-3-4-9 activan y atraen a células al foco de inflamación: eosinófilos, basófilos y mastocitos.¹⁰⁴

Tabla X. Principales IL producidas por los LTh2.

	ORIGEN	ACCIONES
IL-4	Células T, eosinófilos, mastocitos y basófilos.	Promueve la activación de LT y la diferenciación hacia LTh2. Promueve crecimiento y diferenciación de las células B hacia la producción de IgE. Reclutamiento de eosinófilos.
IL-5	Células T, eosinófilos, epitelio bronquial, mastocitos.	Promueve el crecimiento y diferenciación de eosinófilos y basófilos. Activa y prolonga la supervivencia de eosinófilos.
IL-10	Células T, células B, macrófagos y mastocitos.	Inhibe la proliferación de células T y regula a la baja la proliferación de citoquinas inflamatorias. Cofactor para crecimiento de mastocitos. Quimiotaxis de células T
IL-13	Células T y basófilos	Promueve crecimiento y diferenciación de las células B hacia la producción de IgE. Promueve desarrollo de células dendríticas. Promueve acumulación de eosinófilos en las células endoteliales

Como en otros muchos sistemas del organismo existen mecanismos de autorregulación ente ambos sistemas, de modo que cada uno es capaz de inhibir o inducir el desarrollo y el fenotipo promovido por el patrón de citocinas opuesto.¹⁰⁵

Como se ha descrito más arriba existen diferentes citoquinas implicadas en coordinar el inicio y el mantenimiento del proceso inflamatorio, y en la diferenciación y desarrollo de las células inflamatorias. Sus efectos son tan numerosos, que en numerosas ocasiones se solapan, funcionando mediante complejas redes que promueven señales positivas y negativas, dependiendo de la célula sobre la que interactúe.

Los LTh1 humanos secretan INF- γ (importante por su antagonismo hacia las citoquinas Th2),¹⁰⁶ IL-2 y TNF- α , cuando se activan, lo que promueve la generación de LT citotóxicos y de células NK.¹⁰⁷

La IL-12 induce la producción de INF- γ por los LTh1, por lo que desarrolla un papel primordial.¹⁰⁸

Los LTh2 secretan IL-4-5-6-9-10-13, que están involucradas en la proliferación y diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos,¹⁰⁸ en particular IL-4 y 13 están relacionadas con el cambio de isotipo de IgM a IgE en los LB.¹⁰⁹

La IL-4 y 10 son de igual modo citoquinas reguladoras y antagonizan las actividades de las citoquinas LTh1.¹¹⁰

Se han descrito en los últimos años un tipo de células T con acción reguladora (Treg), importantes en los fenómenos de tolerancia inmunológica y con capacidad de producir IL-10, que ha demostrado importantes propiedades inmunomoduladoras. (Tabla XIV)^{111,112}

Algunas citoquinas como INF- γ , IL-4-5-9 y 10 son producidas igualmente por otros tipos celulares aparte de los linfocitos CD4+, por lo que se han referido algunos autores a ellas como citoquinas tipo 1 y 2, actuando respectivamente en la respuesta celular y humoral. Por lo tanto la naturaleza, intensidad y duración de la respuesta inmune específica depende de un fino balance entre la actividad de las células y el perfil de citoquinas LTh1-LTh2.¹¹³

En su papel dentro del sistema de protección del organismo ante estímulos antigénicos externos, la respuesta polarizada de ambos tipos de LTh son la causa de diferentes tipos de reacciones inmunopatológicas:¹¹⁴

- ▲ Citoquinas Th1: relacionadas en la patogenia de trastornos autoinmunes como la destrucción selectiva de células β del páncreas, la destrucción del cartílago articular en la artritis reumatoide, la úlcera péptica por *H. pilory*, etc.^{115,116,117,118,119,120,121}

▲ La respuesta polarizada LTh2 se ha observado en los diferentes trastornos atópicos y en algunos cánceres, así como se ha relacionado con la evolución y la gravedad de la infección por el VIH.^{122,123,124,125,126,127}

El conocimiento de los efectos biológicos de las citocinas LTh1 y LTh2, tanto en condiciones normales como patológicas, proporcionará un mejor entendimiento de los mecanismos que regulan los procesos inflamatorios que son la base de la inflamación alérgica, lo cual podrá sentar las bases para el planteamiento de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas.^{128,129}

Toda esta compleja trama de células y moléculas está aún por perfilar, pues se está comprobando que la producción de IL y la diferenciación celular comprobada en los estudios en animales de laboratorio, no siempre se corrobora en el ser humano. De igual modo el patrón de producción de citocinas por las células variará según el entorno de citocinas en el que se encuentre, siendo la interrelación entre ellas tan compleja que aún está por aclarar.

Se sabe que durante la vida fetal existe una desviación inmunológica hacia LTh2 con la finalidad de frenar la respuesta LTh1 que es tóxica para la placenta, evitando así un posible aborto por rechazo inmunológico. Tras el nacimiento, se produce un viraje desde la respuesta LTh2 hacia LTh1 con la misión de proteger al organismo frente a antígenos potencialmente patógenos. Las sucesivas exposiciones a gérmenes (patógenos o saprofitos) consolidarán la respuesta protectora de memoria LTh1. En cambio, en los niños atópicos no se produce este cambio de patrón de citocinas, potenciándose la respuesta LTh2 e inhibiéndose la respuesta LTh1, lo que favorece la producción de IgE y la respuesta inflamatoria alérgica ante alérgenos comunes.

La razón del predominio de los LTh2 en la alergia no se conoce con exactitud, existiendo diversas teorías al respecto. La más aceptada es la denominada "*teoría de la higiene*", según la cual el estilo de vida occidental o de los países desarrollados habría condicionado una gran disminución de las infecciones en etapas tempranas de la vida, con lo que se frenaría la producción de IFN- γ y la respuesta LTh1, lo cual facilitaría el desarrollo de la vía LTh2. Esta teoría apunta a que las infecciones tempranas protegerían contra el desarrollo de enfermedades alérgicas.^{130,131}

De forma similar a los asmáticos alérgicos, en aquellos en los que su enfermedad no se puede demostrar base alérgica, parece existir un mecanismo inmunológico similar, con perfil LTh2, y el tipo de células que participan en el proceso inflamatorio son muy similares.¹³²

III.4 CONTROL NEUROLÓGICO DE LAS VÍAS AÉREAS.

Las vías aéreas están inervadas por un complejo sistema con acción adrenérgica, colinérgica y no adrenérgica/no colinérgica. La liberación de acetilcolina por las fibras posganglionares que inervan el músculo liso causa la contracción de éste.

Existen otros neurotransmisores, como:

- El péptido intestinal vasoactivo y el óxido nítrico, que ocasionan relajación de dicho músculo y regulan la secreción mucosa, el flujo sanguíneo y la función de las células epiteliales. El equilibrio en el funcionamiento de estos componentes parece tener importancia en la presencia e intensidad de la hiperrespuesta bronquial.
- Neuropeptidos y neuroreguladores, como la sustancia P, la neurocinina A, el factor de crecimiento epitelial y otros, que parecen tener también un papel importante en la hiperrespuesta bronquial.

Se cree que el aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo parasimpático es uno de los posibles mecanismos de la hiperrespuesta de la vía aérea en los asmáticos ante estímulos como el aire frío, la niebla o el polvo.

III.5 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS.¹³³

La limitación al flujo aéreo es la característica funcional más importante en el asma, y es consecuencia de:

III.5.1 OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL.

La obstrucción de las vías respiratorias, que afecta a toda la vía aérea, sobre todo a la de pequeño calibre, se produce por distintas causas y mecanismos:

- ✓ Contracción del músculo liso bronquial.
- ✓ Engrosamiento de la pared bronquial secundario al edema e infiltración celular.
- ✓ Acúmulos de moco y restos de la descamación de la mucosa.

La obstrucción bronquial va a condicionar la existencia de hiperinsuflación pulmonar por aumento del volumen residual, que afectará a la circulación pulmonar disminuyendo la perfusión alveolar con alteración en la relación ventilación/perfusión y la posibilidad si se perpetúa de fallo respiratorio.

Estos cambios funcionales son los responsables de los síntomas típicos del asma (retracción torácica, sibilancias y disnea). La tos está provocada probablemente por la estimulación de las terminaciones nerviosas de la mucosa bronquial por los mediadores de la inflamación y/o por estímulos externos como el aire frío, la polución ambiental, algunos alérgenos, etc. La tos recurrente puede ser el único síntoma del asma, sobre todo en el niño (“tos como equivalente asmático”).

III.5.2 HIPERRESPUESTA BRONQUIAL.

La hiperrespuesta bronquial consiste básicamente en una respuesta exagerada del árbol bronquial frente a diversos estímulos. Los mecanismos productores de esta hiperrespuesta no se conocen bien, pero pueden estar relacionados con alteración de la conducta del músculo liso secundaria a cambios en su contractilidad o en su fenotipo, y posiblemente a cambios inflamatorios de la pared bronquial.

III.5.3 HIPERSECRECIÓN DE MOCO.

La producción de moco en el asma es debida a los cambios anatomopatológicos (metaplasia e hiperplasia) de las células caliciformes y de las glándulas submucosas de la vía aérea. Es un hallazgo común en los pacientes con asma grave, y probablemente sean la causa de la persistencia de la obstrucción bronquial a pesar del tratamiento con broncodilatadores en las crisis graves.

III.5.4 REMODELADO DE LA VÍA AÉREA.

El término “remodelado” hace referencia en el asma a los cambios estructurales que pueden aparecer como consecuencia de la lesión epitelial recurrente de la vía aérea y de los intentos sucesivos de reparación, incluyen:

- ⇒ Lesión epitelial.
- ⇒ Hiperplasia de las glándulas productoras de moco, de los miofibroblastos, del músculo liso y de la vasculatura.

- ⇒ Engrosamiento de la pared de la vía aérea con fibrosis subepitelial.
- ⇒ Depósito de colágeno y fibronectina en la lámina reticularis.

Se creía que el remodelado aparecía como consecuencia de la inflamación, pero parece ser independiente de la inflamación e incluso ser un acontecimiento primario en la historia natural del asma que contribuiría por sí mismo al desarrollo y la persistencia de la inflamación de la vía aérea. En la rinitis alérgica el infiltrado inflamatorio es similar al encontrado en el asma, detectándose los mismos mediadores y citocinas derivadas del linfocito LTh2, quimiocinas y moléculas de adhesión que en el asma.¹³⁴

Además de estos eventos, existe también una implicación neuronal, con liberación de neuropéptidos por los nervios colinérgicos. Así, la estimulación de las terminaciones nerviosas aferentes da lugar al prurito y los estornudos; la actuación sobre los receptores endoteliales de las vénulas postcapilares produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular que condicionan el edema y la obstrucción nasal; la rinorrea es debida al aumento de la permeabilidad capilar y en menor medida de origen reflejo glandular por la acción de los mediadores sobre las glándulas secretoras colinérgicas. En la fase tardía predomina la obstrucción y la hiperreactividad nasal condicionadas por la inflamación, que es responsable de la disminución progresiva del dintel de respuesta al alergeno tras reiteradas exposiciones.

Aunque como se puede comprobar las bases fisiopatológicas de la rinitis alérgica y el asma son las mismas, sin embargo el remodelado de las vías respiratorias parece ser mayor en la mucosa bronquial que en la nasal, en la que sólo se han demostrado daños menores en el epitelio nasal.¹³⁵

IV. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA.

IV.1 INTRODUCCIÓN.

Se conoce como alérgeno a aquella sustancia capaz de producir anticuerpos (Ac) en un organismo sensibilizado y dar lugar a una reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) al producirse un nuevo contacto del organismo con el alérgeno. El descubrimiento del antígeno (Ag) y su Ac específico, responsable de la reacción Ag-Ac y por lo tanto de la sintomatología clínica, es la base del diagnóstico etiológico en las enfermedades alérgicas.

La realización de un correcto estudio de esta reacción, es junto con una correcta historia clínica y exploración, y la realización de las pruebas funcionales necesarias la base fundamental para establecer la gravedad y a la etiología de la enfermedad y con ello establecer el plan de tratamiento más correcto para cada individuo.

Tabla XI. Indicaciones de estudio alergológico en niños según la EAACI.

Síntomas gastrointestinales: vómitos, diarrea, cólico o fallo de medrar.	Síntomas intermitentes o persistentes sin ninguna otra razón conocida, especialmente en caso de otros síntomas atópicos concurrentes.
Dermatitis atópica.	Síntomas persistentes o relacionados a alérgenos, especialmente en caso de otros síntomas atópicos concurrentes.
Urticaria aguda/ angioedema.	Casos graves y/o ante la sospecha de alergia específica.
Urticaria crónica.	Urticaria de larga duración (mayor o igual a 6 semanas).
Niños < 3-4 años de edad con sibilancias recurrentes/asma.	Síntomas graves persistentes y necesidad de tratamiento diario. Los niños con tos/sibilancias/disnea de larga duración, especialmente durante el juego o la actividad física y durante la noche, y los niños con niveles reducidos de actividad o neumonías frecuentes sin otra causa conocida, deberían ser estudiados desde el punto de vista alergológico.
Niños > 3-4 años con asma.	Deberían siempre estudiarse en ellos los alérgenos relevantes y debería descartarse la presencia de rinitis.
Rinitis.	Casos resistentes al tratamiento. Debería investigarse la coexistencia de asma.
Conjuntivitis.	Casos resistentes al tratamiento.
Reacciones a picadura de insecto.	Deberían estudiarse sólo aquellas reacciones sistémicas graves grado III-IV. Las reacciones locales/urticaria no son indicación de estudio alergológico.
Anafilaxia.	Deberían ser siempre estudiados desde el punto de vista alergológico, bajo estrecha supervisión.

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), estableció las indicaciones, para realizar las pruebas diagnósticas. (Tabla XI)

IV.2 TÉCNICAS “IN VITRO”.

Son las que se realizan utilizando muestras de fluidos (o tejidos) del paciente, siendo la determinación de IgE la prueba in vitro por excelencia. Las pruebas in vitro nos confirman el diagnóstico sospechado por la historia y las pruebas cutáneas, o se reservan para cuando no se puedan realizar éstas.

Tabla XII. Diferencias PRICK test-determinación IgE específica.

	Determinación de IgEe	PRICK test
Ventajas	Segura	Mínimamente invasiva
	No interferida por medicaciones	Evalúa de forma simultanea muchos alergenosen
	Valoración cuantitativa	Muy sensible
		Inmediata
Inconvenientes		Resultados visibles para el paciente
		Barata
		Interferida con medicaciones
	Demora en los resultados	Posibles contraindicaciones
	Precio	Posibles falsos positivos
		Cierto riesgo
	Valoración cualitativa	

IV.2.1 PRUEBAS DE CRIBADO.

La IgE es un marcador de atopia y la principal inmunoglobulina implicada en los procesos alérgicos. Valores de IgE total elevados son sugerentes de alergia-atopia. Debe desaconsejarse el uso del valor de la IgE total como técnica de tamizaje en la investigación de la alergia, pues puede estar elevada en enfermedades no alérgicas (parasitosis y algunas inmunodeficiencias) y un buen porcentaje de enfermos atópicos con IgEe elevada tienen IgE total normal.

La valoración de la IgE también nos sirve para evaluar la evolución o respuesta al tratamiento etiológico; sabemos que el descenso de los niveles de IgE se considera un criterio de remisión de la enfermedad. Para realizar este screening se utilizan test cualitativos como el Phadiatop y el ImmunoCAP® Rapid que determinan la presencia de IgEe circulante.

IV.2.2 INMUNOGLOBULINA E ESPECÍFICA (IGEE).

La determinación de IgE específica frente a uno o varios alergenosen, permite cuantificar in vitro la sensibilización a estos y se correlaciona muy bien con los resultados de las técnicas “in vivo”, aunque existen diferencias entre ambas pruebas. (Tabla XII)

En la actualidad la técnica que ofrece los resultados más contrastables y sensibles es la técnica uniCAP®(Pharmacia Diagnostics-Sweden), basada en el fluoroenzimoinmunoensayo, que clasifica los niveles de IgE específica en 6 clases, (Tabla XIII) siendo capaz de detectar niveles muy bajos de IgE específica, siendo relevantes niveles mayores de 0,7 KU/l.¹³⁶

IV.2.3 INMUNOGLOBULINA G4.

La determinación de IgG4 (anticuerpos bloqueantes) no es una técnica de rutina. Se utiliza fundamentalmente para seguimiento de la respuesta a la inmunoterapia, observándose que los pacientes con tratamiento inmunoterápico presentan IgG4 aumentada en el curso del tratamiento frente al antígeno que se está administrando.

IV.2.4 EOSINOFILIA.

La eosinofilia es un hallazgo habitual en los niños alérgicos, es relativamente inespecífico y muchas otras enfermedades (parasitosis...), que pueden ser o no concomitantes con los procesos alérgicos puede provocar una eosinofilia. Se acepta que los procesos alérgicos suelen producir eosinofilia moderadas (entre 400-1.000/mm³), menos intensas que las producidas en las parasitosis.

Son de mayor utilidad la determinación de algunas sustancias producidas por los eosinófilos (ECP, Proteína Básica Mayor) alteradas en procesos alérgicos.

Tabla XIII. Interpretación de los resultados de la determinación de IgE específica.

Clase	KU/L	Niveles
<0,35	0	ausente o indetectable
0,35-0,7	1	bajo
0,7-3,5	2	moderado
3,5-17,5	3	alto
17,5-50	4	elevado
50-100	5	muy elevado
>100	6	muy elevado

Se pueden realizar determinaciones que nos determinen otros mediadores de la reacción antígeno-anticuerpo como son el test de liberación de histamina, la determinación de leucotrienos y triptasa.

IV.3 TÉCNICAS "IN VIVO".

Se realizan directamente sobre el paciente con el fin de determinar el alérgeno responsable de la enfermedad, o bien con el fin de llegar a un diagnóstico clínico. Están com-

prendidas fundamentalmente por las pruebas cutáneas, de las que existen tres tipos con fines diagnósticos:

- ♦ Pruebas epicutáneas, la *prueba del parche*, son de lectura retardada y se aplican en el diagnóstico de la dermatitis atópica y el eczema de contacto (reacciones tipo IV).
- ♦ Pruebas percutáneas (*prick test*, la más usada) de lectura inmediata, permite la demostración de reacciones alérgicas por hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE.
- ♦ Intracutáneas o intradérmicas (*intradermoreacción*), usada en dos variantes, una de lectura rápida para el estudio de reacciones tipo I y III (por ejemplo en neumonitis por hipersensibilidad) y otra de lectura retardada para el estudio de reacciones tipo IV (respuesta celular tardía), usada para el diagnóstico de contacto tuberculoso y el estudio de la inmunidad celular.

PRUEBAS PERCUTÁNEAS. "PRICK" TEST.

Detecta IgEe ligada a los receptores celulares en la superficie de los mastocitos. De tal modo que cuando un paciente está sensibilizado a un determinado alérgeno, la introducción de dicho alérgeno en la zona dérmica repite el proceso de interacción antígeno-anticuerpo (alérgeno-IgEe) lo que provoca la degranulación de los mastocitos y la aparición de un habón y un halo eritematoso circundante.

Consiste en la colocación de una gota de extracto alérgico sobre la piel sana del individuo, puncionando a través de dicha gota con una lanceta especial (aguja Morrow-Brown, o bien con aguja hipodérmica) de 1 mm, con lo que se introduce una parte mínima de dicho extracto en la piel. Se medirá el diámetro máximo y el perpendicular de la pápula resultante a los 15-20 minutos (es lo que determina el resultado) así como el eritema circundante. Se ha de realizar un control positivo (histamina, habitualmente a una concentración de 1mg/ml) y un control negativo (suero o diluyente inerte presente en los extractos). El tamaño de la reacción va a depender de:

- Grado de sensibilización al alérgeno.
- Cantidad del alérgeno aplicado.
- Capacidad individual de los mastocitos para liberar sus mediadores.

Se considera que la prueba está correctamente realizada cuando el control diluyente no provoca reacción y el control de la histamina tiene un diámetro máximo igual o su-

terior a 3 mm. Una reacción a un alérgeno es considerada como positiva cuando el diámetro máximo de la pápula sea mayor de 3 mm o la superficie sea 7mm², lo cual se habitualmente se correlaciona con la clínica que presenta el paciente.¹³⁷ Si existe cierto dermatografismo, se consideraran positivas aquellas reacciones cuyo diámetro máximo sea 3 mm o la superficie 7 mm² mayor que el control negativo.

Debe tenerse en cuenta que una positividad en el prick test no significa necesariamente que el alérgeno positivo sea causante de asma en el paciente. De ahí la importancia de combinar la historia clínica y los resultados de los test cutáneos. La única forma irrefutable que confirma que un alérgeno causa asma es el test de provocación específica.

Los extractos deberán cumplir con las normas de internacionales de estandarización,¹³⁸ debiéndose seleccionar los alérgenos sospechosos de intervenir en el proceso clínico del niño, basándose en la edad, al estacionalidad de los síntomas y del ámbito geográfico. Algunos autores basándose en el concepto de marcha atópica (orden o patrón cronológico de aparición de las enfermedades atópicas: dermatitis atópica primero y rinitis y asma en edades posteriores; que a su vez se corresponde con un orden cronológico de sensibilización a alérgenos: en primer lugar alimentarios, con o sin sintomatología, y en segundo lugar respiratorios), propugnan que en los niños de 0 a 5 años no es suficiente la valoración de alérgenos respiratorios, sino que también han de estudiarse posibles alérgenos alimentarios,^{139,140} y a partir de los 5 años el asma tiene origen alérgico en una gran proporción, jugando un papel determinante desde el punto de vista etiopatogénico los alérgenos respiratorios, por lo tanto la investigación de sensibilización alérgica puede circunscribirse en principio únicamente a la evaluación de neumoalérgenos.

Los resultados pueden estar interferidos por diversas circunstancias no relacionadas con la técnica como pueden ser la edad, la presencia de dermatitis atópica, la cualificación del personal que realiza la prueba, la toma concomitante de medicación y el lugar anatómico donde se realiza entre otros.

Prácticamente no tiene contraindicaciones, pero se ha de disponer de material para reanimación vital y personal instruido en resucitación, aunque las reacciones generalizadas por prick test son muy infrecuentes (menos de una por cada 2 millones).

TEST DE PROVOCACIÓN.

Se utilizan en caso de existir dudas tras realizar estudio alergológico descrito anteriormente, o existe discordancia entre los resultados obtenidos y la historia clínica.

Se suelen realizar en niños en edad preescolar, pues la prueba ha de ser objetivada conforme a parámetros de referencia y el niño ha de ser colaborador.

Se pueden realizar pruebas de provocación nasal, conjuntival o bronquial con inhalantes utilizando el alérgeno sospechoso (test específicos), siendo útiles también con desencadenantes inespecíficos (ejercicio, histamina o metacolina).

V. INMUNOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD ALÉRGICA.

V.1 RECUERDO HISTÓRICO.

A principios del siglo XIX, Bostock (1819), observa la aparición de síntomas de rinitis en granjeros que almacenaban heno en silos, definiendo dicha entidad como enfermedad de los silos o fiebre del heno. Años después se relaciona los síntomas de dichos pacientes con la presencia en la atmósfera de polen de gramíneas (Wyman, 1835; Blackley, 1873).

Posteriormente, ya en el siglo XX, Noon y Friedman en 1911, utilizan por primera vez extractos de polen en solución de coca administrados a pacientes con fiebre del heno,^{141,142} cuantificando la proporción de polen crudo en la solución, etiquetándola en unidades (unidades Noon), sentando las bases de la inmunoterapia específica con extractos alergénicos (ITE). Desde entonces, se ha utilizado la ITE para tratar enfermedades alérgicas, como una de las modalidades de tratamiento de los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne, asma y reacciones anafilácticas a himenópteros.

De igual modo que se acepta que la ITE con veneno de himenópteros, utilizada desde hace décadas, es el tratamiento de elección para las reacciones alérgicas sistémicas inducidas por las picaduras de estos insectos¹⁴³, la eficacia de la ITE en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias producidas por alérgenos ambientales y mediadas por IgE ha sido discutida desde el inicio de su utilización. Son numerosos los estudios que cuestionan su utilidad, eficacia y seguridad,^{144,145,146} y diversos trabajos sobre el efecto beneficioso de la ITE, presentan resultado que no son fácilmente aceptados por la heterogeneidad de la metodología y la valoración de los estudios.¹⁴⁷

En los últimos años se encuentran en la literatura médica bibliografía con nivel de evidencia suficiente que demuestra que cuando la ITE está correctamente indicada, en pacientes seleccionados, con extractos de calidad y dosis adecuadas es una forma de tratamiento segura y eficaz.^{148,149,150}

En enero de 1997 en Ginebra (Suiza), una reunión de expertos sobre inmunoterapia, coordinados por Bousquet, Lockey y Malling, publican una normativa avalada por la

Organización Mundial de la Salud (OMS), que aporta una serie de recomendaciones generales para su utilización, y en el que por primera vez aparece el concepto de “vacuna alérgica” en vez de “extracto alérgico”, y por ello este Artículo de Opinión se tituló «*Inmunoterapia con alérgenos. Vacunas terapéuticas para enfermedades alérgicas*», para indicar que las vacunas (extractos alérgicos, definidos en unidades biológicas y/o microgramos del alérgeno mayoritario) que modifican o regulan la respuesta inmune en las enfermedades alérgicas son parte de esta amplia categoría de tratamientos que se utilizan en la actualidad, y que se están desarrollando para el tratamiento de otras enfermedades inmunológicas e infecciosas.⁵⁶

V.2 CONCEPTO.

La inmunoterapia específica con extractos alérgicos (ITE) consiste en la administración, de forma gradual de cantidades crecientes de un extracto alérgico (convenientemente caracterizado y estandarizado en unidades) ante el cual se ha demostrado, mediante técnicas de diagnóstico in vivo e in vitro, un mecanismo de hipersensibilidad IgE mediado, capaz de producir una sintomatología clínica en relación al órgano diana afectado. Los objetivos de la ITE son disminuir la respuesta clínica frente a alérgenos, la respuesta inflamatoria y el desarrollo de una enfermedad crónica.

Se realiza mediante la administración de dosis progresivas del alérgeno completo o la fracción inmunogénica del mismo hasta alcanzar la dosis terapéutica que se aplica periódicamente durante un tiempo variable, el necesario para evitar las recaídas al suspender el tratamiento.¹⁴³

La ITE, junto con el control ambiental y biológico (ácaros, epitelios, hongos, pólenes, alérgenos ocupacionales transportados a la vivienda del niño, etc.), son las únicas forma de tratamiento etiológico de la alergia respiratoria, pero sólo la ITE se ha mostrado capaz de alterar el curso natural de la enfermedad alérgica, impidiendo la progresión de la misma hacia un asma en los pacientes afectados de rinitis.⁵⁶

A diferencia de la ITE, los tratamientos preventivos y los sintomáticos no interfieren en los cambios inmunológicos in vivo (test cutáneos, pruebas de provocación en el órgano diana: conjuntiva, mucosa nasal y bronquial) e in vitro (IgE sérica, IgE específica, re-

cuento de eosinófilos y otras moléculas producto del metabolismo de las células que intervienen en las reacciones de hipersensibilidad).

V.3 INDICACIONES.

Está ha demostrada la eficacia del tratamiento inmunoterápico en las siguientes situaciones: ^{56,151}

1. Cuadros clínicos: Rinitis, conjuntivitis y asma IgE mediados.
Anafilaxia a veneno de himenópteros.
2. Alergenos: Pólenes.
Ácaros.
Epitelio de animales.
Hongos.
Himenópteros.
Alergenos ocupacionales (látex).

La ITE se debe utilizar cuando esté indicada, en combinación con otras formas de tratamiento. Para que sea eficaz previamente a su indicación se han de tener en cuenta que se cumplan una serie de condiciones:

- ♦ La clínica es debida a alergia medida por IgE, confirmado mediante pruebas cutáneas y/o IgE específica sérica positivas.
- ♦ Demostrar por historia clínica y si es preciso por pruebas de provocación específicas, la implicación de un alergeno no evitable, y que sea relevante en la aparición de los síntomas.
- ♦ Disponer de extractos de alta calidad, estandarizados en unidades biológicas o unidades masa y con los que se haya demostrado eficacia clínica en estudios a doble ciego controlado con placebo (pólenes, ácaros, epitelios, hongos, veneno de himenópteros, harinas). En el caso de los epitelios, puede indicarse sólo cuando no es posible la evitación (profesionales, el paciente o sus familiares se niegan a evitarlo, problemas de convivencia social, exposición indirecta).
- ♦ La clínica no se controla a pesar de las medidas de las medidas de evitación y/o el tratamiento farmacológico no controlan adecuadamente los síntomas.

- ♦ Deben estar estabilizados los parámetros funcionales y no haber contraindicación.
- ♦ Se debe disponer de un adecuado esquema del tratamiento y administración del extracto alérgico.
- ♦ Personal entrenado, con cumplimiento de las pautas recomendadas por la OMS.

V.4 CONTRAINDICACIONES.

No se podrá administrar ITE en caso de (contraindicaciones absolutas):

- Asma grave o mal controlado.
- Enfermedades malignas o inmunológicas asociadas.
- Dificil administración de forma correcta (paciente psiquiátrico y/o de dudosa colaboración).
- Pacientes en quienes la adrenalina pueda ser potencialmente peligrosa (hipertiroidismo, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial) o poco eficaz (tratamiento concomitante con beta-bloqueantes).
- Imposibilidad de mantener tratamiento regularmente al menos 3 años.
- Reacciones sistémicas previas.
- Rechazo de la ITE por los padres o el niño.
- Ausencia de extractos estandarizados.
- Mala adherencia al tratamiento.

En caso de pacientes polisensibilizados, dermatitis atópica extensa, distancia del centro de referencia y menores de 5 años (la OMS recomienda que sea a partir de los 5 años de edad) se habrá de individualizar la indicación (contraindicaciones relativas).

V.5 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA.

Clásicamente la ITE se ha administrado por vía subcutánea, con la que se tiene mayor experiencia, pero últimamente se han desarrollado nuevas formas de administración no parenteral (oral, sublingual-deglutida/escupida, nasal y bronquial), con el objetivo de disminuir el riesgo de efectos adversos y proporcionar un tratamiento aceptable y bien tolerado por los pacientes.

Aunque aún están por determinarse con más precisión las indicaciones, las dosis óptimas y la eficacia en comparación con la ITE convencional, diversos estudios evidencian que la ITE sublingual-deglutida y la intranasal son alternativas viables a la vía subcutánea.

La administración de ITE vía subcutánea, es la mejor estudiada. La dosificación depende de los extractos y del tipo de alérgeno, ya que varía de una alérgeno a otro la cantidad de proteína capaz de causar sensibilización, la cantidad de la misma que habitualmente desencadena síntomas a individuos sensibilizados y la dosis total acumulada necesaria para inducir tolerancia permanente.

Habitualmente se administran dosis crecientes de diluciones del alérgeno hasta llegar a la dosis que no induce reacciones adversas, denominada dosis máxima tolerada (DMT), pero en ese caso la dosis terapéutica está cercana a la dosis capaz de desencadenar efectos indeseables. Actualmente se sabe que no es preciso administrar dosis muy altas, sino que a partir de una determinada dosis de alérgeno, que suele oscilar entre 3-4 microgramos hasta 16-20 microgramos/inyección, de una determinada dosis acumulada (DA) y de una duración de tratamiento que suele ser de 3-5 años, el beneficio y el efecto terapéutico es similar con menores riesgos. De igual modo se sabe que dosis demasiado bajas de alérgeno son inefectivas.

La pauta convencional de administración del tratamiento consistente en una fase de inducción o inicio, variable según los extractos, con inyecciones semanales que suele oscilar entre 9-16 semanas (menor para los extractos modificados al tolerarse dosis mayores en menos tiempo). Esta pauta se ha demostrado segura ya que ocasiona un reducido número de reacciones adversas¹⁵², pero ha sido establecida arbitrariamente, basándose en la experiencia acumulada, sin que se haya demostrado que sea la pauta óptima de administración.¹⁵³

En el caso de los pacientes alérgicos a venenos de himenópteros, la necesidad de conseguir la eficacia clínica en el menor tiempo posible, por el riesgo potencial de anafilaxia, impulsó la investigación de pautas más rápidas que la convencional en la fase de inicio. Con la experiencia obtenida de estas pautas con venenos se han intentado diseñar pautas alternativas para la administración de ITE a neumoaérgenos,^{154,155,156} que pretenden llegar de forma más rápida a la dosis de mantenimiento con similares o menores efec-

tos adversos, consiguiendo ahorro en tiempo, económico y logrando mayor adherencia de los pacientes al tratamiento.

- En algunos casos se administran dosis altas de alérgeno en poco tiempo en el modelo llamado "*Inmunoterapia rush o rápida*" en el que se llega a la dosis terapéutica en pocas semanas pero con mayor riesgo de efectos secundarios.
- La inmunoterapia tipo "*cluster*" (administración de varias dosis en un mismo día, subiendo cada semana y llegando a la dosis de mantenimiento en 2-6 semanas) también permite llegar antes a la dosis de mantenimiento y se ha comprobado como una alternativa válida a la pauta convencional con escasos efectos adversos y similar eficacia.
- En el caso de la inmunoterapia con péptidos la dosis terapéutica (mucho más alta que en la inmunoterapia convencional) puede administrarse de entrada al no inducir respuesta alérgica, pero sí inmunogénica. La inmunoterapia con extractos depigmentados, permite también administrar dosis altas del alérgeno y de forma rápida sin reacciones alérgicas pero sí efecto inmunógeno.

V.6 MECANISMOS DE ACCIÓN.

En los inicios de la utilización de la ITE (Noon 1911) se pensaba que actuaba mediante la producción de una antitoxina como respuesta a la inyección del extracto de polen.

Posteriormente diversos hallazgos demostraron que la ITE tenía capacidad de modificar la respuesta inmune. Levine y Coca en 1926, demuestran que al aplicar inmunoterapia, a medida que existe mejoría de los síntomas se produce el descenso de los niveles de un determinado tipo de anticuerpo al que denominó reáginas y que se encontraba más elevado al iniciar el tratamiento. Posteriormente el matrimonio Ishikawa estudiando pacientes sensibilizados al polen en 1966 y Johansson et al en 1967 estudiando pacientes con mieloma comprobaron que dichos anticuerpos reáginicos se correspondían con moléculas de IgE.^{157,158} Con posterioridad se demostró la existencia tras tratamiento con ITE del un tipo de anticuerpos con acción bloqueadora, reconocidos posteriormente como moléculas de IgG.¹⁵⁹

Hallazgos posteriores como el descubrimiento del papel de las células T y de las citoquinas por ellas producidas en la patogenia de la enfermedad alérgica, la división funcional de las subclases de linfocitos T⁹⁶ y en los últimos años la descripción de un nuevo tipo de células T, las células T con función reguladora (Treg),¹⁶⁰ así como las funciones de la IL-10 y el TNF-β con importantes efectos proinflamatorios,¹⁶¹ han abierto muchas luces en la comprensión de los mecanismos de acción de la ITE.

Tabla XIV. Efectos de la ITE sobre parámetros clínicos e inmunológicos.

<i>Clínica</i>	<i>Mastocitos</i>
Mejoría a largo plazo. Disminución de los síntomas y del uso de medicación. Disminución de la respuesta a los test de provocación. Disminución en la respuesta a los test cutáneos.	Disminución de su número en tejidos. Disminuye la liberación de mediadores. Disminución en la producción de citoquinas pro inflamatorias.
<i>Células T</i>	<i>Basófilos</i>
Disminuye la proliferación inducida por antígeno. Induce las células T reguladoras. Aumenta la secreción de IL-10 y TGF-β. Inhibe las células y citoquinas Th2. Disminuye número de células T en la respuesta tardía.	Disminuye la liberación de mediadores. Disminución en la producción de citoquinas pro inflamatorias.
<i>Células B</i>	<i>Eosinófilos</i>
Disminuye la producción de IgE específica. Incrementa la producción de IgG4 e IgA específicas. Inhibe la presentación de antígeno mediada por IgE.	Disminución de su número en tejidos. Disminuye la liberación de mediadores.
	<i>Células dendríticas</i>
	Inhibe la presentación de antígeno mediada por IgE.

Traducido y adaptado de: Jutel M, Akdis M, Blazer K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy -T- cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.

Los mecanismos de acción de la ITE son probablemente heterogéneos, y van a depender de diversos factores como serían la naturaleza del alérgeno, la localización de la enfermedad alérgica, la vía, dosis y duración de la inmunoterapia, el uso de diferentes adyuvantes y, por último y no por ello menos importante, el estado genético del huésped.

Estos efectos pueden ser observados tanto durante la provocación experimental en el laboratorio clínico como durante la exposición natural, debido a la especificidad alérgica de las enfermedades alérgicas y de la ITE, lo que contrasta con otras enfermedades inmunes en las que el antígeno es desconocido o endógeno.

La mejor estudiada es al ITE por vía subcutánea aunque están apareciendo nuevos estudios con pautas de ITE subcutánea diferentes a la convencional y con diferentes vías de administración (especialmente sublingual).¹⁶²

Los efectos inmunológicos fundamentales venían recogidos en el documento de consenso de la OMS,⁵⁶ y han sido posteriormente actualizados en diferentes revisiones sobre el tema.^{163,164,165,166,167,168}

V.6.1 RESPUESTA DE ANTICUERPOS SÉRICOS.

La presencia de IgE específica en suero o en las células efectoras de los tejidos de los pacientes alérgicos es un marcador de enfermedad atópica, pero al contrario de lo que ocurre con las células T, no existe evidencia de que la ITE induzca tolerancia por parte de las células B.

La ITE parece tener poco efecto sobre los niveles séricos de IgE, pues tras un ascenso inicial se inicia posteriormente, a los pocos meses, un descenso gradual durante los siguientes meses o años de tratamiento. En pacientes con alergia estacional se ha demostrado capaz de inhibir los incrementos estacionales de IgE. Estos cambios presentan poca relación con la mejoría clínica asociada al inicio de la ITE. En ocasiones se han detectado ascensos en los niveles de IgE relacionados con la formación de una respuesta de IgE ante componentes alérgicos del extracto utilizado no reconocidos y cuya significación clínica no se conoce.¹⁶⁹

Es más clara la aparición tras la ITE de una elevación en los niveles séricos de IgG1, IgG4, e IgA alérgico específicas, siendo detectable incluso en los primeros 60 días tras iniciar el tratamiento.

La IgG4 producida presenta escasa capacidad para activar el complemento y escasa actividad antiinflamatoria, parece que actúa más como anticuerpo con actividad bloqueadora, compitiendo con la IgE en su unión a los mastocitos, basófilos y otras células, con la consiguiente inhibición de la liberación de histamina y suprimiendo la presentación del antígeno a las células T mediante inhibición de la unión del complejo IgE-Ag a la CPA.

Tabla XV. Mecanismos de acción de la IL-10.

Suprime IgE alérgico específica
Induce IgG4 alérgico específica
Suprime células Th1 y Th2
Inhibe la maduración de las células dendríticas
Disminuye producción de citoquinas proinflamatorias por los mastocitos
Estimula indirectamente Fox P 3
Bloquea la vía de coestimulación sobre las células T B7/CD28

Traducido de Jutel M, Akdis M, Blazer K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy -T- cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.

Parece que la IL-10 producida por las Treg tras la administración de ITE tiene entre sus funciones (Tabla XIV) inhibir la producción de IgE y estimular la de IgG₄.

V.6.2 CÉLULAS EFECTORAS.

La efectividad del tratamiento puede comprobarse también al reducirse el contenido de eosinófilos en sangre periférica, pero sobre todo en el producto del lavado bronquial o en la mucosa respiratoria, igual que ocurre con los mastocitos. La ITE ha demostrado reducir el reclutamiento de las células inflamatorias o la activación o liberación de mediadores, siendo dicho efecto prolongado, durando hasta varios años después de la interrupción del tratamiento.

V.6.3 RESPUESTA DE LINFOCITOS T.

Los mecanismos por los cuales los linfocitos T actúan en la respuesta alérgica no son conocidos totalmente, habiéndose desarrollado varias hipótesis:

- Desviación de la respuesta inmune de un fenotipo Th2 al fenotipo Th1.
- Inhibición de la presentación del antígeno a las células T.
- Supresión de la respuesta alérgica mediante células T con actividad reguladora.

La mayoría de los estudios dirigidos a valorar la respuesta *in vitro* de las células T al alérgeno han estudiado cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) que proporcionan solo un reflejo de las interacciones inmunes y de las respuestas en los tejidos linfáticos, mucosas o ambas.

La ITE está demostrado que induce un descenso en el reclutamiento de las células CD4 y una reducción en la eosinofilia local, con se acompañan con aumentos en las subpoblaciones de las células CD4 que expresan RNAm de IFN- γ (Th1), sin cambios en el número de células que expresan RNAm para IL-4 e IL-5 (Th2).

El descenso en IL-4 y el aumento de IFN- γ después de la ITE tiene lugar de forma tiempo-dependiente, aunque no está determinada con exactitud la secuencia temporal de dichos cambios.

Estudios posteriores han corroborado los efectos antes expuestos, observándose aumento de producción de anticuerpos bloqueadores (IgG1 e IgG₄), IgE y modificación del desequilibrio Th1/Th2, a favor de la respuesta, que se ha comprobado con el descenso

de niveles de IL-4, IL-5 e IL-13, con aumento en la producción de IL-2 y de $\text{INF}\gamma$, tras la administración de ITE.

