

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

Estudio de mejoría clínica y funcional de niños con asma persistente moderado en tratamiento con inmunoterapia subcutánea. Seguimiento durante 5 años.

TESIS DOCTORAL

Beatriz Ruiz Cobos
Granada, 2009

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Beatriz Ruiz Cobos
D.L.: GR. 3956-2009
ISBN: 978-84-692-7834-5

CONTENIDO

CAPITULO I INTRODUCCIÓN

1. Definición del asma.....	15
2. Epidemiología y genética.....	19
2.1. Epidemiología del asma.....	19
2.2. Genética del asma.....	20
3. Etiopatogenia del asma.....	23
3.1. Factores predisponentes.....	23
3.2. Factores causales o contribuyentes.....	24
3.3. Factores desencadenantes.....	25
3.3.1. Desencadenantes específicos: alérgicos.....	25
3.3.2. Desencadenantes inespecíficos.....	26
4. Bases inmunológicas de la hiperreactividad bronquial.....	29
5. Diagnóstico de asma.....	33
5.1. Anamnesis.....	33
5.2. Cuestionarios.....	33
5.3. Pruebas funcionales respiratorias.....	34
5.3.1. Espirometría.....	34
5.3.2. Test de broncodilatación.....	37
5.4. Pruebas inmunoalérgicas (Diagnóstico de asma alérgico).....	38
5.4.1. Pruebas serológicas.....	38
5.4.2. Pruebas cutáneas.....	39
6. Clasificación del asma crónico infantil.....	41
7. Tratamiento del asma persistente moderado infantil.....	45
7.1. Tratamiento del asma persistente moderado.....	45
7.2. Utilización de dispositivos para el tratamiento del asma.....	51
8. Inmunoterapia en el asma.....	55
8.1. Mecanismo de acción: humoral y celular.....	55
8.2. Indicaciones de IT.....	57
8.3. Seguridad clínica.....	58

8.4. Inmunoterapia, síntomas asmáticos , consumo de fármacos y costes.....	62
8.5. Sociedades Científicas e Inmunoterapia	72
CAPITULO II JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	
1. Justificación.....	77
2. Objetivos.....	79
CAPITULO III MATERIAL Y MÉTODOS	
1. Material.....	83
2. Métodos.....	87
CAPITULO IV RESULTADOS	
1. Estadística descriptiva y presentacion de los datos.....	109
2. Inferencia estadística.....	139
2.1. Comparación de las diferentes variables analizadas en los distintos momentos del estudio entre grupo IT y no IT (t Student y U Mann-Whitney).....	139
2.2. Comparación de las diferentes variables analizadas en los distintos momentos del estudio según los grupos de tratamiento (Anova II y Friedman).....	155
2.3. Regresión logística.....	171
CAPITULO V DISCUSIÓN	
Efectividad de la inmunoterapia.....	175
1. Asma, inmunoterapia y síntomas asmáticos.....	176
2. Asma, inmunoterapia y síntomas rinoconjuntivales.....	179
3. Asma, inmunoterapia y función pulmonar.....	180
4. Asma, inmunoterapia y gravedad.....	181
5. Asma, inmunoterapia y consumo de fármacos.....	182
6. Asma, inmunoterapia y costes.....	186
CAPITULO VI CONCLUSIONES.....	
CAPITULO VII BIBLIOGRAFÍA.....	
	195

ABREVIATURAS

AA- β 2-AC: Agonista adrenérgico β 2 de corta duraci3n
AA- β 2-AL: Agonista adrenérgico β 2 de larga duraci3n
Ac: Anticuerpos
AntiH1: Antihistamínicos
AP: Atenci3n primaria
ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos
CAN: Control del asma en ni3os
EPOC: Enfermedad pulmonar cr3nica
FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
GC: Glucocorticoide
GCI: Glucocorticoide inhalado
GINA: Global initiative for asthma
HB: Hiperreactividad Bronquial
IC: Intervalo de confianza.
IFN- γ : interfer3n gamma
Ig E: Inmunoglobulina E
Ig G Inmunoglobulina G
IL-1: Interleuquinas 1
IL-1: Interleuquinas 2
IL-1: Interleuquinas 3
IL-1: Interleuquinas 4
IL-1: Interleuquinas 5
IL-1: Interleuquinas 6
IL-1: Interleuquinas 7
IL-1: Interleuquinas 8
IL-1: Interleuquinas 9
IL-1: Interleuquinas 10
IL-1: Interleuquinas 11
IL-1: Interleuquinas 12

IL-1: Interleuquinas 13
IL-1: Interleuquinas 17
IP: Inhalador presurizado
IPA: Índice predictivo de asma
IT: Inmunoterapia
ITSC: Inmunoterapia subcutánea
ITSL: Inmunoterapia sublingual
LTh: Linfocitos T Helper
LTreg: Linfocitos T reguladores
Mín: Mínimo
Máx: Máximo
NNT: Número necesario tratar.
NOS: Oxido nítrico sintetasa
ONE: Óxido nítrico exhalado
OR: Odds ratio
PEF: Flujo espiratorio máximo
PGE2: Prostaglandina E2
PS: Pulmonary score
PVPiva: Precio venta al público con iva
RAST: Radioalergosorbent test
RNAm: Acido ribonucleico mensajero
SpO2: Saturación de oxígeno según pulsioxímetro
SC: subcutánea
Th: T Helper
VC: Volumen corriente
Vs: versus

DEDICATORIA

*A toda mi familia por su apoyo incondicional,
por todos estos años, por ayudarme a lograrlo.*

A todos...

Gracias.

CERTIFICACIONES

Dr. **D. Antonio Bonillo Perales**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que **Dña. Beatriz Ruiz Cobos**, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado su trabajo de investigación prospectivo para la confección de la Memoria de Tesis Doctoral bajo mi dirección sobre el Tema: **“Estudio de mejoría clínica y funcional de niños con asma persistente moderado en tratamiento con inmunoterapia subcutánea. Seguimiento durante 5 años”**. La que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, Septiembre 2009

Dr. **D. Jerónimo J. Momblan De Cabo**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que **Dña. Beatriz Ruiz Cobos**, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado su trabajo de investigación prospectivo para la confección de la Memoria de Tesis Doctoral bajo mi dirección sobre el Tema: **“Estudio de mejoría clínica y funcional de niños con asma persistente moderado en tratamiento con inmunoterapia subcutánea. Seguimiento durante 5 años”**. La que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, Septiembre 2009

Dr. **D. José Uberos Fernández**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que **Dña. Beatriz Ruiz Cobos**, Licenciada en Medicina y Cirugía ha realizado su trabajo de investigación prospectivo para la confección de la Memoria de Tesis Doctoral bajo mi dirección sobre el Tema: **“Estudio de mejoría clínica y funcional de niños con asma persistente moderado en tratamiento con inmunoterapia subcutánea. Seguimiento durante 5 años”**. La que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, Septiembre 2009

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi agradecimiento a todo el Servicio de Pediatría del Hospital Torrecárdenas, a sus adjuntos y residentes, ya que todos han colaborado de alguna manera en la realización de esta tesis.