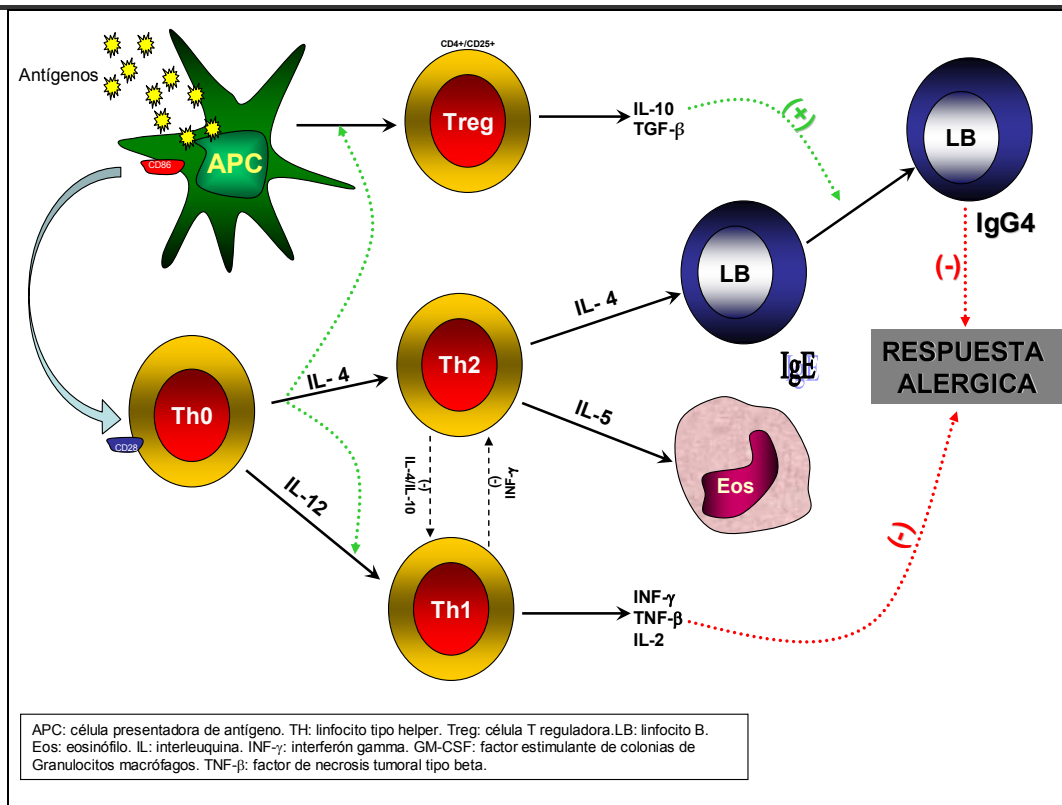
También se ha implicado en este proceso a los linfocitos T supresores (CD8^+), inhibiendo la actividad Th2, pues sus niveles aumentan durante el tratamiento.

Los mecanismos íntimos de la corrección del desequilibrio Th1/Th2 está por dilucidar, aunque en los últimos la función de un tipo de células con actividad reguladora (Treg) y la actividad de la IL-10 por ellas producida aparecen como elementos fundamentales de esta compleja trama.^{170,171}

La IL-10 se produce en diversas células mononucleares, incluidos los linfocitos Th2, como consecuencia del estímulo antigénico con el extracto del alérgeno. El exceso de IL-10 inhibe la actividad de los Th2 pero también de los Th1, dando lugar así a un estado de inactividad celular, al mismo tiempo que potencia la producción de IgG_4 específica.

Al parecer, la actividad de las células Th1 se recupera gracias a la producción microambiental de IL-2 y/o IL-15. Este papel de la IL-10 se ve reforzado por haberse sugerido su utilización terapéutica para reducir la inflamación alérgica.¹⁷²

Figura IV. Mecanismos inmunológicos de la Inmunoterapia.



Los efectos anteriormente descritos basados en estudio realizados fundamentalmente con IT subcutánea, pues son escasos los estudios realizados con ITE sublingual o vía tópica nasal. Se han comprobado variación de los niveles séricos de IgE total y específica y de IgG4 tras un tiempo de tratamiento con ITE sublingual, pero los resultados son contradictorios y, por consiguiente, no definitivos.

En cuanto a la vía tópica nasal, su eficacia está confirmada por diversos estudios, comprobándose tanto la mejoría clínica como la disminución de la reacción local a la provocación con el alérgeno correspondiente. En cuanto al mecanismo de acción, parece circunscribirse a la mucosa nasal, al ser contradictorios y poco evidentes los cambios de los niveles séricos de IgG, IgG4, IgA o IgE.

V.7 CAUSAS DE FRACASO DE LA IT.

La ITE en ocasiones no proporciona los resultados que cabía esperar, produciéndose este fracaso fundamentalmente por:

- Inadecuado diagnóstico de los alérgenos relevantes.
- Utilización de extractos no estandarizados.
- Uso de dosis no óptimas.
- Incumplimiento del tratamiento.
- No realización de medidas de control ambiental.
- Desarrollo de nuevas sensibilizaciones durante el tratamiento.

V.8 REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas se clasifican según las recomendaciones de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAAC). Se clasifican en reacciones locales (en el lugar de la inyección) y sistémicas (síntomas a distancia), o según el tiempo de aparición como inmediatas (en los primeros 30 minutos tras la administración) o tardías (pasada una hora).¹⁷³

V.8.1 REACCIONES LOCALES.

Son las más frecuentes, y no predisponen a padecer reacciones sistémicas:

INMEDIATAS: edema, eritema y prurito de diámetro mayor de 5 centímetros.

TARDÍAS: síntomas similares de diámetro mayor de 10 centímetros. Nódulos subcutáneos con los extractos depot (no precisan tratamiento). Se tratarán con frío local y antihistamínicos, utilizando corticoides orales si se prolongan más de 48 horas. Se deberá modificar pauta si son grandes (en las inmediatas más 3 cm en niños y 5 cm en adolescentes y en las tardías más 7 cm en niños y 10 cm en adolescentes).

V.8.2 REACCIONES SISTÉMICAS.

INMEDIATAS: son más frecuentes con extractos depot.

Grado I: reacciones inespecíficas.

Grado II: rinitis y/o asma leves (PEF >60% del esperado).

Grado III: reacciones sistémicas sin riesgo vital (asma, rinitis, urticaria, angioedema).

Grado IV: Shock anafiláctico.

TARDÍAS: menos frecuentes y graves (asma, urticaria, angioedema, eccema, rinitis).

El tratamiento es el específico de cada proceso, y se deberá suspender y retirar la inmunoterapia en caso de reacciones tipo IV y valorar dicha posibilidad en las de tipo III.

V.9 EFICACIA Y SEGURIDAD.

La eficacia de la ITE con extractos alergénicos, tanto en el asma como, en la RA está suficientemente reconocida y aprobada en todos los consensos internacionales (Artículo de Opinión de la OMS, GINA, ARIA; normativa sobre ITE de la EAACI; Tercer Consenso Internacional Pediátrico), tras numerosos estudios publicados que demuestran que la ITE es un tratamiento seguro y eficaz tanto en niños como en adultos.

El tratamiento de la RA y el asma alérgico, con ITE subcutánea se ha demostrado eficaz, en diversos estudios realizados en doble ciego o abiertos comparados con controles, tanto en niños como en adultos, al menos para ácaros del polvo, pólenes, hongos y productos dérmicos de gato y perro.^{174,175,176,177,178,179}

En general se admite que la ITE es más eficaz en niños que adultos, pero no existe un metaanálisis específico en niños para poder comparar ambas poblaciones. Además se necesitan más estudios sobre la eficacia y seguridad en los niños sobre todo menores de 5 años.⁵⁶

V.9.1 EFICACIA EN EL CONTROL DE LA ALERGIA RESPIRATORIA.

En estudios realizados rigurosamente, controlados a doble ciego con placebo, tanto en niños como en adultos, se comprueba que la ITE disminuye los síntomas de asma y la necesidad de medicación, presentando además una menor hiperreactividad bronquial tanto específica como inespecífica, en comparación con aquellos incluidos en el grupo placebo.¹⁸⁰

En 2006 Abranson publica en la Biblioteca Cochrane, la última actualización del metanálisis sobre ITE para el asma¹⁵⁰ recogiendo los estudios realizados hasta 2003, actualizando los meta-análisis publicados previamente:^{181,182,183}

En la última revisión, recoge estudios realizados hasta agosto de 2003, se restringió a ensayos controlados aleatorios, que suministraban evidencia sólida de la eficacia de cualquier tratamiento médico, y solo se incluyeron estudios que se centraron en el asma, o en los que los resultados separaban fiebre del heno de asma.

Se han valorado los estudios con ITE incluyendo la administración de extractos de ácaros del polvo de la casa, de pólenes, de caspa animal o moho, alergoides modificados químicamente o complejos antígeno-anticuerpo. Sólo se consideró la administración por vía subcutánea.

Se identificaron setenta y cinco ensayos controlados aleatorios publicados en 80 trabajos entre 1954 y 2001 que cumplían con los criterios de inclusión (52 de 54 ensayos antes incluidos y 23 ensayos nuevos). Se incluyeron 3506 participantes (3188 con asma).

Los estudios en su mayoría estaban realizados con IT a ácaros, pólenes y epitelio de animales, y sólo dos utilizaban extractos de moho (*Cladosporium*).

Las conclusiones de los autores sobre los efectos de la ITE fueron:

1. Puede reducir de forma significativa los síntomas del asma y la necesidad de medicación.
2. No se encontró ningún efecto constante sobre la función pulmonar pero sí se encontró heterogeneidad significativa en los ensayos que informaron las mediciones de FEM.
3. Los pacientes asignados al azar para recibir ITE tuvieron una probabilidad significativamente menor de desarrollar hiperreactividad bronquial (HRB) no específica y se observaron mejorías moderadas en los índices de HRB no específica.

4. Se redujo significativamente la HRB específica del alérgeno. Parece que la ITE con alérgenos tiene un efecto mayor sobre la HRB específica al alérgeno que sobre la HRB no específica.
5. Aunque no se informaron de manera constante en los ensayos controlados aleatorios, se observaron efectos adversos bien reconocidos de la inmunoterapia.

V.9.2 EFICACIA EN LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO.

Se ha demostrado la eficacia en cuanto a la disminución de la intensidad de síntomas al menos durante un periodo de 6 a 10 años, una vez finalizada la ITE,^{184,185} Colls y colaboradores en un estudio retrospectivo, reevalúa la situación de niños alérgicos tratados con ITE durante tres años durante su infancia, comparándolos con un grupo de niños asmáticos con parámetros similares de asma quienes solamente habían recibido como tratamiento medicación antiastmática. A lo largo de los años aquellos pacientes del grupo control que fueron tratados solamente con medicación sufrían 3.5 veces más síntomas que los tratados con ITE. Por lo que respecta a los parámetros de función pulmonar estos fueron similares.¹⁸⁶

V.9.3 EFICACIA EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Basándonos en el concepto de marcha alérgica según el cual la rinitis y conjuntivitis preceden a la aparición del asma, se ha sugerido por varios autores, que la ITE debería ser introducida en los pacientes en la primera fase de la enfermedad alérgica¹⁸⁷ con el fin de modificar el curso natural de la enfermedad alérgica, antes de que tengan lugar posteriores sensibilizaciones y para prevenir la destrucción del remodelado observado en el asma a largo plazo. Además se ha comprobado que enfermedades alérgicas de larga duración, muy graves o no reversibles responden mal a la ITE.

Para valorar si la ITE con alérgenos específicos, realmente previene la aparición del asma se puso en marcha un estudio prospectivo, el estudio PAT (Preventive allergy Treatment),¹⁸⁸ estudio multicéntrico realizado en Europa que incluye 210 niños entre 5 y 13 años de edad, divididos al azar en dos grupos, uno que recibe tratamiento con ITE con extractos altamente purificados de polen de *Phleum pratense* o *Abedul* y otro grupo control que recibe únicamente tratamiento farmacológico. Los pacientes solamente son alérgicos a los pólenes mencionados, presentaban rinitis o conjuntivitis estacional, sin haber padecido

jamás sintomatología de asma. Recibieron tratamiento con ITE durante tres años consecutivos. Como conclusiones destacan:

- ⊙ La ITE se ha demostrado efectiva al disminuir significativamente el índice de síntomas comparado con el grupo placebo.
- ⊙ A los tres años de tratamiento se ha reducido significativamente el riesgo de desarrollar asma en el grupo con ITE comparado con placebo.
- ⊙ Hay un alto grado de hiperreactividad bronquial entre los tratados con ITE, hasta un 40 % de los pacientes con rinoconjuntivitis, aunque nunca hayan presentado sintomatología clínica de asma.

V.9.4 EFICACIA EN LA PREVENCIÓN DE NUEVAS SENSIBILIZACIONES.

En niños polisensibilizados, al contrario de lo que se ha podido observar en niños monosensibilizados no parece prevenir el desarrollo de sensibilización a nuevos alérgenos,¹⁸⁹ probablemente relacionado con los cambios específicos que la inmunoterapia puede ejercer sobre el sistema inmunológico.

Por todo lo anterior expuesto se podría decir que la ITE actuaría en las tres fases de la prevención:¹⁹⁰

1. Prevención primaria: evitando nuevas sensibilizaciones.
2. Prevención secundaria: alterando la historia natural de la alergia respiratoria.
3. Prevención terciaria: mejorando la enfermedad ya establecida.

V.9.5 SEGURIDAD.

El mayor riesgo de la ITE es la reacción anafiláctica. Las reacciones sistémicas se caracterizan por síntomas generalizados que se presentan a distancia del lugar de inyección. Cuando se produce una reacción sistémica, se debe reevaluar la pauta de ITE en este paciente. La pauta de mantenimiento se asocia con menor número de reacciones sistémicas que durante el periodo de aumento de la dosis.

Aún cuando una adecuada administración y vigilancia sirva para disminuir el número de casos fatales, la frecuencia de reacciones secundarias es muy alta. La intensidad de las reacciones locales no sirve para predecir la posterior aparición de reacciones generales y por ello no es motivo suficiente para discontinuar un tratamiento con ITE. Por lo tanto debería ser administrada bajo la estrecha supervisión de un médico entrenado en

reconocer los síntomas y signos precoces de la reacción anafiláctica y administre el tratamiento de urgencia.

Las comunicaciones efectos secundarios graves de la ITE, han sido variables. El Comité Británico de Seguridad de los Medicamentos comunicó 26 casos de muerte asociada a la administración de ITE desde 1957 a 1986, lo que acarrió su prohibición en el Reino Unido.¹⁹¹ Por el contrario el número de reacciones adversas graves en otros países, como por ejemplo Francia ha sido menor, lo que ha sido atribuido a que la ITE es administrada en esto por especialistas y no médicos generales.¹⁹²

Estudios recientes como los de Winter¹⁹³ y Nelson¹⁹⁴ confirman que la ITE además de ser eficaz presenta una baja incidencia de efectos secundarios, y que estos frecuentemente son leves, aunque existe cierto riesgo de reacciones graves por lo que debe ser administrado siguiendo las normas establecidas.

Tres estudios recientes (uno prospectivo -Businco 1995- y dos retrospectivos -Karaayva 1999, Ragusa 1997-) informaron la incidencia de reacciones sistémicas no mortales a la ITE con neumoalergenos. El número total de participantes fue 4768 y los estudios registraron eventos de siete a 12 años. La incidencia de las reacciones sistémicas fue una por 1250 a una por 2206 inyecciones. La mayoría de las reacciones fueron leves. Las defunciones debidas a la ITE variaban de una por un millón a una por dos millones de inyecciones.

V.10 VACUNAS ALERGÉNICAS PARA INMUNOTERAPIA.

Los productos alérgicos para ITE pueden ser tanto vacunas no modificadas como vacunas modificadas químicamente y/o por adsorción en distintos vehículos.

VACUNAS ACUOSAS.

Al inicio de su utilización las vacunas utilizadas para ITE eran acuosas, consistiendo en mezclas heterogéneas de alérgenos y materiales no alérgicos. Esta clase de vacunas pueden ser estandarizadas, y se utilizan tanto para ITE con venenos como en inmunoterapia de alérgenos inhalados.

VACUNAS DEPOT Y MODIFICADAS.

Se han desarrollado vacunas alérgicas depot y modificadas, intentando hacer una ITE más eficaz y disminuir los efectos secundarios. El fundamento de la preparación de vacunas modificadas es reducir o eliminar la alérgenicidad, es decir, la capacidad de inducir la reacción mediada por IgE. Al mismo tiempo, es deseable conservar o aumentar la inmunogenicidad, o la capacidad de modular el sistema inmune y mantener la eficacia clínica.

Tipos de modificación.

Modificación física: incluye la adsorción e inclusión de alérgenos como vacunas depot, utilizándose para ello sustancias como el hidróxido de aluminio, fosfato cálcico, tirosina y los liposomas.

Modificación química: se refiere a los denominados alérgoides, tales como las vacunas modificadas con formaldehído, glutaraldehído y alginato.

Modificación combinada: Vacunas modificadas física y químicamente, como las vacunas modificadas por glutaraldehído adsorbidas a tirosina o las vacunas de formaldehído adsorbidas a hidróxido de aluminio.

Mezclas de vacunas alérgicas.

Cuando un paciente presenta múltiples sensibilidades debido a alérgenos relacionados y no relacionados, se puede prescribir una vacuna que contenga la mezcla de todos ellos. Estas mezclas pueden acarrear dos problemas; en primer lugar, una dilución excesiva de múltiples alérgenos puede dar lugar a una dosis subóptima de cada alérgeno por separado; y en segundo lugar, la potencia de cada uno de los alérgenos puede deteriorarse con más rapidez cuando se diluyen o cuando se mezclan con otras vacunas alérgicas. Lo correcto es identificar el o los alérgenos sensibilizantes dominantes, que pueden ser utilizados para ITE y evitar los problemas potenciales que ocurren cuando se mezclan algunas vacunas.

VI. EXTRACTOS ALERGÉNICOS/ESTANDARIZACIÓN.

“El éxito de la inmunoterapia depende del uso de vacunas alérgicas de alta calidad, estandarizadas de forma adecuada, y que puedan ser fabricadas de forma homogénea”.^{56,143}

Desde la introducción de la ITE como tratamiento de la patología alérgica por Noon¹⁴¹, la estandarización de los extractos alérgicos ha sido considerada como una meta a conseguir. Durante los primeras épocas se desconocía la naturaleza de las sustancias involucradas en la reacción alérgica y los mecanismos subyacentes, por lo que la forma de asignar potencia a los extractos se realizaba mediante unidades como la relación peso/volumen y las unidades Noon,¹⁹⁵ que no expresaban cantidad de alérgeno, ni de extracto alérgico, sino los procesos de manipulación de la materia prima. Posteriormente al comprobarse que la mayoría de los alérgenos eran proteínas o glicoproteínas aparecieron las unidades de nitrógeno proteico, que aunque mejoraban lo anterior, no distinguía entre partículas activas o inertes.

Posteriormente en los años 60 aparece una técnica «in vitro» denominada liberación de histamina¹⁹⁶ que cuantificaba potencia alérgica, pero con limitaciones por la necesidad de sangre humana recién extraída de forma constante. Mejor aceptado fue el RAST de inhibición,¹⁹⁷ al tener la capacidad de valorar potencia alérgica, pero con escasa significación clínica.

Los años 80 marcaron un hito importantísimo para la calidad de los extractos alérgicos, con la aparición de los extractos valorados biológicamente, que tienen diferentes ventajas:¹⁹⁸

- Poder establecer la potencia del extracto en base al contenido de sus componentes activos o alérgenos.
- Asegurar la homogeneidad lote a lote mediante la comparación con un extracto de referencia de actividad biológica conocida.
- Asegurar que extractos alérgicos procedentes de distintas materias primas, pero con igual actividad in vitro, provoquen el mismo tipo de respuesta cutánea en la población alérgica correspondiente.

Estos métodos han permitido determinar la actividad alérgica de los extractos y expresarla en unidades biológicas y por lo tanto directamente aplicables al diagnóstico o al tratamiento con ITE.¹⁹⁵

El futuro consistirá en la aplicación de nuevas tecnologías, como los anticuerpos monoclonales, al estudio de los extractos alérgicos, y la biología molecular.

Por lo tanto existe un consenso total en que todos los extractos alérgicos disponibles deben de estar adecuadamente estandarizados para asegurar la buena calidad de los mismos en su utilización en el diagnóstico las enfermedades alérgicas y especialmente en aquellos casos en que se justifique una inmunoterapia específica.^{199,200,201}

Igualmente se conoce que uno de los problemas fundamentales para el estudio, diagnóstico, y tratamiento de la alergia a hongos es la dificultad para estandarización de extractos alérgicos fúngicos, debido a la variabilidad de dichos extractos en cuanto a potencia y contenido alérgico, como consecuencia de las diferencias en el tipo de cepas utilizadas, los procedimientos de cultivo, el polimorfismo en el crecimiento de los hongos y las variaciones antigénicas dependiendo de las condiciones externas de crecimiento. De igual modo el no conocer claramente si la fuente original sensibilizante se encuentra en los micelios, las esporas o sus metabolitos dificulta la obtención de un extracto fúngico fiable en cuanto a uniformidad en actividad alérgica y composición.²⁰²

Tabla XVI. Requisitos para la estandarización de extractos alérgicos.²⁰³

Garantizar que la fuente alérgica proviene de las fuentes adecuadas.

Garantizar que la fuente alérgica no está contaminada con otras fuentes alérgicas.

Determinar que están la mayoría de los principales alérgenos.

Medir y estandarizar el contenido alérgico total.

Determinar la concentración de los principales alérgenos seleccionados en los casos en que se puedan realizar los análisis oportunos.

Garantizar que el extracto es biológicamente activo.

En los últimos años *Alternaria alternata* y *Aspergillus fumigatus* han sido los hongos más estudiados y en los que se ha llegado a la estandarización biológica,²⁰⁴ gracias a la aplicación de la ingeniería genética en la elaboración de alérgenos y la utilización de extractos recombinantes en la práctica clínica.

En la estandarización de los alérgenos fúngicos existen varias etapas bien diferenciadas y encadenadas cuya importancia es esencial para llegar a obtener un producto final de garantía alérgológica¹⁹⁵ y que cumpla los requisitos para la estandarización de cualquier extracto. (Tabla XV)

VI.1 FASES DE LA ESTANDARIZACIÓN DE EXTRACTOS FÚNGICOS.

SELECCIÓN DE LA MATERIA PRIMA.

Ha de ser de calidad, comprendiendo la cepa o cepas utilizadas para la producción, el medio de cultivo y las condiciones de cultivo en cuanto a pH, temperatura, tiempo y humedad. Estos parámetros han de ser estandarizados y adaptados a las condiciones de cada especie. La cepa elegida se cultivará en el medio más adecuado, según cada especie, para disponer de una cantidad suficiente de micelio o levaduras, o un medio de cultivo donde el hongo haya vertido sus metabolitos y proteínas alérgicas.^{205,206}

EXTRACCIÓN DE BIOMOLÉCULAS ANTIGÉNICAS.

Se considera que los extractos preparados a partir del medio de cultivo, que suele ser líquido (extractos metabólicos) son muy útiles y de buen rendimiento, no obstante, algunos alérgenos como los de levaduras se preparan a partir del propio hongo una vez lograda su rotura y liberación de las proteínas celulares (extractos somáticos).²⁰⁷

La normalización de los reactivos y procedimientos de extracción también resulta imprescindible para disponer de alérgenos estandarizados.²⁰⁸

PROCESAMIENTO DE LOS EXTRACTOS.

Disponer de extractos libres de productos nocivos (micotoxinas, materiales no antigénicos) es fundamental, para ello se someten a precipitación, diálisis, concentración y filtraciones aclarantes y esterilizantes. Obviamente todos estos procedimientos han de estar normalizados y explícitos en las guías de producción utilizadas.²⁰⁹

CONSERVACIÓN.

La liofilización es probablemente el mejor sistema de conservación de los extractos alérgicos, aunque no el único, puesto que también lo es la ultracongelación, aunque este método plantea otros problemas relacionados con el volumen a conservar y coste económico.

CONDICIONES DE EXTRACCIÓN.

Se considera que el antígeno metabólico de la mayoría de los hongos miceliales es adecuado. Sin embargo en levaduras se prefiere utilizar extractos somáticos que por lo general, ofrecen un mayor contenido proteico. En muchos alérgenos se emplea una mezcla en diferentes proporciones de extracto metabólico y extracto somático que se denomina antígeno total.

EVALUACIÓN DEL EXTRACTO ALERGÉNICO FINAL.

Una vez se dispone del extracto alérgico completamente procesado es imprescindible proceder a su evaluación química e inmunológica. Este procedimiento suele basarse en la determinación del contenido en proteínas y carbohidratos, en la electroforesis y otros métodos como el punto isoelectrico, sin embargo la reactividad inmunológica *in vitro* utilizando sueros de referencia con anticuerpos IgE e IgG es esencial para conocer si existe una adecuada presencia de los antígenos mayores y menores. Para ello se utilizan diferentes métodos inmunológicos, presentando una especial importancia la inmunoelectro-transferencia.²¹⁰

ESTANDARIZACIÓN DE LA COMPOSICIÓN ALERGÉNICA.

No podemos olvidar que el paso final, para su aplicación en diagnóstico y sobre todo en tratamiento, debe venir dada por la estandarización llamada biológica tomando como referencia un extracto de potencia determinada.²⁰¹

VI.2 ESTANDARIZACIÓN DE EXTRACTOS ALERGÉNICOS.

ANTÍGENO ⇔ sustancia que tiene la capacidad, de tras contactar con el sistema inmune producir respuesta inmunitaria específica y de reaccionar con los productos de esta respuesta.

ALERGENO ⇔ antígeno capaz de generar una respuesta inmune mediada por IgE y que resulta en la formación de anticuerpos IgE específicos.

EXTRACTO ALERGÉNICO ⇒ preparado farmacéutico que deriva de materiales existentes en la naturaleza, que contienen alergenos (en su mayoría proteínas, pero también glicoproteínas). Están destinados al diagnóstico y/o tratamiento de las enfermedades alérgicas.

ESTANDARIZACIÓN ⇒ son el conjunto de procesos y reacciones químicas que, a partir de un alergeno en estado puro natural, permite la caracterización del mismo, eliminando de su contenido todos los componentes y materia impura no inmunológica, para la obtención de una fracción o fracciones proteicas mayores y menores, con el fin de obtener un producto resultante, elaborado y cuantificado en diferentes tipos de unidades, cuyos lotes tengan la misma potencia alérgica total conocida y que sea constante entre los futuros lotes elaborados, por tanto susceptibles de producir la misma respuesta inmunológica.

La mayoría de los alergenos son proteínas, glicoproteínas y polipéptidos, y más raramente polipéptidos puros, inocuos para la mayor parte de los individuos, y sólo aquellos con una disposición personal de producir IgE contra dichos alergenos, reaccionarán de forma anormal. Suelen tener tamaños entre 5.000 y 70.000 daltons y raramente sustancias menores de 1 kilodalton son inmunógenas, pero pueden actuar como *haptenos* (alergeno de bajo peso molecular que por sí solo tiene capacidad inmunógena, pero no antigénica, precisa unirse a otra molécula o proteína coadyuvante para producir una reacción alérgica).

Las circunstancias que favorecen que una molécula se comporte como alergeno en una persona susceptible serían entre otras la capacidad de acceder al sistema inmune (sólo las partículas de tamaño menor de 2-4 μm son capaces de alcanzar vías aéreas inferiores), la concentración en el ambiente, la complejidad molecular, solubilidad (los alergenos hidrosolubles tienen mayor facilidad de pasar hacia el epitelio respiratorio), estabilidad, la predisposición genética del individuo, la alteración de los mecanismos defensivos del individuo, la coexistencia con otras sustancias alérgicas o con factores irritantes, etc.

Sólo una pequeña parte de lo que habitualmente denominamos como alergeno (ácaros, pólenes, hongos,...) posee verdadero poder alérgico. Mediante técnicas de inmunoblotting se pueden diferenciar las fracciones de una sustancia que actúan como alergenos. Se denominará alergeno principal, a aquella fracción que produce reacción cutánea

o induce la producción de IgE específica en más del 50% de pacientes alérgicos a dicha sustancia. De igual modo alérgenos menores serían los que sensibilizan a menos del 10 % de los individuos alérgicos. Normalmente un extracto alérgico contiene uno o dos alérgenos mayoritarios. En la actualidad los alérgenos se identifican de acuerdo con la normativa de la IUIS (International Union of Immunological Societies), de tal modo que para cada sustancia se

Tabla XVII. Alérgenos de Alt. Alternata

Nombre	PM (Kd)	Frecuencia
Alt-1	31	80-90%
Alt a 1	28	
Alt a 29 k	29	
Alt a 11563	31	
Alt a 1	-	
Alt a 1	-	
Alt a 2	25	60%
Alt a 3	-	
Alt a 4	57	
Alt a 5	45	50%
Alt a 6	11	8%
Alt a 7	22	8%
Alt a 10	53	8%
Alt a 12	11	

utilizan las tres primeras letras del género seguida de la primera letra de la especie y un número según el orden de caracterización.²¹¹(Tabla XVI)

ESTANDARIZACIÓN BIOLÓGICA.

Los extractos alérgicos son soluciones acuosas de los materiales alérgicos, que son en su práctica totalidad proteínas y, al menos en los alérgenos inhalantes fácilmente solubles en agua.²¹² Dentro de una clasificación general, se distinguen dos tipos diferentes de extractos:²¹³

- Extractos estandarizados biológicamente en función de la potencia biológica de los mismos, donde los sucesivos lotes son valorados comparativamente con el extracto de referencia mediante técnicas in vitro.
- Alérgenos no estandarizados biológicamente, en los que la uniformidad de la producción debe ser mantenida en base únicamente, a una estandarización de la producción (cantidad inicial del material extraído) o a una valoración química del contenido proteico.

Extracto de referencia.

El primer paso en el proceso de estandarización consiste en la preparación de un extracto de referencia. Esta preparación debe contener los alérgenos relevantes, debe ser representativa de posteriores lotes fabricados y debe ser estable. Posteriormente se utilizará para comparar y juzgar la calidad de lotes de fabricación y conseguir la consistencia del

producto lote a lote, tanto en términos de actividad biológica como de composición alérgica.

La actividad biológica de un extracto se refiere a su capacidad de inducir una respuesta en la piel de los pacientes alérgicos, existiendo una correlación entre la concentración de sustancias alérgicas y el tamaño de pápula inducido, se considera que la concentración del extracto que induce una determinada área de pápula media se le asigna un valor en unidades de actividad biológica, bien de modo absoluto (BU) o referidas al área inducida por una sustancia control como histamina (HEP).

El extracto referencia se utiliza en un ensayo de laboratorio, aplicando como reactivo un conjunto de sueros de pacientes alérgicos para asignar la actividad de los sucesivos lotes fabricados.

Estandarización en Unidades de masa (UM).

Normalmente un extracto alérgico contiene uno o dos alérgenos mayoritarios. La estandarización que permite determinar con precisión la cantidad de alérgeno mayoritario contenida en el extracto, se denomina estandarización en unidades de masa (estandarización UM), que permite dosificar de forma precisa la cantidad del ingrediente activo relevante.

Normalmente hay una relación directa entre actividad biológica y contenido de alérgeno mayoritario, pero en casos donde hay más de un alérgeno mayoritario, esta relación no es tan clara y puede haber extractos con concentraciones diferentes de alérgenos mayoritarios sin afectar aparentemente a la actividad biológica total.

La estandarización UM, desarrollada por primera vez por el Grupo ALK-Abelló en 1989, permitió ajustar el sistema productivo para garantizar la reproducibilidad lote a lote y la coincidencia con la ratio natural de exposición.²¹⁴

La diferenciación entre alérgenos mayores y menores está basada en criterios estadísticos (prevalencia), cuando lo relevante es conocer en cada paciente qué alérgenos del extracto reconoce y el nivel de IgE específica a los mismos (relevancia clínica).

Alérgenos recombinantes.

Hasta la fecha, la calidad de los extractos se ha conseguido controlando de modo cada vez más eficiente la variabilidad natural. El producto en sí mismo sigue siendo idéntico a los extractos utilizados en los últimos 100 años.

El siguiente paso en la evolución de los diagnósticos y tratamientos de alergia será el empleo de alérgenos puros (naturales o recombinantes).

VII. LOS HONGOS.

VII.1 INTRODUCCIÓN.

Desde el punto de vista médico, las partículas reproductoras de los hongos son las responsables de numerosas patologías. La carga aérea de esporas cambia según el área geográfica, ya que el substrato sobre el que crecen los hongos, los ciclos del desarrollo de las plantas y las características geoclimáticas inciden directamente sobre su reproducción.²¹⁵ A pesar de este hecho hay especies de hongos distribuidas de manera universal, y frecuentemente constituyen el grueso del material biológico en suspensión en el aire.

Está demostrado que algunos hongos pueden actuar como aeroalergenos en el ámbito de la mucosa ocular, nasal y/o bronquial, pudiendo provocar diferentes enfermedades como sinusitis, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y la alveolitis alérgica extrínseca.²¹⁶ De igual modo su implicación en patologías como la rinitis y el asma alérgica ha quedado demostrada, en las últimas décadas, a partir de los estudios sobre la aerobiología y su papel como alergeno.^{217, 218}

VII.2 GENERALIDADES.

Los hongos son organismos eucariotas, heterotróficos, que se desarrollan en estructuras filamentosas y menos frecuentemente en estructuras unicelulares, y se reproducen por esporas. Los hongos pueden ser saprófitos, mutualistas o parásitos. Obtienen los nutrientes por absorción, obteniendo la energía y el carbono de compuestos orgánicos sintetizados por otros organismos. Su pared celular está formada por polisacáridos (los más importantes quitina y β -glucanos) y proteínas.

Constituyen un grupo muy numeroso de organismos (se han descrito aproximadamente 500.000, pero se estima que pueden existir entre 1 y 1,5 millones de especies),²¹⁹ que presentan una amplia distribución en la naturaleza, contribuyendo a la descomposición de la materia orgánica y participando en los ciclos biológicos.

En el sistema de clasificación de los seres vivos en cinco reinos, los hongos se encuentran clasificados en el Reino Fungi, que se divide en cuatro Phyla, siendo el Ascomy-

cota el más extenso (comprende el 50% de los hongos conocidos y aproximadamente el 80% de los hongos patógenos).

Los hongos presentan básicamente dos tipos de morfologías,²²⁰ multicelular (presentan estructura tubular, denominados hongos filamentosos, miceliares o mohos) o unicelular (levaduras). Existe un tipo mixto, hongos dimorfos, de gran importancia en Micología clínica, que presentan tanto un crecimiento levaduriforme como miceliar, dependiendo de las condiciones ambientales.

Fig V. Cadena de conidios de *Alt. alternata*.
Microscopía electrónica de barrido (855 aumentos)



Tomada de Revista Americana de Micología. Alergia los hongos. 2002

La reproducción de los hongos puede ser de tipo sexual (menos frecuente) o asexual. La reproducción asexual se puede realizar mediante segmentación de hifas (se diferencian las células de la hifa comportándose como esporas -artrosporas u oídios), por fisión o bipartición (formación de dos células hijas a partir de una célula madre que se parte) gemación (aparece una evaginación de la célula madre) y por formación de esporas (células germinales que pueden originar un nuevo adulto).

Dentro de los diferentes tipos de esporas encontramos las esporangiosporas (endosporas) y los conidios (exosporas cuyo tamaño varía 1-3 μm en caso de ser unicelulares y 5-20 μm si son pluricelulares). (Figura VI)

La esporulación (formación de esporas) y el crecimiento vegetativo de las hifas están sometidos a condiciones ambientales (temperatura, luz, pH, oxígeno y humedad), geográficas y nutricionales determinadas.

Sobre el crecimiento los hongos podemos tener en cuenta una serie de factores importantes a la hora de su relación con la patología alérgica:

- ♦ Condiciones óptimas: tiempo caluroso y humedad relativa elevada.
- ♦ Crecen en troncos y vegetación putrefactos, en áreas húmedas y en sombra.
- ♦ En los hogares, son más frecuentes en los sótanos y armarios húmedos, cuartos de baño, frigoríficos, colchones, contenedores de basura y muebles tapizados.
- ♦ Aumenta su concentración aérea en los períodos húmedos y lluviosos, pero pueden ser transportados libremente por el viento en días secos y ventosos.

A diferencia de los pólenes, los hongos suelen persistir incluso después de las heladas y algunos pueden crecer a menos de 0°C, aunque la mayoría permanecen en un estado latente. La nieve reduce la concentración de conidios pero no los elimina completamente. En las zonas templadas, los hongos pueden persistir en el exterior a lo largo de todo el invierno, así como crecer en el interior de las casas en los climas más fríos, de ahí su capacidad de provocar síntomas de forma perenne.

Los alérgenos fúngicos pueden ingerirse con los alimentos como quesos procesados por hongos, champiñones, hortalizas, frutas deshidratadas, alimentos que contienen levadura, salsa de soja o vinagre.

VII.3 ALERGIA Y HONGOS.

VII.3.1 HISTORIA.

Los médicos hipocráticos ya describieron enfermedades compatibles con alergia a los hongos, pero no es hasta hace algo más de dos siglos cuando se establece una relación más directa entre hongos y manifestaciones alérgicas cuando Floyer en 1726 observó síntomas asmáticos en pacientes que visitaron unas bodegas.²²¹ Posteriormente, en el año 1873, Blackley describe un cuadro congestivo por inhalación de esporas de un cultivo de hongos, concretamente de *Penicillium* y *Chaetomium*. Van Leeuwen, en Holanda en 1924, relacionó la aparición de síntomas asmáticos con la presencia de esporas fúngicas en el ambiente.²²²

En los años siguientes se demostró que la prevalencia de conidios fúngicos en el ambiente se relacionaba con una mayor presencia de reacción cutánea positiva a los antígenos fúngicos. Prince y cols. y Feinberg descubrieron que el aire de espacios abiertos era una reserva importante de hongos y demostraron que muchos de sus pacientes presentaban reacciones cutáneas frente a los extractos de hongos.²²³

Posteriormente, el papel de la hipersensibilidad a hongos en una gran variedad de enfermedades alérgicas se fue estableciendo mediante pruebas de provocación. Harris, en 1941, expuso a pacientes a 1 g de polvo de *Alternaria* en un local cerrado, provocando asma y rinitis en 10 de los 12 que presentaban unas pruebas cutáneas positivas²²⁴ y una historia clínica compatible con alergia respiratoria por esporas fúngicas.

VII.3.2 GENERALIDADES.

En el campo de la patología alérgica, la alergia a hongos es una de las facetas más desconocidas y peor estudiadas como consecuencia de las dificultades para realizar estudios aerobiológicos que nos permitan determinar la distribución geográfica y estacional de las esporas de los principales hongos transportados por el aire y conocer la concentración de las mismas en el medio exterior, sin olvidar la localización intradomiciliaria. De igual modo los métodos micro-micológicos de cultivo también tienen importantes limitaciones. Estos hechos condicionan la obtención de conocimientos sobre la importancia alergénica de los hongos como grupo global, que se han limitado generalmente a las especies con mayor importancia en la alergia respiratoria (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium chrysogenum*, *Fusarium* y *Epicoccum*.^{225,226,227,228,229}) o a aquéllas de más fácil manipulación.

La exposición a los alérgenos fúngicos se produce igual en espacios abiertos como cerrados. Algunas especies de hongos se encuentran en mayor concentración en la atmósfera que en ambientes de interior, como es el caso de *Cladosporium* y *Alternaria*, mientras que otras especies predominan en los ambientes de interior, como es el caso de *Penicillium* y *Aspergillus*.^{230,231} Muchos de los alérgenos de interior son los mismos que se encuentran en el exterior de los edificios, penetrando por ventanas y puertas, sistemas de ventilación, por grietas u otras aberturas en las paredes, así como arrastrados por los zapatos.

El número de esporas en el aire puede variar de menos de 200 a más de un millón por metro cúbico, siendo variables incluso durante el mismo día y dependiendo de diversos factores como la estación del año, la localización geográfica, la presencia de fuentes de esporulación, etc. Las esporas fúngicas se encuentran en el aire a concentraciones muy superiores a las de los pólenes y en muchos casos son más pequeñas (de los microorganismos presentes en la atmósfera, las esporas de los hongos representan el grupo más numeroso), pudiendo alcanzar así más fácilmente el tracto respiratorio inferior.²³²

La capacidad de estas esporas para inducir patología va a depender de la especie, de las condiciones, tanto del medio en el que se desarrolla el hongo como climáticas, y de la reactividad inmunológica del sujeto. La respuesta alérgica a los hongos se relaciona de una forma más directa con las esporas que con la presencia de restos micelares u otras cé-

lulas fúngicas, aunque la persistencia de sintomatología en meses de invierno con escasos niveles de esporas aerovagantes se ha relacionado tanto con su presencia e ambientes de interior como el de una posible alergia a algunas de sus restos o toxinas.²³³

A diferencia de lo que ocurre con el polen, el número de esporas que se encuentran en la atmósfera no está directamente relacionado con la respuesta de los pacientes sensibilizados a ciertos hongos. Así, el género *Cladosporium*, cuyos conidios son las más frecuentes en el aire de muchas ciudades producen una menor sensibilización que otros, como *Alternaria* cuya concentración es mucho menor.²³⁴

EPIDEMIOLOGÍA.

En las últimas décadas se ha comprobado que la prevalencia de alergia a hongos es mayor de lo que hasta ahora se pensaba y que los hongos, como causantes de asma bronquial y otras enfermedades del sistema respiratorio, han sido subestimados. Aunque los datos sobre su prevalencia son muy variados, según un estudio multicéntrico europeo promovido por el Subcomité de Aerobiología de la Academia Europea de Alergología en 1997, un 9,5% de los pacientes con sospecha de alergia respiratoria estaba sensibilizado a *Alternaria* y/o *Cladosporium*,^{235,236} siendo España el país donde la prevalencia fue mayor (20%) y Portugal donde fue menor (3%).

Los conidios de *Cladosporium* son significativamente los más abundantes con concentraciones medias en torno al 90-95%, frente a los de *Alternaria* (1-7,5%); debido probablemente al pequeño tamaño de sus conidios que le permiten una mayor dispersión por el viento.^{237,238} A pesar de que está demostrado que los niveles de *Cladosporium* son significativamente mayores que los de *Alternaria*, es este último en el área mediterránea y fundamentalmente en niños, el más frecuentemente implicado en la patología alérgica, encontrándose hasta un 70% de los paciente alérgicos a hongos test cutáneos positivos a *Alternaria*²³⁹, y frecuentemente sensibiliza a las personas susceptibles (10%).²⁴⁰

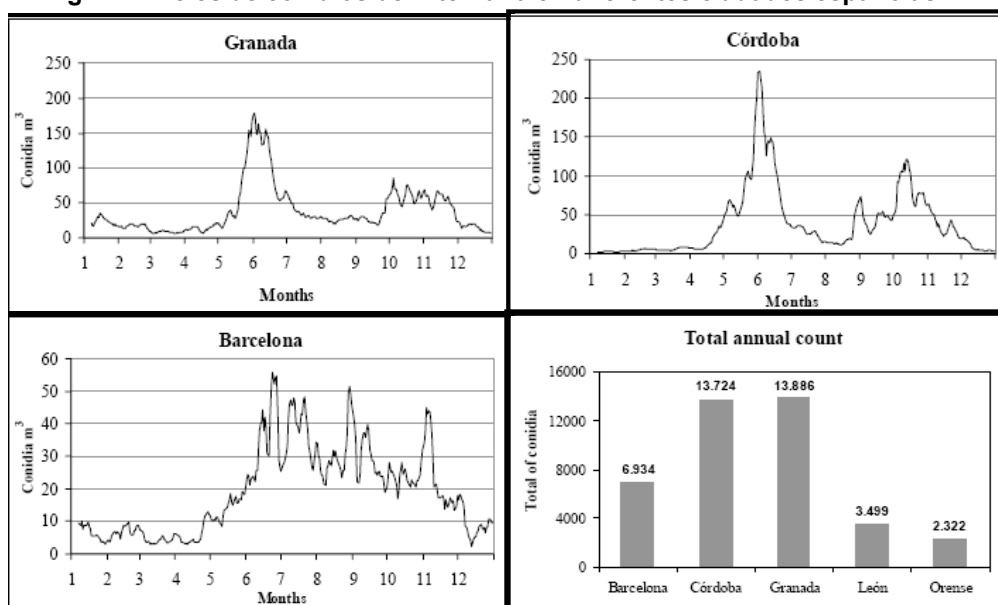
Por lo tanto la alergia a hongos y en concreto la sensibilización a *Alternaria* se considera una de las más importantes causas de sensibilización alérgica en niños, rinitis alérgica y asma mediada por IgE, en Europa y EE.UU, inmediatamente después de los ácaros del polvo y del polen de gramíneas.^{241,242,243,244}

ESTACIONALIDAD.

Aunque los pacientes alérgicos hongos pueden presentar síntomas de modo perenne ²⁴⁵, la mayoría de las exacerbaciones se suelen desencadenar el período estival y otoñal, estaciones con niveles más elevados de esporas. ²⁴⁶

Estos dos picos, van a ser variables de unas zonas a otras, debido a la importante relación de los parámetros meteorológicos con los niveles de esporas. El aumento de la temperatura, la humedad, el aumento del nivel de precipitaciones acumuladas y las horas de sol influyen positivamente sobre los niveles de conidios que se detectan en el aire (especialmente de *Alternaria*). Por el contrario el frío y las precipitaciones diarias, como consecuencia de los procesos de sedimentación, descienden los niveles.

Fig. VI. Niveles de conidios de *Alternaria* en diferentes ciudades españolas.



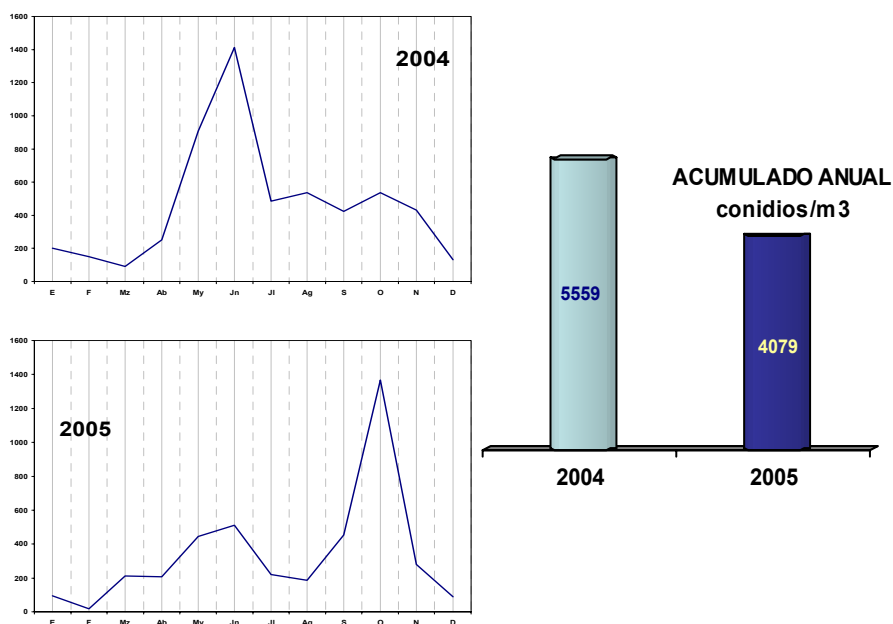
Tomado de: Infante F, Alba F, Caño M, Castro A, Domínguez E, Méndez J, Vega A. A comparative study of the incidence of *Alternaria* conidia in the atmosphere of five Spanish cities. *Polen* 1999; 10: 5-13.

Por lo tanto está demostrada la asociación entre los procesos de liberación, dispersión y deposición de los conidios aerovagantes y las condiciones atmosféricas, ²³⁷ encontrándose en general niveles bajos en invierno. En el resto de estaciones existen grandes diferencia según áreas, con zonas que presentan niveles de conidios más estables durante todo el año, con subidas y bajadas dependientes de las condiciones climáticas puntuales, y zonas con mayores variaciones interestacionales y picos de concentración claramente definidos en los meses de mayor calor (mayo a octubre),^{247,248} (Figura VI) así como diferen-

cias en los contajes según la hora del día, con niveles más altos para *Alternaria* y *Cladosporium* por la tarde.²³⁸

En Granada, provincia que presenta un clima Continental-Mediterráneo con grandes contrastes interestacionales en temperatura y precipitaciones, los conidios de *Alternaria* se encuentran de forma casi constante en la atmósfera, y como la mayoría de provincias andaluzas presenta dos máximos, uno a finales de primavera y otro en otoño.²⁴⁹ Durante los años 2004 y 2005 los niveles de conidios de *Alternaria* en la atmósfera de la provincia de Granada (lugar de realización del presente estudio) presentaron la siguiente evolución. (Figura VII)

Figura VII. Conidios de *Alternaria*. Granada 2004/05



HONGOS Y GRAVEDAD DEL ASMA.

Se ha comprobado que la sensibilización a los hongos y a la exposición a alérgenos fúngicos aerovagantes se ha asociado con episodios graves de asma y parece existir una mayor mortalidad en los pacientes asmáticos sensibilizados a *Alternaria*,^{250,251} de igual modo la sensibilización a hongos (*Alternaria* y *Cladosporium*) es un factor de riesgo para la presencia de asma grave en el adulto, lo que se debe tener en cuenta a la hora de establecer pautas preventivas, terapéuticas y de educación del paciente.²⁵²

La inhalación de aeroalergenos, frecuentemente pólenes, constituye una causa bien conocida de exacerbación asmática epidémica. En el caso de los hongos algunos estudios han mostrado la asociación entre concentraciones atmosféricas elevadas de esporas fúngicas y epidemias de crisis asmática,²⁵³ relacionándose la gravedad de las crisis con los niveles de esporas, considerándose que concentraciones elevadas de esporas de hongos en el aire ambiente (más de 1.000 por m³) supone un factor de riesgo para fallecer por una crisis de asma en niños y adultos jóvenes.²⁵⁴

Se ha relacionado a los hongos y en especial a *Alternaria* con un mayor riesgo de padecer asma, con crisis epidémicas de asma persistente grave, tanto en niños como en adultos,^{255,256,257,258} así como con una forma especial de presentación de asma de riesgo vital.²⁵⁹

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

El diagnóstico de alergia a hongos puede ser difícil de realizar, probablemente porque los extractos comerciales disponibles hasta el momento para procedimientos diagnósticos no son muy eficaces, tendiendo a tener una baja actividad alérgica y gran variabilidad en su composición. La mayor parte de fracciones fúngicas inhaladas por los pacientes son esporas, aunque también se inhalan fragmentos de micelios, por lo que no está claro cómo se deben producir los extractos con actividad antigénica ni como son los métodos más adecuados para su estandarización. Además, existe una gran variabilidad antigénica en las cepas fúngicas. Por todo esto, la hipersensibilidad inmediata a hongos tiene importantes dificultades en el diagnóstico y aún más en el tratamiento específico mediante ITE.

Actualmente, se ha demostrado que la ITE es un tratamiento eficaz de las enfermedades respiratorias alérgicas producidas por sensibilización a pólenes, ácaros del polvo doméstico, epitelios de animales y venenos de himenópteros, constatándose en múltiples estudios, que la ITE disminuye la severidad de la sintomatología y la necesidad de tratamiento farmacológico sintomático y demostrándose como el único tratamiento etiológico capaz de modificar el curso de la enfermedad respiratoria de causa alérgica.⁵⁶

Debido a la dificultad para realizar estudios sobre alergia a hongos y la escasa calidad de los extractos fúngicos disponibles en el mercado hasta el momento, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos, existen muy pocos estudios controlados realizados

sobre la eficacia y seguridad de la inmunoterapia con extractos fúngicos,^{260, 261,262,263,264,265,266} por ello, el Subcomité de Inmunoterapia de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica, ha señalado la necesidad de la realización de estudios controlados sobre inmunoterapia con extractos fúngicos estandarizados.²⁶⁷

VII.3.3 ALTERNARIA ALTERNATA.

DESCRIPCIÓN MICOLÓGICA.

Alternaria alternata (latín *alternare alternarius-a-um -alternar-*), es un hongo filamentosos con conidióforos simples pluricelulares con septos, formándose en sus extremos conidios muriformes, de color marrón oscuro, con septos transversales y verticales de disposición irregular. Por gemación de la célula apical se genera un nuevo conidio, formándose largas cadenas de 10 o más conidios. Dentro del reino de los hongos *alternaria alternata*, también denominada *alternaria geophila*, *stemphiloides*, *tenuis* o *torula alternata*, pertenece al phylum Eumycota y subphylum Deuteromycota.

ECOLOGÍA.

Es un hongo extremadamente común en abonos, plantas (fresas, crisantemos, tomates, zanahorias y espárragos), pulpa de madera y madera podrida, pero también se encuentra en alimentos y tejidos, así como en diferentes tipos de suelo. En los invernaderos con cultivos de crisantemos y tomates, se aísla de las plantas enfermas o muertas por su tendencia a habitar sustratos orgánicos en descomposición.

Crece como saprófito o parásito sobre plantas y material vegetal, pudiéndose encontrar en alimentos y tejidos. En los invernaderos se aísla en las plantas enfermas o muertas por su tendencia a habitar en sustratos orgánicos en descomposición. Colonias de crecimiento rápido (tres o cuatro días), vellosas, al principio de color gris, después el centro se oscurece (tonos negros más o menos intensos) pero los bordes siguen siendo grisáceos, se le conoce como "moho negro". (Figura IX)

Fig. VIII. Alteraciones en la superficie de frutas causadas por *Alternaria*.



Tomada de <http://www.ufrgs.br/agrofitossan/galeria>

Dentro de los domicilios pueden aislarse del aire, polvo y lugares húmedos, como en los marcos de las ventanas en las cuales se produce condensación. Su distribución es universal y se considera que es un hongo de espacios abiertos. El intervalo de temperatura de crecimiento varía entre 2 y 32°C, con temperaturas óptimas entre los 25 y 28°C 8. Los conidios se aíslan con frecuencia del aire libre durante el tiempo caluroso (alcanzando el pico de máxima concentración en los últimos días de verano).

Entre los metabolitos producidos por la *Alternaria Alternata* se encuentran diversos que pueden ser considerados como micotoxinas, destacando el monometileter de alternariol, altertoxinas I y II (toxinea mutágenes), altenueno, altenuisina y ácido tenuazónico.

ENFERMEDAD HUMANA.

La alergia al hongo *Alternaria alternata* es una causa común de alergia respiratoria según diferentes estudios epidemiológicos. Un 70% de los pacientes alérgicos a antígenos fúngicos tiene pruebas cutáneas positivas con *Alternaria alternata*, aunque se han descrito reacciones inmunológicas cruzadas con otros hongos como *Stemphylium* y *Curvularia*. La alergia a *Alternaria* se presenta clínicamente como reacciones asmáticas de tipo inmediato mediadas por IgE. El asma del panadero se considera conectada con la inhalación de conidios de *Alternaria* presentes en la harina, igual que lo que ocurriría con el pulmón del trabajador de la pulpa de madera y la inhalación de esporas presentes en la madera. Se han descrito algunos casos de alergia mediada por IgG (pulmón de granjero) en niños que vivían en granjas.

Además, la exposición es más duradera puesto que puede durar meses mientras que la exposición a pólenes suele durar semanas. Esta exposición intensa y prolongada a *Alternaria alternata* se asemeja a la exposición a restos epidérmicos de animales o a los ácaros del polvo y contribuye a la cronicidad y severidad del asma en las personas sensibilizadas a *Alternaria*.

A parte de la patología alérgica puede provocar lesiones cutáneas y subcutáneas después de traumatismos en personas con inmunosupresión, endoftalmítis postquirúrgica y de onicomycosis. Se han observado infecciones invasoras sistémicas (como encefalitis) en pacientes con sida. Se ha sugerido una asociación entre el ácido tenuazónico y el cáncer

esofágico que también ha sido implicado en algunas enfermedades hemáticas endémicas de África (trombocitopenia aguda con lesiones hemorrágicas orales).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

I. JUSTIFICACIÓN.

Es un hecho corroborado por diferentes estudios epidemiológicos que la prevalencia de la patología alérgica está en aumento, existiendo en general la sensación de que nos encontramos ante una auténtica epidemia.

A pesar de ello el asma y la rinitis alérgica no son siempre adecuadamente diagnosticadas ni tratadas. Éste déficit en el diagnóstico y tratamiento parece ser debido a que muchos pacientes infravaloran o se adaptan a los síntomas de la enfermedad considerándolos como algo normal.

Para intentar paliar estos problemas se vienen editando en los últimos años gran cantidad de guías, tanto nacionales como internacionales, de manejo del asma y la rinitis alérgica, que intentan unificar el manejo adecuado de estos pacientes. En todas ellas uno de los objetivos fundamentales es el de conseguir una mejoría en la calidad de vida del paciente alérgico, lo cual se logrará con el adecuado control de la enfermedad y utilizando formas de tratamiento eficaces y bien tolerados.

La Inmunoterapia con alérgenos, utilizada para el tratamiento de la rinitis alérgica desde hace casi un siglo, ha pasado por épocas de luces y sombras, pero tras la publicación en 1998 del artículo de opinión promovido por la Organización Mundial de la Salud titulado: *“Inmunoterapia con alérgenos: vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas”*, está aceptado y demostrado que constituye *“el único tratamiento capaz de modificar el curso de las enfermedades alérgicas, ya sea previniendo el desarrollo de nuevas sensibilizaciones o alterando la historia natural de la enfermedad o su progresión, evitando el desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica”*.

Está demostrado en la actualidad que si está correctamente indicada y pautaada, se utilizan extractos alérgicos de garantía, durante el tiempo correcto y es manejada por personal cualificado, nos hace disponer de una forma de tratamiento que no sólo va a tener la capacidad de mejorar significativamente la calidad de vida del paciente alérgico al proporcionarle un alivio de los síntomas y una disminución en las necesidades de medi-

cación, sino que además va a ser capaz de actuar sobre los mecanismos fisiopatológicos de la reacción alérgica, evitando el desarrollo y agravamiento de la enfermedad, con capacidad para evitar nuevas sensibilizaciones y manteniendo su efectividad incluso a largo plazo una vez suspendido.

En los últimos años existe creciente interés por conseguir vías de administración de la Inmunoterapia diferentes a la clásica subcutánea, con la finalidad de mantener o mejorar la eficacia con menores efectos adversos. A partir de la experiencia acumulada con las pautas rápidas de inicio en pacientes con reacciones anafilácticas secundarias a picadura de veneno de insectos, se están diseñando pautas similares en pacientes con alergia respiratoria sensibilizados a aeroalergenos, que permitan alcanzar la dosis de mantenimiento en el menor tiempo posible y con similares o menores reacciones adversas que las pautas convencionales (fase de iniciación con una inyección semanal). Con estas nuevas pautas se pretende conseguir ahorro en tiempo, gasto y número de inyecciones y con ello conseguir mayor adhesión de los pacientes al tratamiento, sin menoscabar su eficacia.

La enfermedad alérgica respiratoria es considerada hoy en día una enfermedad inflamatoria en la que están implicadas numerosas células y moléculas, y en las que parecen jugar un papel fundamental la presencia de una subclase de linfocitos T CD4(+) (linfocitos T helper -LTh-) denominados linfocitos LTh2, que mediante la síntesis de diferentes citoquinas van a colaborar con los linfocitos B en la síntesis de la inmunoglobulina E y van a promover la expansión clonal de los eosinófilos (célula fundamental de la inflamación alérgicas).

No se conocen aún los mecanismos por los que en los pacientes atópicos existe un predominio de las citoquinas producidas por los LTh2 sobre las producidas por los LTh1 (responsables del desarrollo de las células T citotóxicas y macrófagos estimulando la inmunidad celular). Diferentes estudios intentan aclarar los mecanismos íntimos de esta compleja trama de células y moléculas, así como determinar los mecanismos por los que la Inmunoterapia es capaz de invertir este desbalance entre los dos tipos de LTh, apareciendo en los últimos años un tipo de células con actividad reguladora (células T regula-

doras) productoras de IL-10 Y TNF- β que parecen aportar luz a la compleja trama de la respuesta inflamatoria que se produce en la enfermedad alérgica.

Entre los neumoalergenos que con mayor frecuencia están implicados con la enfermedad alérgica, los que han presentado mayores dificultades para su estudio, diagnóstico y tratamiento se encuentran los hongos y entre ellos la *Alternaria alternata*.

Existen dificultades para realizar estudios aerobiológicos que nos permitan determinar la distribución geográfica y estacional de las esporas de los principales hongos, así como conocer su distribución tanto en espacios interiores como exteriores, sin olvidar que existen importantes limitaciones de los métodos micro-micológicos de cultivo.

Por otro lado se han encontrado grandes dificultades para la obtención de extractos alergénicos estandarizados de calidad, útiles en el diagnóstico y tratamiento, entre otros motivos consecuencia de la gran diversidad y heterogeneidad de este grupo de seres vivos y a las dificultades técnicas existentes.

II. OBJETIVOS.

OBJETIVO PRINCIPAL.

- ⇒ Valorar la eficacia de la Inmunoterapia específica administrada por vía subcutánea con extractos alérgicos estandarizados, en los niños con enfermedad alérgica respiratoria (asma y/o rinitis) sensibilizados al hongo *Alternaria alternata*.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- ⇒ Valorar la eficacia de Inmunoterapia específica asociada al tratamiento farmacológico y de evitación de contacto con el alérgeno en comparación con estas dos formas de tratamiento exclusivamente.
- ⇒ Comprobar la capacidad de la Inmunoterapia específica para modificar el desbalance que ocurre en la enfermedad alérgica a favor de la respuesta tipo Th2, determinando el perfil de citoquinas.
- ⇒ Valorar la seguridad de la inmunoterapia específica administrada por vía subcutánea con un extracto alérgico de *Alternaria alternata*.
- ⇒ Valorar la tolerancia de una pauta rápida de inicio de inmunoterapia, tipo cluster, utilizando extractos alérgicos de *Alternaria alternata*.

MATERIAL Y METODOS

I. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha diseñado un estudio controlado y randomizado. El grupo control (a partir de ahora grupo C) recibirá el tratamiento sintomático idóneo para el control de los síntomas alérgicos siguiendo las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales de tratamiento. Al grupo activo (grupo A), además del tratamiento sintomático, se le administrará inmunoterapia específica (vacuna alérgica) por vía subcutánea mediante una pauta de inicio tipo cluster.

La vacuna a administrar está compuesta por un extracto de *Alternaria alternata* 100%, valorado en Unidades de Masa, es decir, con el alérgeno mayoritario Alt a 1 cuantificado en microgramos por mililitro.

La asignación de pacientes a uno u otro grupo de tratamiento se realizará de forma aleatoria. Como parámetro de randomización se utilizará la severidad de la enfermedad asmática, considerando en este punto tres posibilidades: leve intermitente, leve persistente y moderado. Otros factores como la edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad alérgica, padecer o no rinitis, se considera que, de acuerdo a los estudios realizados en el campo de la inmunoterapia con alérgenos, no influyen en obtener una mayor o menor eficacia del tratamiento.

La duración del estudio será de 18 meses, tiempo que se considera suficiente para detectar cambios significativos en la evolución de los pacientes, si bien éstos podrán seguir en tratamiento hasta cumplir 3-5 años de tratamiento, tiempo en el que las vacunas alérgicas han desarrollado todo su nivel de eficacia.

II. MÉTODO ESTADÍSTICO.

El análisis de los datos obtenidos del estudio se ha realizado con el sistema estadístico SAS versión 9. La descripción de las variables categóricas se ha realizado por medio de las frecuencias absolutas y los porcentajes.

Por su parte, las variables cuantitativas se han descrito a través del tamaño muestral, la media, la desviación típica, la mediana, el rango intercuartílico, los extremos de la distribución y el intervalo de confianza al 95% para la media.

Debido al pequeño tamaño muestral del que se dispone, tanto para el análisis de variables cualitativas como para el de variables cuantitativas se han utilizados test no paramétricos, por su mayor robustez.

En el caso de las variables cualitativas, se ha usado el Test Exacto de Fisher para contrastar la existencia de diferencias significativas.

En el caso de las variables cuantitativas, cuando se ha estudiado la existencia de diferencias de la variable en dos diferentes momentos, se ha utilizado el test del Rango con Signo que permite el tratamiento de datos relacionados. Para el contraste de diferencias en una variable cuantitativa entre dos grupos de pacientes se ha utilizado el test de la U de Mann-Whitney.

III. PACIENTES.

Los pacientes candidatos a ser objeto del estudio serán aquellos pacientes remitidos a la Unidad de Alergia y Neumología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada para estudio por presentar clínica compatible con enfermedad alérgica respiratoria (asma y/o rinitis).

III.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Los criterios que deben cumplir dichos pacientes para ser incluidos serán los siguientes:

1. Que se establezcan criterios diagnósticos de rinitis moderada/severa de acuerdo a la clasificación del ARIA y/o asma leve (intermitente/persistente)-moderado de acuerdo a la clasificación de la actualización del 2002 del Expert Panel Report 2, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.

	Leve Intermitente	Leve persistente	Moderado
Síntomas diurnos	≤ 2 días/semana	> 2/semana y < 1/día	Diarios
Síntomas nocturnos	≤ 2 veces/mes	> 2 veces/mes	> 1 noche/semana
PEF/FEV1	≥ 80%	≥ 80%	> 60% - < 80%
Variabilidad PEF	< 20%	20% - 30%	> 30%

2. Se establezca en dichos paciente en el estudio alergológico realizado la sensibilización única o predominante a *Alternaria alternata* mediante la realización de tests cutáneos positivos (pápula > de 3 mm de diámetro o área > de 7 mm²) mediante técnica de prick-test y/o IgE positiva (CAP ≥ clase 2, Pharmacia).
3. Edad comprendida entre 4-14 años.

III.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

No se podrán incluir en estudio aquellos pacientes que:

1. Presenten contraindicaciones para la administración de ITE (ver apartado correspondiente de la introducción).
2. Rechacen la administración de ITE por cualquier otro motivo.
3. Inmunoterapia previa en los 2-3 años anteriores.
4. Sensibilización clínica relevante a alergenos perennes.

III.3 NÚMERO DE PACIENTES Y ÁRBOL DE RANDOMIZACIÓN.

El objetivo principal del estudio es detectar diferencias en diferentes aspectos (mejoría en los síntomas, disminución de necesidades de medicación y capacidad de modificar la respuesta inmune) entre un grupo de pacientes al que se le aplica tratamiento farmacológico y de evitación de contacto con alergeno, y otro al que además se asocia tratamiento con ITE con un extracto de *Alternaria alternata*. Igualmente se valorará la tolerancia y adhesión al tratamiento en los pacientes que reciban ITE.

La respuesta se va a valorar asignando escalas de puntuación a los síntomas y al consumo de medicación, y considerando como variable principal el porcentaje de cambio de dicha puntuación entre el momento anterior a iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y tras realizar dicho tratamiento.

Estimando que en el grupo control la media de este porcentaje de cambio se sitúe en torno al 15%, mientras que en el grupo que recibe ITE se espera que esta media esté alrededor del 42%, y suponiendo que la desviación típica de este cambio sea de un 30% en cualquiera de los dos grupos, el tamaño de efecto que se intenta demostrar como significativo sería $D=0.9$, siendo D la diferencia entre las medias divididas por la

desviación típica. Por otra parte y según las sugerencias de Cohen en 1977, este valor supone un efecto de tamaño medio, que es bastante aceptable, dado que en ausencia de información sobre los resultados de medias y desviación de las variables que se consideren, se suele tomar como referencia el tamaño del efecto.

Si se desea detectar como significativo este efecto ($D=0.9$), con un error de tipo alfa bilateral de un 5% ($p < 0.05$) y con una potencia del 80% (error $\beta=0.2$), el tamaño muestral necesario para cada grupo sería de 20 pacientes, dando lugar a un total de 40 pacientes en el estudio.

Por otro lado basándonos en datos previos que nos aporta la bibliografía, el único dato objetivo de que dispondríamos sería el porcentaje de reducción en la puntuación de síntomas y/o medicación. Sin embargo, en todos los antecedentes de que disponemos el extracto utilizado ha sido diferente al que se utiliza en el presente estudio. Por tanto, no es fácil saber si el comportamiento terapéutico será igual en este caso.

Para asignar a los pacientes a uno u otro grupo de tratamiento, y estableciendo un criterio de randomización por bloques en función de la severidad del asma (leve intermitente, leve persistente, moderado), asignando a cada paciente mediante una lista de números aleatorios. (Anexo I.)

IV. TRATAMIENTO.

IV.1 INMUNOTERAPIA.

A los pacientes del grupo activo se les administrará un extracto de *Alternaria alternata* 100%. Se trata de un extracto alergénico retardado, adsorbido en hidróxido de aluminio, estandarizado en Unidades Biológicas (BU) y valorado en Unidades de Masa (UM), con el alérgeno mayoritario *Alt a 1* cuantificado en microgramos por mililitro. Se utiliza como conservante fenol al 0.4%. Se trata de un extracto que contiene todas las moléculas alergénicas específicas en proporción adecuada, conteniendo cada molécula todos los epítopos de IgE que le son propios.

IV.1.1 ADMINISTRACIÓN.

Tras asignar a los pacientes a cada grupo se informará de forma completa a los padres o tutores del tratamiento que se va a realizar, debiendo todos ellos firmar el corres-

pondiente consentimiento informado antes de iniciar el tratamiento o accediendo a que no les sea administrado los del grupo control. (Anexos II-IV)

A los pacientes del grupo A, se les administrará el tratamiento con ITE siguiendo las normas aportadas por el fabricante y según los siguientes criterios, adaptados a los establecidos por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica.

ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN

Comprobar la fecha en la que se administró la última dosis así como la información existente acerca de su tolerancia.

Preguntar al paciente si presentó alguna reacción tardía.

Preguntar al paciente si presentó infección respiratoria, rinitis, asma o dermatitis atópica en los 2-3 últimos días.

Preguntar al paciente si ha tomado algún medicamento.

Estar en condiciones de poder tratar una reacción severa si ésta ocurriese (personal, medios, medicamentos).

DURANTE LA ADMINISTRACIÓN

Elegir el vial correcto y administrar la dosis que corresponde.

Asegurarse de que la inyección se administra por vía subcutánea.

DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN

El paciente deberá permanecer en observación durante al menos 30 minutos.

La aparición de reacciones adversas.

Informe al paciente de que deberá ponerse en contacto con el hospital si le aparece una reacción adversa tardía.

Adaptados de los criterios establecidos por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica EAACI¹⁷³

La administración del preparado se efectúa por vía subcutánea, realizándose el inicio del tratamiento mediante pauta rápida agrupada (cluster) por el mejor perfil de tolerancia y adherencia al tratamiento, debiendo permanecer el paciente en observación durante los 30 minutos siguientes.

La fase de iniciación se realizará mediante la administración de dos dosis diarias separadas 30 minutos durante 4 visitas, no precisando el paciente ninguna preparación previa ni administrándose medicación previamente. Una vez terminada la fase de inicia-

ción, las dosis de mantenimiento se administrarán quincenalmente la primera y con periodicidad mensual las siguientes.

TABLA XVIII. ESQUEMA DE TRATAMIENTO			
CLUSTER			
FASE DE INICIACIÓN.			
Semana	Vial	Dosis (ml)	BU µg Alt a 1
1	2	0,1/0,2	0,01/0,02 0,0025/0,005
2		0,4/0,6	0,04/0,06 0,01/0,015
3	3	0,1/0,2	0,1/0,2 0,025/0,05
4		0,4/0,4	0,4/0,4 0,1/0,1
FASE DE MANTENIMIENTO.*			
6 10 14 18 22 ...	3	0,8	0,8 0,2

*La dosis a administrar podrá ser inferior a 0.8 ml, en función de la dosis individual tolerada durante la iniciación. La dosis mínima de mantenimiento para poder valorar el tratamiento será de 0.4 ml del vial de máxima concentración. Si el paciente sólo tolera una dosis inferior, será excluido

IV.1.2 CRITERIOS DE MODIFICACIÓN DE LA PAUTA.

Puede ocurrir que durante el estudio sea necesario modificar la pauta que aparece más arriba, principalmente por dos motivos:

- a) Interrupción temporal del tratamiento debido a enfermedades intercurrentes o por cualquier otro motivo que lo aconseje. La pauta de administración de variará según en la fase de tratamiento en que nos encontremos.

- *Fase de Iniciación:* se determinará la fecha de administración de la última dosis y se actuará del siguiente modo:

≤ 2 semanas:	no modificar la pauta
3-4 semanas:	reiniciar el vial
> 4 semanas:	reiniciar tratamiento

- *Fase de Mantenimiento:* de igual modo según el tiempo desde la última administración:

≤ 8 semanas:	no modificar la pauta
8-10 semanas:	reducir la dosis al 50%
> 10 semanas:	reiniciar vial 3

- b) Aparición de Reacciones Adversas: se clasificarán y tratarán según la clasificación y las recomendaciones de la EAACI.

REACCIÓN	ACTITUD
Local Inmediata >5 cm en adultos ó 3 cm en niños < 12 años Local Tardía > 8 cm. o menor si produce molestias al paciente	Repetir dosis última
Sistémica Inmediata grado 1/2 Sistémica Tardía	Administrar la dosis anterior a la que produjo la reacción
Sistémica Inmediata grado 3 Sistémica Tardía	Administrar la dosis correspondiente a dos concentraciones anteriores
Shock anafiláctico	Suspender el tratamiento

IV.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

MEDICACIÓN DE FONDO.

Como medicación de fondo para el tratamiento de la enfermedad alérgica se utilizarán los fármacos, las dosis y las pautas recomendados en las diferentes guías y consensos de tratamiento (corticoides inhalados, antileucotrienos, β_2 -agonistas de larga duración y antihistamínicos orales).

MEDICACIÓN DE RESCATE Y SINTOMÁTICA.

Los medicamentos a utilizar serán β_2 -agonistas de corta duración, antihistamínicos, corticoides tópicos y corticoides por vía oral o parenteral.

V. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTO.

Como parte fundamental del tratamiento del paciente con alergia respiratoria se enseñará a los pacientes de ambos grupos aspectos fundamentales para el control adecuado de su enfermedad como serían:

- Conocer y reconocer de forma correcta los factores desencadenantes.
- Realizar correctamente las técnicas de administración de medicación.
- Manejar de forma correcta las exacerbaciones de su enfermedad

- Instaurar las medidas ambientales necesarias.

V.1 EFICACIA CLÍNICA.

V.1.1 CARTILLAS DE SÍNTOMAS Y MEDICACIÓN.

Se valorará la sintomatología percibida por cada paciente mediante la cumplimentación de cartillas de síntomas y medicación (Anexo V-VI), a cumplimentar por el paciente durante un periodo de 15 días, durante los dos periodos de mayor exposición alérgica, que se corresponden en la ciudad de Granada con los meses de junio y octubre.

Además en cada una de las visitas, se evaluará la situación clínica del paciente de forma retrospectiva.

Se valorará si, como consecuencia de su enfermedad alérgica o de otra patología, el paciente ha debido acudir a un Servicio de Urgencias, si ha tenido necesidad de hospitalización, ha debido acudir al médico por exacerbación de su sintomatología alérgica, ha necesitado medicación de fondo para el control de dichos síntomas o si ha sido necesario administrarle medicación de rescate o bien ha necesitado de medicación para otras enfermedades intercurrentes, si no ha podido ir a la escuela o colegio o si ha tenido alteraciones del sueño.

Los resultados obtenidos de la recogida de datos obtenidos, se valorarán siguiendo una escala que puntúa los síntomas (nasales y pulmonares) de acuerdo a una escala numérica:

- 0 Ausencia de síntomas.
- 1 Leves: Poco tiempo, poca intensidad, no alteran el sueño.
- 2 Moderados: casi todo el día, intensidad media, no alteran el sueño.
- 3 Severos: todo el día y/o gran intensidad, interfieren en las actividades diarias y/o el sueño.

Los síntomas a valorar serán:

Nasales: picor nasal, congestión y rinorrea.

Oculares

Pulmonares: Tos, disnea y sibilancias.

De igual modo se utilizará una escala numérica para valorar y poder comparar la utilización de medicación utilizada de base para control de la enfermedad asmática, así como otras medicaciones utilizadas habitualmente en el tratamiento de la alergia respiratoria.

Tratamiento de base para el asma.		Otros tratamientos	
Sin medicación de base	1 punto	Antihistamínico oral	1 punto
Antileucotrienos	2 punto	Antihistamínico tópico ocular	1 punto
Corticoide inhalados +/- otra medicación	3 puntos	β 2-agonista de corta duración	1 punto/dosis
Corticoides inhalados asociados a broncodilatadores de acción prolongada +/- otra medicación	4 puntos	Corticoide sistémico (Rinitis)	2 puntos
		Corticoide sistémico (Asma)	4 puntos/día
		Corticoide tópico (nasal/bronquial)	3 puntos/día

V.1.2 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD ALÉRGICA.

Se valorará en el caso de la enfermedad asmática, realizándose mediante la valoración de la gravedad del asma, y las variaciones de la misma.

A la hora de clasificar a los pacientes como asma leve (intermitente o persistente) o moderado y poder valorar las variaciones en dicha clasificación a lo largo del mismo, se ha utilizado la clasificación adaptada de la actualización del 2002 del Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.

V.1.3 AUTO EVALUACIÓN DEL PACIENTE.

Se realizará mediante en los mismos tiempos de evaluación de síntomas y medicación, mediante escala analógica visual de 10 centímetros, con dos únicas marcas en cada extremo de la línea (mucho peor y mucho mejor). Se valorará al inicio del estudio y los cambios a lo largo del mismo.

V.2 MODIFICACIÓN PARÁMETROS IN VITRO.

V.2.1 CITOQUINAS.

Para valorar la capacidad de la ITE de modificar el desbalance existente entre los diferentes tipos de LTh a favor de los LTh2, que ocurre en los afectos de enfermedad alér-

gica respiratoria se determinarán en plasma las principales citoquinas producidas por los dos tipos de LTh, tanto la producidas por los LTh2 (IL-4, IL-5 e IL-13) y por LTh1 (IL-2 e IFN- γ), así como los niveles de IL-10, representativa de la actividad de las células T reguladoras.

Se valorará la existencia de un cambio de respuesta inmunológica en el sujeto alérgico y se valorará el cambio del perfil de citoquinas en suero.

Todas las determinaciones de interleuquinas se han realizado por técnica de ELISA (BLK Diagnostics. Badalona, Spain), que aporta los siguientes datos como valores de normalidad.

Tabla XIX. Valores de referencia de citoquinas.

	Sensibilidad	CV intraensayo %	CV interensayo %
Interleuquinas Th1			
IL-2	9,9 pg/ml	5,2	8
IFN- γ	1,5 pg/ml	4,5	5,7
Interleuquinas Th2			
IL-4	1,32 pg/ml	4,8	5,6
IL-5	1,45 pg/ml	6,6	6,8
IL-13	0,73 pg/ml	6	4,6
IL-10	0,99 pg/ml	3,2	5,6

V.2.2 ANTICUERPOS SÉRICOS.

Se determinarán de igual modo en diferentes momentos del estudio, los niveles en suero de en suero anticuerpos específicos de tipo IgE así como anticuerpos bloqueantes de tipo IgG₄ frente al alérgeno mayoritario de *Alternaria alternata* (Alt a 1).

V.3 TOLERANCIA.

En las diferentes visitas se llevará registro de las reacciones adversas que han aparecido tras la administración de ITE, clasificándose según la normativa de la EAACI.

Se anotarán en las cartillas de administración de ITE la aparición de:

REACCIONES LOCALES: Se anotarán tanto las reacciones inmediatas mayores de 5 cm. en adultos o de 3 cm. en niños, así como las reacciones tardías mayores de 8 cm. o menores de este tamaño si le producen molestias al paciente.

REACCIONES SISTÉMICAS:

Inmediatas (aparecen dentro de los 30 primeros minutos):

- 0 → No síntomas.
- 1 → Síntomas no específicos (reacciones posiblemente no mediadas por IgE; por ejemplo, malestar, cefalea, artralgia, etc.).
- 2 → Reacciones sistémicas moderadas (rinitis moderada o asma que responda adecuadamente a antihistamínicos o a un nebulizador de β -2-agonistas).
- 3 → Reacciones sistémicas que no amenazan la vida (urticaria, angioedema o asma severo, respondiendo bien al tratamiento).
- 4 → Shock anafiláctico (reacciones de instauración rápida de enrojecimiento, picor, eritema, obstrucción bronquial, etc., que requiera un tratamiento intensivo).

Tardías (aparecen después de 30 minutos - 48 horas):

- SI Síntomas inespecíficos.
- U Urticaria.
- E Eczema.
- RC Rinoconjuntivitis.
- AE Angioedema.
- A Asma.

La pauta de actuación en caso de que aparezcan se basará en las recomendaciones de la EAACI.

V.4 GRADO DE CUMPLIMIENTO.

Se valorará mediante el análisis de los abandonos y retiradas que se produzcan durante el estudio. Se registrará en cada paciente la fecha en que se produce y la causa.

VI. PLAN DE TRABAJO.

Se va a establecer un plan de trabajo de 18 meses en el que se van a determinar varios tiempos durante los cuales se valorará de forma diferente cada uno de los aspectos que se han descrito mas arriba. (Anexo VII)

T0 Momento del diagnóstico y antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento.

T1 Al administrar la primera dosis máxima de ITE.

T2 A los 12 meses de iniciado el tratamiento.

T3 A los 18 meses de iniciado el tratamiento.

RESULTADOS

I. DESCRIPCION DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

El estudio ha incluido inicialmente 41 pacientes, distribuidos 22 (53,7 %) en el grupo activo y 19 (46,3 %) en el grupo control, siendo la edad media de 9.6 años, con una edad máxima de 15 años. El porcentaje de varones es del 72.5% y el de mujeres el 27.5%, siendo la distribución por grupos, de un 77.2% de varones en el grupo A mientras que para el grupo B, este porcentaje es del 67%.

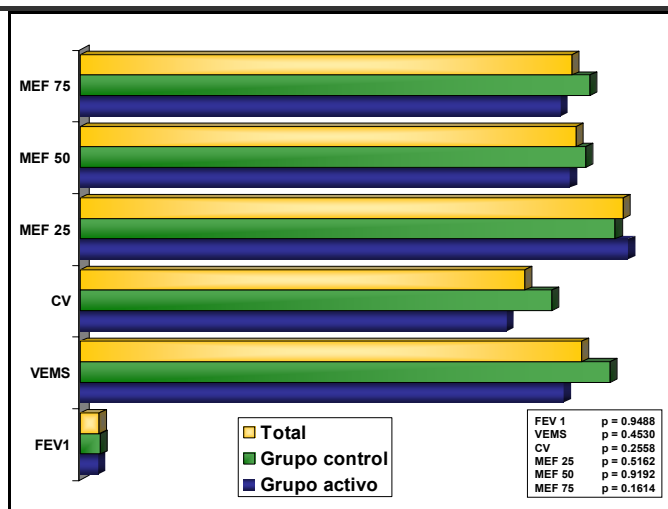
Con el fin de determinar si ambos grupos son homogéneos, es decir, si ambos grupos son similares en el momento basal, se han comparado diferentes variables demográficas y de descripción del momento basal (T0). Se han incluido sólo las variables susceptibles de ser analizadas, por lo que no han procesado las variables de texto (medicación concomitante, reacciones adversas, etc). (Tabla XV).