Mención especial a su jefe de servicio y uno de mis directores, el **Dr. Antonio Bonillo Perales**, de quien he recibido su ayuda y esfuerzo diario para la realización de la misma, por su entusiasmo y empeño en lograr nuestro objetivo.

Al **Dr. José Batlles Garrido**, ya que gracias a él se diseñó esta tesis, por compartir sus conocimientos conmigo y poner a mi disposición toda la infraestructura, material y personal, para la realización de la misma.

Al **Dr. Jerónimo Momblan De Cabo**, por impulsarme y asesorarme a lo largo de la tesis y acompañarme en este camino que hoy culmina en el presente proyecto.

A la Consulta de Neumología Pediátrica, a las **Dras. Teresa Rubí y Yolanda González**, así como al personal de enfermería y auxiliar de enfermería por su colaboración en la recogida de datos y realización de las pruebas necesarias a los niños.

Al **Dr. Javier Diez Delgado**, por su comprensión y ayuda en el día a día, sin su colaboración no habría sido posible la finalización de este trabajo.

Al **Dr. Francisco Lendínez Molinos** que, con sus consejos y experiencia ha constituido una pieza clave en el desarrollo de esta tesis.

A **Pablo Garrido Fernández (FIBAO)**, por su colaboración especial en el análisis estadístico y tratamiento de los datos, esenciales durante todo el desarrollo de la tesis.

Al **Prof. Dr. Antonio Muñoz Hoyos** y **Dr. José Uberos Fernández**, por ser los referentes últimos para la realización de esta tesis.

Y, por supuesto, a todos los **niños** que han participado en este trabajo y a **sus padres** les doy las gracias por su colaboración.

Gracias a todos por vuestro granito de arena.

Capítulo I

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICION DE ASMA

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, motivando gran demanda en la consulta de atención primaria (AP) y especializada, así como en los servicios de urgencias durante las exacerbaciones.

Tiene varias características fundamentales¹:

- **COMPLEJA**, debido a que su génesis es debida a la interacción entre distintos genes-enfermedad poligénica- y diferentes factores ambientales. Actualmente no se conocen, así como, ni cuando se produce esta interacción.
- **HETEROGENEA**, ya que existen distintos fenotipos, cuya expresión final son los síntomas característicos de obstrucción bronquial.
- **INDIVIDUALIZADA**, pues las manifestaciones clínicas son distintas entre las personas e incluso en un mismo individuo de un año a otro y en un mismo año de una estación a otra.

Por este motivo, actualmente, se tiende a considerar al asma como un SINDROME más que una enfermedad. El asma es probablemente un síndrome en el sentido clásico del término, en especial en la edad pediátrica, que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. De ahí que sea difícil una definición universalmente aceptada².

Aunque la fisiopatología del asma en la infancia está lejos de ser comprendida, parecen existir diferentes fenotipos clínicos de esta enfermedad que han sido bien caracterizados en diversas cohortes en varios países³⁻⁶. Son grupos heterogéneos con un componente común caracterizado por obstrucción bronquial recurrente con sibilancias. En el último consenso de las cinco sociedades españolas⁷ se intenta con cierta cautela aplicar estos fenotipos a la población española. La definición exacta de estos fenotipos es, por consiguiente, básica:

1. Sibilancias precoces transitorias:

a) El primer episodio se inicia generalmente antes de primer año y tiende a desaparecer a los 3 años. Supone entre el 40 y 60 % de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante.

- b) No son atópicas (IgE total normal y/o pruebas cutáneas y/o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos).
- c) Función pulmonar disminuida al nacimiento que mejora con el tiempo, aunque sus valores medios persisten bajos a los 16 años⁹.
- d) Estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) a los 11 años negativos.
- e) Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

2. Sibilancias persistentes no atópicas:

- a) Comienzan antes de los 3 años de vida (generalmente antes del primero y en relación con una bronquiolitis por virus respiratorio sincitial) y siguen persistiendo a los 6 años. Suponen alrededor de un 20 % de las sibilancias recurrentes del lactante.
- b) Afectan por igual a ambos sexos.
- c) IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares atópicos.
- d) La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años. Existe una buena respuesta al broncodilatador. Presentan hiperreactividad bronquial que va disminuyendo con la edad.
- e) Suelen desaparecer a los 13 años.

3. Sibilancias atópicas:

- a) Suponen alrededor del 20 % y el primer episodio suele aparecer después del año.
- b) Predominio en varones.
- c) IgE total elevada y/o pruebas cutáneas positivas, generalmente con rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- d) Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años, y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- e) Existe hiperreactividad bronquial.
- f) Suelen persistir a los 13 años.

Desde un punto de vista práctico, es importante intentar clasificar a un determinado niño que comienza en los primeros años con episodios de sibilancias en un determinado fenotipo, con el fin de establecer un pronóstico. Los niños que presentan sibilancias recurrentes frecuentes por debajo de 3 años y cumplen al menos un criterio

mayor o dos de los tres menores indicados a continuación, tendrá una probabilidad alta de padecer en el futuro un asma persistente atópica basándose en el algoritmo *Índice Predictivo de Asma (IPA)*⁹.

1. Criterios mayores:

a) Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.

b) Diagnóstico médico de eccema atópico.

2. Criterios menores:

a) Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años).

b) Sibilancias no relacionadas con resfriados.

c) Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4 %.

Los niños que cumplen el IPA, al llegar a los 6-13 años, tienen un riesgo 4,3 a 9,8 veces superior (*odds ratio*, OR) de tener asma activo que los que presentan un índice negativo. A la edad de 6 años el IPA tiene un valor predictivo positivo del 47 % (probabilidad de los niños con IPA positivo de tener asma en la edad escolar) y un valor predictivo negativo del 91 % (probabilidad de que los niños con IPA negativo no tengan asma en la edad escolar).

Basándose en los conocimientos actuales se podría definir el asma como una “enfermedad que se caracteriza clínicamente por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica; fisiológicamente por procesos de obstrucción (generalmente reversible) de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial; histológicamente por inflamación crónica de la vía aérea, en la que desempeñen un papel destacado determinadas células y mediadores; e inmunológicamente, en muchos casos, por la producción de anticuerpos IgE frente a algunos alérgenos ambientales”⁷. Ninguno de estos hechos es específico ni obligatorio del asma.

En los menores de tres años, en muy pocas ocasiones se puede aplicar esta definición tan restrictiva por lo que resulta más adecuado definir el asma como “episodios recurrentes de tos persistente y sibilancias en los cuales es probable el asma y han sido excluidas otras posibilidades más raras”.