Tabla XX. Características de la población al inicio del estudio.

		TOTAL	ACTIVO	CONTROL
NÚMERO		41	22 (53,7%)	19 (46.3%)
SEXO	Hombre	29	17	12
	Mujer	11	5	6
<i>P(Test Exacto de Fisher)=0.4977</i>				
ANTEC. FAMILIARES	No	23	10	13
	Si	18	12	6
<i>P(Test Exacto de Fisher)= 0.2088</i>				
ANTEC. PERSONALES	No	32	15	17
	Si	9	7	2
<i>P(Test Exacto de Fisher)= 0.1005</i>				
EDAD		4-15	5-13	4-15
	Media ± SD	10 ± 3,24	10 ± 2,8	11 ± 3,76
<i>P(U de Mann Whitney)=0.3892</i>				
ABANDONOS	Por RRAA	1	1	-
	Desconocido	3	2	1
NÚMERO DEFINITIVO		37	19	18

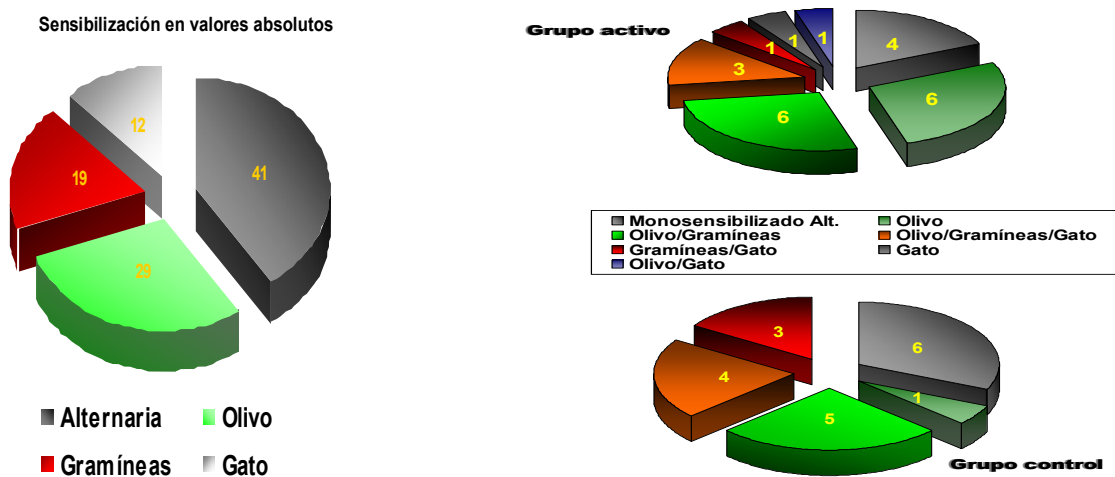
De igual modo para contrastar si hay diferencias entre ambos grupos, se han comparado los parámetros espirométricos obtenidos al inicio del estudio, utilizando el test de la U de Mann-Whitney, no detectándose diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los parámetros medidos.

Fig IX. Estudio homogeneidad de los valores espirométricos al inicio del estudio.



Otros parámetros obtenidos en la valoración inicial como sería la sensibilización exclusivamente a *Alternaria alternata* y/o a otros neuroalérgenos, el diagnóstico clínico y la clasificación del asma según su gravedad vienen recogidos a continuación.

Fig X. Patrón de sensibilización total y por grupos.

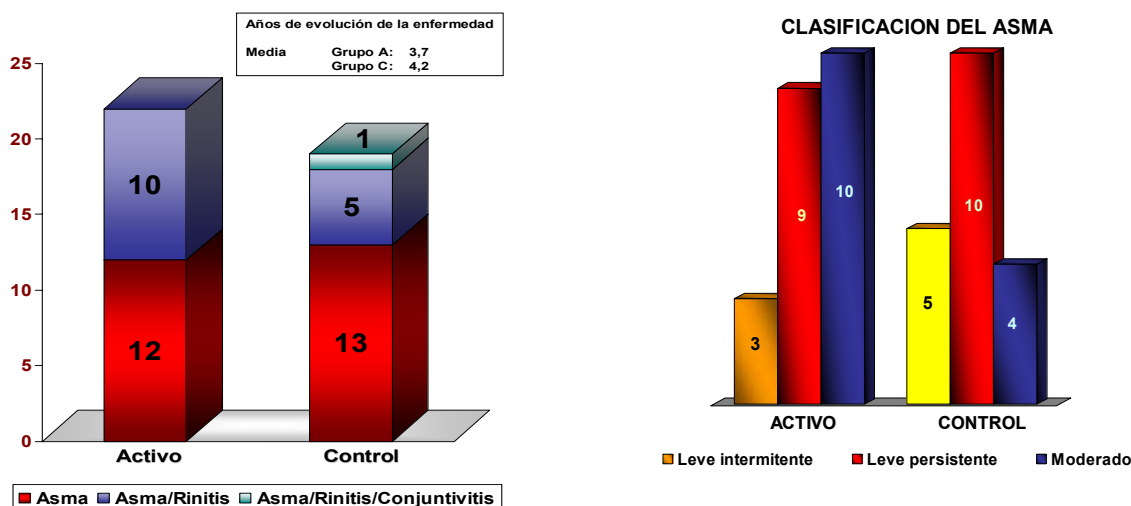


ABANDONOS.

Durante el estudio alcanzaron la dosis máxima de ITE todos los pacientes del grupo activo excepto 2, uno de ellos por reacción adversa (ver más abajo) y otro que abando-

nó el estudio por causa desconocida. Otro paciente del grupo activo, a pesar de alcanzar la dosis máxima de ITE no terminó el estudio por causas desconocidas, al igual que un paciente del grupo control.

Fig. XI. Características clínicas de la población.



Por lo tanto de los 41 pacientes que empezaron el estudio, no lo finalizaron 4 (tres del grupo activo y 1 del grupo control), completando el estudio en su totalidad 37 (90 %), 19 del grupo activo (51.35% del total y 86.36% de los que lo iniciaron) y 18 del grupo control (48.65% del total y 94.73% de los que lo iniciaron).

El registro de incidencias que se lleva a cabo en cada uno de los tiempos del estudio ha aportado los resultados que aparecen en el Anexo VIII.

II. TOLERANCIA. (REACCIONES ADVERSAS).

En total durante el estudio se han administrado dosis de inmunoterapia (144 durante la fase de inicio y durante el mantenimiento). La tolerancia y seguridad de la ITE se va a determinar mediante el registro de reacciones adversas a dicho tratamiento.

Durante el estudio no se registró ninguna reacción adversa local, ni durante la fase de inicio ni en el mantenimiento.

Sólo se han registrado dos reacciones sistémicas atribuibles al tratamiento, ocurriendo las dos en el mismo paciente. Todos los demás pacientes del grupo activo comple-

taron todo el estudio sin reacciones atribuibles al tratamiento y sin precisar modificaciones de las dosis:

Reacción adversa 1:

Ocurrió tras la administración de la primera dosis de 0,1 ml. del vial número 2. Apareció como una reacción inmediata en forma de crisis de asma y rinitis. Se administró tratamiento con broncodilatador y antihistamínico con buena respuesta.

Reacción adversa 2:

La semana siguiente al mismo paciente se redujo la dosis, apareciendo una reacción tardía (crisis de asma). Se administró tratamiento habitual con broncodilatadores no presentando complicaciones. Este paciente se pasó a pauta convencional por intolerancia la pauta cluster, iniciándose tratamiento con pauta convencional, con buena tolerancia.

Tabla XXI. Ahorro cluster vs. Convencional.						
18 pacientes*		Inicio Semanas/dosis	Mantenimiento**	Total	PRA	Total
Pauta cluster		4/8 (144)	19 (342)	486	2	488
Pauta convencional (13 dosis)		12/13 (234)				
Ahorro	Nº dosis	38,5%				
	Nº visitas	66,7%				

*Se han excluido para el cálculo de ahorro de dosis el paciente que abandonó el estudio por causas desconocidas y el paciente con reacciones adversas (PRA) que pasó a pauta convencional. **Hasta completar 18 meses tras fase de inicio.

III. EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA.

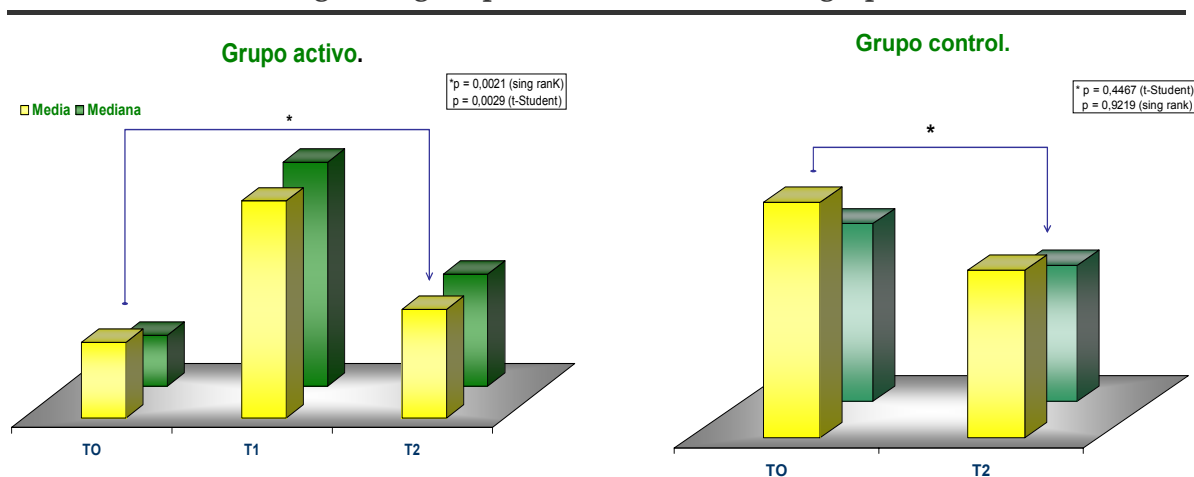
III.1 PARÁMETROS DE RESPUESTA INMUNE.

III.1.1 ANTICUERPOS SÉRICOS

INMUNOGLOBULINA E ESPECÍFICA (IGE).

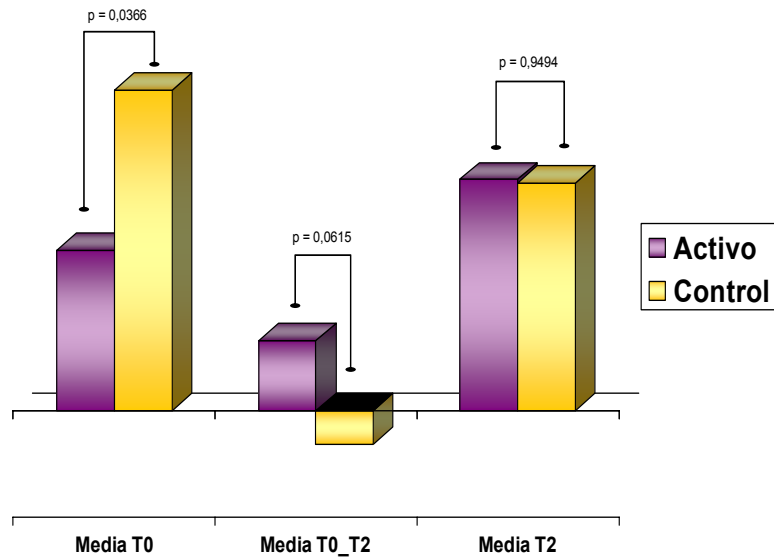
En el grupo A se observa que desde el momento T0 al momento T2 se produce un aumento de la IgEe de 6 unidades en media, y de 6.9 en valores de mediana, detectándose esta diferencia como estadísticamente significativa al aplicar el test del Rango con signo ($P=0.0021$). De igual modo se aprecia en el control intermedio en el T1 un aumento de los niveles de IgEe no valorado estadísticamente. Al analizar la misma información en los pacientes del grupo C, se observa una disminución en la media y los valores de la mediana permanecen prácticamente igual (aumenta en 0.75 unidades), variación que no se muestra como estadísticamente significativa (P (Sign Rank)=0.921).

Fig. XII. IgE específica. Valoración intragrupo.



Al realizar el análisis de datos intergrupo, se detectan diferencias casi significativas en la variación de las puntuaciones de T2 y T0 entre ambos grupos ($p = 0,06$), pero debido a que se detectan también diferencias en las puntuaciones basales (momento T0), se debe valorar con cierta precaución la diferencia en los cambios producidos.

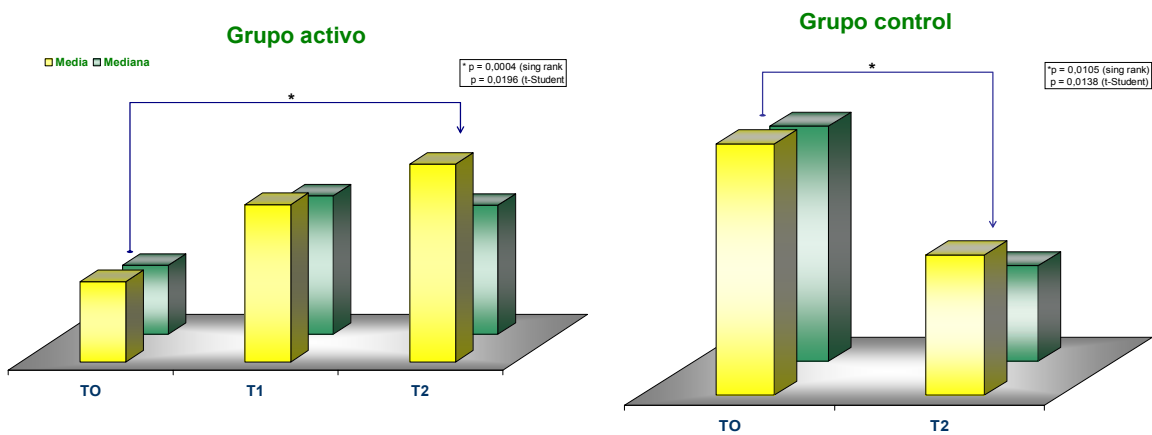
Fig. XIII. IgE específica. Valoración intergrupo.



INMUNOGLOBULINA G₄ (IGG₄).

Al analizar la información de la IgG₄ se observa un aumento en la variable de 3.8 puntos en mediana desde la visita T2 con respecto a la visita T0, siendo este aumento estadísticamente significativo (p=0.0004).

Fig. XIV. IgG₄ específica. Valoración intragrupo.

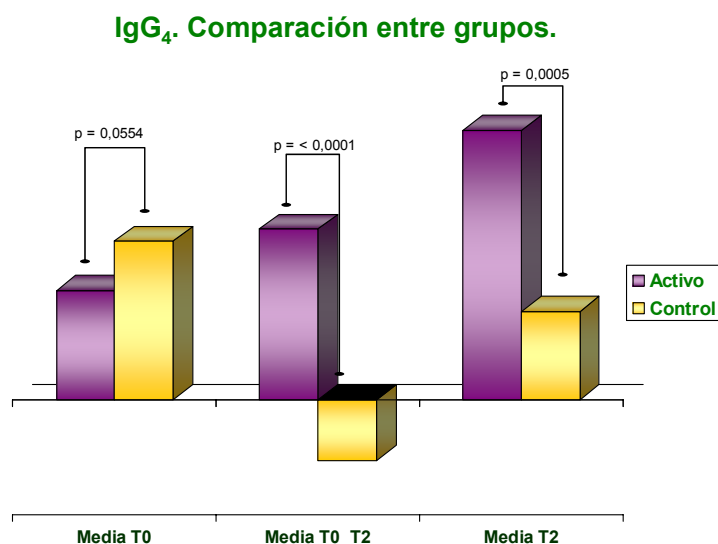


Al analizar ésta misma información para el grupo C, se observa un descenso de la mediana de 1.79 puntos, siendo la variación también estadísticamente significativa, aunque en sentido contrario (descenso de los niveles de IgG₄).

Al analizar las diferencias entre ambos grupos, se observa que en el momento T0, no se registran diferencias estadísticamente significativas aunque están muy próximas a la significación ($p=0.055$).

Al analizar las diferencias de la visita T2 y T0, se observa, en valores de mediana, en el grupo A un aumento de la puntuación de 3.8, mientras que en el grupo C, se produce un descenso de la puntuación, siendo entre A y C las diferencias estadísticamente significativas ($P<0.0001$).

Fig. XV. IgG₄ específica. Valoración intergrupo.



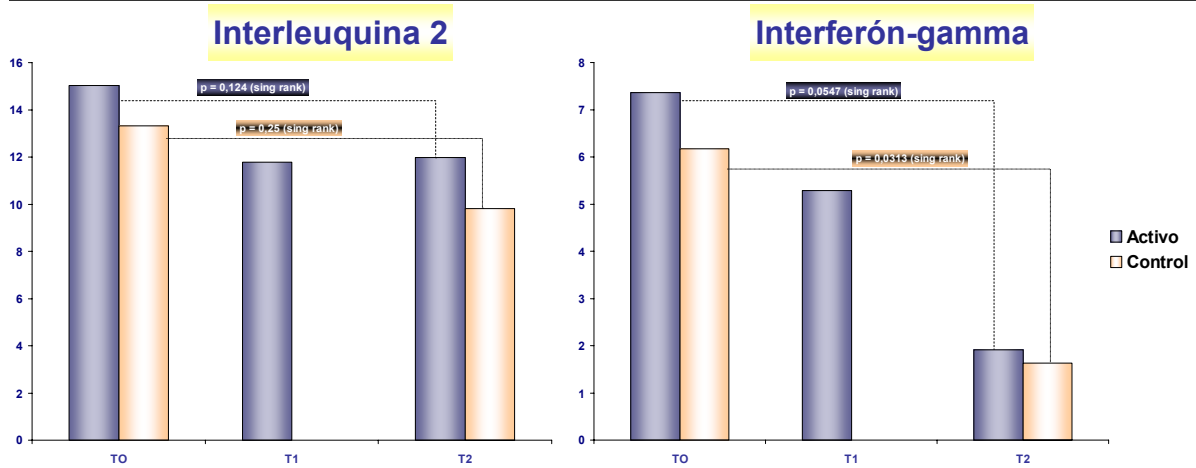
III.1.2 BALANCE TH1/TH2.

CITOQUINAS TH1.

El análisis de la respuesta inmunológica tipo Th1, por medio de la determinación de IL-2 e INF- γ , han existido disminución en los niveles de ambas citoquinas en los dos grupos.

Las variaciones en los niveles de IL-2 no se han mostrado como variaciones significativas en ninguno de los dos grupos de pacientes. Los niveles de INF- γ de igual modo han disminuido en ambos grupos, siendo la diferencia significativa en el grupo C y casi significativa en el grupo A.

Fig. XVI. Análisis del perfil de citoquinas Th1.

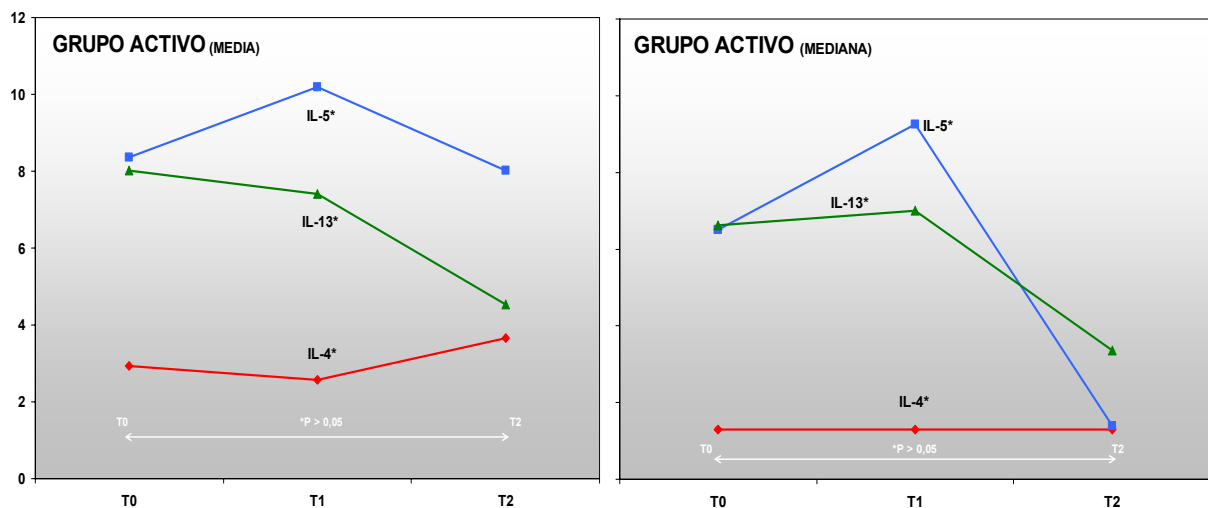


CITOQUINAS Th2.

En el grupo control no han existido diferencias apreciables en ninguna de las citoquinas Th2, salvo un descenso en los niveles de IL-5 y un ascenso de la IL-13, ambos de escaso valor. El descenso entre los momentos T0-T2 que no se ha comportado como estadísticamente significativo.

Los niveles de IL-4 no han mostrado cambios en ninguno de los dos grupos ni diferencias entre ambos.

Fig. XVII. Análisis del perfil de citoquinas Th2. (Activo)



Por el contrario se ha encontrado incrementos en los niveles de IL-5 en el grupo activo en el momento T1 (no existen datos de ese tiempo en el grupo control), pero con descenso de dicha IL en el siguiente control (T2).

Tabla XXII. Niveles de las citoquinas Th2.

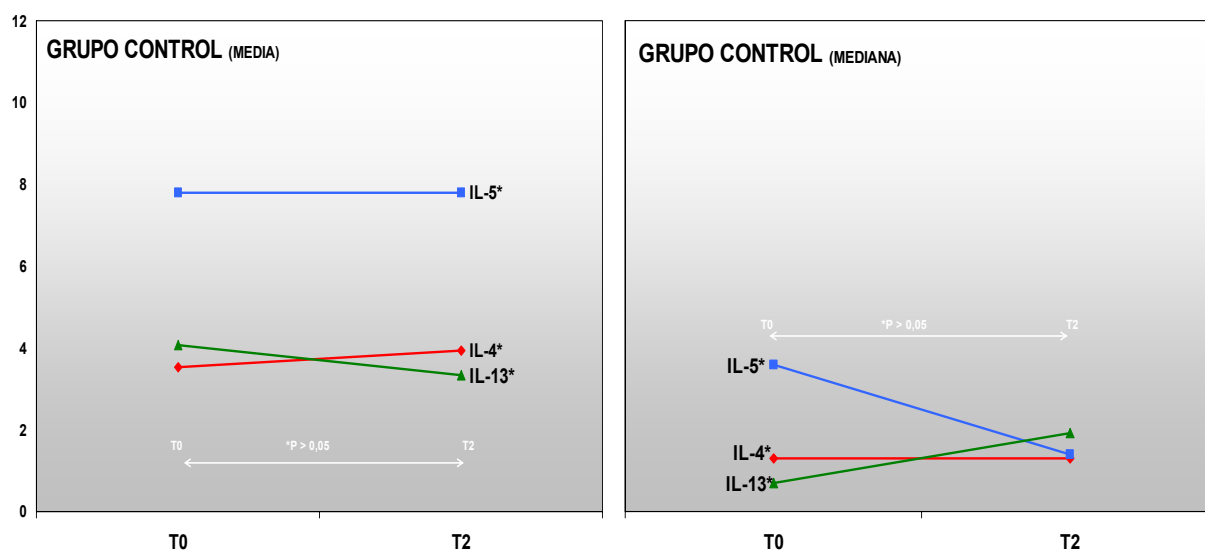
		IL-4*	IL-5*	IL-13*
ACTIVO	T0	2.94 ± 3.18	8.36 ± 8.56	8.02 ± 9.59
	T1	2.57 ± 5.05	10.2 ± 9.28	7.41 ± 6.73
	T2	3.66 ± 5.86	8.02 ± 10.18	4.53 ± 4.37
	T0-T2	0.71	-0.34	-3.48
CONTROL	T0	3.52 ± 4.87	7.8 ± 8.02	4.07 ± 6.04
	T2	3.93 ± 6.2	7.79 ± 12.15	3.34 ± 3.62
	T0-T2	0.41	-0.02	-0.73

* Media ± SD

Con respecto a la IL-13 se han encontrado descenso en los niveles de T2 con respecto a T0 en el grupo de tratamiento con ITE. Ninguna de estas variaciones se ha valorado como estadísticamente significativas

Al analizar las variaciones de las citoquinas con perfil Th2 entre ambos grupo no se han detectado diferencias significativas.

Fig. XVIII. Análisis del perfil de citoquinas Th2. (Control)

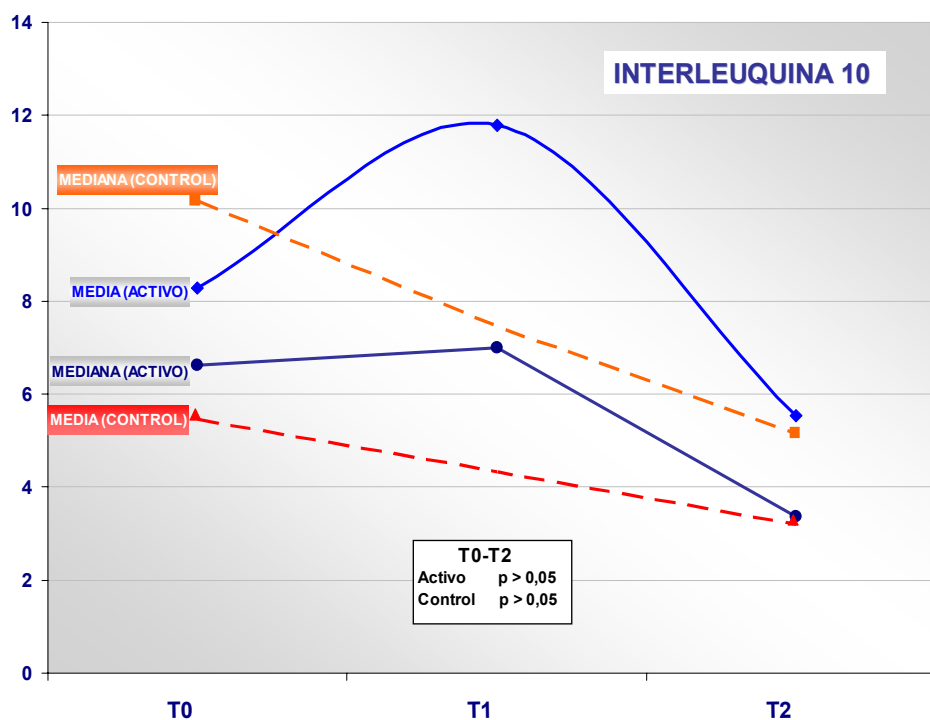


III.1.3 INTERLEUQUINA 10 (IL-10).

El comportamiento de los niveles de IL-10 no han mostrado un incremento en los niveles en valores de media y mediana entre los momentos T0-T1 (no existen datos de ese

tiempo en el grupo control por lo que no se han podido comparar), así como descenso de sus niveles en el momento T2 con respecto al inicio del estudio en ambos grupos. Ninguna de estas variaciones se ha comportado como estadísticamente significativas.

Fig. XIX. Análisis de la IL-10.



II.1 EFICACIA CLINICA.

II.1.1 SÍNTOMAS NASALES.

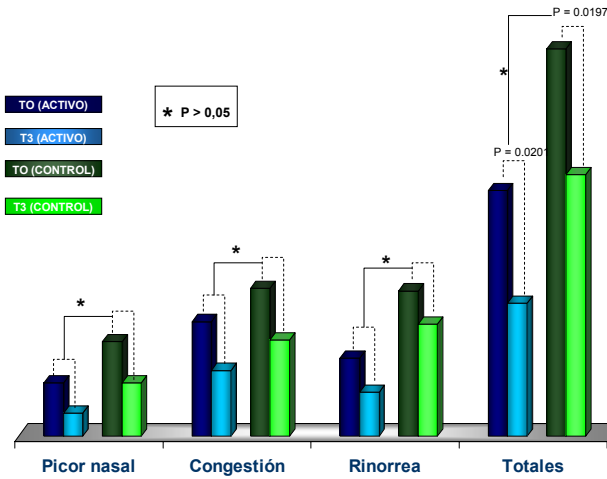
En nuestro estudio se han valorado los síntomas cardinales de la rinitis alérgica como son el picor o prurito nasal, la congestión nasal y la rinorrea, así como el cómputo global de los síntomas nasales.

Al comparar las puntuaciones de ambos grupo al inicio y al final del estudio encontramos:

Picor nasal: se registra disminución en la puntuación en ambos grupos, que no se demuestran como variaciones significativas para ninguno de ellos. No existe de igual modo

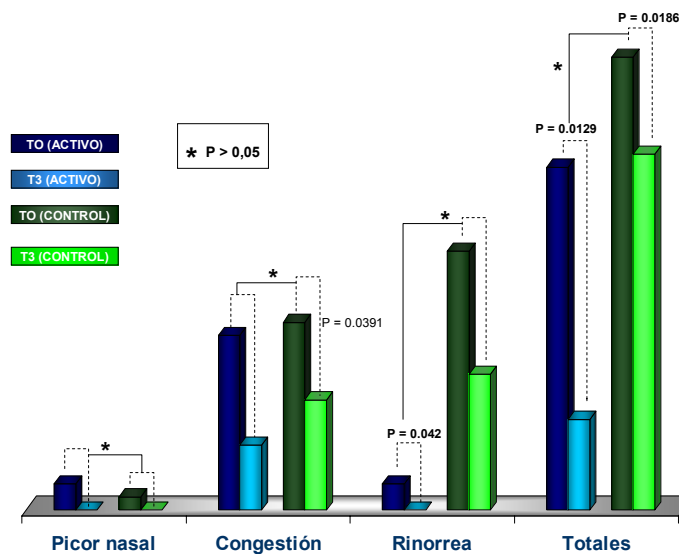
diferencias estadísticamente significativas entre las variaciones de los dos grupos a lo largo del tiempo.

Fig. XX. Análisis de la media de las puntuaciones de síntoma nasales.



1. **Congestión nasal:** se observa en el grupo A un descenso “casi significativo” (P=0.0710) de la puntuación del indicador de 4 puntos en mediana, mientras que para el grupo C, este descenso es de 6 puntos, y si es estadísticamente significativo. No se aprecian diferencias al comparar los descensos de cada uno de los grupos.

Fig. XXI. Análisis de la mediana de las puntuaciones de síntoma nasales.

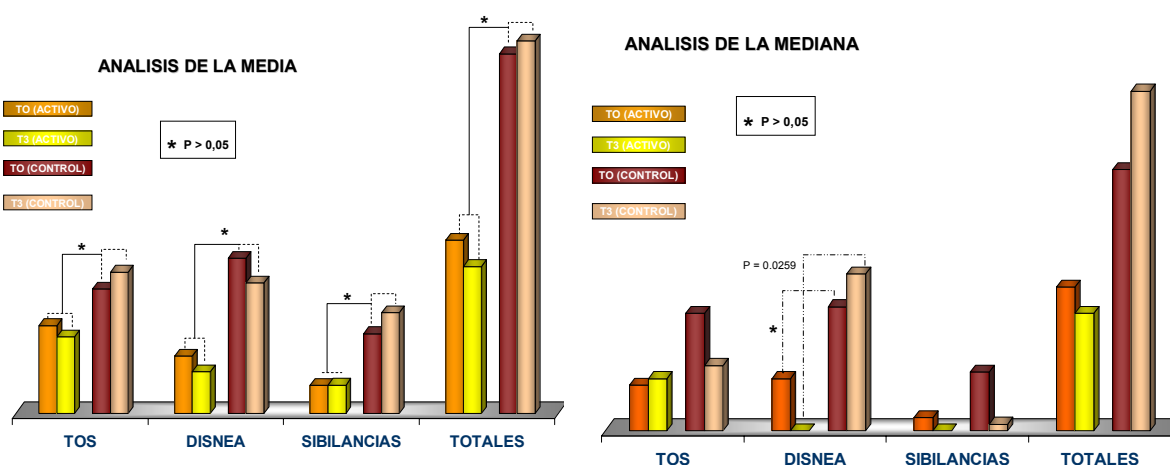


2. **Rinorrea:** en el grupo A existe un descenso en la mediana de 2 puntos, que se ha confirmado como estadísticamente significativo, que no se ha observado en el grupo C, así como al comparar ambos grupos.
3. **Síntomas nasales totales:** cuando se valoran los síntomas nasales de forma global existe un descenso en las puntuaciones en ambos grupos de forma significativa, no demostrándose la diferencia entre ambos grupos como estadísticamente significativo al comparar el descenso de ambos grupos de pacientes.

II.1.2 SÍNTOMAS PULMONARES.

Se ha realizado comparación entre ambos grupos en al puntuaciones de tos, dificultad respiratoria, sibilancias y síntomas pulmonares totales.

Fig. XXII. Análisis de las puntuaciones de síntoma pulmonares.



En general no hay datos llamativos en cuanto a variaciones en los puntajes de síntomas pulmonares en ninguno de los dos grupos, ni se han detectado diferencias entre ambos. Existen no obstante algunos hechos de interés:

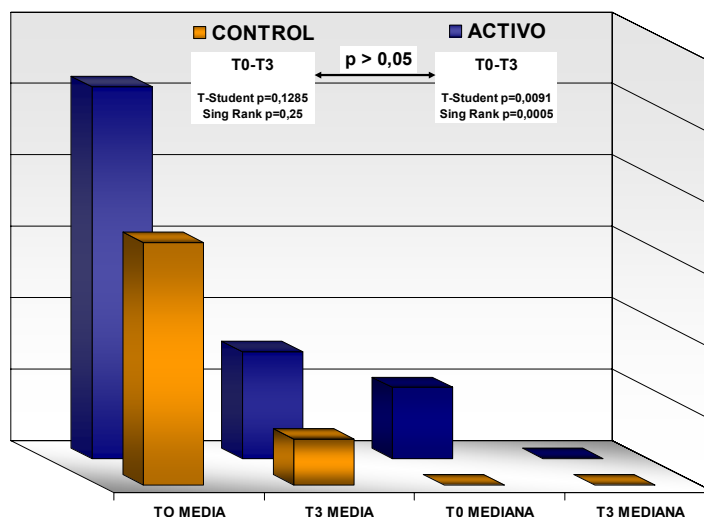
- ▲ Se aprecia un descenso no significativo de la puntuación de dificultad respiratoria en el grupo activo con un aumento del mismo en el control, en valores de mediana.
- ▲ Al analizar las puntuaciones de dificultad respiratoria, existen diferencias significativas en el T2 entre ambos grupos, y casi significativas al inicio del estudio.

No hay variaciones estadísticamente significativas cuando se analizan las diferencias.

II.1.3 SÍNTOMAS OCULARES.

Al analizar la tendencia del indicador de síntomas oculares, se observa en el grupo A un descenso de 2 puntos en mediana, descenso que se ha comprobado como estadísticamente significativo. Sin embargo al analizar la misma información para el grupo C, así como al comparar las variaciones de ambos grupos no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

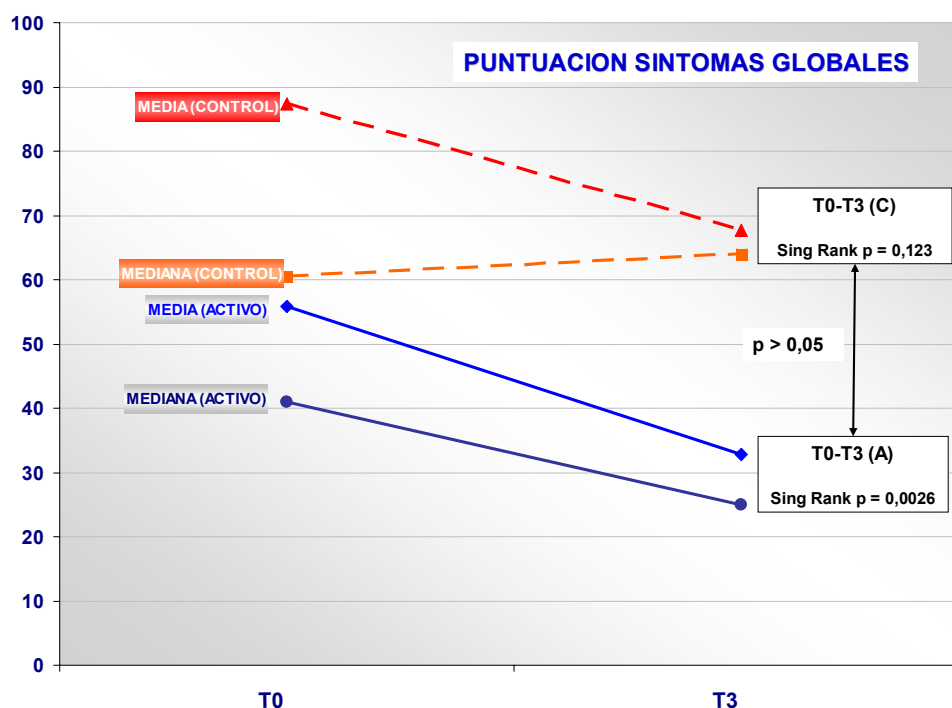
Fig. XXIII. Análisis de las puntuaciones de síntoma oculares.



II.1.4 SÍNTOMAS GLOBALES.

Valorando las puntuaciones de todos los síntomas en global, se ha encontrado en el grupo de tratamiento con ITE una disminución estadísticamente significativa de las puntuaciones de los síntomas totales, observándose un descenso de 17 puntos en valores de la mediana (p -Test de Rango con signo=0.0026). Por el contrario en el grupo control existe disminución en las puntuaciones totales de síntomas pero sin significación estadística. Al comparar las diferencias de ambos grupos, no se detectan diferencias estadísticamente significativas.

Fig. XXIV. Análisis de las puntuaciones de síntoma totales.



II.1.5 INDICADORES DEL AHORRO DE FÁRMACOS.

Debido al tamaño de las muestras y a la diversidad de tratamiento utilizados para el control farmacológico de los pacientes con asma y rinitis alérgicas (antihistamínicos, broncodilatadores, corticoides inhalados +/- broncodilatadores de acción prolongada, anti-leucotrienos), los test estadísticos no son lo suficientemente potentes para poder aplicar al análisis independientemente por cada grupo de fármacos. (Anexo).

Por solucionar este problema se han agrupado los pacientes según el grupo (activo o control) y medicación de base recibida en T1-T2 y T3. Se asignaron puntuaciones según la medicación de base que recibían para control de la enfermedad asmática, basándose en criterios de utilización de medicación según la pauta habitualmente utilizada y basada en el tratamiento de base escalonado según la gravedad del asma:

- 4 puntos → Corticoides inhalados más broncodilatadores de acción prolongada (CI+BCDAP).
- 3 puntos → Corticoides inhalados (CI) +/- otra medicación.
- 2 puntos → Antileucotrienos (ATL) +/- otra medicación.

- 1 punto → No toma medicación de base.

De esta forma se ha realizado las comparaciones de puntuaciones de toma consumo de medicación intra en intergrupo.

GRUPO ACTIVO

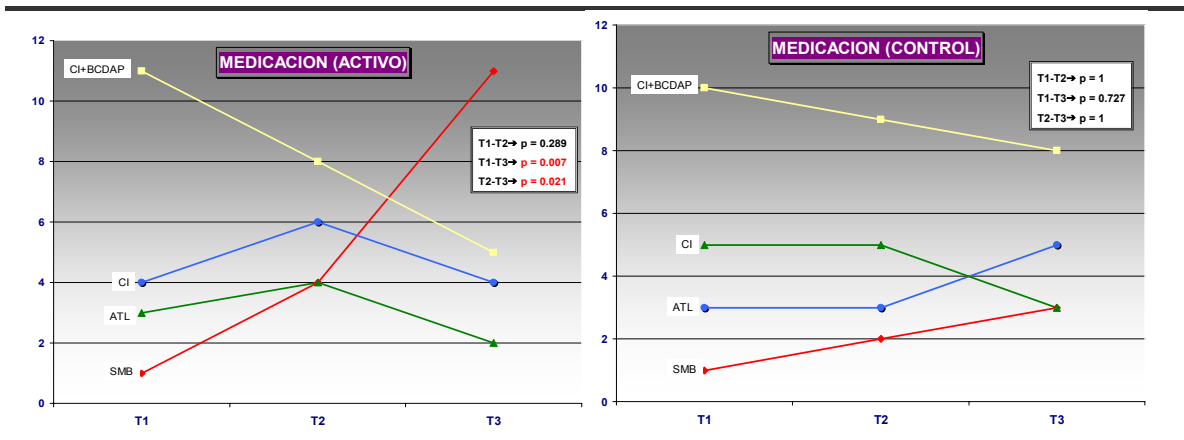
No se detectó disminución en consumo de fármacos entre las dos primeras fases del estudio (T1-T2), pero si existe disminución en las puntuaciones de consumo de fármacos estadísticamente significativas entre los momentos T1-T3 y T2-T3.