Con el aumento de la edad, particularmente por encima de los tres años, el diagnóstico de asma es progresivamente más definitivo y en los mayores de seis años puede ser aceptada la definición de la GINA¹⁰.

Además, en cuanto al proceso asmático, hay varios puntos que hay que resaltar²:

a) El asma, independientemente de la severidad, es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea con sus implicaciones para el diagnóstico, prevención y tratamiento, b) La inflamación aérea se asocia con cambios en la HB, limitación al flujo aéreo, síntomas respiratorios y evolución hacia la cronicidad, c) También existe limitación del flujo de aire por broncoconstricción aguda, edema en la mucosa, formación de tapones de moco y remodelamiento del árbol bronquial, d) La atopia, la predisposición genética para el desarrollo de una respuesta IgE a aeroalergenos comunes es, hasta la fecha, el más fuerte factor predisponente para el desarrollo del asma clásico.

2. EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA DEL ASMA.

2.1. EPIDEMIOLOGIA DEL ASMA

En todos los grupos de edad, la *incidencia* varía de unos países a otros desde un 2% en Tartu (Estonia) a 11,9% en Melbourne (Australia). En los menores de 5 años, cuyo diagnóstico firme resulta difícil, se ha comunicado incidencias entre 8-14/1000 y 4.3-9/1000 al año¹¹⁻¹⁵.

En cuanto a la *prevalencia* del asma infantil, ésta puede triplicarse en la misma población en función de la definición utilizada. La prevalencia de sibilancias en los niños ha aumentado en los últimos 30 años. Una revisión de estudios realizados en 17 países durante los años 60 y repetidos en la década de los 90 confirma un incremento internacional de la prevalencia¹⁶. Sin embargo, las diferencias de metodología, definición y uso del diagnóstico “asma” podría exagerar el verdadero aumento de la prevalencia. Según datos del Servicio de Salud de EEUU¹⁷, la prevalencia anual de asma se ha incrementado del 3.1% en 1980 al 5.4% en 1994.

El estudio ISAAC, el cual examinó la prevalencia de asma en 56 países diferentes durante la década de los 90 encontró una prevalencia entre el 2-3% en países del Este Europeo, Grecia y la India y de hasta el 20% en Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda¹⁸. Estos datos de gran prevalencia en países ricos y más baja en aquellos países pobres dan base a la especulación de los efectos del “estilo de vida occidental (western style)” sobre la prevalencia del asma².

En los últimos 10 años, la prevalencia de síntomas asmáticos se ha mantenido constante en niños de 13-14 años, mientras que ha sufrido un aumento significativo en el grupo de 6-7 años^{7,11}.

El asma bronquial es más frecuente en la infancia y la vejez, durante la infancia predomina en varones, invirtiéndose esta relación en la juventud y la vida adulta, para volver a equilibrarse o predominar en los varones durante la vejez. El asma grave tiene una incidencia doble en los niños que en las niñas¹⁸.

La edad de comienzo de síntomas suele ser a partir de 5 años, en un 80% de los pacientes, y en ocasiones se demuestra que en la mitad de los casos comienza en el primer año de vida¹⁷. A los 10 años el 20% aproximadamente de los niños habrán

presentado en algún momento síntomas de asma. Estos síntomas tienden a mejorar al avanzar la edad. Un 5% de asma leve empeoran entre los 14-21 años y el 95% restante, persistirán con signos y síntomas intermitentes. Menos del 5% de los niños con asma grave remiten transitoriamente entre los 14-21 años¹⁹.

Respecto a la intensidad del asma, un 75-85% de los niños asmáticos presentan formas leves y sólo una minoría sufre asma severa. El asma leve tiende a comenzar más tarde y mejorar antes que el asma severa²⁰.

Según Bronniman y Burrows²¹, existe un patrón de remisión de la sintomatología del asma en la adolescencia, pero se acompaña desafortunadamente de una ulterior exacerbación en la edad adulta y en muchos asmáticos los problemas persisten toda la vida

En cuanto a la *muerte causada por asma*, en la literatura se recogen en torno a 0.3 éxitus por 100.000 habitantes y año, de la misma manera se indica un grupo de edad entre 5 y 34 años, con mayor riesgo. Comparado con la mortalidad por asma en adultos, en niños es aproximadamente una décima parte de aquella¹⁻².

2.2. GENETICA DEL ASMA

El componente hereditario de la respuesta IgE ya se detectó en los primeros estudios al observarse un agrupamiento familiar de las enfermedades atópicas²⁷. Hoy en día no hay dudas de la contribución de los genes a la etiología de las enfermedades alérgicas como se ha demostrado en estudios familiares y en gemelos²⁸.

El asma bronquial se caracteriza por ser un complejo trastorno genético de fenotipo variable. Mientras se sabe que influyen múltiples factores medioambientales que modulan o desencadenan la respuesta asmática, los componentes genéticos del asma que predispondrían al inicio del asma ante ciertos factores medioambientales se desconocen²⁸.

Actualmente se sabe que es una enfermedad compleja en la que intervienen varios genes, algunos protectores y otros inductores con una tendencia variable a ser expresados. Además se requiere la presencia de determinados factores medioambientales para su expresión²⁷.

Hay tres regiones cromosómicas con genes candidatos que han obtenido resultados significativos por estudios de ligamiento o asociación con respecto a la

atopia, teniendo las moléculas codificadas por estos genes alguna función en la reacción alérgica²⁹: a) Región HLA, b) Zona de la subunidad β del receptor de alta afinidad para la IgE y c) Agrupamiento de genes de las citoquinas del cromosoma 5.

a) Región HLA: cromosoma 6

La influencia del cromosoma 6 en la respuesta IgE se observó por vez primera en 1972 cuando Levine et al ²⁹ encontraron asociación entre haplotipos HLA y la respuesta al antígeno E de *Ambrosia artemisifolia*. Estudios posteriores confirmaron que individuos poseedores del antígeno Dw2 tenían 65 veces mayor probabilidad de desarrollar respuesta IgE al alérgeno. Más tarde, con el avance de la biología molecular se pudo establecer que las moléculas causantes de esta asociación eran el HLA-DR 1501 en sujetos de raza blanca y HLA-DR 1502 en asiáticos²⁹⁻³⁰. Ésta es la asociación más consistente encontrada hasta ahora. Otros alérgenos de los que se han encontrado asociaciones con alelos HLA son: polen de *Lolium perenne* y el DR3, polen del olivo y el DRB1* 07/ DQB1* 0201 y polen de *Cryptomeria japonica* y el DP5³⁰. En los ácaros también se ha demostrado ligamiento genético entre la respuesta a ellos y la región HLA, aunque debido a la complejidad molecular de éstos no ha sido posible establecer asociaciones con alelos concretos salvo en un caso en que se encontró asociación entre asma atópico por sensibilización a der. P y Der. F con el DR* 11³².

b) Subunidad β del receptor de alta afinidad para la IgE (RC ϵ II): cromosoma 11

La región 11q13 ha sido la segunda implicada en la patogenia de la atopia a raíz de un análisis del ligamiento que utilizó 17 marcadores genéticos distribuidos por todo el genoma³¹.