GRUPO CONTROL.

No se detectó disminución en consumo de fármacos entre en los diferentes controles realizados a lo largo del estudio.

Al analizar si existían diferencias entre las puntuaciones de ambos grupo en los diferentes momentos del estudio, las diferencias existentes no demostraron significación estadística.

Fig. XXV. Análisis del consumo de medicación.



DISCUSIÓN

Clásicamente los extractos fúngicos utilizados para inmunoterapia han presentado unas tasas de reacciones adversas superiores a las que presentan los extractos alérgicos de otros neuroalérgenos.^{268,269,270} Este es uno de los motivos por los que a pesar de utilizarse desde hace tiempo, existen escasos estudios diseñados para valorar la tolerancia, seguridad, eficacia clínica y capacidad para modificar la respuesta inmune de la ITE con extractos alérgicos fúngicos, y en especial con extractos del hongo *Alternaria alternata*. Esta situación parece estar condicionada por la extraordinaria variabilidad y complejidad de este grupo de seres vivos,²⁶⁵ que provocaba la existencia en el pasado de extractos de hongos de escasa calidad para diagnóstico y tratamiento.⁵⁶

Con la finalidad de valorar el estado de las investigaciones sobre el tema se efectuó una búsqueda bibliográfica en medline (www.pubmed.gov), cruzando los términos alternaria, hongos, inmunoterapia, alergia, asma y rinitis. Se realiza la última comprobación en marzo de 2007. Entre los resultados obtenidos se encontraron sólo seis estudios diseñados para valorar diferentes aspectos relacionados la ITE con extractos alérgicos de *Alternaria alternata*. (Tabla XX).

Aunque en todos ellos se utilizan extractos de *Alternaria alternata/tenuis*, las vías y pautas de administración, características de los extractos así como la metodología de los estudios son diferentes.

En general existe una mejoría en los parámetros clínicos así como un ahorro en el consumo de medicación en todos los estudios que están diseñados para valorar este aspecto, habiéndose relacionado la mejoría con la dosis de extracto acumulada (Cantani²⁶⁴), y siendo los resultados similares con las vías subcutánea y sublingual.

Han sido más variables las conclusiones en cuanto a la seguridad y tolerancia de las ITE con extractos de *Alternaria*. Tabar²⁶⁶ expone como factores que se relacionan con una peor tolerancia de estos extractos: la existencia de asma, altos niveles de IgE, la administración de las dosis durante la fase de inicio y los pacientes pediátricos. Concluye que los extractos de *Alternaria alternata* presentan un perfil de tolerancia peor que el de otros extractos.

El estudio más amplio diseñado para valorar la seguridad en pacientes pediátricos promovido por la SEICAP y publicado por Martínez-Cañavate²⁷¹, valora en un estudio

multicéntrico el perfil de tolerancia con dos pautas diferentes (cluster de 4 visitas y 8 dosis vs. clásica rápida de 7 dosis) utilizando el mismo extracto de nuestro estudio, demuestran un adecuado nivel de seguridad con un perfil de reacciones adversas similar al de otros extractos.

La capacidad de la ITE con extractos de *Alternaria* en modificar la respuesta inmune, sólo ha sido determinada mediante los cambios en la IgE, en general descenso de sus niveles tras un ascenso inicial que no encuentran Criado Molina²⁷² en su estudio con un extracto oral, y un ascenso de los anticuerpos bloqueantes tipo IgG₄ que si aparece de forma constante en todos los estudios. Bernardis²⁷³ encuentra las variaciones referidas en su grupo de tratamiento por vía subcutánea, no apareciendo variaciones en el tratamiento sublingual.

Pendiente de publicar en prensa existe un estudio doble ciego controlado con placebo en el que valoran en pacientes monosensibilizados a *Alternaria alternata*, la eficacia clínica y seguridad²⁷⁴, así como la capacidad de modificar parámetros in vivo e in vitro²⁷⁵ de la ITE con un extracto estandarizado obtenido y probado en una fase previa del estudio y publicada previamente.²⁷⁶ Encuentran un adecuado perfil de tolerancia con mejoría clínica ya a los 6 meses de iniciar el tratamiento, sin cambios en la reactividad cutánea pero si en la conjuntival. Con respecto a los cambios inmunológicos se han detectado descensos en la IgE específica y ascenso de la IgG₁ e IgG₄ específicas.

Autor	Edad/Nº	Estudio	Clínica	Pauta	Resultados
Cantani A. (1988)	5-14 años 39/40	Prospectivo Controlado	A y/o R	SC clásica 3 años	Respuesta clínica → mejoría excelente en 80% y buena en 100% de pacientes con dosis acumulada de 80.000 PNU. Menor respuesta en dosis menores. Reacciones adversas → sólo reacciones cutáneas locales. Autoevaluación → significativamente menor en grupo placebo. Scores de síntomas globales → significativamente menores en grupo activo. Test cutáneos → mejoría significativa en grupo activo Test de provocación nasal → incremento en la dosis media provocativa en grupo activo. IgG específica → elevada en grupo activo y no en el control. Correlación significativa entre cambios nasales y scores de síntomas nasales y medicación Correlación significativa entre la eficacia y la autoevaluación del paciente.
Horst M. (1990)	5-56 años 13/11	Doble ciego. Control placebo	A y/o RC	SC. (Rush de 2 días) 1 año	Mejoría clínica y ↓ necesidades de medicación en ambos grupos. Mejoría en test de provocación nasal en ambos grupos (mejor en sublingual) Modificaciones inmunes → ↓IgE e ↑ IgG solo en subcutánea. Tolerancia → excelente con sublingual. Subcutánea 4 reacciones adversas (2 locales, 2 sistémicas moderadas -asma-)
Bernardis P. (1996)	7-28 años 12 SL/11SC	Abierto	A y/o R	SC/SL 2 años	3892 dosis con 1,95% de reacciones adversas en 39,5% de los pacientes. La mayoría de reacciones adversas fueron sistémicas leves y reproduciendo la enfermedad de base. El riesgo de reacciones adversas fue mayor en niños, asma, pacientes con IgE elevada y durante la fase inicial del tratamiento. La tolerancia al extracto de <i>Alternaria</i> es peor que a otros extractos.
Tabar AI. (2000)	129	Retrospectivo	A y/o R	SC clásica.	Puntuación de síntomas y medicación → mejoría significativa en el grupo activo. Prick test → disminución significativa del tamaño de pápula en grupo activo. Test de provocación bronquial → valor expresado en PD20 significativamente mayor en grupo activo Medición de PEF → Sin cambios en ambos grupos. Parámetros inmunológicos → sin cambios en los niveles de IgE total y específica, ↑ niveles de IgG4 específica en activo. Reacciones adversas → 0,42% de carácter leve-moderado
Criado Molina A. (2002)	7-17 años 19/19	Aleatorio controlado	A y/o RC *	Oral 1 año	El porcentaje de reacciones locales fue significativamente superior al usar la pauta breve convencional que al usar la pauta agrupada (1,9 % y 0,4 %). No se observaron diferencias significativas en lo relativo a reacciones sistémicas (0,5 % y 1,2 %), siendo estos porcentajes similares a los obtenidos con otros extractos y siguiendo pautas idénticas.
* Polisensibilizados					
Martínez-Cañavate A (2005)	4-16 años 94	Multicéntrico Retrospectivo	A y/o R	SC 42 clásica corta 52 cluster	

A: Asma. R: Rinitis. RC Rinoconjuntivitis. SC: subcutánea. SL : sublingual. N.º: número de pacientes que incluye el estudio.

I. EFICACIA DE LA ITE CON UN EXTRACTO DE *ALTERNARIA ALTERNATA*.

Los parámetros utilizados habitualmente para valorar la eficacia de la ITE son parámetros clínicos, basados en ocasiones en datos objetivables y medibles como las mediciones de la función respiratoria mediante medición de PEF, espirometría basal o test de hiperrespuesta bronquial, medición del tamaño de la pápula en los test cutáneos o la realización de test de provocación nasal o conjuntival. Pero en muchas ocasiones la eficacia de la ITE se realiza mediante la valoración clínica del paciente (autoevaluación o evaluación por el investigador) o determinando el consumo de medicación.

Estas determinaciones están sujetas a sesgos potenciales como son la apreciación subjetiva que cada paciente tiene de sus síntomas (cada persona percibe la calidad y cantidad de los síntomas de forma diferente y con ello va a utilizar la medicación de forma diferente), la capacidad del investigador de extraer de cada paciente los síntomas percibidos y anotarlos de manera uniforme, o a otros motivos como las variaciones en la época de polinización, que suelen coincidir en los diferentes estudios con las épocas en las que se hace la valoración clínica.

Para obviar estos problemas y poder valorar de forma objetiva la eficacia de la ITE se buscan parámetros medibles y objetivables, como pueden ser los cambios inmunológicos que ocurren como consecuencia de la administración de ITE. Jutel²⁷⁷ en su revisión realizada sobre los efectos de la ITE, expone los diferentes efectos atribuidos a la ITE sobre parámetros clínicos e inmunológicos. (Tabla XVIII)

De este modo en nuestro estudio se intenta determinar la eficacia de la ITE con un extracto de *Alternaria alternata*, en relación con los siguientes aspectos:

1. Parámetros clínicos:

- Mejoría en las puntuaciones de síntomas en la autoevaluación del paciente.
- Disminución en el consumo de medicación.

2. Anticuerpos séricos:

- Ascenso inicial en los niveles de IgE específica con descenso posterior tiempo dependiente.
- Aumento tiempo dependiente de los niveles de IgG₄ alérgico específica.

3. Modificación desbalance Th1/Th2:

- Aumento de citoquinas Th1 (IL-2 e INF- γ).
- Disminución de citoquinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13).

4. Activación de las células con actividad reguladora mediante la determinación de la IL-10.

I.1 EFICACIA CLÍNICA.

La Inmunoterapia específica con extractos alergénicos (ITE) ha demostrado sobradamente en los últimos años su eficacia en el tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria.

El artículo de opinión de la OMS de 1998 revisa los estudios controlados randomizados doble ciego placebo, realizados con diferentes extractos, incluyendo sólo tres estudios realizados con ITE con extractos fúngicos,^{263,177} y sólo uno de ellos (Horst²⁶⁵) con extractos de *Alternaria alternata*. En dicho documento se expone la ITE, como un tratamiento eficaz y seguro en el tratamiento de la rinitis, el asma y la alergia a veneno de himenópteros.

El metaanálisis más amplio y riguroso sobre ITE y asma, publicado por Abranson¹⁵⁰ (basado en un búsqueda exhaustiva en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias -Cochrane Airways Group trials register-), incluye ensayos controlados aleatorios que utilizan diversas formas de ITE para tratar el asma y que informan, al menos, un resultado clínico. Incluye 75 ensayos y un total de 3506 participantes (3188 con asma). Sólo dos de los estudios estaban realizados con extractos fúngicos, en concreto con *Cladosporium herbarum* (Dreborg¹⁷⁷ y Malling²⁶³), los mismos recogidos en el artículo de la OMS. En general comprobaron una reducción significativa de los síntomas de asma y de la utilización de medicación así como mejoría en la hiperreactividad bronquial tras administrar ITE, especialmente se reduce de forma significativa la hiperreactividad bronquial específica al alérgeno y en menor medida la hiperreactividad bronquial no específica, sin demostrarse ningún efecto consistente sobre la función pulmonar.

Igualmente la eficacia de la ITE ha sido demostrada en los pacientes con rinitis alérgica con/sin asma. La publicación de la guía sobre tratamiento de la rinitis alérgica (ARIA 2001⁹) expone la eficacia de la ITE en controlar los síntomas y en evitar el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis.

No existe un método universalmente reconocido para valorar la eficacia clínica de la inmunoterapia. Se recomienda la utilización combinada de varios métodos diferentes con el fin de aumentar la fiabilidad de los resultados.¹⁷³

En nuestro caso se ha utilizado la cumplimentación por los pacientes de las cartillas de recogida de síntomas y consumo de medicación (Anexos V-VI). Las cartillas han sido cumplimentadas durante 15 días por los pacientes, en los meses de junio y octubre que aparecen en la bibliografía como los de mayores niveles de esporas en el ambiente en la ciudad de Granada,²⁴⁴ y que por ser los de mayor exposición, deberían ser los de mayor expresión clínica.

SÍNTOMAS NASALES: En general existe mejoría en las puntuaciones de síntomas nasales tanto el grupo activo como control, fundamentalmente referido a las puntuaciones de congestión nasal, con mejoría significativa en el grupo control y casi significativa en el grupo de tratamiento con ITE, que por el contrario si mejora de forma significativa la rinitis. Al valorar en global los síntomas nasales existe mejoría en ambos grupos, siendo la mejoría significativa, pero sin encontrarse diferencia entre ambos grupos.

SÍNTOMAS PULMONARES: Los resultados de las puntuaciones de síntomas pulmonares han aportado pocos resultados. No se han encontrado mejoría relevante en ninguno de los dos grupos, así como en ninguno de los síntomas evaluados, salvo una mejoría no significativa en la puntuación de dificultad respiratoria en el grupo activo, existiendo en el grupo control empeoramiento para el mismo síntoma.

SÍNTOMAS OCULARES: existe mejoría en los síntomas oculares en el grupo activo, pero no se han encontrado diferencias entre el comportamiento de dicho grupo con el control.

SÍNTOMAS GLOBALES: La valoración global de los síntomas ha sido más favorable al grupo activo, pues aunque en ambos grupos disminuyen las puntuaciones de síntomas, sólo el grupo que ha recibido ITE se ha comportado con significación estadística, con disminución de 17 puntos en valores de la mediana ($p=0.0026$).

INDICADORES DEL AHORRO DE FÁRMACOS: el otro parámetro que nos puede indicar la mejoría clínica de los pacientes es la disminución en el consumo de fármacos. La utilización de fármacos para alivio sintomáticos así como los específicos para el tratamiento de la rinitis han sido escasos para poder realizar estudio estadístico. En cambio al ser todos los pacientes asmáticos, con o sin rinitis o conjuntivitis, se ha podido valorar el trata-

miento de base utilizado para control de la enfermedad asmática. Al ser la pauta utilizada el tratamiento escalonado según la gravedad el asma, la utilización de un tratamiento de un escalón superior o inferior nos indica la gravedad de la enfermedad asmática de dicho paciente.

Leve intermitente	→	Sin tratamiento de base
Leve persistente	→	1º Antileucotrienos 2º Corticoide inhalado a dosis bajas
Moderado	→	1º Corticoide inhalado a dosis medias 2º Corticoide inhalado + β -2 de acción prolongada

El momento T1 es demasiado precoz para poder valorar estos cambios producidos por la ITE, aunque ya se detectan cambios en la respuesta inmune. Al avanzar el estudio en el grupo activo existe claramente una disminución de los pacientes que precisan tratamiento combinado con corticoides inhalados asociados a broncodilatadores de acción prolongada así como un aumento de los que no precisan ninguna medicación de base.

Estos cambios aparecen al comparar la medicación administrada a los 18 meses con respecto al inicio del estudio ($p=0.007$), e incluso al comparar el final del estudio con el momento T2 ($p=0.021$). El número de pacientes que utilizan corticoides inhalados y anti-leucotrienos se mantiene estable.

En el grupo control no hay prácticamente diferencias en el número de pacientes que utilizan cada uno de los grupos de fármacos.

Por lo tanto el tratamiento con ITE asociado al tratamiento farmacológico y ambiental estándar se ha mostrado superior a estas dos formas de tratamiento de forma aislada, aunque estos también han demostrado capacidad en mejorar la sintomatología clínica de los pacientes.

La mayoría de los estudios intentan comprobar la eficacia de la ITE comparada con el placebo, pero según la guía GINA 2006²⁷⁸ son necesarios estudios que comparen la ITE con el tratamiento farmacológico y ambiental adecuados al no haber demostrado aquella su superioridad. En este campo Maestrelli²⁷⁹ en pacientes sensibilizados a ácaros y Gio-

vannini²⁸⁰ en pacientes polínicos, realizan dos estudios diseñados expresamente para comparar ambas formas de tratamiento. En ambos casos el tratamiento con ITE asociado al farmacológico se ha mostrado superior a este de forma aislada, mejorando los síntomas de la rinitis y el asma, y disminuyendo el consumo de medicación de rescate para el asma, así como el consumo de medicación sintomática para la rinitis.

La eficacia en parámetros de mejoría clínica y disminución en el consumo de medicación con extractos de *Alternaria alternata* está documentada en los trabajos de Cantani²⁶⁴, Horst²⁶⁵, Bernardis²⁷³ y Tabar con administración subcutánea y en los de Bernardis²⁷³ y Criado-Molina²⁷² con administración sublingual.

Aparte de los estudios realizados con extractos de *Alternaria alternata*, en los que de forma constante existe una mejoría de las puntuaciones e síntomas y un ahorro en el consumo de medicación, existen en los últimos años numerosos ensayos controlados doble ciego con placebo realizados con diferentes extractos tanto en pacientes con alergia estacional como perenne que corroboran la capacidad de la ITE en mejorar la sintomatología clínica de los pacientes con alergia respiratoria. Se ha comprobado mejoría tanto en los pacientes con rinitis²⁸¹, como en los que asocian asma^{282,283,284} como en pacientes asmáticos sin rinitis.^{285,286} Igualmente existen estudios tanto en adultos como en pacientes pediátricos con diferentes extractos.^{286,274}

No aparece reflejado en ninguno de estos estudios así como en la publicación de Abranson, ningún marcador o dato clínico y/o epidemiológico que indiquen en que pacientes se prevé que sea más efectiva la ITE.

En nuestro caso pueden existir algunos aspectos a valorar con respecto a la respuesta clínica observada:

- ✓ El estudio se ha realizado en pacientes en su mayoría sensibilizados a otros neuroalergenos, aunque por historia clínica se consideró a *Alternaria alternata* el alergeno principal en todos los pacientes del estudio. En total hay 10 pacientes monosensibilizados a *Alternaria alternata*, y en el grupo activo existe sensibilización a otros alergenos

perennes pero de escasa repercusión clínica y estacionales que podrían interferir en la valoración clínica, por lo que la clínica se evaluó fuera de la época polínica.

Los estudios referidos anteriormente con extractos de *Alternaria* están realizados en pacientes monosensibilizados, excepto el estudio con un extracto oral realizado por Criado Molina²⁷². En todos ello la mejoría clínica y el ahorro de medicación, principalmente en lo referente al consumo de medicación sintomática para la rinitis y tratamiento de la crisis en el asma han sido un hallazgo constante.

✓ Es un hecho de mostrado que la sintomatología de los pacientes alérgicos y entre ellos los sensibilizados a hongos está relacionada con los niveles aéreos del alérgeno.²⁵³

Infante et al.²⁴⁸ observaron niveles acumulados de esporas de *Alternaria alternata* superiores (13.000 conidios/m³) a los observados durante los dos años que ha durado nuestro estudio, con datos aportados por el Servicio de Aerobiología de la Universidad de Granada. En los años 2004/05 los niveles acumulados se situaron en torno a los 5.000 conidios/m³. Otro factor a tener en cuenta para valorar la exposición alérgica son los niveles en los domicilios de los pacientes, pues como expone Gómez de Ana²⁸⁷ el hongo *Alternaria alternata* se encuentra frecuentemente en el interior de los domicilios de los pacientes alérgicos y presenta diferencias en sus concentraciones estacionales con respecto a los niveles del exterior.

I.2 CAPACIDAD DE MODIFICAR LA RESPUESTA INMUNE.

Se han descrito cambios inmunológicos muy variados tras la administración de ITE. Los estudios diseñados con la finalidad de valorar la capacidad de modificar la respuesta inmune por parte de la ITE han aportado resultados variables.

Los efectos de la enfermedad alérgica y de la inmunoterapia pueden ser observados tanto durante la provocación experimental en el laboratorio clínico como durante la exposición natural, debido a la especificidad alérgica de las enfermedades alérgicas y de la ITE. Lo que contrasta con otras enfermedades inmunes en las que el antígeno es desconocido o endógeno.¹⁶³ En nuestro estudio se han determinado la respuesta inmune tras la exposición natural realizando determinaciones en suero en tres momentos diferentes:

- T0 Antes de iniciar cualquier tratamiento.
- T1 Al administrar por primera vez la dosis de mantenimiento (grupo activo).
- T2 A los 12 meses de iniciado el tratamiento.

I.2.1 RESPUESTA DE ANTICUERPO SÉRICOS.

Ninguno de los estudios expuestos anteriormente sobre la ITE con extractos de *Alternaria alternata*, tiene entre sus objetivos fundamentales valorar la capacidad de estos extractos de modificar la respuesta inmune del paciente alérgico.

Horst²⁶⁵ encuentra elevación de IgE específica (IgEe) e IgG₄, siendo sólo significativo el ascenso en el caso de la IgG₄, al igual que el estudio de Criado Molina²⁷² que sólo encuentra ascenso de los niveles de IgG₄ tras la administración de un preparado oral de *Alternaria alternata* sin cambios en la IgEe. Bernardis²⁷³ en su estudio comparativo entre la vía subcutánea y sublingual, encuentra descenso de IgEe y ascenso de IgG sólo en los pacientes que reciben la ITE por vía parenteral, resultados similares a los obtenidos por Lizaso en su estudio doble ciego controlado con placebo pendiente de publicar.²⁷⁵

I.2.1.1 Inmunoglobulina E específica (IgEe).

Los niveles de IgEe se han determinado en la mayoría de los estudios que valoran los cambios inmunes tras la administración de ITE al tratarse de un marcador de enfermedad alérgica, pero no se ha comprobado una correlación entre la disminución de sus niveles y la mejoría en los parámetros clínicos.

Tras iniciar la ITE es de esperar un ascenso inicial en sus niveles con un descenso paulatino posterior, hasta alcanzar valores inferiores a los iniciales.⁵⁶

Este es el comportamiento observado en la mayoría de los casos (Durham¹⁶⁴, Akdis¹⁷¹, Till¹⁶³, Jutel¹⁶⁵) incluso de forma muy precoz tras la administración de la ITE con pautas de inicio cluster (Guardia²⁹⁹) y presentado respuesta diferente según la dosis de extracto administrada (Ewbank²⁸⁸).

En nuestro estudio se ha detectado en el grupo de tratamiento con ITE un ascenso claro en los niveles de IgEe (28,35 puntos en niveles de media y 34,74 en niveles de mediana) tras alcanzar por primera vez la dosis de mantenimiento, que implica cierta capacidad de alterar el estado inmune del paciente. A los 12 meses se mantienen los niveles

más elevados que al inicio del estudio, pero considerablemente inferiores que tras la primera determinación (21.73 puntos de media y 22.95 puntos de mediana).

En el grupo de tratamiento farmacológico existe un descenso de los niveles de IgEe entre los momentos 0-2 que no es estadísticamente significativo, y que podría ser dependiente de los niveles de esporas de *Alternaria* que haya existido en los momentos de las determinaciones.

La comparación de los niveles de IgEe entre grupos no aporta mucha información, pues existe una diferencia casi significativa en la variación de los niveles al inicio y final del estudio ($p=0.0615$), pero partiendo de una diferencia a favor el grupo control que es significativa al inicio ($p=0.0366$).

I.2.1.2 Inmunoglobulina G₄ específica (IgG₄).

Al analizar los datos referidos a los niveles de IgG₄, se detecta una respuesta con aumento en el grupo activo ya a las 6 semanas de tratamiento, lo que indica la capacidad de la ITE de modificar la respuesta poco tiempo después de su iniciación incluso cuando las dosis, tanto la dosis por inyección como la dosis acumulada, son aún bajas.

Los niveles de IgG₄ a las 6 semanas de tratamiento se encuentran en niveles más altos que al iniciar el estudio, ascenso que se mantiene a los 12 meses, alcanzando la significación estadística.

El grupo control por el contrario presenta una variación pero en sentido contrario, con descenso en los niveles IgG₄. Parece claro que ambos grupo presentan un comportamiento diferente en los niveles de IgG₄, encontrándonos niveles similares al inicio del estudio, con un diferencia casi significativa ($p=0.0554$), que se va haciendo mayor a medida que se aumenta el tiempo de administración de ITE ($p=0,0005$).

Los niveles de anticuerpos bloqueantes aumentan progresivamente con la utilización de la ITE, relacionándose este ente ascenso con la mejoría clínica de los pacientes, al parecer como consecuencia de su capacidad para competir con la IgE en su unión a los mastocitos y basófilos, e inhibir la unión del complejo IgE-Ag a la CPA y con ello bloquear su presentación a las células T.²⁸⁹

Dentro de este grupo de anticuerpos con capacidad bloqueadora el más estudiado es la IgG₄ específica, propuesto hace tiempo como anticuerpo "bloqueante"¹⁵⁹ y aceptado

como signo de estímulo inmune. Está presente en la bibliografía como repuesta tras la administración de ITE con diferentes extractos, pautas y vías de administración. Rossi²⁹⁰ y Guardia²⁹⁹ en pacientes polínicos (gramíneas y olivo) tanto en administración subcutánea mediante pauta cluster como sublingual, Lent²⁹¹ y Nanda³⁰⁷ en pacientes sensibilizados a epitelios, Haugaard con ácaros³⁰⁶ y Horst²⁶⁵ con *Alternaria* son algunos ejemplos de ello.

Al igual que su ascenso tiempo dependiente tras iniciar la ITE es un hallazgo constante, su relación con la mejoría clínica no es siempre clara. En los últimos años se ha relacionado la mejoría de los parámetros clínicos más con un aumento en la actividad de los anticuerpos bloqueantes determinada mediante la detección de la unión Ag-IgE por citometría de flujo.²⁷⁷

Al producirse el ascenso fundamentalmente por la prolongación en el tiempo, no se han encontrado diferencias en la respuesta de IgG₄ con las diferentes pautas de inicio de la ITE. En nuestro estudio dichas modificaciones se han observado precozmente (al finalizar la fase de inicio de la ITE), al igual que con otros alérgenos perennes y estacionales, al parecer relacionado con alcanzar la dosis de mantenimiento de forma precoz y con la utilización de dosis de mantenimiento altas.^{299,307}

I.2.2 RESPUESTA DE LINFOCITOS T/CÉLULAS T REGULADORAS.

El papel central de las células T en la regulación de la respuesta alérgica ha generado gran número de hipótesis. Las investigaciones han sugerido mecanismos tales como la desviación de la respuesta inmune de un fenotipo Th2 al fenotipo Th1 menos patogénico, la inhibición de la presentación del antígeno a las células T y más recientemente la supresión de la respuesta alérgica mediante células T con actividad reguladora.¹⁶³

Desde que Mosmann y Coffman⁹⁶ describieron los diferentes patrones de secreción de citoquinas y con ello los diferentes patrones funcionales de los linfocitos T CD4⁺ (linfocitos T helper), el desequilibrio entre los LTh1 (productores de INF- γ e IL-2) y los LTh2 (productores de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 fundamentalmente) a favor de la respuesta predominante de estos últimos, se ha considerado la piedra angular de la respuesta alérgica. Aunque en la actualidad parece que este desequilibrio no es el centro de la reacción inflamatoria de la enfermedad alérgica, es un hecho que en los pacientes alérgicos existe un

predominio de la respuesta Th2 que va a inducir, por medio de la IL-4 y la IL-13 la producción de IgE por los linfocitos B, así como favorece la proliferación y migración de eosinófilos hacia el foco inflamatorio y la liberación de mediadores por los mismos, fundamentalmente por medio de la IL-5.

La ITE en teoría tendría la capacidad de modificar este desequilibrio, parece que al inducir la producción de IL-10 por parte entre otras, de los Th2 y las células T con actividad reguladora. La IL-10 va a tener la capacidad de inducir un estado de anergia (inhibe tanto Th1 como Th2) y la desviación de la síntesis de cadenas pesadas de las inmunoglobulinas por parte de las células B hacia la producción de IgG₄. Este estado de anergia o falta de respuesta se recupera hacia una respuesta Th1 por la producción ambiental de IL-2 entre otras citoquinas.

Partiendo de este punto han sido numerosos los estudios cuyo objetivo ha sido determinar la capacidad de la ITE de modificar este desequilibrio y con ello disponer de datos objetivos de su eficacia y de la capacidad que presenta para modificar la respuesta inmune del paciente alérgico.

I.2.2.1 BALANCE TH1/TH2.

Se observa en los resultados que el perfil de citoquinas Th1, representado fundamentalmente por la IL-2 y el INF- γ , que los niveles al inicio del estudio son mayores en el grupo control que en el activo pero sin ser esas diferencias significativas. En ambos grupos se ha producido un descenso de ambas citoquinas, que no se ha comportado como significativo en el caso de la IL-2 ni en el grupo activo ($p=0,124$, test de rango de signo) ni en el control ($p=0,25$, test de rango de signo). En cambio los niveles de INF- γ sí han tenido un descenso que ha presentado significación estadística en el grupo con tratamiento exclusivamente farmacológico ($p=0,0313$, test de rango de signo) y está cerca de la significación en el grupo que asocia tratamiento con ITE ($p=0,0547$).

Al estudiar si existían diferencias entre el comportamiento de ambos grupos, no se ha encontrado diferencias entre los descensos producidos en ambos grupos en ninguna de las dos citoquinas.

Por tanto el comportamiento de las citoquinas Th1 no ha sido el esperado. El descenso en sus niveles encontrado tras la fase de inicio de ITE, podría deberse a la inducción

inicial de un estado de anergia mediado por la función de las células Treg, y la acción de la IL-10. De igual modo cabía esperar posteriormente un ascenso en sus niveles al recuperar el sistema inmune su capacidad de respuesta.

Para determinar la capacidad de la ITE en inhibir la respuesta linfocitaria tipo Th2 que caracteriza a la reacción inflamatoria de la enfermedad alérgica respiratoria se determinó en suero los niveles de citoquinas más representativas (IL-4, IL-5 e IL-13).

Como se observa en el grupo control no hay diferencias valorables en ningún sentido y en ninguna de las citoquinas determinadas.

En el grupo de tratamiento con ITE, no hay significación estadística en ninguna de las modificaciones observadas, pero si se comprueba un ascenso inicial de la IL-5, disminuyendo posteriormente a niveles similares a los iniciales, y un descenso inicial que se mantiene e intensifica tras 12 meses con ITE.

Los primeros datos sobre la capacidad de de la ITE en modificar la respuesta de los LTh a favor de los Th1 se deben a Varney (1993)²⁹² que encontró tras un año con ITE con polen de gramíneas una reducción significativa de las células que expresaban mRNA (RNA mensajero) para IL-4 o IL-5, con un aumento de la que lo hacían para IFN- γ e IL-2 en las muestras de biopsia cutánea tras 24 horas de inyección intradérmica con el alérgeno.

Posteriormente Durham (1996)²⁹³ encontraron en las biopsias nasales obtenidas en pacientes alérgicos a gramíneas tras un año en tratamiento con ITE, y tras provocación con alérgeno, un aumento las células que expresan mRNA para IFN- γ , sin reducción en IL-4 e IL-5 mRNA. Además los aumentos de IFN- γ observados se correlacionaron con la respuesta clínica.

Desde entonces son numerosos los estudios que han comprobado la capacidad de la ITE en desviar la respuesta linfocitaria hacia los Th1, tanto en determinaciones in vitro^{294,295,296} como in vivo.^{297,298,299,300}

Otros estudios como los de Tanaka³⁰¹ encuentran la capacidad de la ITE de suprimir ambos tipos de respuesta, tanto Th1 como Th2, estudiando el sobrenadante de un cultivo de PBMCs en presencia o ausencia Der f 1 (alérgeno mayor de *Dermatophagoides farinae*).

I.2.2.2 INTERLEUQUINA 10. (IL-10)

La IL-10 se ha demostrado como una citoquina con importantes efectos inhibidores, fundamental en la regulación de la inflamación alérgica al inducir la falta de respuesta (anergia) de la células T³⁰², así como favorecer en la células B el cambio en la síntesis de anticuerpos a favor de la IgG₄ en presencia de la IL-4³⁰³, por lo que se considera uno de los mecanismos de acción fundamentales de la ITE. En pacientes sanos no atópicos se ha demostrado la capacidad por las células T de producir IL-10 al ser estimuladas por alérgenos.³⁰⁴

En nuestro estudio los niveles de IL-10 se ven incrementados de forma precoz, tras la fase de inicio de la ITE, posiblemente relacionado con el inicio a dosis relativamente altas de la pauta cluster, hecho ya observado por Jutel con una pauta rush con extracto de ácaros.³⁰⁵

Tras la fase de inicio de la ITE, existe un descenso similar al que presenta el grupo sin tratamiento inmunoterápico. Esta falta de respuesta podría estar relacionada, al igual que la escasa modificación de las citoquinas Th1/Th2 a que se ha relacionado la capacidad de la ITE para producir modificación de la respuesta inmune con la dosis de mantenimiento alcanzada.^{306,307}

Bellinghausen³⁰⁸ y Akdis³⁰⁹ fueron los primeros en describir la producción de IL-10 tras ITE con veneno, y comprobaron que se asociaba a una supresión global de citoquinas de células T y de la respuesta proliferativa a la estimulación con veneno in vitro. Desde entonces la detección tras administrar ITE de células periféricas que produzcan IL-10 en respuesta a la estimulación alérgica se ha demostrado como un hallazgo muy consistente. Igualmente comprobaron la presencia de una respuesta IL-10 similar en cuidadores de abejas que habían desarrollado una tolerancia natural tras repetidas picaduras.

Jutel³⁰⁵ observó la supresión paralela de las citoquinas Th2 con la producción de IL-10 por las células T, así como Francis³¹⁰ comprobaba un aumento de la IL-10 por un tipo de células T, que identificó como células CD4+CD25, sin observarse cambios en la producción de citoquinas Th2.

Una respuesta similar con producción de IL-10 se ha observado en sujetos sanos no atópicos expuestos al alérgeno, por lo que se ha propuesto que la ITE por medio de la ac-

ción de la IL-10 producida por las células CD4+CD25 *“restaura una respuesta de tolerancia en sujetos atópicos similar a la que ocurre en los sujetos sanos”*.

A la hora de valorar la escasa respuesta encontrada en nuestro estudio en lo referente a la actividad de los LTh y las Treg, así como la escasa diferencia en el comportamiento de los niveles de las diferentes citoquinas con respecto al grupo de tratamiento sin ITE, se han de tener en cuenta una serie de aspectos:

- Existen controversias en como se pueden detectar dichos cambios en sangre periférica ya que los efectos clínicos de la IL-10 ocurren en las mucosas y en los tejidos linfáticos. Wachholz³¹¹ demuestra tras administrar ITE con extracto de gramíneas corrección del desbalance Th1/Th2 en los cultivos de mucosa nasal pero no en sangre periférica. Igualmente Gardner³¹² comprueba que la eficacia clínica de la ITE está asociada con cambios en la producción de citoquinas por los LT circulantes y de la respuesta local de citoquinas tras la estimulación alérgica, con incrementos en la IL-10 en los órganos diana.
- En estudios animales se ha determinado la capacidad de los antagonistas de los leucotrienos y de los corticoides inhalados en disminuir la producción de IL-10³¹³ y la reacción tipo Th2.³¹⁴ En estudios en humanos también se ha encontrado la capacidad de los niveles de citoquinas por su acción antiinflamatoria.^{315,316}

II. SEGURIDAD DE LA ITE ADMINISTRADA POR VIA SUBCUTÁNEA CON UN EXTRACTO DE *ALTERNARIA ALTERNATA*.

La ITE en un tratamiento eficaz si se administra tras una correcta indicación, se siguen las normas de administración internacionalmente admitidas y se utilizan extractos alergénicos correctamente estandarizados y de calidad.^{56,267} El principal inconveniente con el que se ha encontrado la ITE es el riesgo de producir reacciones adversas potencialmente graves (especialmente durante la fase de inducción o inicio). Igualmente el tiempo empleado en conseguir la dosis de mantenimiento puede condicionar un elevado gasto en consumo sanitario y personal por parte del paciente. Estos dos aspectos pueden provocar escasa adherencia al tratamiento disminuyendo el número de pacientes que alcancen la dosis de de mantenimiento.

La mayor tasa de reacciones adversas debidas a la ITE se suelen producir durante la fase de inicio³³⁰ por lo que elegir la forma de iniciar le tratamiento se convierte en un aspecto fundamental. A la hora de decidir la pauta de inicio para ITE se deben de tener en cuenta diferentes variables:¹⁵³

1. La dosis inicial y de mantenimiento.
2. La magnitud de los incrementos de dosis.
3. La duración de los intervalos.
4. Tipo de extracto (depot/acuoso).

1) *DOSIS INICIAL Y MANTENIMIENTO.*

Las pautas clásicas o convencionales de inicio de ITE tienden a utilizar dosis iniciales bajas, con incrementos muy paulatinos y a intervalos amplios por el miedo a la aparición de reacciones adversas potencialmente graves. Estas pautas han demostrado sobradamente su eficacia y seguridad, pero no hay estudios que avalen su superioridad en ninguno de estos aspectos con respecto a pautas de inicio más rápidas, como las pautas denominadas cluster (inicio con dosis mayores y varias dosis en cada visita). Estas pautas están diseñadas con el fin de conseguir iguales niveles de seguridad y eficacia con menores consumos sanitarios y mayor adherencia al tratamiento.

Las pautas cluster se empezaron a utilizar en los años 80 en los pacientes con alergia a veneno de himenópteros, que precisaban alcanzar la dosis de mantenimiento en el

menos tiempo posible.^{317,318,319,320} Con la experiencia obtenida en estos pacientes se han diseñado pautas de inicio similares en los pacientes sensibilizados a aeroalergenos.

Desde entonces se han realizado diversos estudios sobre administración de ITE mediante pauta cluster, diseñados fundamentalmente para valorar su seguridad y tolerancia. Parmiani³²¹ publica una revisión de las publicaciones existentes hasta ese momento sobre pautas cluster, dividiendo los estudios existentes en dos grupos:

1. Primero: 20 publicaciones no diseñadas expresamente para estudiar pautas cluster, pero que incluye esta pauta de administración en su estudio diseñado para valorar otros parámetros relacionados con la ITE.
2. Segundo: 9 publicaciones diseñadas específica y principalmente para estudiar la pauta cluster.

Detectan diferencias en la tasa de efectos adversos incluso en estudios realizados con alergenios similares, de los mismos fabricantes y con similares pautas de administración. Concluyen que las circunstancias que llevan a una óptima tolerancia de las pautas cluster serían:

- Uso de premedicación 15-60 minutos antes de cada sesión cluster, especialmente en los asmáticos (en estos el índice de reacciones adversas es mayor).
- Preparación tipo depot.
- Uso de no más de 4 dosis por sesión.
- Uso de 1-2 sesiones por semana y 4-6 sesiones en total.

Como se observa los estudios realizados con extractos de hongos aportan una tasa de efectos adversos muy elevada (hasta 100%) y con algunos casos de reacciones sistémicas graves (anafilaxia).

Se observa que los estudios realizados con pacientes alérgicos a venenos son los que incluyen mayor número de pacientes. Con el fin de valorar la seguridad de los extractos de aeroalergenos se han diseñado en los últimos años estudios multicéntricos con extractos de pólenes³²²,^{Error! Marcador no definido.}, ácaros³²³ y hongos³²⁶ (Martínez-Cañavate et al. 2005, el único que incluye sólo pacientes pediátricos) que demuestra el adecuado perfil de tolerancia de las pautas de inicio cluster.

Tabla XXIV. Estudio relacionados con pautas cluster hasta año 2002. Parmiani

Estudios diseñados para estudiar pautas cluster.							
ALERGENO	AUTOR	Nº	CLÍNICA	VISITAS/ DOSIS	RS	RL	EXTRACTO
Ácaros	Vidal	67	A y/o R	4/3-3-2-2	0,87%	0,58%	Depot
Gramíneas	Fdez Távora.	20	A y/o CR	3/5-5-5	10/20	4/20	Acuoso→Depot
	Moreno	158	RC y/o A	4/4-4-2-2	0,5%	1,6%	Acuoso
Ácaros, Betula	Mellerup	101	RC y/o A	6/4-2 (18 total)	257/657 pts 0,6% shock	N.D	Acuoso
Gramíneas/epitel.		49	RC y/o A	7/2-4 (18 total)			Acuoso→Depot
Himenópteros		507		8/2-3 (16 total)			Depot
Abedul	Winther	26	RC	7/3-2-2-2-2-1	8	16	Depot
Gramíneas		23	RC	7/3-2-2-2-2-1	41	100	
Alternaria	Moreno	60	A y/o R	4/ 10 en total	0,3%	0,2%	Depot
		9		4/ 8 en total	0	0	
		6		3/ 9 en total	0	0	
		33		3/ 6 en total	0	0	
Himenópteros	Tarhini	100		3(quincenal)/5-3-1	0	N.D.	ND.
	Moreno	70		3/5-3-2	4(Anafilax)	5	Acuoso
	Quercia	20		6/5-1-1-1-2-2	1/20	4/20	Acuoso
		15		5/4-2-2-2-2	0/15	1/15	Depot
Estudios que incluyen pautas cluster (sensibilizados a hongos) no diseñados expresamente.							
AUTOR	Nº	CLÍNICA	VISITAS/ DOSIS	RS	RL	EXTRACTO	
Dreborg	16	A	8(quincenal)/3-3-3-4-2-2-2-1	13/16		4/16	Acuoso → Depot
Malling	11	A	4(quincenal)/5	100% (3 Anafilax)		73%	Acuoso

RS: Reacción sistémica. RL: Reacción local. R: Rinitis. A: Asma. RC: Rinoconjuntivitis. N.D.: no disponible.