Después se localizó el gen que codifica el RC ϵ II en dicha zona. Estudios posteriores han intentado encontrar evidencias de ligamiento con diversos marcadores localizados en la región 11q13 con resultados positivos en Europa y Australia, aunque otros grupos no lo han encontrado³².

c) Agrupamiento de genes de citoquinas: cromosoma 5

La región 5q31-q33 es una de las más estudiadas. Aquí se encuentran los genes de IL-3, IL-4, IL -5, IL-9, IL-13 y del GM-CSF.

El gen de IL-4 es uno de los más conocidos desde que se describió un ligamiento del mismo con niveles altos de IgE³⁴. Recientemente un estudio americano multicéntrico realizado en afroamericanos, blancos e hispanos ha obtenido una

significación modesta de ligamiento de la región 5q31 con el asma en la población blanca³⁵. En 1995 otro estudio reveló asociación entre un polimorfismo del promotor de la IL-4 (C-590T, sustitución de una citosina por una timina en posición 590) y títulos altos de IgE. Otros estudios europeos sin embargo excluyen la contribución de esta variante a la regulación de valores de IgE²⁶.

En el cromosoma 5 también se encuentra el receptor β adrenérgico.

d) Regulación de diversas sustancias: cromosoma 12 q

Interviene en la regulación de interferón γ (IFN- γ), del factor de crecimiento de mastocitos (MGF), del factor insulin-like (IGF-1) y de la oxido nítrico sintetasa (NOS1)³³.

IFN- γ promueve la diferenciación de linfocitos Th1 e inhibe la diferenciación y producción de linfocitos B y T y se requiere de MGF para la proliferación de mastocitos maduros²⁷⁻²⁸.

También se encuentran otros cromosomas implicados como el receptor de la IL-4 en el cromosoma 16.

e) Cromosoma X (p11.23): Gen del factor foxp3.

El factor foxp3 es un factor de transcripción esencial para la diferenciación y función de las células T reguladoras naturales y para la regulación de moléculas intracelulares relacionadas con la respuesta de las células T efectoras. El descubrimiento de este factor y sus implicaciones ha arrojado una nueva luz a la patogénesis de las enfermedades inmunes³⁹.

3. ETIOPATOGENIA DEL ASMA

Los factores etiopatogénicos que participan en el proceso asmático se pueden dividir en:

3.1. Factores predisponentes

3.1.1. Sexo y raza

En menores de 10 años, el asma se diagnostica más frecuentemente en varones, con una relación de dos a uno³⁶. Los niños y las niñas tienen una frecuencia similar en las pruebas cutáneas frente a alérgenos, pero los niños tienen una mayor incidencia de labilidad bronquial. Los niños como grupo tienen un tamaño pulmonar menor que las niñas. El Tucson Children's Respiratory Study³⁷, estudio prospectivo de más de 20 años que engloba a 1246 niños estudiados desde el nacimiento, observa que los niños tienen más probabilidad de desarrollar sibilancias en sus primeros años de vida y especialmente a los 6 y 8 años, declinando a partir de esta edad. En niñas, su prevalencia va declinando en la primera década de la vida, para posteriormente incrementarse de nuevo. Por lo tanto las diferencias entre sexos llegan a ser mínimas a la edad de 13 años, desapareciendo por completo a los 16 años³⁷. También se afirma que el asma tiende a ser más severo en niños que en las niñas. Los estudios que observan los niños hasta la edad adulta encuentran que en los adultos las proporciones tienden a igualarse e incluso a invertirse entre sexos³⁶.

En cuanto a la raza, algunos estudios han observado que la prevalencia del asma es mayor en la raza gitana y en la raza negra³⁸.

3.1.2. Atopia

La atopia se define generalmente como una condición caracterizada por la respuesta IgE exagerada frente a antígenos inocuos para la mayoría de las personas, asociada a reacciones alérgicas respiratorias (rinitis, asma bronquial), cutáneas (urticaria, eczema, dermatitis de contacto) y oculares (conjuntivitis). Los individuos atópicos suelen presentar títulos elevados de IgE total así como de IgE específica y reactividad cutánea a alérgenos comunes como pólenes, ácaros, mohos etc⁴¹.

En los niños asmáticos, la prevalencia de enfermedades atópicas es mayor que en la población no asmática: la rinitis alérgica existe en un 5-10% de los niños, pero su

frecuencia en pacientes asmáticos es de 28-61%. Aproximadamente la mitad de los niños asmáticos tienen alguna forma de dermatitis atópica⁴²⁻⁴⁴.

Los estudios epidemiológicos muestran una cierta asociación entre HB y atopia⁴² siendo más evidente esta asociación en pacientes jóvenes⁴¹. También se ha demostrado que cuando se evita el contacto con el alérgeno al que está sensibilizado, disminuye la HB⁴², y que si se expone a él, en una prueba de provocación bronquial, se produce una respuesta exagerada tras la posterior inhalación de metacolina, carbacol o histamina. A pesar de que algunos estudios demuestran que la asociación HB y la atopia, son dos fenómenos independientes⁴³, que incluso se heredan separadamente⁴⁴, lo más probable es la asociación entre ambos.

3.2. Factores causales o contribuyentes

3.2.1. Bajo peso al nacimiento

La prematuridad y el bajo peso al nacimiento (<2500gr) aumentan el riesgo de desarrollar asma durante la infancia y la adolescencia⁵¹. El mecanismo patogénico no está dilucidado, pero podría explicarse por el menor tamaño y calibre de la vía aérea, el aumento de la susceptibilidad a la sensibilización antigénica, la prevalencia aumentada de virosis respiratorias y como consecuencia un aumento en la HB

3.2.2. Dieta

Existen reacciones adversas a determinados alimentos ingeridos que se traducen en una amplia variedad de síntomas, síndromes y enfermedades. Los términos más utilizados son intolerancia y sensibilidad o alergia alimentaria. Se considera que estas alteraciones afectan al 2-5% de la población general y al 25% de la población pediátrica. Los alérgenos alimentarios inducen dermatitis atópica a través de mecanismos inmunológicos complejos, no bien conocidos todavía. Los alimentos implicados por orden de importancia son la leche de vaca, el huevo, y el pescado en los menores de 2 años y posteriormente el trigo, el maíz, cacahuete, cacao y tomate. La importancia de la alimentación como desencadenante de síntomas asmáticos disminuye con la edad, especialmente a partir de los 2-3 años de vida^{47,48}.

Estudios recientes han demostrado que la presencia de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un indicador de enfermedad atópica, siendo el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alérgenos inhalantes y de desarrollo de patología alérgica respiratoria. Además, cuando la

sensibilización al huevo se asocia a eccema atópico la probabilidad de presentar a los 4 años patología alérgica respiratoria se eleva al 80%⁴⁹⁻⁵¹.

3.2.3. Tabaco

En niños hay estudios que muestran que la HB, empeora en aquellos asmáticos que son fumadores pasivos⁵²⁻⁵⁵, sin poder asegurar que la exposición pasiva a humo del tabaco, induzca HB o aumente el riesgo de desarrollar asma en niños sanos⁵⁶. Callen et al⁵⁷, ha demostrado el efecto negativo del tabaquismo pasivo sobre la función pulmonar en el niño asmático. Soyseth et al⁵⁸ observa que el hábito de fumar por parte de la madre en el primer año de vida se asocia de manera significativa con la presencia de síntomas asmáticos en el niño sin inducir un aumento de la prevalencia de HB. Ehrlich et al⁶⁰ encuentra que existe una mayor HB medida con histamina en los niños de madres fumadoras, sobre todo cuando se consume por encima de 15 cigarrillos al día.

En resumen hay datos para pensar que el tabaco se comporta como agente facilitador de la sensibilización alérgica y como desencadenante de asma.

3.3. Factores desencadenantes

3.3.1. Desencadenantes específicos: Alergenos⁶⁴⁻⁶⁵

3.3.1.1. *Neumoalergenos*

Los alergenios ambientales son los factores causales más importantes en Pediatría, sin olvidar factores ocupacionales, farmacológicos y los aditivos alimentarios. Se dividen en alergenios interiores y exteriores⁶⁴.

Los alergenios interiores (indoor) más importantes son: **a) Ácaros**: pertenecen al grupo zoológico de los artrópodos. Los ácaros asociados con el hombre y causantes de alergia, se localizan en dos hábitats diferentes: viviendas y almacenes. Las especies que residen en las viviendas se denominan ácaros domésticos o del polvo doméstico, ya que se localizan en este sustrato y pertenecen mayoritariamente a la familia Pyroflyphidae. Están asociados al hombre ya que se alimentan de los restos de la piel muerta que éste pierde de forma continua. Los lugares donde se localizan con más frecuencia y en mayor abundancia coinciden con aquellos en los que estos residuos se desprenden y se acumulan, como las salas de estar y sobre todo en los dormitorios, utilizando como microhábitats más favorable los colchones de las camas y los muebles revestidos de tela. Entre los principales ácaros productores de alergia en España, destacan los siguientes:

- Familia Pyroglyphidae (Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssimus).
- Familia Acaridea (Acarus siro, Tyrophagus longior, Tyrophagus putrescentiae).
- Familia Glyciphagidae (*Glyciphagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor*).

En Almería son muy prevalentes el *Dermatophigoides pteronissimus* y *farinae* aunque en los últimos años ha aumentado la prevalencia de los ácaros de almacenamiento; **b) Epitelios de animales**⁶⁴⁻⁶⁵: entre los epitelios desprendidos por los animales, son alergenopotenciales el pelo, caspa, plumas, orina, saliva...etc. El gato merece una mención especial, pues sus antígenos contenidos en saliva y glándulas sebáceas son muy potentes desencadenantes de asma en individuos sensibilizados, y son tan duraderos que su desaparición completa sólo tiene lugar varios meses después de la ausencia del gato del hogar.

Los alergenos externos (outdoor) se dividen en: **a) Pólenes**: suelen transportarse por el aire y proceden de flores no olorosas. Aunque el polen es eliminado cada mañana, los recuentos máximos suelen obtenerse por la noche o el amanecer. En Almería destaca el polen del olivo y el de las malezas, especialmente *Parietaria judaica* y *la Artemisia vulgaris*, **b) Mohos**: son hongos y levaduras ubicuos en el medio ambiente, si bien las zonas secas y muy elevadas se encuentran relativamente libres de hongos. Son importantes productores de alergia: *Alternaria*, *Cladosporium*, *el Penicillium* y *el Fusarium*. De entre los hongos hay que destacar la *Alternaria*⁶².

3.3.1.2. Alergenos alimentarios

Ya descritos en el apartado 3.2.2

3.3.2. Desencadenantes inespecíficos

3.3.2.1. Infecciones respiratorias virales

Existen múltiples estudios que apoyan la relación entre virus y asma, especialmente en niños⁶⁶. En los primeros años de vida la causa principal de las sibilancias son las infecciones respiratorias virales, de manera que el 42% de las crisis asmáticas que precisan ingreso en menores de 5 años son debidas a infección viral, sobre todo al virus respiratorio sincitial y rinovirus. En niños mayores de 5 años los desencadenantes principales son *Mycoplasma pneumoniae* y *Clamidia Pneumoniae*. Por encima de 10 años la infección respiratoria es una causa menos frecuente de crisis asmática⁶⁷.

Calvo et al ⁶⁸ encuentran que la eosinofilia > 1 % durante el episodio de una bronquiolitis aguda en lactantes y la historia familiar de asma se asocian con un mayor riesgo de presentar episodios de recurrentes obstrucción bronquial en los primeros 5 años de la vida.

Parece ser que en una persona sana podría producirse una HB transitoria después de una infección respiratoria de vías altas, mientras que en un asmático esta infección viral podría desencadenar una crisis asmática o causar una HB transitoria.

En cualquier caso parece que los virus dan lugar a HB ocasionando fenómenos de inflamación de la pared bronquial, por una serie de mecanismos bien a través de lesionar el epitelio bronquial, provocando una respuesta inmunológica con IgE ^{68,69} o reduciendo la función β - adrenérgica.

3.3.2.2. Contaminación atmosférica

Se ha incriminado a la contaminación atmosférica como uno de los motivos principales del aumento de prevalencia del asma infantil en las últimas décadas⁶⁹. También se ha observado una relación casual entre la polución atmosférica y las consultas urgentes por asma y EPOC, aunque los mecanismos biológicos de esta asociación no son comprensibles del todo.

Hay evidencias de que los niveles moderados de contaminación aumentan los síntomas asmáticos y disminuyen la función pulmonar. Los asmáticos expuestos al ozono tienen mayor HB. Estas asociaciones incluso se presentan en asmáticos adultos en presencia de niveles de polución por debajo de los considerados previamente como nocivos ⁶⁸.

La tabla 1 resume los principales desencadenantes implicados en el asma.

Tabla: 1. Factores desencadenantes de la exacerbación asmática.

DIRECTOS	INDIRECTOS
Infección viral respiratoria	Ejercicio físico
Tabaco	Alergenos y aditivos alimentarios (Ej. Sulfitos)
Frío y humedad	Embarazo
Alergenos	Tormentas e inversión térmica
Contaminantes Atmosféricos	Fármacos
	Sinusitis
	Menstruación
	Reflujo gastroesofágico

4. BASES INMUNOLOGICAS DE LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

La inflamación de las vías respiratorias se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial, causante de los síntomas. Sin embargo, la relación entre estos fenómenos no está bien establecida, al igual que sucede con la relación entre la intensidad de la inflamación y la intensidad del asma.