Adaptado del original: S. Parmiani, L. Fernández Távora, C. Moreno, P. Guardia, P. Rico Clustered schedules in allergen-specific immunotherapy. *Allergol et Immunopathol* 2002;30(5):283-91.

Las pautas cluster permiten en general iniciar la ITE con dosis 10 veces mayores a las utilizadas con las pautas convencionales, con buen perfil de tolerancia y permitiendo llegar antes a la dosis de mantenimiento, que se establece como la dosis máxima que es adecuadamente tolerada por la mayoría de los pacientes y que permite un alto grado de eficacia. Las dosis altas iniciales son de interés al haberse sugerido que dosis bajas de alérgeno favorecen la respuesta Th2, mientras las dosis altas favorecen la respuesta Th1.³²⁴

Nosotros iniciamos la ITE con la dosis de 0.0025 µg de Alt 1, alcanzando una dosis de mantenimiento de 0,8 BU/ml, equivalente a 0,2 µg de Alt 1. Esta dosis es algo superior a la dosis máxima tolerada (DMT) estimada por Lizaso³²⁵ en un ensayo realizado con el objetivo de desarrollar un extracto de *Alternaria alternata* natural y de alta calidad, como

paso previo a un ensayo doble ciego controlado con placebo. Eligen como extracto de referencia el conseguido mediante el método de filtrado de cultivo conteniendo los alérgenos secretados en el medio de crecimiento. Con dicho extracto determinan la dosis de 0,1 µg. de Alt a 1 como DMT. Confirman en dicho ensayo su adecuada tolerancia y la capacidad de producir cambios inmunológicos (descenso de IgE y aumento de IgG4 específicas).

2) **MAGNITUD DE LOS INCREMENTOS. DURACIÓN DE LOS INTERVALOS.**

Moreno¹⁵⁵ estudia la seguridad de diferentes pautas de la iniciación, mediante pautas agrupadas progresivas, con un extracto depot de *Alternaria alternata*, estandarizado biológicamente. Valoran la seguridad y tolerancia de 4 pautas diferentes en 108 pacientes con edades comprendidas entre 4-28 años, la mayoría asmáticos. Utiliza 4 diferentes pautas de iniciación (pauta 1 → 4 visitas/10 inyecciones; pauta 2 → 4 visitas/8 inyecciones; pauta 3 → 3 visitas/9 inyecciones, pauta 4 → 3 visitas/6 inyecciones). Todas presentaron un excelente perfil de tolerancia y seguridad apareciendo sólo reacciones adversas con la pauta 1 (una reacción local y dos sistémicas leves dentro de los 30 minutos de observación, con rápida respuesta al tratamiento) sin reacciones en las otras tres pautas.

En nuestro estudio utilizamos la pauta de cuatro visitas y ocho dosis que ha demostrado su adecuado perfil de tolerancia con extractos de *Alternaria alternata*, como aparecía en el estudio antes referido y en el estudio multicéntrico promovido por el Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica (SEICAP) y publicado en 2005 por Martínez-Cañavate et al.³²⁶, en el que se comparan dos pautas de administración de ITE con el mismo extracto de *Alternaria alternata* utilizado en nuestro estudio. Una pauta cluster de 4 visitas y 8 dosis y una pauta convencional rápida de 7 dosis. El perfil de tolerancia se comprobó como satisfactorio y muy similar en ambas pautas, con una tasa de reacciones adversas sistémicas muy similar (1.2 % de las dosis) a la de nuestro estudio (1,37%).

Estas tasas de reacciones adversas con pautas cluster son muy similares a los obtenidos con otros extractos y siguiendo pautas iguales a similares a la nuestra: Moreno³²⁷, Guardia²⁹⁹ y Garde³²⁸ en paciente polínicos, o como el de Tabar³²⁹ en pacientes sensibilizados a ácaros.

3) *TIPO DE EXTRACTO.*

Los extractos depot, como el utilizado en nuestro estudio, han de mostrado ser superiores en cuanto seguridad a los extractos acuosos (Møllerup³³⁰ Parmiani.³²¹) permitiendo iniciar el tratamiento con dosis mayores. Otro aspecto recogido en algunos estudios³³⁰ como es el uso de medicación (antihistamínico 30 minutos antes de la inyección) no ha sido necesario en nuestro caso para alcanzar adecuados niveles e tolerancia.

4) *AHORRO.*

El grupo activo estaba integrado inicialmente por 20 pacientes, de los cuales 19 recibieron tratamiento con ITE (un paciente abandonó el estudio por causas desconocidas), y solo uno (5.3% del total) no completó la fase inicio por reacciones adversas con las dos primeras dosis de ITE. En total por lo tanto se han administrado en total de 146 dosis durante la fase de inicio con pauta cluster, apareciendo reacciones adversas en un 1.37% de las dosis administradas, y 488 dosis durante la totalidad del estudio, con una tasa de reacciones adversas del 0,41%.

Si el mismo tratamiento se hubiera administrado mediante una pauta convencional de 12 semanas y 13 dosis, alcanzar la dosis de mantenimiento habría supuesto un 38,5% más de inyecciones y un incremento de 66,7% en el número de visitas necesarias para alcanzar la dosis de mantenimiento.

Tabar en un estudio doble ciego con placebo pendiente de publicar, observan reacciones adversas en 0.28% de las dosis y en el 7.14% de los pacientes. Las reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en pacientes con asma.

En nuestro estudio sólo se han registrado dos reacciones sistémicas debidas al tratamiento, en ambos casos en el mismo paciente, que no presentaba ninguna característica clínica, analítica y/o epidemiológica diferente a los demás que hiciera previsible la aparición de reacciones adversas.

En nuestro estudio no se produjeron reacciones locales con ninguna de las inyecciones, y las reacciones sistémicas consistieron en una reacción inmediata tipo 2, con la primera dosis administrada (0.1 ml del vial 2/0.0025 µgr de Alt 1) y la segunda una reacción tardía igualmente tipo 2 al disminuir la semana siguiente la dosis a la mitad (0.05 ml

del vial 2/0.000125 µgr de Alt 1). Este paciente se pasó a pauta convencional, que toleró de forma adecuada.

Por lo tanto su problema fue principalmente con el inicio con dosis altas del extracto, más que con el extracto en sí. Los demás pacientes del grupo activo completaron todo el estudio sin reacciones atribuibles al tratamiento y sin precisar modificaciones de las dosis.

CONCLUSIONES

A. Con respecto a la eficacia de la Inmunoterapia específica con un extracto estandarizado de *Alternaria alternata*, asociada a un tratamiento farmacológico y ambiental adecuados, en función de los resultados obtenidos en este trabajo se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1.- Demuestra ser efectiva en la mejoría de los síntomas de la enfermedad alérgica, siendo su efecto mayor en los síntomas de la rinitis alérgica, en menor medida en los síntomas conjuntivales y escaso sobre los síntomas pulmonares. Presenta cierta superioridad con respecto al tratamiento ambiental y farmacológico aislados.
- 2.- Consigue disminuir las necesidades de tratamiento de mantenimiento del asma, con el consiguiente ahorro en el consumo de medicación.
- 3.- Produce cambios en la respuesta inmune de los pacientes con enfermedad alérgica, ya apreciables desde las fases iniciales del tratamiento, al alcanzar la dosis de mantenimiento. Fundamentalmente induce el aumento de los niveles de IgG₄ signo inequívoco de respuesta inmune. Es capaz de modificar los niveles de IgE específica, produciendo un ascenso inicial, con disminución posterior.
- 4.- Muestra una escasa capacidad para modificar la respuesta de los linfocitos T helper así como inducir la respuesta de las células con actividad reguladora. Sólo se ha mostrado capaz de inhibir la función de los Th2 características de la enfermedad alérgica, pero contrariamente a lo esperado ha producido una disminución del perfil de citoquinas Th1 de forma similar al producido por el tratamiento farmacológico.
- 5.- A la hora de valorar los beneficios obtenidos con respecto al grupo de pacientes que sólo recibió tratamiento farmacológico y ambiental, sería de interés la realización nuevos ensayos para determinar si dosis de mantenimiento superiores serían más eficaces, siempre que ello no altere el balance riesgo/beneficio en contra del paciente.

B. Con respecto a la seguridad y utilidad de una pauta de inicio tipo cluster de 4 visitas y 2 dosis por visita, en el tratamiento de la alergia respiratoria en pacientes sensibilizados a *Alternaria alternata*, podemos deducir:

1.- Se ha comportado como una forma segura y bien tolerada, que permite de alcanzar la dosis de mantenimiento de forma rápida, permitiendo iniciar el tratamiento con dosis de extracto más altas que las utilizadas habitualmente con las pautas convencionales, con el consiguiente beneficio clínico que ello podría reportar.

2.- Supone un ahorro en consumo de recursos sanitarios (38,5% en el número de dosis y un 66,7% en el número de visitas necesarias para alcanzar la dosis de mantenimiento) con respecto a las pautas clásicas de inicio de la inmunoterapia con extractos alérgicos, reportando diversos beneficios para los pacientes y con un grado de adherencia al tratamiento más elevado.

3.- Presenta un perfil de tolerancia similar o superior al de otros extractos tradicionalmente más seguros (pólenes y ácaros).

4.- No se ha necesitado ninguna preparación previa especial ni utilización de medicación previa para conseguir el perfil de tolerancia adecuado, ni se ha encontrado ningún marcador que haga prever la existencia de reacciones adversas.

C. La Inmunoterapia específica con un extracto alérgico de *Alternaria alternata* administrada por vía subcutánea es un tratamiento seguro, bien tolerado por los pacientes y con una tasa de reacciones adversas baja, cuando estas aparecen son habitualmente leves y responden bien al tratamiento habitual.

ANEXOS

ANEXO I. ÁRBOL DE RANDOMIZACIÓN.

A = Activo C = Control	SEVERIDAD DEL ASMA		
	LEVE INTERMITENTE	LEVE PERSISTENTE	MODERADO
1	A	C	A
2	C	A	C
3	C	C	C
4	A	A	A
5	A	C	C
6	C	A	A
7	C	A	C
8	A	C	A
9	C	A	A
10	A	C	C
11	A	A	A
12	C	C	C
13	A	A	C
14	C	C	A
15	C	A	C
16	A	C	A
17	A	C	C
18	C	A	A
19	A	A	A
20	C	C	C
21	C	A	C
22	A	C	A
23	C	C	A
24	A	A	C

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA ADMINISTRACIÓN, DENEGACIÓN Y REVOCACIÓN PAR ALA ADMINISTRACIÓN DE ITE.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA ADMINISTRACIÓN DE IT.	
Nombre del paciente.....	
Diagnostico.....	Edad..... N.ºH. ^a
Nombre del representante legal	
En calidad de (Padre, Madre, Tutor, etc.).....	
DECLARO: Que he sido debidamente informado/a por el: Dr./Dra. Nº de colegiado..... y, en consecuencia,	
AUTORIZO Al personal de la Unidad de Inmunoterapia de la Sección de Alergología del Hospital Virgen de las Nieves para que se administren las dosis de Inmunoterapia (vacuna) que me ha sido prescrita, y que:	
<p>La inmunoterapia es en la actualidad la única vía que dispone el alergólogo para tratar de forma específica e individual un proceso alérgico. Consiste en la administración, generalmente subcutánea, de dosis progresivamente crecientes del material alérgico al que el paciente está sensibilizado, con el fin de ir normalizando la respuesta del organismo.</p> <p>El tratamiento hiposensibilizante se concibe a largo plazo, con objeto de lograr la máxima eficacia clínica. Su duración no está suficientemente bien establecida, pero se acepta como tiempo medio un período de tres a cinco años. Por tanto, no debe abandonarse por no encontrar mejoría en un tiempo demasiado corto. No debe administrarse, en ningún caso, en el domicilio del paciente, debiendo acudir a un centro sanitario (centro de salud, hospital, consultorio de especialista, etc.), con capacidad para poder tratar las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer. Al administrarse la sustancia a la que es alérgico es posible que se produzcan reacciones que pueden variar en su localización (locales o generales), morfología (manifestaciones respiratorias, oculares, cutáneas o circulatorias), intensidad (desde que no ocurra nada, a síntomas de menor, igual mayor o mucho mayor intensidad que los síntomas por los que consulta) y momento de aparición (a los pocos minutos u horas más tarde de su administración).</p> <p>Las reacciones potencialmente más graves se suelen producir a los pocos minutos de la administración del extracto, por lo que es preceptivo permanecer en observación 30 minutos tras cada dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • He sido informado de forma comprensible de la naturaleza y riesgos de la Inmunoterapia. • Estoy satisfecho con la información recibida, pudiendo formular todas las preguntas que he creído convenientes, siendo aclaradas todas mis dudas. • En consecuencia, presto voluntariamente mi consentimiento para la administración del tratamiento pudiendo, no obstante, revocarlo en cualquier momento. Y, para que así conste, firmo el presente documento, después de haberlo leído, en 	
....., a..... de..... de 200....	
Firma del representante legal	Firma del médico
D.N.I.....	D.N.I.

DENEGACIÓN DEL CONSENTIMIENTO SUBROGADO PARA ADMINISTRACIÓN DE IT.

Nombre del paciente.....

Diagnostico..... Edad..... N.ºH.ª.....

Nombre del representante legal

DECLARO:

Que he sido debidamente informado/a por el:

Dr./Dra.

Nº de colegiado..... y, en consecuencia,

En calidad de (Padre, Madre, Tutor, etc.)....., deniego la autorización para la realización del procedimiento mencionado.

....., a..... de..... de 200....

Firma del representante legal

Firma del médico

D.N.I.....

D.N.I.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO SUBROGADO PARA ADMINISTRACIÓN DE IT.

Nombre del paciente.....

Diagnostico..... Edad..... N.ºH.ª.....

Nombre del representante legal

DECLARO:

Que he sido debidamente informado/a por el:

Dr./Dra.

Nº de colegiado..... y, en consecuencia,

En calidad de (Padre, Madre, Tutor, etc.)....., autorizo la realización del procedimiento mencionado.

....., a..... de..... de 200....

Firma del representante legal

Firma del médico

D.N.I.....

D.N.I.

ANEXO III. CARTILLAS DE RECOGIDA DE DATOS. GRUPO ACTIVO.

**VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN
EXTRACTO DE ALTERNARIA ALTERNATA,
VALORADO EN UNIDADES DE MASA, EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD ALÉRGICA RESPIRATORIA**

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS
GRUPO ACTIVO**

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	
INICIALES: _ _ _ _ _ _	Nº HISTORIA: _____
Nº TFNO: _____	
TIEMPOS DE CONTROL	
Fecha:	
T0: Valoración basal.....	_____ _____ _____
T1: Administración de la primera dosis de mantenimiento	_____ _____ _____
T2: Octubre '04.....	_____ _____ _____
T3: Octubre '05.....	_____ _____ _____

T0: VALORACIÓN BASAL

DATOS GENERALES DEL PACIENTE
 Edad: (años)
 Sexo: Mujer Varón
 Antecedentes familiares de atopía:
 NO SÍ → Describir:
 Antecedentes personales de atopía:
 NO SÍ → Describir:

DIAGNÓSTICO
 Sensibilización a *Alternaria* demostrada por:
 SPT → Ø pápula: IgE → valor:
 Sensibilización a otros alérgenos
 Olivo Gramíneas Gato

Tiempo de evolución de la enfermedad: (años)

Espirometría:

PEF	VEMS	CV	MEF25	MEF50	MEF75

Determinaciones in vitro:

IgE	IgG4	IL-4	IL-5	IL-10	IFN-γ

Diagnóstico Clínico:
 Rinitis (1) Conjuntivitis Asma (2) → Leve intermitente
 Leve persistente
 Moderado

(1) RINITIS*	(2) ASMA**		
Moderada - Severa	Leve intermitente	Leve persistente	Moderado
- Trastornos del sueño - Menoscabo en las actividades diarias, ocio y/o deporte - Pérdida de días de escuela/trabajo - Incomodidad por los síntomas	Síntomas diurnos: < 2 días/semana Síntomas nocturnos: ≤ 2 veces/mes PEF(PEV): > 80% Variabilidad PEF: < 20%	Síntomas diurnos: > 2/semana y < 1/día Síntomas nocturnos: > 2 veces/mes PEF(PEV): ≥ 80% Variabilidad PEF: 20% - 30%	Síntomas diurnos: diarios Síntomas nocturnos: > 1 noche/semana PEF(PEV): > 60% - < 80% Variabilidad PEF: > 30%

* ARIA ** Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma (2002)

En los niños de 5 años o menores bastará con los parámetros clínicos para clasificar el asma

CONSUMO DE MEDICACIÓN

Nombre	Producto	Dosis	Pauta	Duración

CARTILLA DE SÍNTOMAS Y CONSUMO DE MEDICACIÓN
 Fecha de entrega: _ _ | _ _ | _ _
 Fecha de recogida: _ _ | _ _ | _ _
 Período evaluado: de _ _ | _ _ | _ _ a _ _ | _ _ | _ _

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	SI	NO
Rinitis moderada-severa y/o asma alérgico por sensibilización a <i>Alternaria alternata</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edad: 5 - 14 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SPT positivo (pápula > 3 mm Ø) y/o IgE positiva (CAP ≥ clase 2) a <i>Alternaria alternata</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SI	NO
Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias severas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades malignas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trastornos psicológicos severos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamiento con β-bloqueantes, incluso administrados de forma tópica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mal cumplimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades cardiovasculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asma severo no controlado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensibilización clínica relevante a otros alérgenos perennes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamiento con vacunas alérgicas en los 2 años anteriores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imposibilidad de realizar correctamente las pruebas diagnósticas o el tratamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sólo se incluirán aquellos pacientes que no tengan ninguna "x" en las casillas grises.

T2: VALORACIÓN OCTUBRE'04

Espirometría:

PEF	VEMS	CV	MEF25	MEF50	MEF75

Determinaciones in vitro:

IgE	IgG4	IL-4	IL-5	IL-10	IFN-γ

CONSUMO DE MEDICACIÓN

Nombre	Producto	Dosis	Pauta	Duración

CARTILLA DE SÍNTOMAS Y CONSUMO DE MEDICACIÓN

Fecha de entrega: ____/____/____
 Fecha de recogida: ____/____/____
 Periodo evaluado: de ____/____ a ____/____

INCIDENCIAS CLÍNICAS

A. Como consecuencia de su enfermedad alérgica

- Ha tenido incremento de su sintomatología alérgica:
 NO SI → Describir:
 N° días:
- Acudió a Urgencias:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____

- Requirió hospitalización:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
- Acudió a su alergólogo:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
- Acudió a su pediatra:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
- Necesidad de tratamientos antialérgicos:
 NO SI → Fármaco: Dosis: N° Días:
- Ha faltado a la escuela/colegio:
 NO SI → N° Días:
- Alteraciones del sueño: NO SI → N° Días:

B. Como consecuencia de otras patologías diferentes de su enfermedad alérgica

Tipo de patología:
 Fecha de inicio: ____/____/____
 Fecha de finalización: ____/____/____
 Necesidad de Tratamiento: NO SI → Fármaco:
 Dosis: N° Días:

¿Ha presentado el paciente alguna reacción adversa desde la última visita?

NO SI → Cumplimentar formularios de reacciones adversas

Reacción 1

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)

Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
 Tratamiento: NO SI → Describir:

Reacción 2

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)
- Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
 Tratamiento: NO SI → Describir:

Reacción 3

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)
- Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
 Tratamiento: NO SI → Describir:

Reacción 4

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)
- Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
 Tratamiento: NO SI → Describir:

Reacción 5

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)
- Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
 Tratamiento: NO SI → Describir:

T3: VALORACIÓN OCTUBRE'05

Espirometría:

PEF	VEMS	CV	MEF25	MEF50	MEF75

Determinaciones in vitro:

IgE	IgG4	IL-4	IL-5	IL-10	IFN-γ

CONSUMO DE MEDICACIÓN

Nombre	Producto	Dosis	Pauta	Duración

CARTILLA DE SÍNTOMAS Y CONSUMO DE MEDICACIÓN

Fecha de entrega: ____/____/____
 Fecha de recogida: ____/____/____
 Período evaluado: de ____/____/____ a ____/____/____

INCIDENCIAS CLÍNICAS

A. Como consecuencia de su enfermedad alérgica

- Ha tenido incremento de su sintomatología alérgica:
 NO SI → Describir:
 N° días:
- Acudió a Urgencias:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____

- Requirió hospitalización:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
- Acudió a su alergólogo:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
- Acudió a su pediatra:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
- Necesidad de tratamientos antialérgicos:
 NO SI → Fármaco: Dosis: N° Días:
- Ha faltado a la escuela/colegio:
 NO SI → N° Días:
- Alteraciones del sueño: NO SI → N° Días:

B. Como consecuencia de otras patologías diferentes de su enfermedad alérgica

Tipo de patología:
 Fecha de inicio: ____/____/____
 Fecha de finalización: ____/____/____
 Necesidad de Tratamiento: NO SI → Fármaco:
 Dosis: N° Días:

¿Ha presentado el paciente alguna reacción adversa desde la última visita?

- NO SI → Cumplimentar formularios de reacciones adversas

Reacción 1

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)

Reacción 4

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)
- Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
- Tratamiento: NO SI → Describir:

Reacción 5

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)
- Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
- Tratamiento: NO SI → Describir:

- Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
- Tratamiento: NO SI → Describir:

Reacción 2

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)
- Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
- Tratamiento: NO SI → Describir:

Reacción 3

- LOCAL Descripción:
 Latencia: Inmediata Tardía
 Tamaño de la reacción:
 Tratamiento: NO SI → Describir:
- SISTÉMICA Descripción:
 Latencia: Inmediata → 1 (Síntomas inespecíficos no IgE mediados)
 2 (Rinitis/Asma leves que responden al tratamiento)
 3 (Urticaria, Angioedema, Asma severo que responden al tratamiento)
 4 (Shock anafiláctico)
- Tardía → Leve Moderada Severa
 Tiempo de aparición tras la inyección:
- Tratamiento: NO SI → Describir:

ABANDONOS / RETIRADAS	
<input type="checkbox"/> Abandono (Decisión del paciente)	<input type="checkbox"/> Retirada (Decisión del médico)
Fecha: / /	Fecha: / /
Motivo:	Motivo:

JUICIO CRÍTICO DEL MÉDICO	
Fecha: / /	Firma:

ANEXO IV. CARTILLAS DE RECOGIDA DE DATOS. GRUPO CONTROL.

**VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE UN
EXTRACTO DE ALTERNARIA ALTERNATA,
VALORADO EN UNIDADES DE MASA, EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD ALÉRGICA RESPIRATORIA**

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS
GRUPO CONTROL**

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	
INICIALES:	Nº HISTORIA:
Nº TFNO:	
TIEMPOS DE CONTROL	
T0: Valoración basal.....	Fecha:
T2: Octubre'04.....	
T3: Octubre'05.....	

T0: VALORACIÓN BASAL

DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Edad: (años)
 Sexo: Mujer Varón
 Antecedentes familiares de atopía:
 NO SI → Describir:
 Antecedentes personales de atopía:
 NO SI → Describir:

DIAGNÓSTICO

Sensibilización a *Alternaria* demostrada por:
 SPT → Ø pápula: IgE → valor:
 Sensibilización a otros alérgenos
 Olivo Gramíneas Gato

Tiempo de evolución de la enfermedad: (años)

Espirometría:

PEF	VEMS	CV	MEF25	MEF50	MEF75

Determinaciones in vitro:

IgE	IgG4	IL-4	IL-5	IL-10	IFN-γ

Diagnóstico Clínico:
 Rinitis (1) Conjuntivitis Asma (2) → Leve intermitente
 Leve persistente
 Moderado

(1) RINITIS*	(2) ASMA**		
Moderada - Severa	Leve intermitente	Leve persistente	Moderado
- Trastornos del sueño - Meneo en las actividades diarias, ojo y/o nariz - Pérdida de días de escuela/trabajo - Incomodidad por los síntomas	Síntomas diurnos: < 2 días/semana Síntomas nocturnos: ≤ 2 veces/mes PEF/FEV1: ≥ 80% Variabilidad PEF: < 20%	Síntomas diurnos: > 2/semana y < 1/día Síntomas nocturnos: > 2 veces/mes PEF/FEV1: ≥ 60% Variabilidad PEF: 20% - 30%	Síntomas diurnos: diarios Síntomas nocturnos: > 1 noche/semana PEF/FEV1: > 60% - < 80% Variabilidad PEF: > 30%

* ARIA ** Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma (2002)

En los niños de 5 años o menores bastará con los parámetros clínicos para clasificar el asma

CONSUMO DE MEDICACIÓN

Nombre	Producto	Dosis	Pauta	Duración

CARTILLA DE SÍNTOMAS Y CONSUMO DE MEDICACIÓN

Fecha de entrega: | | | |

Fecha de recogida: | | | |

Periodo evaluado: de | | | | a | | | |

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	SI	NO
Rinitis moderada-severa y/o asma alérgico por sensibilización a <i>Alternaria alternata</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Edad: 5 – 14 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SPT positivo (pápula > 3 mm Ø) y/o IgE positiva (CAP ≥ clase 2) a <i>Alternaria alternata</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SI	NO
Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias severas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades malignas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trastornos psicológicos severos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamiento con β-bloqueantes, incluso administrados de forma tópica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mal cumplimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades cardiovasculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asma severo no controlado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensibilización clínica relevante a otros alérgenos perennes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamiento con vacunas alérgicas en los 2 años anteriores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imposibilidad de realizar correctamente las pruebas diagnósticas o el tratamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sólo se incluirán aquellos pacientes que no tengan ninguna "x" en las casillas grises.

T1

Determinaciones in vitro:

IgE	IgG4	IL-4	IL-5	IL-10	IFN-γ

INCIDENCIAS CLÍNICAS

A. Como consecuencia de su enfermedad alérgica

1. Ha tenido incremento de su sintomatología alérgica:
 NO SI → Describir:
 N° días:
2. Acudió a Urgencias:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
3. Requirió hospitalización:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
4. Acudió a su alergólogo:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
5. Acudió a su pediatra:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
6. Necesidad de tratamientos antialérgicos:
 NO SI → Fármaco: Dosis: N° Días:
7. Ha faltado a la escuela/colegio:
 NO SI → N° Días:
8. Alteraciones del sueño: NO SI → N° Días:

B. Como consecuencia de otras patologías diferentes de su enfermedad alérgica

Tipo de patología:
 Fecha de inicio: ____/____/____
 Fecha de finalización: ____/____/____
 Necesidad de Tratamiento: NO SI → Fármaco:
 Dosis: N° Días:

T2: VALORACIÓN OCTUBRE '04

Espirometría:

PEF	VEMS	CV	MEF25	MEF50	MEF75

Determinaciones in vitro:

IgE	IgG4	IL-4	IL-5	IL-10	IFN-γ

CONSUMO DE MEDICACIÓN

Nombre	Producto	Dosis	Pauta	Duración

CARTILLA DE SÍNTOMAS Y CONSUMO DE MEDICACIÓN

Fecha de entrega: ____/____/____
 Fecha de recogida: ____/____/____
 Periodo evaluado: de ____/____/____ a ____/____/____

INCIDENCIAS CLÍNICAS

A. Como consecuencia de su enfermedad alérgica

1. Ha tenido incremento de su sintomatología alérgica:
 NO SI → Describir:
 N° días:
2. Acudió a Urgencias:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____

3. Requirió hospitalización:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
4. Acudió a su alergólogo:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
5. Acudió a su pediatra:
 NO SI → Motivo:
 Fecha: ____/____/____
6. Necesidad de tratamientos antialérgicos:
 NO SI → Fármaco: Dosis: N° Días:
7. Ha faltado a la escuela/colegio:
 NO SI → N° Días:
8. Alteraciones del sueño: NO SI → N° Días:

B. Como consecuencia de otras patologías diferentes de su enfermedad alérgica

Tipo de patología:
 Fecha de inicio: ____/____/____
 Fecha de finalización: ____/____/____
 Necesidad de Tratamiento: NO SI → Fármaco:
 Dosis: N° Días:

T3: VALORACIÓN OCTUBRE'05

Espirometría:

PEF	VEMS	CV	MEF25	MEF50	MEF75

Determinaciones in vitro:

IgE	IgG4	IL-4	IL-5	IL-10	IFN-γ

CONSUMO DE MEDICACIÓN

Nombre	Producto	Dosis	Pauta	Duración

CARTILLA DE SÍNTOMAS Y CONSUMO DE MEDICACIÓN

Fecha de entrega: ____/____/____

Fecha de recogida: ____/____/____

Periodo evaluado: de ____/____/____ a ____/____/____

INCIDENCIAS CLÍNICAS

A. Como consecuencia de su enfermedad alérgica

1. Ha tenido incremento de su sintomatología alérgica:

NO SI → Describir:
Nº días:

2. Acudió a Urgencias:

NO SI → Motivo:
Fecha: ____/____/____

3. Requirió hospitalización:

NO SI → Motivo:
Fecha: ____/____/____

4. Acudió a su alergólogo:

NO SI → Motivo:
Fecha: ____/____/____

5. Acudió a su pediatra:

NO SI → Motivo:
Fecha: ____/____/____

6. Necesidad de tratamientos antialérgicos:

NO SI → Fármaco: Dosis: Nº Días:

7. Ha faltado a la escuela/colegio:

NO SI → Nº Días:

8. Alteraciones del sueño: NO SI → Nº Días:

B. Como consecuencia de otras patologías diferentes de su enfermedad alérgica

Tipo de patología:

Fecha de inicio: ____/____/____

Fecha de finalización: ____/____/____

Necesidad de Tratamiento: NO SI → Fármaco:
Dosis: Nº Días:

ABANDONOS / RETIRADAS

<input type="checkbox"/> Abandono (Decisión del paciente)	<input type="checkbox"/> Retirada (Decisión del médico)
Fecha: / /	Fecha: / /
Motivo:	Motivo:

JUICIO CRÍTICO DEL MÉDICO

Fecha: / /	Firma:

ANEXO V. PLAN DE TRABAJO.

TIEMPO	DETERMINACIONES	
	GRUPO ACTIVO	GRUPO CONTROL
T0	Síntomas y Medicación Diagnóstico Citoquinas IgE/IgG4 Espirometría	Síntomas y Medicación Diagnóstico Citoquinas IgE/IgG4 Espirometría
T1	Citoquinas Tolerancia IgE/IgG4 Cumplimiento	
T2	Síntomas y Medicación Evolución enfermedad Autoevaluación Citoquinas IgE/IgG4 Tolerancia Cumplimiento Espirometría	Síntomas y Medicación Evolución enfermedad Autoevaluación Citoquinas IgE/IgG4 Espirometría
T3	Síntomas y Medicación Evolución enfermedad Autoevaluación paciente Tolerancia Cumplimiento Espirometría	Síntomas y Medicación Evolución enfermedad Autoevaluación paciente Espirometría

ANEXO VI. IINCIDENCIAS.

		GRUPO ACTIVO		GRUPO CONTROL	
		N	Incidencia	N	Incidencia
T 1	Patología alérgica	5	Disfonía leve Tos y estornudos Dificultad respiratoria Asma Asma extrínseco		
	Acude al alergólogo	1			
	Acude al Pediatra	1			
	Trat. antialérgico	2	BCDAP+CI (2)		
	Otras patologías	3	Conjuntivitis CVA Sinusitis		
	Aumento de patología alérgica	12	Crisis de asma (5) Aumento síntomas (1) Rinitis/RC (4) Tos y conjuntivitis (1) Síntomas leves (1)	13	Asma (3) Asma tras ejercicio(1) Asma + Rinitis (3) Tos (1) Pitos (2) Pitos + Rinitis (1) Aumento síntomas (1) RC (1)
T 2	Acude a urgencias	3			
	Acude al alergólogo	3			
	Acude al Pediatra	3		8	
	Tratamiento antialérgico	4	BDAC (3) ATL (1) BDAC + AH (1) Sin especificar (1)	8	BDAC (6) CI (1) AH (1)
	Absentismo	2			
	Alteración del sueño	3			
	Otras patologías	4	Gripe (1) CVA (1) Infección urinaria (1) Amigdalitis (1)	2	Urticaria (1) CVA (1)
T 3	Aumento de patología alérgica	9	Crisis de asma (4) Rinitis/RC (2) Tos (1) Tos y pitos (1) Síntomas leves (1)	13	Asma (8) Asma tras ejercicio (1) Asma + Rinitis (1) Pitos y ahogo (1) Pitos tras esfuerzo (1) Rinitis + pitos (1) Urticaria
	Acude a urgencias			1	
	Acude al alergólogo	2			
	Acude al Pediatra	4		7	
	Tratamiento antialérgico	6	BDAC (1) AH (1) BCDAP+CI (2) CI, CS, BDAC (1) No especifica (1)	8	BDAC (3) BCDAP+CI (3) CS (1) CI, BDAC (1)
	Absentismo			1	7 días
	Alteración del sueño	5	3 días 5 días No especifica (3)	1	No especifica
	Otras patologías	3	Sinusitis (1) Varicela (1) ASLO elevado (1)	4	Urticaria (1) CVA (3)

BDAC: broncodilatador de acción corta. CI: corticoide inhalado. BCDAP: broncodilatador de acción prolongada. BCDAP+CI: broncodilatador de acción prolongada asociado a corticoide inhalado. AH: antihistaminico oral. CS: corticoide sistémico. ATL: antileucotrienos.

ANEXO VII. PUNTUACIONES DE CONSUMO DE MEDICACIÓN.

GRUPO	T1	T2	T3
A	CI/ATL 3	CI/ATL 3	SMB 1
A	ATL 2	ATL 2	ATL 2
A	CI/ATL 3	CI/ATL 3	CI/ATL 3
A	CI/ATL 3	CI/ATL 3	CI/ATL 3
A	CI/ATL 3	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP/ATL 4
A	ATL 2	ATL 2	CI+BCDAP 4
A	CI 3	CI 3	CI 1
A	CI+BCDAP 4	ATL 2	ATL 2
A	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP 4	SMB 1
A	ATL 2	SMB 1	SMB 1
A	SMB 1	ATL 2	SMB 1
A	CI+BCDAP/ATL 4	SMB 1	SMB 1
A	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP/ATL 4
A	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4
A	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP/ATL 4	SMB 1
A	CI+BCDAP/ATL 4	ATL 2	SMB 1
A	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP/ATL 4	ATL 2
A	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4
A	ATL 2	ATL 2	SMB 1
A	CI 3	SMB 1	SMB 1
A	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP/ATL 4	ATL 2
A	CI+BCDAP 4	SMB 1	SMB 1
C	CI 3	CI 3	CI+BCDAP 4
C	CI 3	CI 3	CI 3
C	ATL 2	ATL 2	ATL 2
C	CI+BCDAP/ATL 4	SMB 1	ATL 2
C	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP/CI 4	CI+BCDAP 4
C	CI 3	SMB 1	CI 3
C	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4	SMB 1
C	ATL 2	CI 3	ATL 2
C	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP/ATL 4
C	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP 4
C	ATL 2	CI/ATL 3	CI/ATL 3
C	CI 3	CI 3	SMB 1
C	CI/ATL 3	CI+BCDAP/ATL 4	SMB 1
C	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4
C	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4
C	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4
C	CI+BCDAP 4	ATL 2	ATL 2
C	CI+BCDAP/ATL 4	CI+BCDAP 4	CI+BCDAP 4
C	SMB 1	ATL 2	ATL 2

SMB: sin medicación de base. ATL: antileucotrienos. CI: corticoides inhalados con o sin otras medicaciones. BCDAP: broncodilatadores de acción prolongada con o sin otras medicaciones.

ANEXO VIII. VALORES DE ESPIROMETRÍA EN EL MOMENTO INICIAL VS. GRUPO

		N	Media	Desv. est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	IC Media 95%		P
									INF.	SUP.	
FEV-1	A	17	3.71	2.02	1.00	10.00	3.00	1.00	2.67	4.75	
	C	13	4.15	3.02	1.00	10.00	3.00	2.00	2.33	5.98	0.9488
	Total	30	3.90	2.47	1.00	10.00	3.00	2.00	2.98	4.82	.
VEMS	A	19	99.82	11.44	72.00	116.0	103.00	15.28	94.30	105.3	
	C	12	109.3	22.98	74.00	147.0	103.13	37.11	94.73	123.9	0.4530
	Total	31	103.5	17.15	72.00	147.0	103.00	17.50	97.21	109.8	.
CV	A	19	88.05	13.70	59.00	110.0	92.00	19.00	81.44	94.65	
	C	12	97.31	19.39	63.00	125.0	91.50	28.90	84.99	109.6	0.2558
	Total	31	91.63	16.48	59.00	125.0	92.00	21.00	85.59	97.67	.
MEF ₂₅	A	19	113.1	28.36	68.64	171.0	109.90	30.00	99.40	126.7	
	C	12	110.4	36.64	69.10	181.9	100.50	56.53	87.09	133.6	0.5162
	Total	31	112.0	31.25	68.64	181.9	108.00	46.00	100.56	123.5	.
MEF ₅₀	A	19	101.1	23.45	70.00	175.0	97.00	24.00	89.76	112.4	
	C	12	104.3	26.89	71.00	153.0	94.50	35.84	87.23	121.4	0.9192
	Total	31	102.3	24.45	70.00	175.0	97.00	24.87	93.36	111.3	.
MEF ₇₅	A	19	99.12	29.33	69.70	202.0	94.00	24.00	84.98	113.3	
	C	12	105.2	23.26	72.00	153.9	101.50	25.18	90.39	120.0	0.1614
	Total	31	101.5	26.90	69.70	202.0	97.00	19.04	91.59	111.3	.

ANEXO IX. TABLAS RESULTADOS. MODIFICACIÓN RESPUESTA INMUNE.

IGEE – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%			P-VALUE	
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	22	15.25	15.44	0.30	48.20	10.26	27.29	8.41	22.10	0.0030		
T1	20	43.60	35.01	0.30	101.0	45.00	56.39	27.22	59.99	0.0555		
T2	18	21.87	15.96	0.88	52.70	22.05	22.63	13.94	29.81	0.0846		
T2_T0	18	6.63	8.08	-9.20	19.80	6.90	9.82	2.61	10.65	0.5808	0.0029	0.0021

IGEE – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%			P-VALUE	
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	12	30.38	21.95	2.04	65.20	22.90	33.35	16.43	44.32	0.1865		
T1	0		
T2	12	21.60	16.15	3.38	58.80	17.55	18.26	11.33	31.86	0.1794		
T2_T0	10	-3.09	12.27	-23.7	12.30	0.75	20.56	-11.87	5.69	0.1549	0.4467	0.9219

IGEE – ANÁLISIS INTERGRUPO¹

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	22	15.25	15.44	0.30	48.20	10.26	27.29	8.41	22.10	0.0252
	C	12	30.38	21.95	2.04	65.20	22.90	33.35	16.43	44.32	0.0366
	TOTAL	34	20.59	19.13	0.30	65.20	14.90	29.35	13.92	27.27	.
T1	A	20	43.60	35.01	0.30	101.0	45.00	56.39	27.22	59.99	.
	C	0
	TOTAL	20	43.60	35.01	0.30	101.0	45.00	56.39	27.22	59.99	.
T2	A	18	21.87	15.96	0.88	52.70	22.05	22.63	13.94	29.81	0.9632
	C	12	21.60	16.15	3.38	58.80	17.55	18.26	11.33	31.86	0.9494
	TOTAL	30	21.76	15.76	0.88	58.80	21.90	20.03	15.88	27.65	.
T2_T0	A	18	6.63	8.08	-9.20	19.80	6.90	9.82	2.61	10.65	0.0178
	C	10	-3.09	12.27	-23.7	12.30	0.75	20.56	-11.87	5.69	0.0615
	TOTAL	28	3.16	10.67	-23.7	19.80	2.90	10.62	-0.98	7.30	.

IGG4 – ANÁLISIS INTRAGURPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%			P-VALUE	
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	21	4.72	2.33	1.99	9.60	4.04	3.34	3.65	5.78	0.0296		
T1	20	9.24	4.84	2.87	19.20	8.12	5.83	6.98	11.50	0.1108		
T2	18	11.62	12.39	3.49	45.10	7.57	4.67	5.46	17.78	<0.001		
T2_T0	18	7.36	12.11	-2.71	41.06	3.77	4.17	1.33	13.38	<0.001	0.0196	0.0004

IGG4 – ANÁLISIS INTRAGURPO. (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%			P-VALUE	
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	17	6.84	3.82	2.60	13.70	6.40	4.72	4.87	8.80	0.0201		
T1	0		
T2	15	3.82	3.44	1.00	13.80	2.60	4.57	1.91	5.73	0.0023		
T2_T0	14	-2.64	3.47	-11.4	2.10	-1.79	4.71	-4.64	-0.64	0.1660	0.0138	0.0105

IGG4 – ANÁLISIS INTERGRUPO

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	21	4.72	2.33	1.99	9.60	4.04	3.34	3.65	5.78	0.0554
	C	17	6.84	3.82	2.60	13.70	6.40	4.72	4.87	8.80	0.0665
	TOTAL	38	5.67	3.22	1.99	13.70	4.54	4.39	4.61	6.72	.
T1	A	20	9.24	4.84	2.87	19.20	8.12	5.83	6.98	11.50	.
	C	0
	TOTAL	20	9.24	4.84	2.87	19.20	8.12	5.83	6.98	11.50	.
T2	A	18	11.62	12.39	3.49	45.10	7.57	4.67	5.46	17.78	0.0188
	C	15	3.82	3.44	1.00	13.80	2.60	4.57	1.91	5.73	0.0005
	TOTAL	33	8.08	10.11	1.00	45.10	5.57	5.14	4.49	11.66	.
T2_T0	A	18	7.36	12.11	-2.71	41.06	3.77	4.17	1.33	13.38	0.0033
	C	14	-2.64	3.47	-11.4	2.10	-1.79	4.71	-4.64	-0.64	<.0001
	TOTAL	32	2.98	10.53	-11.4	41.06	1.04	6.28	-0.81	6.78	.