El patrón de inflamación del asma⁷⁰⁻⁷² es bastante similar al de otras enfermedades alérgicas:

- Linfocitos T cooperadores (LT Helper): desempeñan un papel importante en la orquestación de la respuesta inflamatoria en el asma, están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación LTh1/LTh2, con predominio del perfil Th2. Los LT reguladores están disminuidos y los LT natural killer elevados.

Las células Th al ser estimuladas antigénicamente, presentan un perfil diferente de producción de citoquinas:

- Las células Th1 segregan interleuquina IL-2 e interferón (INF)- γ , sustancias implicadas cuando se trata de patógenos intracelulares.
- Las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, implicadas en patógenos extracelulares.
- Las células Th 17 han sido descubiertas recientemente. Producen aumento de los niveles de IL-17 en respuesta a ataques extracelulares y juegan un papel importante en los procesos inflamatorios autoinmunes.

Las células T Reguladoras (Treg)^{75,78} son esenciales para el mantenimiento de la homeostasis por su capacidad para controlar la respuesta inmune. Han sido identificados diferentes tipos de células Treg CD4+ y clasificadas como adaptativas o naturales. Las células Treg adaptativas clásicas son aquellas inducidas bajo determinadas condiciones experimentales, tales como administración oral de autoantígenos (Th3) o inmunización en presencia de IL-10 (Tr1). Por el contrario, se piensa que, las células Treg naturales se elevan durante los procesos normales de maduración en el timo como una línea celular

distinta y entonces colonizan los órganos linfoides secundarios. Las células Treg naturales poseen constitucionalmente niveles elevados del marcador de superficie CD25 (CD25^{high}) y la expresión de un único factor transcriptor (Foxp3), el cual se requiere para generar y mantener la actividad supresiva. Bacchetta et al³⁹, en una revisión realizada en 2007, sobre el papel de las células Treg y foxp3 en la enfermedades humanas, encuentran en diversos estudios sobre patología autoinmune que en pacientes afectos de enfermedades alérgicas aparecen alteraciones en el número y/o funcionamiento de la población Treg en comparación con individuos sanos⁷⁹.

Recientemente se ha comprobado que la inmunoterapia específica frente a los ácaros del polvo induce un incremento de las células Treg CD4⁺CD25^{high} y un descenso de las células T IL-4⁺⁷⁸. No obstante, serán necesarios más estudios al respecto para concretar las implicaciones de estas moléculas en las enfermedades alérgicas.

- Mastocitos: están aumentados, tanto en el epitelio como en la musculatura lisa de la pared, originando aumento de hiperrespuesta bronquial. Su activación da lugar a la liberación de mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio. También producen citoquinas que mantienen y promueven la inflamación.
- Eosinófilos: están elevados en la vía aérea de la mayoría de los asmáticos y su número se relaciona con la gravedad. Están activados y su apoptosis inhibida. Contienen enzimas inflamatorias (ECP y PB59) responsables del daño epitelial y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.
- Neutrófilos: están elevados en la vía aérea de algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones, tabaquismo y asma relacionada con el trabajo.
- Células dendríticas: son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de linfocitos Th2.
- Macrófagos: pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la Ig E y liberar sus mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.

Las células y elementos estructurales de la vía aérea juegan un papel importante en la patogenia, no solo como diana sino como parte activa en el proceso inflamatorio y de reparación de la vía aérea. El epitelio bronquial está dañado con pérdida de las células ciliadas y de células secretoras. El epitelio libera mediadores que fomentan la inflamación. Agentes contaminantes e infección por virus respiratorios pueden estimular su producción y dañar el epitelio. El proceso de reparación que sigue al daño epitelial suele ser anormal, aumentando las lesiones obstructivas que ocurren en el asma. La musculatura lisa bronquial se hipertrofia y contrae, lo que contribuye a la obstrucción, además de producir mediadores proinflamatorios similares a los de las células epiteliales. Las células endoteliales expresan moléculas de adhesión lo que provoca el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos a la vía aérea. La activación de los nervios colinérgicos de la vía aérea provoca broncoconstricción y secreción de moco. Los nervios sensoriales pueden causar la tos, la opresión torácica y liberar neuropéptidos inflamatorios⁸⁰.

Para que el proceso inflamatorio sea posible son necesarias una serie de interacciones a través de mediadores celulares y moléculas con funciones muy variadas. Así las quimiocinas expresadas por las células epiteliales participan en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea. Los mastocitos y eosinófilos liberan cisteinilleucotrienos que son potentes broncoconstrictores. Las citoquinas liberadas por los LTh2 dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y posiblemente determinen su gravedad. Destacan la IL-5 que promueve la activación del eosinófilo, la IL-4 necesaria para la diferenciación de los LTh2 y la IL-13 importante, junto a la IL-4, para la síntesis de Ig E.

El resultado final es un fenómeno conocido como remodelación, encontrándose con frecuencia un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos e hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción que se asocian a una pérdida progresiva de la función pulmonar, que no es posible, prevenir ni es del todo reversible con la terapéutica actual⁸⁰.

5. DIAGNÓSTICO DE ASMA

Tanto para cuantificar la existencia de casos de asma en términos de incidencia como de prevalencia se han utilizado diversos instrumentos. En general, se usan cuestionarios, pruebas clínicas y parámetros de función pulmonar, dando a los primeros el carácter de subjetivos y a los segundos de objetivos. La pregunta de cómo obtener una medida válida y fiable, combinando cuestionarios y pruebas objetivas, no está resuelta.

5.1. Anamnesis

- Antecedentes familiares: antecedentes de alergia en familiares de primer grado. Puede ser de gran ayuda un árbol genealógico.
- Antecedentes personales: edad tanto de comienzo de los síntomas, como del diagnóstico de alergia, horario, época del año, localización clínica y relación con las actividades.
- Entorno del niño: domicilio, dormitorio y cuarto de juegos donde hay que comprobar humedad, antigüedad, etc., animales domésticos, presencia de cucarachas, alrededores del domicilio y del colegio. Actividades del fin de semana⁶⁹.

5.2. Cuestionarios

J.M. Samet en 1987⁸², diferencia las maneras de identificar a pacientes asmáticos según: evaluación clínica, cuestionarios sobre diagnóstico, cuestionarios sobre síntomas, medición de la función ventilatoria, medición de la respuesta broncodilatadora y reactividad bronquial inespecífica. Después de analizar especialmente y proponer algunas mejoras a los cuestionarios del *British Medical Research Council*⁸³ y de la *American Thoracic Society* para adultos⁶⁶ (ATS-DLD -78) y para niños⁸⁴ (ATS-DLD-78c), concluye que los cuestionarios son un buen método para estudios epidemiológicos por su factibilidad y capacidad para detectar síndromes clínicos relacionados con diagnósticos clínicos. Entre sus defectos subraya la poca especificidad y la variación en la identificación del asma tanto por los pacientes como por los médicos.

5.3. Pruebas funcionales respiratorias

Los niños mayores de 6-7 años son los que van a colaborar adecuadamente en su realización y ser capaces de entender las instrucciones.

Las pruebas de función pulmonar utilizadas en niños, se pueden llevar a cabo⁹⁶ en: 1) Domicilio: monitorización de PEF; 2) Consulta ambulatoria: espirometría, test de broncodilatación, 3) Consulta hospitalaria: espirometría, test broncodilatación, test de broncoprovocación, test de dilución con helio y pletismografía.

5.3.1. Espirometría

Esta prueba mide el volumen de aire exhalado en una espiración y el flujo, que es el ritmo al cual es exhalado el aire, expresado en l/min ó l/s, según la formula: flujo = volumen / tiempo.

Según la forma de hacerlo existe dos tipos de espirometría: 1) Espirometría lenta: en la que el paciente respira normalmente y no realiza ningún esfuerzo. Mide volúmenes estáticos, excepto el volumen residual, que sólo puede ser medido por dilución de helio o pletismografía y 2) Espirometría forzada que es la más recomendada: el paciente hace una espiración con el máximo esfuerzo y en el menor tiempo posible, desde una máxima inspiración (TLC) hasta el final de la máxima espiración (VR).

La utilización de la espirometría forzada tiene sus limitaciones: 1) Es fundamental la colaboración por parte del paciente por ello en los niños es a veces difícil de lograr y 2) A veces no tiene correlación con la clínica ya que niños con sibilancias a la auscultación tienen unos parámetros espirométricos normales y al contrario pacientes asintomáticos tienen unos parámetros de obstrucción bronquial. Por este motivo ha sido desplazada por la pletismografía corporal, al tener ésta mayor sensibilidad para detectar de forma precoz la patología de la vía aérea fina y requerir una colaboración mínima del niño.

Las **indicaciones**⁹⁷ de la espirometría forzada son: 1) Inicialmente para establecer el diagnóstico y valorar la gravedad de la obstrucción bronquial. 2) En el seguimiento evolutivo de la enfermedad. 3) Para monitorizar la respuesta al tratamiento antiasmático de fondo. 4) Para detectar obstrucción bronquial en estadios subclínicos o asintomáticos. 5) En el estudio de HB, asociada a los test de provocación.

Los **conceptos ventilatorios** más importantes en una espirometría son:

- Volumen Tidal (VT): volumen que puede ser inspirado o espirado durante una respiración normal
- Capacidad vital forzada (FVC): volumen máximo que se puede espirar en el menor tiempo posible, después de una inspiración máxima
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1): volumen espirado en el primer segundo después de una espiración forzada
- Flujo espiratorio máximo (FEM): pico máximo de flujo obtenido en el curso de una FVC
- FEV1/FVC: Índice de Tiffenau.
- Máximo flujo espiratorio al 25-75% (MEF25-75%): flujo medio en el tramo medio de la curva entre 25-75% de la FVC.

De todas estas variables espirométricas, las más importantes a la hora de valorar la función pulmonar en los pacientes asmáticos¹⁰¹ son las siguientes: 1) FEV1: mide el flujo de la vía aérea central. Se le considera el patrón de referencia de la espirometría por varias razones: tiene una excelente reproductibilidad y especificidad, es un parámetro lineal e inversamente relacionado con la gravedad de la obstrucción bronquial¹⁰³⁻¹⁰⁵ 2) FEV1/FVC o Índice de Tiffeneau. Tiene muy buena sensibilidad y especificidad para la detección de obstrucción bronquial¹⁸⁰⁻¹⁸⁵ 3) FEF 25-75: detecta obstrucción bronquial en fases muy precoces tanto en niños como en adultos¹⁸⁰⁻¹⁸⁵, pues evalúa la vía aérea fina. Sin embargo otros autores lo consideran poco específico¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ al tener una variabilidad muy amplia tanto intra como interindividual¹⁰³⁻¹⁰⁵ y al ser difícil su interpretación cuando la FVC es anormal.

Al hacer una espirometría la persona encargada debe seguir una estricta metodología, según las normas elaboradas, por las distintas sociedades neumológicas (SEPAR⁹⁷, ERS⁹⁸, ATS⁹⁹) que tienen como objetivo estandarizar al máximo estas pruebas y así aumentar su reproductibilidad y disminuir su variabilidad.

También hay que tener en cuenta los valores de referencia o teóricos, los cuales son difíciles de establecer, al ser tan variables las pruebas funcionales respiratorias.

La mayoría de los laboratorios de función pulmonar tiene como valores normales de referencia los publicados por Zapletal¹¹¹ en 1982 con lo cual los porcentajes de las variables espirométricas de los niños españoles en relación a estos valores son sólo aproximados. Por este motivo la SEPAR⁹⁷, ERS⁹⁸ y ATS⁹⁹

recomiendan que cada laboratorio de función pulmonar disponga de los valores de referencia obtenidos en su población o una muy semejante.

En la **maniobra de espirometría forzada** el niño debe tener colocadas las pinzas nasales y usar una boquilla no deformable para evitar los artefactos durante la prueba, estar tranquilo sentado cómodamente en posición erecta sin cruzar las piernas y hacer un mínimo de tres maniobras satisfactorias. Deben seleccionarse aquellas que tengan: un inicio, trazado y finalización satisfactoria y una diferencia máxima de +/- 5% o 100 ml entre las 2 mejores curvas de las tres aceptadas.

Para que una **espirometría sea aceptada** se necesita que el paciente haga una inspiración profunda hasta llegar al TLC, y que mantenga sostenida la espiración al menos tres segundos y hacer un esfuerzo espiratorio máximo hasta llegar al VR. La curva debe tener una morfología adecuada, libre de artefactos como tos, final prematuro o inicio retrasado. Al menos tres FVC deben estar en el 10% de la mejor curva y el niño debe colaborar adecuadamente al juicio del realizador.

Los **parámetros que deben seleccionarse** (FEV1 y FVC) serán los mayores de las 3 curvas satisfactorias escogidas y el resto de los parámetros se obtendrán de la curva cuya suma entre el FEV1 y FVC tengan el valor más alto.