IL2 – ANÁLISIS INTRAGRUPRO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	15.03	8.18	0.90	26.20	9.00	13.70	10.96	19.10	0.0020		
T1	17	11.78	6.26	9.00	27.70	9.00	0.00	8.56	15.00	<.0001		
T2	18	11.98	5.78	9.00	24.60	9.00	0.00	9.10	14.85	<.0001		
T2_T0	18	-3.05	10.52	-17.2	13.40	0.00	14.20	-8.28	2.18	0.0314	0.2353	0.1240

IL2 – ANÁLISIS INTRAGRUPRO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	13.31	7.12	9.00	25.50	9.00	13.00	9.21	17.42	<.0001		
T1	0		
T2	13	9.82	2.94	9.00	19.60	9.00	0.00	8.04	11.59	<.0001		
T2_T0	13	-2.62	5.35	-15.1	0.00	0.00	0.00	-5.85	0.61	<.0001	0.1031	0.2500

IL2 – ANÁLISIS INTERGRUPO¹

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	15.03	8.18	0.90	26.20	9.00	13.70	10.96	19.10	0.5389
	C	14	13.31	7.12	9.00	25.50	9.00	13.00	9.21	17.42	0.6080
	TOTAL	32	14.28	7.66	0.90	26.20	9.00	13.70	11.52	17.04	.
T1	A	17	11.78	6.26	9.00	27.70	9.00	0.00	8.56	15.00	.
	C	0
	TOTAL	17	11.78	6.26	9.00	27.70	9.00	0.00	8.56	15.00	.
T2	A	18	11.98	5.78	9.00	24.60	9.00	0.00	9.10	14.85	0.1848
	C	13	9.82	2.94	9.00	19.60	9.00	0.00	8.04	11.59	0.2349
	TOTAL	31	11.07	4.86	9.00	24.60	9.00	0.00	9.29	12.85	.
T2_T0	A	18	-3.05	10.52	-17.2	13.40	0.00	14.20	-8.28	2.18	0.8815
	C	13	-2.62	5.35	-15.1	0.00	0.00	0.00	-5.85	0.61	0.9142
	TOTAL	31	-2.87	8.61	-17.2	13.40	0.00	12.30	-6.03	0.29	.

IFN- γ – ANÁLISIS INTRAGRUPRO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	7.36	11.49	0.90	41.80	1.41	8.60	1.65	13.07	<.0001		
T1	18	5.29	6.88	0.90	26.10	0.90	5.98	1.87	8.71	<.0001		
T2	18	1.91	2.39	0.90	9.88	0.90	0.00	0.72	3.10	<.0001		
T2_T0	18	-5.45	11.73	-40.9	8.98	-0.51	8.60	-11.28	0.38	0.0007	0.0652	0.0547

IFN- γ – ANÁLISIS INTRAGRUPRO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	6.17	9.53	0.70	34.10	0.90	8.60	0.67	11.67	0.0001	0.0308	0.0001
T1	0		
T2	14	1.63	1.80	0.90	7.27	0.90	0.00	0.59	2.67	<.0001	0.0049	0.0001
T2_T0	14	-4.54	9.33	-33.2	0.20	0.00	5.40	-9.93	0.84	<.0001	0.0915	0.0313

IFN- γ – ANÁLISIS INTERGRUPO¹

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	7.36	11.49	0.90	41.80	1.41	8.60	1.65	13.07	0.7565
	C	14	6.17	9.53	0.70	34.10	0.90	8.60	0.67	11.67	0.6261
	TOTAL	32	6.84	10.53	0.70	41.80	0.90	8.60	3.05	10.64	.
T1	A	18	5.29	6.88	0.90	26.10	0.90	5.98	1.87	8.71	.
	C	0
	TOTAL	18	5.29	6.88	0.90	26.10	0.90	5.98	1.87	8.71	.
T2	A	18	1.91	2.39	0.90	9.88	0.90	0.00	0.72	3.10	0.7135
	C	14	1.63	1.80	0.90	7.27	0.90	0.00	0.59	2.67	0.8956
	TOTAL	32	1.79	2.12	0.90	9.88	0.90	0.00	1.02	2.56	.
T2_T0	A	18	-5.45	11.73	-40.9	8.98	-0.51	8.60	-11.28	0.38	0.8145
	C	14	-4.54	9.33	-33.2	0.20	0.00	5.40	-9.93	0.84	0.9373
	TOTAL	32	-5.05	10.59	-40.9	8.98	0.00	5.60	-8.87	-1.23	.

IL4 – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	17	2.94	3.18	1.30	12.70	1.30	1.59	1.31	4.58	<.0001		
T1	16	2.57	5.05	1.30	21.50	1.30	0.00	-0.12	5.26	<.0001		
T2	17	3.66	5.86	1.30	21.40	1.30	0.00	0.64	6.67	<.0001		
T2_T0	17	0.71	6.62	-11.4	16.58	0.00	1.59	-2.69	4.12	0.0015	0.6636	0.8008

IL4 – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	3.52	4.87	1.30	18.30	1.30	1.06	0.70	6.33	<.0001		
T1	0		
T2	14	3.93	6.20	1.30	23.40	1.30	0.00	0.35	7.51	<.0001		
T2_T0	14	0.41	8.57	-17.0	22.10	0.00	0.36	-4.54	5.36	0.0170	0.8602	1.0000

IL4 – ANÁLISIS INTERGRUPO (GRUPO C)¹

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	17	2.94	3.18	1.30	12.70	1.30	1.59	1.31	4.58	0.6966
	C	14	3.52	4.87	1.30	18.30	1.30	1.06	0.70	6.33	0.9815
	TOTAL	31	3.20	3.97	1.30	18.30	1.30	1.59	1.75	4.66	.
T1	A	16	2.57	5.05	1.30	21.50	1.30	0.00	-0.12	5.26	.
	C	0
	TOTAL	16	2.57	5.05	1.30	21.50	1.30	0.00	-0.12	5.26	.
T2	A	17	3.66	5.86	1.30	21.40	1.30	0.00	0.64	6.67	0.9012
	C	14	3.93	6.20	1.30	23.40	1.30	0.00	0.35	7.51	0.9784
	TOTAL	31	3.78	5.92	1.30	23.40	1.30	0.00	1.61	5.95	.
T2_T0	A	17	0.71	6.62	-11.4	16.58	0.00	1.59	-2.69	4.12	0.9131
	C	14	0.41	8.57	-17.0	22.10	0.00	0.36	-4.54	5.36	0.9664
	TOTAL	31	0.58	7.43	-17.0	22.10	0.00	1.59	-2.15	3.30	.

IL5 – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	19	8.36	8.56	1.40	26.70	6.50	9.70	4.23	12.48	0.0007		
T1	18	10.20	9.28	1.40	31.60	9.26	16.10	5.59	14.82	0.0166		
T2	19	8.02	10.18	1.40	29.70	1.40	14.00	3.11	12.93	<.0001		
T2_T0	19	-0.34	16.12	-25.3	28.30	-2.03	23.70	-8.10	7.43	0.4584	0.9284	0.8631

IL5 – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	7.80	8.02	1.00	21.80	3.58	12.20	3.17	12.44	0.0035		
T1	0		
T2	14	7.79	12.15	1.40	41.20	1.40	9.40	0.77	14.80	<.0001		
T2_T0	14	-0.02	16.85	-20.4	39.80	-0.25	22.00	-9.75	9.71	0.2103	0.9966	0.8984

IL5 – ANÁLISIS INTERGRUPO (GRUPO C)¹

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	19	8.36	8.56	1.40	26.70	6.50	9.70	4.23	12.48	0.8521
	C	14	7.80	8.02	1.00	21.80	3.58	12.20	3.17	12.44	0.6575
	TOTAL	33	8.12	8.21	1.00	26.70	5.27	9.70	5.21	11.03	.
T1	A	18	10.20	9.28	1.40	31.60	9.26	16.10	5.59	14.82	.
	C	0
	TOTAL	18	10.20	9.28	1.40	31.60	9.26	16.10	5.59	14.82	.
T2	A	19	8.02	10.18	1.40	29.70	1.40	14.00	3.11	12.93	0.9524
	C	14	7.79	12.15	1.40	41.20	1.40	9.40	0.77	14.80	0.5827
	TOTAL	33	7.92	10.87	1.40	41.20	1.40	12.60	4.07	11.78	.
T2_T0	A	19	-0.34	16.12	-25.3	28.30	-2.03	23.70	-8.10	7.43	0.9566
	C	14	-0.02	16.85	-20.4	39.80	-0.25	22.00	-9.75	9.71	0.9854
	TOTAL	33	-0.20	16.17	-25.3	39.80	-0.50	19.50	-5.94	5.53	.

IL13 – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	8.02	9.59	0.70	33.20	6.62	9.40	3.25	12.78	0.0006		
T1	18	7.41	6.73	0.70	24.90	7.00	9.40	4.06	10.76	0.0101		
T2	18	4.53	4.37	0.70	15.50	3.36	3.76	2.36	6.71	0.0011		
T2_T0	18	-3.48	9.05	-28.7	7.46	0.00	9.24	-7.98	1.02	0.0070	0.1207	0.1531

IL13 – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	4.07	6.04	0.50	18.40	0.70	5.82	0.59	7.56	<.0001		
T1	0		
T2	14	3.34	3.62	0.70	10.30	1.92	3.09	1.25	5.44	0.0005		
T2_T0	14	-0.73	2.69	-8.10	1.76	0.00	3.87	-2.28	0.83	0.0035	0.3296	0.4258

IL13 – ANÁLISIS INTERGRUPO (GRUPO C)¹

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	8.02	9.59	0.70	33.20	6.62	9.40	3.25	12.78	0.1893
	C	14	4.07	6.04	0.50	18.40	0.70	5.82	0.59	7.56	0.1381
	TOTAL	32	6.29	8.34	0.50	33.20	0.70	8.36	3.28	9.30	.
T1	A	18	7.41	6.73	0.70	24.90	7.00	9.40	4.06	10.76	0.2028
	C	0	0.4530
	TOTAL	18	7.41	6.73	0.70	24.90	7.00	9.40	4.06	10.76	.
T2	A	18	4.53	4.37	0.70	15.50	3.36	3.76	2.36	6.71	0.4187
	C	14	3.34	3.62	0.70	10.30	1.92	3.09	1.25	5.44	0.2471
	TOTAL	32	4.01	4.04	0.70	15.50	2.79	3.53	2.55	5.47	.
T2_T0	A	18	-3.48	9.05	-28.7	7.46	0.00	9.24	-7.98	1.02	0.2346

IL10 – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	8.28	9.49	0.90	31.60	2.91	16.70	3.56	13.00	0.0011		
T1	17	11.78	11.14	0.90	36.00	7.19	20.00	6.05	17.50	0.0138		
T2	18	5.54	6.99	0.00	21.00	1.20	8.94	2.06	9.01	0.0002		
T2_T0	18	-2.74	11.31	-20.0	20.10	0.00	18.54	-8.36	2.88	0.1926	0.3182	0.4543

IL10 – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	10.14	10.92	0.90	31.30	5.46	16.70	3.83	16.44	0.0079		
T1	0		
T2	14	5.14	5.17	0.90	15.70	3.20	8.64	2.15	8.13	0.0064		
T2_T0	14	-5.00	13.42	-30.4	14.80	-3.12	24.96	-12.75	2.75	0.7111	0.1869	0.2439

IL10 – ANÁLISIS INTERGRUPO (GRUPO C)¹

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	8.28	9.49	0.90	31.60	2.91	16.70	3.56	13.00	0.6106
	C	14	10.14	10.92	0.90	31.30	5.46	16.70	3.83	16.44	0.6370
	TOTAL	32	9.09	10.01	0.90	31.60	4.46	16.70	5.48	12.70	.
T1	A	17	11.78	11.14	0.90	36.00	7.19	20.00	6.05	17.50	.
	C	0
	TOTAL	17	11.78	11.14	0.90	36.00	7.19	20.00	6.05	17.50	.
T2	A	18	5.54	6.99	0.00	21.00	1.20	8.94	2.06	9.01	0.8595
	C	14	5.14	5.17	0.90	15.70	3.20	8.64	2.15	8.13	0.7254
	TOTAL	32	5.36	6.17	0.00	21.00	1.50	8.79	3.14	7.59	.
T2_T0	A	18	-2.74	11.31	-20.0	20.10	0.00	18.54	-8.36	2.88	0.6094
	C	14	-5.00	13.42	-30.4	14.80	-3.12	24.96	-12.75	2.75	0.6346
	TOTAL	32	-3.73	12.12	-30.4	20.10	-0.59	19.48	-8.10	0.64	.

¹ Para cada uno de los momentos analizados se indica la información de dos test para la hipótesis de homogeneidad entre los grupos, en la primera casilla, el test de la T de Student no pareada, y en la segunda su homólogo no paramétrico, el test de la U de Mann-Whitney.

ANEXO X. TABLAS RESULTADOS. EFICACIA CLINCA (SÍNTOMAS)

PICOR NASAL – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	6.50	8.73	0.00	25.00	2.00	10.00	2.16	10.84	0.0002		
T2	17	2.82	5.22	0.00	16.00	0.00	3.00	0.14	5.51	<0.001		
T2_T0	17	-4.06	9.63	-24.0	8.00	0.00	5.00	-9.01	0.89	0.0027	0.1016	0.1226

PICOR NASAL – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	11.50	16.24	0.00	46.00	1.00	27.00	2.12	20.88	0.0011		
T2	14	6.50	11.05	0.00	35.00	0.00	16.00	0.12	12.88	0.0002		
T2_T0	11	-7.55	14.33	-27.0	16.00	0.00	24.00	-17.17	2.08	0.0214	0.1113	0.0938

PICOR NASAL – ANÁLISIS INTERGRUPO

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	6.50	8.73	0.00	25.00	2.00	10.00	2.16	10.84	0.3112
	C	14	11.50	16.24	0.00	46.00	1.00	27.00	2.12	20.88	0.8758
	TOTAL	32	8.69	12.60	0.00	46.00	2.00	12.50	4.14	13.23	.
T2	A	17	2.82	5.22	0.00	16.00	0.00	3.00	0.14	5.51	0.2678
	C	14	6.50	11.05	0.00	35.00	0.00	16.00	0.12	12.88	0.6260
	TOTAL	31	4.48	8.42	0.00	35.00	0.00	4.00	1.39	7.57	.
T2_T0	A	17	-4.06	9.63	-24.0	8.00	0.00	5.00	-9.01	0.89	0.4468
	C	11	-7.55	14.33	-27.0	16.00	0.00	24.00	-17.17	2.08	0.5154
	TOTAL	28	-5.43	11.58	-27.0	16.00	0.00	15.50	-9.92	-0.94	.

CONGESTIÓN NASAL – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	13.94	12.40	0.00	34.00	13.50	21.00	7.78	20.11	0.0264		
T2	17	8.00	10.57	0.00	38.00	5.00	7.00	2.56	13.44	0.0005		
T2_T0	17	-6.65	14.02	-32.0	21.00	-4.00	15.00	-13.85	0.56	0.7977	0.0683	0.0710

CONGESTIÓN NASAL – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	18.00	12.84	0.00	43.00	14.50	20.00	10.59	25.41	0.3896		
T2	14	11.71	12.73	0.00	34.00	8.50	23.00	4.36	19.06	0.0113		
T2_T0	11	-7.82	11.84	-28.0	15.00	-6.00	14.00	-15.77	0.14	0.8018	0.0533	0.0391

CONGESTIÓN NASAL – ANÁLISIS INTERGRUPO

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	13.94	12.40	0.00	34.00	13.50	21.00	7.78	20.11	0.3732
	C	14	18.00	12.84	0.00	43.00	14.50	20.00	10.59	25.41	0.3611
	TOTAL	32	15.72	12.55	0.00	43.00	14.50	24.00	11.19	20.24	.
T2	A	17	8.00	10.57	0.00	38.00	5.00	7.00	2.56	13.44	0.3818
	C	14	11.71	12.73	0.00	34.00	8.50	23.00	4.36	19.06	0.7605
	TOTAL	31	9.68	11.55	0.00	38.00	5.00	20.00	5.44	13.91	.
T2_T0	A	17	-6.65	14.02	-32.0	21.00	-4.00	15.00	-13.85	0.56	0.8207
	C	11	-7.82	11.84	-28.0	15.00	-6.00	14.00	-15.77	0.14	0.6709
	TOTAL	28	-7.11	12.99	-32.0	21.00	-5.50	15.00	-12.14	-2.07	.

RINORREA – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	9.50	13.63	0.00	45.00	2.00	15.00	2.72	16.28	0.0003		
T2	17	5.35	8.41	0.00	25.00	0.00	8.00	1.03	9.68	<0.001		
T2_T0	17	-4.71	9.29	-26.0	14.00	-2.00	8.00	-9.48	0.07	0.0346	0.0530	0.0420

RINORREA – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	17.71	18.50	0.00	59.00	20.00	29.00	7.04	28.39	0.0226		
T2	14	13.64	15.98	0.00	48.00	10.50	21.00	4.41	22.87	0.0116		
T2_T0	11	-5.09	10.03	-21.0	14.00	0.00	14.00	-11.83	1.65	0.3335	0.1234	0.1875

RINORREA – ANÁLISIS INTERGRUPO

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	9.50	13.63	0.00	45.00	2.00	15.00	2.72	16.28	0.1580
	C	14	17.71	18.50	0.00	59.00	20.00	29.00	7.04	28.39	0.3718
	TOTAL	32	13.09	16.20	0.00	59.00	4.00	26.00	7.25	18.93	.
T2	A	17	5.35	8.41	0.00	25.00	0.00	8.00	1.03	9.68	0.0962
	C	14	13.64	15.98	0.00	48.00	10.50	21.00	4.41	22.87	0.0954
	TOTAL	31	9.10	12.89	0.00	48.00	0.00	14.00	4.37	13.82	.
T2_T0	A	17	-4.71	9.29	-26.0	14.00	-2.00	8.00	-9.48	0.07	0.9181
	C	11	-5.09	10.03	-21.0	14.00	0.00	14.00	-11.83	1.65	0.9033
	TOTAL	28	-4.86	9.40	-26.0	14.00	-1.00	11.00	-8.50	-1.21	.

SÍNTOMAS NASALES TOTALES – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	29.94	28.53	0.00	103.0	26.50	40.00	15.76	44.13	0.0581		
T2	17	16.18	18.70	0.00	63.00	7.00	25.00	6.56	25.79	0.0025		
T2_T0	17	-15.4	24.62	-74.0	30.00	-13.00	24.00	-28.07	-2.75	0.2656	0.0201	0.0129

SÍNTOMAS NASALES TOTALES – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	47.21	36.59	5.00	117.0	35.00	56.00	26.09	68.34	0.1338		
T2	14	31.86	31.10	0.00	84.00	27.50	58.00	13.90	49.82	0.0452		
T2_T0	11	-20.5	24.48	-58.0	30.00	-23.00	31.00	-36.90	-4.01	0.9230	0.0197	0.0186

SÍNTOMAS NASALES TOTALES – ANÁLISIS INTERGRUPO

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	29.94	28.53	0.00	103.0	26.50	40.00	15.76	44.13	0.1436
	C	14	47.21	36.59	5.00	117.0	35.00	56.00	26.09	68.34	0.1961
	TOTAL	32	37.50	32.92	0.00	117.0	29.50	43.50	25.63	49.37	.
T2	A	17	16.18	18.70	0.00	63.00	7.00	25.00	6.56	25.79	0.0932
	C	14	31.86	31.10	0.00	84.00	27.50	58.00	13.90	49.82	0.2635
	TOTAL	31	23.26	25.86	0.00	84.00	9.00	36.00	13.77	32.74	.
T2_T0	A	17	-15.4	24.62	-74.0	30.00	-13.00	24.00	-28.07	-2.75	0.6002
	C	11	-20.5	24.48	-58.0	30.00	-23.00	31.00	-36.90	-4.01	0.3581
	TOTAL	28	-17.4	24.23	-74.0	30.00	-13.50	35.00	-26.79	-8.00	.

SÍNTOMAS OCULARES – ANÁLISIS INTRAGRUPU (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	17	10.41	15.87	0.00	54.00	2.00	12.00	2.25	18.57	0.0001		
T2	17	3.00	8.51	0.00	35.00	0.00	2.00	-1.37	7.37	<0.0001		
T2_T0	16	-7.88	10.53	-34.0	0.00	-2.00	11.50	-13.49	-2.26	0.0012	0.0091	0.0005

SÍNTOMAS OCULARES – ANÁLISIS INTRAGRUPU (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	6.79	13.90	0.00	39.00	0.00	4.00	-1.24	14.81	<0.0001		
T2	14	1.29	4.53	0.00	17.00	0.00	0.00	-1.33	3.90	<0.0001		
T2_T0	11	-6.27	12.55	-38.0	0.00	0.00	9.00	-14.71	2.16	<0.0001	0.1285	0.2500

SÍNTOMAS OCULARES – ANÁLISIS INTERGRUPO

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	17	10.41	15.87	0.00	54.00	2.00	12.00	2.25	18.57	0.5088
	C	14	6.79	13.90	0.00	39.00	0.00	4.00	-1.24	14.81	0.1265
	TOTAL	31	8.77	14.88	0.00	54.00	2.00	9.00	3.32	14.23	.
T2	A	17	3.00	8.51	0.00	35.00	0.00	2.00	-1.37	7.37	0.4802
	C	14	1.29	4.53	0.00	17.00	0.00	0.00	-1.33	3.90	0.3030
	TOTAL	31	2.23	6.95	0.00	35.00	0.00	0.00	-0.32	4.77	.
T2_T0	A	16	-7.88	10.53	-34.0	0.00	-2.00	11.50	-13.49	-2.26	0.7224
	C	11	-6.27	12.55	-38.0	0.00	0.00	9.00	-14.71	2.16	0.1090
	TOTAL	27	-7.22	11.19	-38.0	0.00	-1.00	10.00	-11.65	-2.79	.

TOS – ANÁLISIS INTRAGRUPU (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	8.17	10.48	0.00	32.00	3.50	12.00	2.95	13.38	0.0007		
T2	17	7.12	8.98	0.00	31.00	4.00	13.00	2.50	11.73	0.0024		
T2_T0	17	-1.53	10.70	-26.0	17.00	0.00	6.00	-7.03	3.97	0.3324	0.5639	0.6373

TOS – ANÁLISIS INTRAGRUPU (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	11.57	11.41	0.00	32.00	9.00	15.00	4.98	18.16	0.0290		
T2	14	13.14	17.07	0.00	50.00	5.00	22.00	3.29	23.00	0.0036		
T2_T0	11	-0.55	21.97	-32.0	49.00	0.00	18.00	-15.30	14.21	0.2201	0.9360	0.8438

TOS – ANÁLISIS INTERGRUPO

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	8.17	10.48	0.00	32.00	3.50	12.00	2.95	13.38	0.3875
	C	14	11.57	11.41	0.00	32.00	9.00	15.00	4.98	18.16	0.2760
	TOTAL	32	9.66	10.86	0.00	32.00	4.50	13.50	5.74	13.57	.
T2	A	17	7.12	8.98	0.00	31.00	4.00	13.00	2.50	11.73	0.2481
	C	14	13.14	17.07	0.00	50.00	5.00	22.00	3.29	23.00	0.4578
	TOTAL	31	9.84	13.36	0.00	50.00	4.00	15.00	4.94	14.74	.
T2_T0	A	17	-1.53	10.70	-26.0	17.00	0.00	6.00	-7.03	3.97	0.8921
	C	11	-0.55	21.97	-32.0	49.00	0.00	18.00	-15.30	14.21	0.8131
	TOTAL	28	-1.14	15.71	-32.0	49.00	0.00	9.00	-7.23	4.95	.

DIFICULTAD RESPIRATORIA – ANÁLISIS INTRAGRUPRO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	5.33	5.54	0.00	23.00	4.00	6.00	2.58	8.09	0.0022		
T2	17	3.88	6.14	0.00	18.00	0.00	7.00	0.72	7.04	<0.001		
T2_T0	17	-1.53	8.10	-22.0	18.00	-2.00	4.00	-5.69	2.64	0.0093	0.4477	0.1395

DIFICULTAD RESPIRATORIA – ANÁLISIS INTRAGRUPRO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	14.43	15.62	0.00	54.00	9.50	20.00	5.41	23.45	0.0219		
T2	14	12.14	11.51	0.00	35.00	12.00	18.00	5.50	18.79	0.0774		
T2_T0	11	-7.36	19.49	-37.0	30.00	0.00	25.00	-20.46	5.73	0.6323	0.2388	0.3438

DIFICULTAD RESPIRATORIA – ANÁLISIS INTERGRUPO

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	5.33	5.54	0.00	23.00	4.00	6.00	2.58	8.09	0.0545
	C	14	14.43	15.62	0.00	54.00	9.50	20.00	5.41	23.45	0.0895
	TOTAL	32	9.31	11.84	0.00	54.00	6.00	8.50	5.04	13.58	.
T2	A	17	3.88	6.14	0.00	18.00	0.00	7.00	0.72	7.04	0.0259
	C	14	12.14	11.51	0.00	35.00	12.00	18.00	5.50	18.79	0.0579
	TOTAL	31	7.61	9.75	0.00	35.00	2.00	14.00	4.04	11.19	.
T2_T0	A	17	-1.53	8.10	-22.0	18.00	-2.00	4.00	-5.69	2.64	0.3647
	C	11	-7.36	19.49	-37.0	30.00	0.00	25.00	-20.46	5.73	0.8503
	TOTAL	28	-3.82	13.71	-37.0	30.00	-2.00	7.50	-9.14	1.50	.

SIBILANCIAS – ANÁLISIS INTRAGRUPRO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	2.61	3.52	0.00	10.00	1.00	5.00	0.86	4.36	0.0003		
T2	17	2.65	5.36	0.00	17.00	0.00	2.00	-0.11	5.40	<0.001		
T2_T0	17	0.18	5.22	-9.00	12.00	0.00	2.00	-2.51	2.86	0.0927	0.8909	1.0000

SIBILANCIAS – ANÁLISIS INTRAGRUPRO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	7.43	9.13	0.00	24.00	4.50	18.00	2.16	12.70	0.0025		
T2	14	9.36	14.04	0.00	42.00	0.50	19.00	1.25	17.46	0.0007		
T2_T0	11	-0.82	12.08	-21.0	19.00	0.00	8.00	-8.93	7.30	0.2245	0.8268	0.7656

SIBILANCIAS – ANÁLISIS INTERGRUPO

		N	Media	Desv. Est.	Min.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p
									Inf.	Sup.	
T0	A	18	2.61	3.52	0.00	10.00	1.00	5.00	0.86	4.36	0.0800
	C	14	7.43	9.13	0.00	24.00	4.50	18.00	2.16	12.70	0.2441
	TOTAL	32	4.72	6.90	0.00	24.00	2.00	6.00	2.23	7.21	.
T2	A	17	2.65	5.36	0.00	17.00	0.00	2.00	-0.11	5.40	0.1104
	C	14	9.36	14.04	0.00	42.00	0.50	19.00	1.25	17.46	0.1477
	TOTAL	31	5.68	10.60	0.00	42.00	0.00	9.00	1.79	9.56	.
T2_T0	A	17	0.18	5.22	-9.00	12.00	0.00	2.00	-2.51	2.86	0.8007
	C	11	-0.82	12.08	-21.0	19.00	0.00	8.00	-8.93	7.30	0.9420
	TOTAL	28	-0.21	8.39	-21.0	19.00	0.00	4.50	-3.47	3.04	.

SÍNTOMAS PULMONARES TOTALES – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Mín.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	16.11	14.55	0.00	50.00	11.00	16.00	8.87	23.35	0.0303		
T2	17	13.65	17.44	0.00	54.00	9.00	19.00	4.68	22.62	0.0010		
T2_T0	17	-2.88	19.76	-41.0	42.00	-3.00	10.00	-13.04	7.28	0.3630	0.5561	0.3890

SÍNTOMAS PULMONARES TOTALES – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Mín.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	14	33.43	27.15	0.00	75.00	20.00	50.00	17.75	49.10	0.0343		
T2	14	34.64	34.60	0.00	119.0	26.00	46.00	14.66	54.62	0.0664		
T2_T0	11	-8.73	41.16	-75.0	49.00	-4.00	74.00	-36.38	18.92	0.6858	0.4979	0.5195

SÍNTOMAS PULMONARES TOTALES – ANÁLISIS INTERGRUPO

	N	Media	Desv. Est.	Mín.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p	
								Inf.	Sup.		
								T0	A		18
	C	14	33.43	27.15	0.00	75.00	20.00	50.00	17.75	49.10	0.0652
	TOTAL	32	23.69	22.39	0.00	75.00	14.50	28.50	15.61	31.76	.
T2	A	17	13.65	17.44	0.00	54.00	9.00	19.00	4.68	22.62	0.0534
	C	14	34.64	34.60	0.00	119.0	26.00	46.00	14.66	54.62	0.0616
	TOTAL	31	23.13	28.18	0.00	119.0	13.00	40.00	12.79	33.46	.
T2_T0	A	17	-2.88	19.76	-41.0	42.00	-3.00	10.00	-13.04	7.28	0.6676
	C	11	-8.73	41.16	-75.0	49.00	-4.00	74.00	-36.38	18.92	0.7417
	TOTAL	28	-5.18	29.45	-75.0	49.00	-3.00	30.00	-16.60	6.24	.

SÍNTOMAS TOTALES – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO A)

	N	Media	Desv. Est.	Mín.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE		
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank
T0	18	55.89	45.37	0.00	158.0	41.00	71.00	33.33	78.45	0.1374		
T2	17	32.82	32.49	0.00	106.0	25.00	38.00	16.12	49.53	0.0204		
T2_T0	17	-25.7	35.90	-110	13.00	-17.00	33.00	-44.17	-7.25	0.0062	0.0094	0.0026

SÍNTOMAS TOTALES – ANÁLISIS INTRAGRUPO (GRUPO C)

	N	Media	Desv. Est.	Mín.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		P-VALUE			
								Inf.	Sup.	Normal	T Student	Sing Rank	
T0	14	87.43	67.87	17.00	216.0	60.50	105.0	48.24	126.6	0.0501		14	
T2	14	67.79	61.20	0.00	203.0	64.50	88.00	32.45	103.1	0.1544		14	
T2_T0	14	-35.5	62.74	-123	79.00	-27.00	95.00	-77.61	6.70	0.8650	0.0904	0.1230	11

SÍNTOMAS TOTALES – ANÁLISIS INTERGRUPO

	N	Media	Desv. Est.	Mín.	Max.	Mediana	IQR	I.C. 95%		Valor p		
								Inf.	Sup.			
								T0	A	18	55.89	45.37
	C	14	87.43	67.87	17.00	216.0	60.50	105.0	48.24	126.6	0.2031	
	TOTAL	32	69.69	57.56	0.00	216.0	52.50	68.50	48.94	90.44	.	
T2	A	17	32.82	32.49	0.00	106.0	25.00	38.00	16.12	49.53	0.0693	
	C	14	67.79	61.20	0.00	203.0	64.50	88.00	32.45	103.1	0.1161	
	TOTAL	31	48.61	49.99	0.00	203.0	28.00	79.00	30.28	66.95	.	
T2_T0	A	17	-25.7	35.90	-110	13.00	-17.00	33.00	-44.17	-7.25	0.6468	
	C	11	-35.5	62.74	-123	79.00	-27.00	95.00	-77.61	6.70	0.5885	
	TOTAL	28	-29.5	47.39	-123	79.00	-20.00	61.00	-47.91	-11.2	.	

ANEXO XI. TABLAS RESULTADOS. EFICACIA CLINCA (MEDICACIÓN)

TABLAS DE CONTINGENCIA. ANÁLISIS DE CONSUMO DE MEDICACIÓN.

GRUPO ACTIVO

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
T1-T2/T1-T3/T2-T3	22	100.0%	0	0%	22	100.0%

Tabla de contingencia comparación T1-T2

		T2				Total
		1.00	2.00	3.00	4.00	
T1	1.00	0	1	0	0	1
	2.00	1	3	0	0	4
	3.00	1	0	4	1	6
	4.00	2	2	0	7	11
Total		4	6	4	8	22

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Prueba de McNemar N de casos válidos	22	.289(a)	.145(a)	.109(a)

a Utilizada la distribución binomial

Tabla de contingencia T1-T3

		T3				Total
		1.00	2.00	3.00	4.00	
T1	1.00	1	0	0	0	1
	2.00	2	1	0	1	4
	3.00	3	0	2	1	6
	4.00	5	3	0	3	11
Total		11	4	2	5	22

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Prueba de McNemar N de casos válidos	22	.007(a)	.004(a)	.003(a)

a Utilizada la distribución binomial

Tabla de contingencia T2-T3

		T3				Total
		1.00	2.00	3.00	4.00	
T2	1.00	4	0	0	0	4
	2.00	3	2	0	1	6
	3.00	2	0	2	0	4
	4.00	2	2	0	4	8
Total		11	4	2	5	22

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Prueba de McNemar		.021(a)	.011(a)	.010(a)
N de casos válidos	22			

a Utilizada la distribución binomial

GRUPO CONTROL

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
T1-T2/T1-T3/T2-T3	19	100.0%	0	.0%	19	100.0%

Tabla de contingencia T1-T2

		T2				Total
		1.00	2.00	3.00	4.00	
T1	1.00	0	1	0	0	1
	2.00	0	1	2	0	3
	3.00	1	0	3	1	5
	4.00	1	1	0	8	10
Total		2	3	5	9	19

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Prueba de McNemar		1.000(a)	.500(a)	.273(a)
N de casos válidos	19			

a Utilizada la distribución binomial

Tabla de contingencia T1-T3

		T3				Total
		1.00	2.00	3.00	4.00	
T1	1.00	0	1	0	0	1
	2.00	0	2	1	0	3
	3.00	2	0	2	1	5
	4.00	1	2	0	7	10
Total		3	5	3	8	19

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Prueba de McNemar		.727(a)	.363(a)	.219(a)
N de casos válidos	19			

a Utilizada la distribución binomial

Tabla de contingencia T2-T3

		T3				Total
		1.00	2.00	3.00	4.00	
T2	1.00	0	1	1	0	2
	2.00	0	3	0	0	3
	3.00	1	1	2	1	5
	4.00	2	0	0	7	9
Total		3	5	3	8	19

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Prueba de McNemar		1.000(a)	.500(a)	.273(a)
N de casos válidos	19			

a Utilizada la distribución binomial

DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
TRAT * T1	41	100.0%	0	.0%	41	100.0%
TRAT * T2	41	100.0%	0	.0%	41	100.0%
TRAT * T3	41	100.0%	0	.0%	41	100.0%

Tratamiento en T1

Tabla de contingencia

		T1				Total
		1.00	2.00	3.00	4.00	
TRAT	A	1	4	6	11	22
	A	1	3	5	10	19
Total		2	7	11	21	41

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.062(a)	3	.996	1.000
Razón de verosimilitud	.062	3	.996	1.000
Estadístico exacto de Fisher	.425			1.000
N de casos válidos	41			

a 4 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .93.

Tratamiento en T2

Tabla de contingencia

		T2				Total
		1.00	2.00	3.00	4.00	
TRAT	A	4	6	4	8	22
	C	2	3	5	9	19
Total		6	9	9	17	41

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.626(a)	3	.654	.709
Razón de verosimilitud	1.649	3	.648	.709
Estadístico exacto de Fisher	1.654			.709
N de casos válidos	41			

a 6 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.78.

Tratamiento en T3

Tabla de contingencia

		T3				Total
		1.00	2.00	3.00	4.00	
TRAT	A	11	4	2	5	22
	C	3	5	3	8	19
Total		14	9	5	13	41

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.384(a)	3	.146	.161
Razón de verosimilitud	5.651	3	.130	.164
Estadístico exacto de Fisher	5.418			.143
N de casos válidos	41			

a 4 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.32.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 425-534.
- 2 International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management working Group. *Allergy* 1994; 49 (suppl 19):1-34.
- 3 Simons F. *Ancestors of Allergy*. New York: Global Medical Communications. 1994.
- 4 García-Marcos Álvarez L, Götz M. Asma y enfermedades crónicas de la vía respiratoria superior *An Esp Pediatr* 2001; 54: 567 - 572.
- 5 Álvarez M.J., Olaguibel J.M., Lasa E., Arroabarren E., Gómez A., Gómez B. De la rinitis al asma: ¿una o dos enfermedades?. *Anales de Navarra* 2003;26 (2).
- 6 Serrano C, Valero A, Picado C. Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(10):569-68.
- 7 Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor in non atopic subjects: results from the European Respiratory Community Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:3014.
- 8 Baena-Cagnani CE. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; 56 (suppl 65):21-7.
- 9 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, in collaboration with the World Health Organization. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 part 2: 147S-333S.
- 10 GINA 2005.
- 11 Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004;59:1301-1307.
- 12 Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. The prevalence of asthma-related symptoms in 13-14-year-old children from 9 Spanish populations. The Spanish Group of the ISAAC Study (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 171- 175.
- 13 Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D, for the European Community Respiratory Health Survey. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-960.
- 14 Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio europeo del asma, prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 761-767.

15 Carvajal-Uruena I, Garcia-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia dA, Batlles-Garrido J et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol 2005;41:659-666.

16 Díaz Vázquez C, Carvajal Urueña I, Domínguez Aurrecoechea B, Mora Gandarillas I, Morel Bernabé JJ. Historia Natural del Asma. Determinantes del asma. En Cano A, Diaz C, Monton JL eds. Asma en el Niño y Adolescente. Madrid, Ed Ergon, 2004.

17 Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 709-14.

18 Wahn U. What drives the allergic march? Allergy 2000; 55: 591-9.

19 Castro-Rodríguez JA, Holberg JC, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.

20 Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 189-94.

21 Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. BMJ 2003; 326: 422-3.

22 Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, Kulig M, Forster J, Wahn U, Groeger M, Zepp F, Kamin W, Bieber I, Tacke U, Wahn V, Bauer CP, Bergmann R, von Mutius E; MAS Group. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). Paediatr Respir Rev. 2002 Sep;3(3):265-72.

23 Hattevig G y cols. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. Pediatr Allergy Immunol 1993;4:182-86.

24 Martínez FD. Asthma phenotypes. Wheezy infants and wheezy children. Immunol Allergy Clin North Am 1998; 18: 25-33.

25 Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.

26 Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D and ALSPAC Study Team. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. Int J Epidemiol 2001; 30:1473-84.

27 Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. Pediatrics 2002; 109: 362-7.

28 Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.

- 29 Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-12.
- 30 Elder DE, Hagan R, Evans SF, Benninger HR y French NP. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1996; 74: F165-F171.
- 31 Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-43.
- 32 Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ III, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-94.
- 33 Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309:90-3.
- 34 Withers NJ, Low L, Holgate ST, Clough JB. The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 58: 352-357.
- 35 Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 312: 1195-9
- 36 de Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bigiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 228-235.
- 37 Cookson WO. Asthma genetics. *Chest* 2002;121(3Suppl): 7S-13S.
- 38 Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000;161:1501-7.
- 39 Tuffaha A, Gern JE, Lemanske RF Jr. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med*. 2000;21:289-300.
- 40 Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7:719-24.
- 41 García ML, Calvo C, Martín F, López MR, Casas I, Díaz-Delgado R, et al. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr (Barc)*. 2004;6:213-8.
- 42 ESCAPE
- 43 Consensus Statement on the Management of Paediatric Asthma. *Allergol et Immunopathol* 2006;34(3):88-101.

- 44 Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children- 1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:2104-17.
- 45 J. R. Villa Asensi, M. I. González Álvarez. Cómo se diagnostica el asma. II Curso Nacional de Actualización en Neumología Pediátrica. 67-82.
- 46 Plaza Moral V, Álvarez Gutierrez FJ, Casán Clará P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Roselló MA et al . Guía española para el manejo del asma (GEMA). 2003; 39 (supl. 15). *Arch bronconeumol* 2003; 39 (Supl. 15): 1-42.
- 47 Navarro Merino M, Pérez Pérez G, Romero Pérez MM. Causas de asma de control difícil (ACD). Factores que pueden agravar el asma. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 35-40.
- 48 McKenzie SA, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax*. 2002;57:915-6.
- 49 Rodrigo GJ et al. Asma fatal o casi fatal: ¿Entidad clínica o manejo inadecuado? *Arch Bronconeumol* 2004;40(1):24-33.
- 50 Ranganathan SC, Payne DN, Jaffe A, McKenzie SA. Difficult asthma: defining the problems. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31: 114-20.
- 51 Custovic A, Woodcock A. On allergens and asthma (again): does exposure to allergens in homes exacerbate asthma? *Clin Exp Allergy*. 2001;31:670-3.
- 52 Juniper, F. E, O'Byrne, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902-7.
- 53 Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:40-7.
- 54 Lizaso MT, García BE, Gómez B, Zabalegui A, Rodríguez MJ, Tabar AI. Treatment of allergy to mushrooms. *An. sis. sanit. Navar*. 2003; 26 (Supl. 2): 129-137.
- 55 Pérez Santos C, Moreno AG. En: *Hongos y alergia*. Madrid: Dome/Hollister-Stier. 1992: 93.
- 56 Bousquet J, Lockey RF, Mailing HG. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 : 1-42.
- 57 British guideline on the management on asthma. *Thorax*. 2003;58 Suppl 1:1-94. Revised Edition April 2004.
- 58 National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health. National Heart Lung and Blood Institute [NIH publication n.º 97-4051], 1997.

- 59 National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update and selectec topics 2002. National Institutes of Health Publication No. 02-5074. Bethesda, MD, June 2003.
- 60 García M.L. Asma: tratamiento. *An Pediatr Contin.* 2005;3(3):140-51.
- 61 Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis. Treating the child. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2000; 105:616-21.
- 62 Nathan RA, Meltzer EO, Seiner JC, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S808-14.
- 63 Sibbad B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991; 46: 895-901.
- 64 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering C. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351(9111):1225-32.
- 65 Ng ML, Warlow RS. Preliminary criteria for definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort. *Clinical and Experimental Allergy* 2000; 30: 1314-31.
- 66 Girón Caro F. Rinitis alérgica. Conjuntivitis. Tos espasmódica. Clínica, diagnóstico y tratamiento. *Tratado de Alergología Pediátrica*. Ed. Ergon; 11:245-62.
- 67 Corren J, Harris AG, Aaronson D, Beaucher W, Berkowitz R, Bronsky E, et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 781-788.
- 68 Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55:116-134.
- 69 Huerta-Lopez JG et al. Efficacy and safety of standarized pollen immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Alerg Asm e Inmunol Ped* 2003; 12 (1): 4-10.
- 70 Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Inmunoterapia sublingual para la rinitis alérgica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 71 Coombs RRA GP. Classification of allergic reactions reponsible for clinical hypersensitibity and disease. In: Gell PGH CR, Lackman PJ eds.II, ed. *Clinical aspects of immunology*, 3rd Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1975:761-82.
- 72 Kappler JW, Roehm N, Marrack P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell*. 1987;49:273-80.

- 73 Kisielow P, Teh HS, Bluthmann H, von Boehmer H. Positive selection of antigen-specific T cells in thymus by restricting MHC molecules. *Nature*. 1988;335:730-3.
- 74 Goodnow CC, Cyster JG, Hartley SB, Bell SE, Cooke MP, Healy JL, et al. Self-tolerance checkpoints in B lymphocyte development. *Adv Immunol*. 1995;59:279-368.
- 75 Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:531-62.
- 76 Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff RH. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol*. 2002;3:715-20.
- 77 Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10 secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:271-83.
- 78 Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:961-8; quiz 969.
- 79 Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-24.
- 80 Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-6.
- 81 Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:403-9.
- 82 Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1720-45.
- 83 Villa JR. Etiopatogenia del asma. En: *I Curso Nacional de Actualización en Neumología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2004. p. 79-90.
- 84 Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325:1067-71.
- 85 Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1720-45.
- 86 Umibe T, Kita Y, Nakao A, Nakajima H, Fukuda T, Yoshida S, et al. Clonal expansion of T cells infiltrating in the airways of non-atopic asthmatics. *Clin Exp Immunol* 2000;119:390-7.
- 87 Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999;20:528-33.

- 88 Van Oosterhout A.J.M. and Bloksma N. Regulatory T-lymphocytes in asthma Eur Respir J 2005; 26: 918-932.
- 89 Navarro M., Pérez G. y Romero M.M. Asma: etiopatogenia, clasificación y diagnóstico. An Pediatr Contin. 2005;3(3):127-39).
- 90 Flores-Aldana M, et al. El paradigma inmune Th1-Th2: un vínculo entre obesidad, aterosclerosis y diabetes mellitus. Clin Invest Arterioscl. 2005;17(5):232-48 .
- 91 Zinkemagel RM. Some general aspects of immunity to viruses. Vaccine. 1994;12:1493-4.
- 92 Meyaard L, Schuitemaker H, Miedema F. T-cell dysfunction in HIV infection: anergy due to defective antigen-presenting cell function? Immunol Today. 1993;14:161-4.
- 93 Dieli F, Asherson GL, Bonanno CT, Sireci G, Salerno A. Major histocompatibility complex control of the class of the immune response to the hapten trinitrophenyl. Immunology. 1995;84: 355-9.
- 94 Shearer GM, Clerici M. In vitro analysis of cell-mediated immunity: clinical relevance. Clin Chem. 1994;40:2162-5.
- 95 Mossman TR, Cherwinstó H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone (I). Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol. 1986; 136:2348-57.
- 96 Mossmann TR, Coffman RL. Th1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Ann Rev Immunol 1989;7:145-73.
- 97 Romagnani S. Th1/Th2 cells. Inflamm Bowel Dis. 1999;5:285-94.
- 98 Berger S, Bailo H, Stutte HJ. Distinct antigen-induced cytokine pattern upon stimulation with antibody-complexed antigen consistent with a Th1-Th2-shift Res Virol. 1996;147:103-8.
- 99 Maher JJ. Cytokines: overview. Semin Liver Dis. 1999;19:109-15.
- 100 Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. Nature Med. 2002;8:567-73.
- 101 Finotto S, Neurath MF, Glickman JN, Qin S, Lehr HA, Green FH, et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. Science. 2002;295:336-8.
- 102 Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff RH. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. Nat Immunol. 2002;3:715-20.
- 103 Ray A, Cohn L. Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. J Clin Invest. 1999; 104:958-93.
- 104 Barnes PJ. Th2 cytokines and asthma: an introduction. Respir Res. 2001;2:64-5.

105 Mossman TR, Moore KW. The role of IL-10 in cross-regulation Th1 and Th2 responses. *Immunol Today*. 1991;12:49A.

106 Parronchi P, De Carli M, Manetti R, Simonelli C, Sampognaro S, Piccinni MP, et al. IL-4 and IFN (alpha and gamma) exert opposite regulatory effects on the development of cytolytic potential by Th1 or Th2 human T cell clones. *J Immunol*. 1992;149:2977-83.

107 Rogers LA, Zlotnik A, Lee F, Shortman K. Lymphokine requirements for the development of specific cytotoxic T cells from single precursors. *Eur J Immunol*. 1991;21:1069-72.

108 Trinchieri G. Interleukin-12: a cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type 1 and cytotoxic lymphocytes. *Blood*. 1994;84:4008-27.

109 Yssel H, Groux H. Characterization of T cell subpopulations involved in the pathogenesis of asthma and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;121:10-8.

110 Lester MR, Hofer MF, Gately M, Trumble A, Leung DY. Downregulating effects of IL-4 and IL-10 on the IFN- γ response in atopic dermatitis. *J Immunol*. 1995;154:6174-81.

111 Groux H. Type 1 T-regulatory cells: their role in the control of immune responses. *Transplantation*. 2003;75 Suppl 9:8-12.

112 Romagnani S. Th1 and Th2 in human diseases. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;80:225-35.

113 Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:227-57.

114 Katz JD, Benoist C, Mathis D. T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes. *Science*. 1995;268:1185-8.

115 Karlsson MG, Lawesson SS, Ludvigsson J. Th1-like dominance in high-risk first-degree relatives of type I diabetic patients. *Diabetologia*. 2000;43:742-9.

116 Skapenko A, Wendler J, Lipsky PE, Kalden JR, Schulze-Koops H. Altered memory T cell differentiation in patients with early rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1999;163:491-9.

117 D'Elia MM, Manghetti M, Almerigogna F, Amedei A, Costa F, Burrioni D, et al. Different cytokine profile and antigen-specificity repertoire in *Helicobacter pylori*-specific T cell clones from the antrum of chronic gastritis patients with or without peptic ulcer. *Eur J Immunol*. 1997;27:1751-5.

118 Aguilar GR, Ayala G, Fierros G. *Helicobacter pylori*: recent advances in the study of its pathogenicity and prevention. *Salud Publica Mex*. 2001;43:237-47.

119 Haeberle HA, Kubin M, Bamford KB, Garofalo R, Graham DY, El-Zaatari F, et al. Differential stimulation of interleukin-12 (IL-12) and IL-10 by live and killed *Helicobacter pylori* in vitro and association of IL-12 production with gamma interferon-producing T cells in the human gastric mucosa. *Infect Immun*. 1997; 65:4229-35.

- 120 Zevering Y, Jacob L, Meyer TF. Naturally acquired human immune responses against *Helicobacter pylori* and implications for vaccine development. *Gut*. 1999;45:465-74.
- 121 Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today*. 1995;16:34-8.
- 122 Jukka K, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could Th1 and Th2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Clin Allergy Immunol*. 2001;108:781-3.
- 123 Hertenstein LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma: still a matter of controversy? *OJM*. 1998;91:767-71.
- 124 Shibata M, Nezu T, Kanou H, Abe H, Takekawa M, Fukuzawa M. Decreased production of interleukin-12 and type 2 immune responses are marked in cachectic patients with colorectal and gastric cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:416-20.
- 125 Cterici M, Shearer GM. The TH1 and TH2 hypothesis of HIV-Infection: new insights. *Immunol Today*. 1994;15:575-81.
- 126 Mosmann TR. Cytokine patterns during the progression to AIDS. *Science*. 1994;265:193-4.
- 127 Klein SA, Dobbmeyer JM, Dobbmeyer TS, Pape M, Ottmann OG, Helm EB, et al. Demonstration of the Th1 to Th2 cytokine shift during the course of HIV-1 infection using cytoplasmic cytokine detection on single cell level by flow cytometry. *Aids*. 1997;11:1111-8.
- 128 Brewer JM, Conacher M, Hunter CA, Mohrs M, Brombacher F, Alexander J. Aluminium hydroxide adjuvant initiates strong antigen-specific Th2 responses in the absence of IL-4 or IL-13-mediated signaling. *J Immunol*. 1999;163:6448-54.
- 129 Panerai AE, Sacerdote P, Bianchi M, Nicoletti F, Manfredi B, Gaspani L, et al. Clonidine administration of UK-114, a multifunctional emerging protein, modulates the Th1/Th2 cytokine pattern and experimental autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 876:229-35.
- 130 Braun-Fahrlander, C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
- 131 Martínez FD, Stem DA, Wright AL, Holmberg CJ, Taussig LM, Jalonen M. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parenteral allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96: 652-60.
- 132 Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today*. 1999;20:528-33.
- 133 Sirvent Gómez J., Gonzalo Pérez-Yarza E. Fisiopatología, diagnóstico y evaluación del paciente asmático. En *Tratado de Neumología Infantil*. Ed. Ergon 2003. 577-98.

- 134 Bousquet J, Vignola A, Leynaert B, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy*. 2003;58:733-741.
- 135 Bousquet J, Jacot W, Vignola A, Bachert C, Van Cawenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways ?. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:43-49.
- 136 Ahlstedt, S. [Understanding the usefulness of specific IgE blood tests in allergy]. *Clin Exp Allergy* 2002;32(1):11-6.
- 137 Dreborg, S. Skin testing in allergen standardisation and research. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:329-54.
- 138 Bousquet J. In vivo methods for study of allergy; skin tests, techniques and interpretation. En: Middleton, Reed, Ellis, Adkinson & Yunginger, editores. *Allergy: Principles and practice*. St Louis: The CV Mosby Co; 1988. p. 419-436. 50-52.
- 139 Hofer MF. Atopic dermatitis: the first allergic step in children. *Rev Med Suisse Romande* 2000 Mar; 120(3): 263-267.
- 140 Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-599.
- 141 Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-1573.
- 142 Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 2: 814.
- 143 Bousquet J, Lockey RF, Mailing HG. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 : 1-42.
- 144 JR Villa Asensi. Inmunoterapia en el asma. ¿Tiene algún papel?. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 12 - 16.
- 145 Bousquet J. Pro: Immunotherapy is clinically indicated in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2139-2140.
- 146 Adkinson NF Jr. Con: Immunotherapy is not clinically indicated in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2141-2142.
- 147 M.D. Ibáñez Sandín. Valoración de los aspectos pediátricos del documento de la OMS y del meta-análisis sobre inmunoterapia. *Allergologia et immunopathologia* 2000; 28: 82-89.
- 148 Mailling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 63: 461-472.
- 149 Barnes P. Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? No. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1225-1226.
- 150 Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Inmunoterapia con alérgenos para el asma (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 1, 2006. Oxford, Update Software Ltd.

Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

151 Recomendaciones para el manejo de la Inmunoterapia. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Servicio de Protocolos Asistenciales. Subdirección de Programas y desarrollo. Dirección General de Asistencia Sanitaria. 2004. www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud.

152 Tabar AI, Echechipia S, García BE, Olaguibel JM, Gómez B, Lasa E. Safety-monitoring of allergen-specific immunotherapy with standardized extracts. A prospective and predictive study in 7000 patients. *Allergy* 2001; 56: 91.

153 Echechipia S., García B.E., Aldunate M.T., Gómez B, Lasa E., Tabar A.I. Immunotherapy with grouped doses. *An. sis. sanit. Navar.* 2003; 26 (Supl. 2): 119-127.

154 Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling HJ. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1423-1429.

155 Moreno C, Fernández-Távora L, Justicia JL, Cabeza N, Vidal C. Búsqueda de una pauta idónea para iniciación de inmunoterapia con un extracto de *Alternaria tenuis*. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16: 133-175.

156 Fernández-Távora L, García D. Inmunoterapia Cluster con extractos de pólenes: estudios de tolerancia, cambios inmunológicos y eficacia clínica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1991; 6: 68-74.

157 Norman PS. Immunotherapy: past and present. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1-10.

158 Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. *J Immunol* 1966;97:840-853.

159 Lichtenstein L, Norman PS, Winkenwerder WL, Osler AG. In vitro studies of human ragweed allergy: changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization. *J Clin Invest* 1966;45:1126-1136.

160 Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961-968; quiz 969.

161 Akdis CA, Blaser K. IL-10 induced energy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. *Faseb J* 1999;13:603- 609.

162 C. A. Akdis, I. B. Barlan, N. Bahceciler, M. Akdis. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 81): 11-14.

163 Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Continuing Medical Education examination: Mechanisms of immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 113, Issue 6, June 2004, Page 1025-1034.

164 Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-64.

- 165 Jutel M, Akdis M, Blazer K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy -T- cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.
- 166 Norman PS. Immunotherapy: 1999:2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6): 1013-1025
- 167 Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Dirham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
- 168 Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Dirham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
- 169 Moverare R, Elfman L, Vesterinen E, Metso T, Haahtela T. Development of new IgE specificities to allergenic components in birch pollen extract during specific immunotherapy studied with immunoblotting and Pharmacia CAP System. *Allergy* 2002;57:423-30.
- 170 Kämmerer R, Chvatchko Y, Kettner A. Modulation of T-cell response to phospholipase A2 and phospholipase A2-derived peptides by conventional bee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 96-103.
- 171 Akdis CA, Blazer K. Mechanisms of allergenspecific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522-30.
- 172 Pretolani M, Goldman M. IL-10: a potential therapy for allergic inflammation? *Imm Today* 1997; 18: 277-80.
- 173 Mailing HJ, Weeke B. EAACI Immunotherapy Subcommittee. Position Paper Immunotherapy. *Allergy* 1993; 48: 1-45.
- 174 Valovirta E. Pediatric Issues Immunotherapy. In Busquet J and Yssel H.: Immunotherapy in asthma. Eastern Hemisphere Distribution. Basel 1999. pp. 257-261.
- 175 Aas K. Hyposensitization in house dust allergy asthma. A double blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial to house dust. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60:264-268.
- 176 Berterlens A, Anderson JB. Immunotherapy with dog and cat extract in child. *Allergy* 1989;44:330-337.
- 177 Dreborg S, Agrell B. A double blind multicentre Immunotherapy trial in children using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I Clinicians results *Allergy* 1986; 41:131-137.
- 178 Hedling G, Heiborn H. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:103.
- 179 Valovirta E, Koivikko A. Immunotherapy in allergy to dog: A double-blind clinical study. *Ann Allergy* 1986:85-91.
- 180 Adkinson NF, Eggleston PA. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Eng J Med* 1997; 336:433-438.

- 181 Abramson M J, Puy R M, Weiner JM: Is allergen specific immunotherapy effective in asthma. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Care Med* 1995;151:969-974.
- 182 Abramson M J, Puy RM, Weiner JM. Allergen specific immunotherapy for asthma. In the *Cochrane Lybrary Review*; issue 4 1998 Oxford.
- 183 Abramson M.; Puy R.; Winer J.: Immunotherapy in asthma: a updated systematic review. *Allergy*.1999; 54:1022-1041 .
- 184 Calvo M, Martin F, Grob K. Ten year flollow up in pediatric patients with allergic asthma:evaluation of specific immunotherapy. *Clin Immunol* 1994;4:126-131.
- 185 Mosbeck HK, Osterballe O. Does the effect of immuntherapy last after termination of treatment?. *Allergy* 1988;43:523- 539.
- 186 Cools M, Weyler JJ, Stevens Wj. Long term effect of specific immunotherapy. Administered during childhood, in asthamatic patients allergic to either house dust mite or both house mite and grass pollen. *Allergy* 2000;55:69-73.
- 187 Des Roches A, Paradis L, Menardo JL Immunotherapy with a standarised Dermatophagoides pteronissynus extract VI. Specific immuntherapy prevents the onset of new sensititation in children. *J allergy Clin Immunol* 1997;99:450-453.
- 188 Valovirta E, Capacity of specific immunotherapy in prevention os allergyc asthma:The preventive allergic treatment study (PAT) *J Investig Allergol Clin Immunopathol* 1997; 7:369-370.
- 189 Des Roches A, Paradis L, Menardo JL Immunotherapy with a standarised Dermatophagoides pteronissynus extract VI. Specific immuntherapy prevents the onset of new sensititation in children. *J allergy Clin Immunol* 1997;99:450-453.
- 190 García A. Eficacia preventiva de la Inmunoterapia. *Alergología e Inmunología Clinica*. 2000, 15:64-66.
- 191 Committee on Safety on Medicines. Desensitizing vaccines. *BMJ* 1986; 293:148.
- 192 Warner JO, Kerr JW. Hyposensitisation. *BMJ* 1987; 294: 1179-1180.
- 193 Winther L, Arnved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbeck H. Side-effects of allergen-specific immunotherapy. A prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy*. 2006 Mar;36(3):254-60.
- 194 Nelson HS. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Feb;96(2 Suppl 1):S2-5.
- 195 Lombardero M. y cols. Evaluación de la actividad biológica total y composición alergénica de extractos alérgicos. *Allergol et Immunopatol* 1986. 14, 3: 189-198.
- 196 Lichtenstein, LM, King TP, Osler AG. "In vitro" assay of allergenic properties of ragweed pollen antigens". *J. Allergy*, 38: 174. 1966.

- 197 Gleich G.J, Larson JB, Jones RT and Baer H. "Measurement of the potency of allergy extracts by their inhibitory capacities in the radioallergosorbent test», J. Allergy Clin. Immunol. 53:158. 197-1.
- 198 Tabar A. Requisitos de los extractos alérgicos para su utilidad clínica. En "Estandarizaciones de alérgenos en España". Cuarta ponencia de la Reunión 2005 de la Sociedad Aragonesa de Alergia. Alergo Aragón 2005. <http://www.alergoaragon.org/>
- 199 Klysner S, Lowenstein H. Allergens and Standardization. In Kay AB. Allergy and Allergic Diseases. Oxford Blackwell Sci. London 1997.
- 200 Robert K, Yunginger BJ, Standardization of fungal allergens. Clin Rev Allergy 1987; 5: 3-21.
- 201 Duffort O. et al. Ensayo de cuantificación del alérgeno mayoritario de *Alternaria alternata*, Alt a 1. Alergol Inmunol Clin 2002; 17: 162-168.
- 202 Ruiz Reyes H, Rodríguez Orozco AR. Alérgenos fúngicos: importancia de la estandarización de extractos de hongos y su aplicación en la práctica clínica. Rev Alerg Mex 2006;53(4):144-9.
- 203 Philip J Thompson, Goffrey A Stewart, Jonathan M Samet. Alérgenos y agentes contaminantes. Tema 15213-242.
- 204 Aden E, Weber B, Bossert J, Teppke M, Franck E, Wahl R, Fiebig H, Cromwell O. Standardization of *Alternaria alternata*: Extraction and quantification of Alt a 1 using and mAb-based 2-site binding assay. J Allergy Clin Immunol 1999; 104; 128-135.
- 205 Torres Rodríguez J. M. Estandarización de alérgenos fúngicos. Alergol Inmunol Clin 2003; 18 (Extraordinario Núm.3):114-116.
- 206 Torres JM. Hongos y alergia o un binomio polémico. Allergy Clin Immunol 2002; 17: 139-40.
- 207 López Jodra O, Torres-Rodríguez JM, Martínez Garate A, Gutiérrez Martínez G, Martínez Quesada J. Antigens of *Fusarium solani*: types and criteria for immunchemical characterization. Alergol Immunopathol 2000; 28: 261-266.
- 208 Paris S, Fitting C, Ramírez E, Latgè JP, David BMD. Comparison of different extraction methods of *Alternaria* Allergens. 1990; 85: 941-948.
- 209 Martínez J, Martínez A, Gutiérrez G, Llares A, Palacios R. Saenz de Santamaría M. Influencia del proceso de obtención en la actividad alérgica y rendimiento de extractos de *Alternaria alternata*. Rev Iberamer Micol 1994; 11: 10-13.
- 210 Madrenys-Brunet N, Torres-Rodríguez JM. *Aspergillus fumigatus* conomic antigens: comparison between two methods of preparation and immunchemical characterization. Alergol et Immunopathol 1995; 23: 164-170.
- 211 Lowenstein H. Report on behalf of the International Union of Immunological Societies (I.U.I.S.) Allergen Standardization Subcommittee. Arb Paul Ehrlich Inst. 1983;78:41-48.

- 212 Barber D, Polo F, Lombardero M. Técnicas de estandarización I. Alergenos mayoritarios y minoritarios. En "Estandarizaciones de alergenosen España". Cuarta ponencia de la Reunión 2005 de la Sociedad Aragonesa de Alergia. AlergoAragón 2005. <http://www.alergoaragon.org/>
- 213 Fernández-Caldas E, Carnés J, Iraola V, Gallego M. Técnicas de estandarización II. En "Estandarizaciones de alergenosen España". Cuarta ponencia de la Reunión 2005 de la Sociedad Aragonesa de Alergia. AlergoAragón 2005. <http://www.alergoaragon.org/>
- 214 Carreira J, Lombardero M, Ventas P. New developments in in vitro methods. Quantification of clinically relevant allergens in Mass Units. *Arb Paul Ehrlich Institut*. 1994;87:155-156.
- 215 Li DW, Kendrick B. A year-round study on functional relationships of airborne fungi with meteorological factors. *Int J Biometereol* 1995; 39(2): 74-80.
- 216 Nordness ME, Zacharisen MC, Fink JN. Toxic and other non-IgE mediated effects of fungal exposures. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3: 438-446.
- 217 Mosby Co, St Louis. Kurup VP. Fungal allergens. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3(5): 416-423.
- 218 Solomon WR, Mathews KP. Aerobiology and Inhalant Allergens. En Ed. E Middleton, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW. *Allergy: principles and practice* 1998; p 295-352.
- 219 Burnett JM. *Fundamentals of mycology*. 2nd ed. London 1976; Edward Arnold. Ltd.
- 220 Deacon JW. *Introduction to modern mycology*. Oxford, London, Edinburgh 1980 Blackwell Scientific Publications.
- 221 Floyer J. *Violent asthma after visiting a wine cellar. A treatise on asthma*. London, Innys and Parker, 1745.
- 222 Van Leeuwen WS. Bronchial asthma in relation to climate. *Proc R Soc Med* 1924; 17: 19-26.
- 223 Feinberg SM. Mold allergy; its importance in asthma and high fever. *Wis Med J* 1935; 34: 254-257.
- 224 Harris LH. Experimental reproduction of respiratory mold allergy. *J Allergy* 1941; 12: 279-289.
- 225 Torres Rodríguez J. M. Hongos en nuestro ambiente. *Asociación Valenciana de Alergología e inmunología Clínica. Punto de Encuentro. Alergol Inmunol Clin* 2003; 18: 91-111.
- 226 Achatz G, Oberkofler H, Lechenauer E, Simon B, Unger A, Kandler D, et al. Molecular cloning of major and minor allergens of *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Mol Immunol* 1995; 32: 213-227.
- 227 Slavin RG, Winzenburger P. Epidemiologic aspects of allergic aspergillosis. *Ann Allergy* 1977; 38: 215-218.
- 228 Horner WE, Helbling A, Lehrer SB. Basidiomycete allergens. *Allergy* 1998; 53: 1114-1121.

- 229 Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal allergens. *Clin Microbiol rev* 1995; 8: 161-179.
- 230 Mezzari A, Perin C, Santos SA, Bernd LA. Airborne fungi in the city of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 269-272.
- 231 Morino. Airborne molds in Nantes, effect of climatic factors. *Allerg Immunol* 2001; 33(2): 100-101.
- 232 D'Amato G, Spieksma FTM. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. EAACI Position Paper. *Allergy* 1995; 50:870-877.
- 233 Iversen M, Dahl R. Characteristics of mold allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 205-208.
- 234 Cosentino S, Fadda ME, Plamas F. Pollen and mould allergy in southern Sardinia (Italy): comparison of skin-test frequencies and air sampling data. *Grana* 1995; 34: 338-344.
- 235 D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R, Gioulekas D, Jäger L, Jäger S, et al. Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. EAACI Position Paper. *Allergy* 1997; 52: 711-716.
- 236 ALERGOLÓGICA. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, Alergia e Inmunología Abelló, S.A. eds. Madrid, 1995.
- 237 Sabariego Ruiz S, et al. Estudio aerobiológico de los conidios de *Alternaria* y *Cladosporium* en la atmósfera de la ciudad de Almería (SE de España). *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 121-127.
- 238 Dopazo Martínez et al. Concentración de esporas de *Alternaria*, *Cladosporium* y *Fusarium* en la atmósfera de Santiago de Compostela (1996). *Bot. Complutensis* 2001, 25, 83-91.
- 239 Sanchez H, Bush R.K. A review of *Alternaria alternata* sensitivity. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 56-59.
- 240 Corsico R, Cinti B, Feliziani V, Gallesio MT, Liccardi G, Loreti A, et al. Prevalence of sensitization to *Alternaria* in allergic patients in Italy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:71-6.
- 241 O'Hollander MT, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359-63.
- 242 Mollard M. Moulds and respiratory allergies. *Allergy to Moulds: great progress in prospect. Expressions* Feb 1997;5:14-25.
- 243 Gumowski PI. Hipersensitivity to airborne moulds: diagnostics and therapeutic approaches. *Expressions* Feb 1997;5:26-38.
- 244 Infante García F, Pantaleón. Caracterización aerobiológica de los principales hongos de interior. *Rev Portuguesa de Inmunoalergología. SPAIC* 1997;5,2:108-15.

- 245 Salvaggio J, Aukrust L. Mold-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 327-346.
- 246 O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324:359-63.
- 247 Infante F, Alba F, Caño M, Castro A, Domínguez E, Méndez J, Vega A. A comparative study of the incidence of *Alternaria* conidia in the atmosphere of five Spanish cities. *Polen* 1999; 10: 5-13.
- 248 Infante F, Castro A, Domínguez E, Guárdia A, Méndez J, Sabariego S, Vega A. A comparative study of the incidence of *Cladosporium* conidia in the atmosphere of five Spanish cities. *Polen* 1999; 10: 17-25.
- 249 Infante García F, Pantaleón. Aerobiología de Andalucía. Hongos: *Alternaria*. Boletín de la Red Española de Aerobiología. REA. Editorial Roure Nolla. VAB Junio 1995:29-30.
- 250 Fung F, Tappen D, Wood G. *Alternaria*-associated asthma. *Appl Occup Environ Hyg* 2000; 30: 1733-1739.
- 251 Akiyama K. The role of fungal allergy in bronchial asthma. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2000; 41: 149-155.
- 252 Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: Cross sectional study from European Community respiratory health survey / Commentary. *British Medical Journal*. (International edition). London: Aug 24, 2002. *Tom*325, N° 7361; pg. 41-415.
- 253 Bjornson CL, Mitchell I, Adair C, Green F, Rose MS. Chinook weather conditions, air pollution, and allergens: association with emergency room visits for asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society 98th International Conference, 2002, May; Atlanta, B39 poster E26.*
- 254 Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:955-61.
- 255 Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;55:501-4
- 256 Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F; European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325:411-4.
- 257 Perzanowski MS, Sporik R, Squillace SP, Gelber LE, Call R, Carter M, et al. Association of sensitization to *Alternaria* allergens with asthma among school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:626-32.
- 258 Neukirch C, Henry C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Is sensitization to *Alternaria alternata* a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:709-11.

259 Plaza V, Serrano J, Picado C, Cosano J, Ancochea J, De Diego A, et al; Grupo de Investigadores del Estudio Multicéntrico del Asma de Riesgo Vital. Características clínicas de las crisis de asma de riesgo vital en los pacientes sensibilizados a *Alternaria alternata*. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(19):721-4.

260 Kaad PH, Ostergaard PA. The hazard of mould hyposensitization in children with asthma. *Clin Allergy* 1982; 12: 317-320.

261 Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman M, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy* 1986;41: 131-140.

262 Martorell A, Sole A, Diez LV, Belenguer J, Sanz J, Torro MI et al. Inmunoterapia en alergia a hongos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1986; 1: 188-192.

263 Mailing HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy* 1986;41: 507-519.

264 Cantani A, Businco E, Maglio A. *Alternaria* allergy: A three-year controlled study in children treated with immunotherapy. *Allergol et immunopathol* 1988; 16: 1-4

265 Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel B, Bousquet J. Double-blind, placebo controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 460-72.

266 Tabar AI, Lizaso MT, Garcia BE, Echechipía S, Olaguibel JM, Rodríguez A. Tolerance of immunotherapy with a standardized extract of *Alternaria tenuis* in patients with rhinitis and bronchial asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 327-333.

267 Mailing HJ, Weeke B. EAACI Immunotherapy Subcommittee. Position Paper Immunotherapy. *Allergy* 1993; 48: 1-45.

268 Martorell A, Sole A, Diez LV, Belenguer J, Sanz J, Torro MI et al. Inmunoterapia en alergia a hongos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1986; 1:188-92.

269 Kaad PH, Ostergaard PA. The hazard of mould hyposensitization in children with asthma. *Clin Allergy* 1982; 12: 317-20.

270 Ostergaard PA, Kaad PH, Kristensen T. A prospective study on the safety of immunotherapy in children with severe asthma. *Allergy* 1986; 41: 588-93.

271 Martínez-Cañavate A, Eserverri JL, Ródenas R, Tabar AI, Garde J, Torres J, Boné J, Pedemonte C. Evaluation of paediatric tolerance to an extract of *Alternaria alternata* under two treatment regimens. A multicentre study. *Allergol et Immunopathol* 2005;33(3):138-41

272 Criado Molina A, Guerra Pasadas F, Daza Muñoz JC, Moreno Aguilar C, Almeda Llamas E, Muñoz Gomariz E, Font Ugalde P, Alonso Díaz C, Germán Cárdenas M, Sánchez Guijo P. Inmunoterapia con un extracto oral de *Alternaria* en el asma infantil. Eficacia clínica, seguridad, repercusiones sobre parámetros *in vivo* e *in vitro*. *Allergol et Immunopathol* 2002;30(6):319-30

- 273 Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Invest Allergol Immunol*, Jan-Feb 1996; Vol. 6(1):55-62.
- 274 Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Gómez B, Echechipía S, Aldunate MT, Madariaga B, Martínez A. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Pediatric Allergy and Immunology*. Pendiente de publicación.
- 275 Lizaso MT, Tabar AI, García BE, Gómez B, Gómez B, Algorta J, Asturias JA, Martínez A. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: in vitro and in vivo parameters. *Pediatric Allergy and Immunology*. Pendiente de publicación.
- 276 M.T. Lizaso, A. Martínez, J.A. Asturias, J. Algorta, B. Madariaga, N. Labarta, A.I. Tabar. Biological standardization and maximum tolerated dose estimation of an *Alternaria alternata* allergenic extract. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(2): 94-103.
- 277 Jutel M, Akdis M, Blazer K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy -T- cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.
- 278 GINA 2006
- 279 Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Apr;113(4):643-9.
- 280 Giovannini M, Braccioni F, Sella G, Contoli M, Perri G, Frati F, Incorvaia C. Comparison of allergen immunotherapy and drug treatment in seasonal rhinoconjunctivitis: a 3-years study. *Allerg Immunol (Paris)*. 2005 Feb;37(2):69-71.
- 281 Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2003 Aug;33(8):1076-82.
- 282 Mirone C, Albert F, Tosi A, Mocchetti F, Mosca S, Giorgino M, Pecora S, Parmiani S, Ortolani C. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of *Ambrosia artemisiifolia* pollen: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2004 Sep;34(9):1408-14.
- 283 Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Sep;116(3):608-13.
- 284 Ferrer M, Burches E, Pelaez A, Munoz A, Hernandez D, Basomba A, Enrique E, Alonso R, Cistero-Bahima A, Martin S, Rico P, Gandarias B. Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with *Parietaria judaica*: clinical efficacy and tolerance. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15(4):283-92. Links
- 285 Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernandez S, Miranda A, Carmona MJ, Rondon MC, Reina E, Garcia-Gonzalez JJ. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified

allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy*. 2005 Sep;60(9):1178-83.

286 Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):263-8.

287 Gómez de Ana S, Torres-Rodríguez JM, Alvarado Ramírez E, Mojal García S, Belmonte-Soler J. Seasonal Distribution of *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* and *Penicillium* Species Isolated in Homes of Fungal Allergic Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(6): 357-363.

288 Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jan;111(1):155-61.

289 Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;4(4):313-8.

290 Rossi RE, Monasterolo G, Coco G, Silvestro L, Operti D. Evaluation of serum IgG4 antibodies specific to grass pollen allergen components in the follow up of allergic patients undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Vaccine*. 2007 Jan 15;25(5):957-64.

291 Lent AM, Harbeck R, Strand M, Sills M, Schmidt K, Efaw B, Lebo T, Nelson HS. Immunologic response to administration of standardized dog allergen extract at differing doses. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Dec;118(6):1249-56.

292 Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993;92:644-51.

293 Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356-65.

294 Washio Y. Allergen-Specific Immunotherapy for Perennial Allergic Rhinitis -Changes in Allergen-Specific T Cell Responses-. *Pract Ot-Rhin Laryngol*. Vol. 95 No. 1 January 2002

295 Moverare R, Elfman L, Bjornsson E, Stalenheim G. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells following birch-pollen immunotherapy. *Immunol Lett*. 2000 Jul 3;73(1):51-6.

296 Meissner N, Kochs S, Coutelle J, Kussebi F, Baumgarten C, Lowenstein H, Kunkel G, Renz H. Modified T-cell activation pattern during specific immunotherapy (SIT) in cat-allergic patients. *Clin Exp Allergy*. 1999 May;29(5):618-25.

297 Velazquez BL, Segura DL, Barbosa DE, Vazquez MI, Tapia JG, Altamirano SC, Feria AJ. Determination of interleukins and IgG4 in patients with allergic rhinitis with and without immunotherapy. *Rev Alerg Mex*. 2004 Jul-Aug;51(4):139-44.

298 Nanda A, O'Connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, Lane D, Wheat W, Routes JM, Sawyer R, Rosenwasser LJ, Nelson HS. Dose dependence and time course of the immunologic

response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339-1344.

299 Guardia P, et al. Tolerance and short-term effect of a cluster schedule with pollen-extracts quantified in mass-units *Allergol et Immunopathol* 2004;32(5):271-7.

300 Keskin G, Inal A, Ali Sari R, Sengul A, Sahin M, Turgay M, Kinikli G. Serum IFN-gamma and IL-10 levels before and after specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999 Sep-Oct;27(5):261-4.

301 Tanaka A, Ohashi Y, Kakinoki Y, Nakai Y. Immunotherapy suppresses both Th1 and Th2 responses by allergen stimulation, but suppression of the Th2 response is a more important mechanism related to the clinical efficacy of immunotherapy for perennial allergic rhinitis. *Scand J Immunol*. 1998 Aug;48(2):201-11.

302 Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis J, Jacobson M, Walter S, Wilcock L, Staple S, Aalberse R, Till SJ, Durham SR. Grass Pollen Immunotherapy Induces Mucosal and Peripheral IL-10 Responses and Blocking IgG Activity. *The Journ of Immunol*, 2004, 172: 3252-3259.

303 Jeannin, P., S. Lecoanet, Y. Delneste, J. F. Gauchat, J. Y. Bonnefoy. 1998. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J. Immunol*. 160:3555.

304 Bullens DM, De Swertdt A, Dilissen E, Kasran A, Kroczeck RA, Cadot P, Casaer P, Ceuppens JL. House dust mite-specific T cells in healthy non-atopic children. *Clin Exp Allergy*. 2005 Dec;35(12):1535-41.

305 Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blazer K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.

306 Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite. Clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:709-722.

307 Nanda A, O'Connor M, Anand M, Dreskin SC, Zhang L, Hines B, Lane D, Wheat W, Routes JM, Sawyer R, Rosenwasser LJ, Nelson HS. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339-1344.

308 Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venomallergic subjects. *Eur J Immunol* 1997;27:1131-9.

309 Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.

310 Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1255-61.

- 311 Wachholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR, Walter SM, Verhoef A, Hill SJ, Dirham SR. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunol.* 2002 January; 105(1): 56-62.
- 312 Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+ CD25+ interleukin-10+ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. *Clin Exp Allergy.* 2004 Aug;34(8):1209-19.
- 313 Machida I, Matsuse H, Kondo Y, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Obase Y, Fukushima C, Kohno S. Effects of various anti-asthmatic agents on mite allergen-pulsed murine bone marrow-derived dendritic cells. *Clin Exp Allergy.* 2005 Jul;35(7):884-8.
- 314 Saeki S, Matsuse H, Kondo Y, Machida I, Kawano T, Tomari S, Obase Y, Fukushima C, Kohno S. Effects of antiasthmatic agents on the functions of peripheral blood monocyte-derived dendritic cells from atopic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Sep;114(3):538-44.
- 315 Blotta MH, DeKuyff RH, Umetsu DT. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4 + lymphocytes. *J Immunol* 1997;158(12):5589-95.
- 316 Wright ED, Christodoulouopoulos P, Small P, Frenkiel S, Hamid Q. Th-2 type cytokine receptors in allergic rhinitis and in response to topical steroids. *Laryngoscope* 1999;109(4):551-6.
- 317 Birnbaum J, Vervloet D, André S, Charpin D, Charpin J. Protocole de désensibilisation accélérée aux venims d'hyménoptères. *Med Hyg* 1988 ; 46 : 2405-10.
- 318 van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG, Kerckhaert JAM. Hyposensitization to wasp venom in six hours. *BMJ* 1983; 287: 1329-31.
- 319 Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 620-4.
- 320 Malling HJ, Djurup R, Sondergaard I, Weeke B. Clustered immunotherapy with yellow jacket venom. *Allergy* 1985; 40: 373-83
- 321 Parmiani S, Fernández-Távora L, Moreno C, Guardia P, Rico P. Clustered schedules in allergen-specific immunotherapy. *Allergol et Immunopathol* 2002;30(5):283-91.
- 322 Guardia P, Moreno C, Justicia JL, Conde J, Cimarra, Díaz M, Guerra F, Martínez-Cócera C, Gonzalo-Garijo MA, Pérez-Calderón R, González-Quevedo T, Sánchez-Cano M, Vigaray J, Acero S, Blanco R, Martín S, de la Torre F. Tolerance and short-term effect of a cluster schedule with pollen-extracts quantified in mass-units. *Allergol et Immunopathol* 2004;32(5):271-7
- 323 Tabar AI, Fernandez-Tavora L, Alonso R, Castillo R, Cistero-Bahima A, de la Torre-Morin F, Fernandez J, Garcia-Figueroa BE, Fernandez S, Garcia-Gonzalez JJ, Garcia-Robaina JC, Moreno F, Lobaton P, Sanchez-Machin I, de la Torre-Martinez F. Tolerance of a cluster schedule with a house dust mite extract quantified in mass units: multicentre study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(3):193-7.

- 324 Theodoropoulos D, Lockey R. Inmunoterapia con alérgenos: normativas, actualización y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. *Allergy Asthma Proc* 2000; 14: 34-42.
- 325 Lizaso MT, Martínez A, Asturias JA, Algorta J, Madariaga B, Labarta N, Tabar AI. Biological standardization and maximum tolerated dose estimation of an *Alternaria alternata* allergenic extract. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(2): 94-103.
- 326 Martínez-Cañavate A, Eserverri JL, Ródenas R, Tabar AI, Garde J, Torres J, Boné J, Pedemonte C. Evaluation of paediatric tolerance to an extract of *Alternaria alternata* under two treatment regimens. A multicentre study. *Allergol et Immunopathol* 2005;33(3):138-41
- 327 Moreno C, Fernández-Távora L, Acero S, Alonso MD, Barasona MJ, Blanco R, et al. Tolerance of a cluster schedule on the treatment of seasonal allergic respiratory disease with pollen extracts quantified in mass units. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2003;13(4):221-7.
- 328 Garde J, Ferrer A, Jover V, Pagan JA, Andreu C, Abellan A, Félix R, Milán JM, Pajarón M, Huertas AJ, Lavín JR, de la Torre F. Tolerance of a *Salsola kali* extract standardized in biological units administered by subcutaneous route. Multicenter study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 100-104
- 329 Tabar AI, Fernández-Távora L, Alonso R, Castillo R, Cisteró-Bahima A, de la Torre-Morín F, et al. Tolerance of a cluster schedule with a house dust mite extract quantified in mass units: multicentre study. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):193-7.
- 330 Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling HJ. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1423-9.