La espirometría forzada se expresa mediante dos curvas: volumen tiempo y flujo volumen. En esta última debemos analizar:

- El valor del FEV1, FEV1/FVC y FEF25-75: y compararlos con los valores de normalidad establecidos por la SEPAR, aunque éstos son de adultos. Según la SEPAR⁹⁷ se consideran normales: FEV1 y FVC >80% del teórico, FEV1/FVC >75% del teórico y FEF25-75 >65% del teórico.
- La morfología de la curva, valorando si el patrón es normal, obstructivo o restrictivo. De esta manera se considera obstrucción cuando FEV1<80%, FEV1/FVC <75% o FEF25-75 <65%; restrictivo cuando FVC <70% o FEV1/FVC normal o aumentado y tipo mixto cuando hay disminución del flujo FEV1 < 80% y disminución de FVC< 70%.
- La obstrucción bronquial se clasifica en: Leve FEV1 y FVC entre 79% y 65% del valor predicho con respecto al teórico, moderada FEV1 y FVC entre el 64-50% de teórico, grave FEV1 y FVC entre el 49 y 35% del teórico y muy grave FEV1 y FVC < 35%.

5.3.2. Test de broncodilatación

Valora la reversibilidad de la obstrucción bronquial, característica esencial del asma.

▪ Metodología:

Al paciente se le realiza una espirometría basal y se anota el FEV1; se le administra 400mcg de salbutamol a través de un MDI acoplado a una cámara espaciadora. Se repite la espirometría 15 minutos después y se anota el valor absoluto del FEV1 postdilatación y predilatación así como el valor teórico.

▪ Indicaciones:

1) En la primera visita junto a la espirometría forzada para: Establecer el diagnóstico de asma y la valoración inicial del grado de obstrucción bronquial. Esta indicación está recomendada por la SEPAR¹¹¹.

2) En el seguimiento del paciente, cuando la espirometría forzada presenta: FEV1 < 80% con respecto al valor teórico y FEF25-75 < 70%, aunque esta última indicación es todavía discutible, al ser esta variable espirométrica muy controvertida.

En relación al test de broncodilatación todavía no hay consenso, ni normativas precisas sobre la metodología, con lo cual pueden producirse interpretaciones erróneas o incorrectas de los resultados. En este sentido existen algunos problemas pendientes:

- No hay acuerdo sobre la dosis de broncodilatador a utilizar, pues unos autores administran 800 µg, mientras que otros emplean 400 µg. La opción más generalizada es el uso de 400 µg de salbutamol en cámara Volumatic®.

- No hay acuerdo en la forma de expresar la respuesta al broncodilatador¹¹², pues la expresión de esta respuesta varía según la forma usada y el valor del FEV1 inicial. Por este motivo se han propuesto distintas fórmulas: 1) incremento del FEV1 en valores absolutos expresados en ml. 2) cambio porcentual del FEV1 respecto al valor inicial según la fórmula: $\text{FEV1 post-FEV1pre} / \text{FEV1 pre} \times 100$. Esta ha sido la fórmula más usada, aunque introduce un sesgo matemático, ya que al estar el FEV1 en el denominador, cuanto menor sea, mayor será la respuesta; de esta forma los pacientes más obstruidos - que tienen un menor FEV1 basal- se etiquetan de “más reversibles” al ser mayor la respuesta, mientras que aquellos pacientes con un FEV1 inicial en límites cercanos a los normales pueden ser considerados como “no respondedores”. 3) cambio porcentual del FEV1 respecto al valor teórico: $\text{FEV1 post-FEV1 pre} / \text{FEV1}$

teórico x100. Es la fórmula recomendada para adultos por la ERS y para niños por Waalkens et al¹¹⁴ ya que el valor obtenido no depende de la edad, talla, ni calibre bronquial. 4) cálculo del incremento ponderado, según la fórmula: $2(\text{FEV1 post- FEV1 pre} / \text{FEV1 post- FEV1 pre}) \times 100$. Es la fórmula recomendada por la SEPAR para adultos. 5) cambio porcentual respecto al déficit o “cambio posible”: $\text{FEV1 post- FEV1 pre} / \text{FEV1 teórico} - \text{FEV1 pre} \times 100$.

- No hay consenso en la definición de positividad del test, ya que el establecimiento de un punto de corte para una respuesta positiva es arbitrario. Actualmente la recomendación más aceptada es considerar un test de BD positivo cuando el FEV1 experimenta un aumento postbroncodilatación $\geq 9\%$ sobre el FEV1 teórico del paciente¹⁰⁴. Si se utiliza la fórmula del cambio porcentual respecto al valor inicial, se considera positiva cuando el FEV1 post aumenta un 12% o más.

5.4. Pruebas inmunoalérgicas (diagnóstico de asma alérgico)

5.4.1. Pruebas serológicas: Determinación de IgE sérica total y de IgE específicas: RAST o CAP.

El valor predictivo de la Ig E total (en sangre de cordón o en suero) para manifestaciones alérgicas se ha puesto en evidencia durante los años 80^{115,116}. Posee una sensibilidad del 82% y una especificidad del 70%.

Debe tenerse en cuenta que existen enfermedades no alérgicas (parasitosis y algunos síndromes como el síndrome de Nezelof, síndrome de Job, síndrome de Wiskott-Aldrich o el síndrome de Di George) donde la IgE puede estar elevada. Además, un buen porcentaje de enfermos atópicos con IgE específicas elevadas tienen la IgE total normal.

El nivel de IgE a partir del cual se sospecha la existencia de alergia-atopia es de 250 kU/L¹¹². Sin embargo, Klink et al¹¹³, en su estudio considera difícil de definir el valor normal de IgE en la población normal y aún más con enfermedades alérgicas. Sears et al¹¹⁴ encuentran que la respuesta bronquial a metacolina está íntimamente ligada a los niveles de IgE, incluso en niños asintomáticos sin enfermedad alérgica y que los niveles inferiores a 32 UI/ml no se relacionan con el asma y aquellos con niveles >1000 UI/ml la asociación con el asma es muy fuerte.

Burrows et al¹¹⁵, afirman que hay posibilidad muy alta de que los padres asmáticos tengan hijos asmáticos y que en ausencia de esta enfermedad, existe una leve pero significativa prevalencia de asma en los niños cuando ambos padres tienen niveles de Ig E elevados.

Por tanto, la determinación de la IgE total es muy importante, pero tomada de forma aislada, sin otros resultados, tiene escaso valor. La medición de la IgE total debe ser considerada en: niños-adolescentes donde el prick no puede realizarse por razones clínicas, dificultades técnicas y personales (dermografismo severo, dermatitis atópica generalizada grave).

- Ig E específica frente a alérgenos determinados: en la actualidad la técnica que ofrece los resultados más contrastables y sensibles es la técnica CAP® (Pharmacia & Upjohn-Sweden). Esta técnica se basa en el fluoroenzimoimmunoensayo (FEIA). Es capaz de identificar niveles muy bajos de IgE específica, desde 0,35 kU/L hasta 100 kU/L. En la actualidad dicho método se ha modificado y simplificado (uniCAP®).

- Las indicaciones de la medición de Ig E específica en el niño-adolescente con asma son similares a las de la cuantificación de la IgE total: a) Lactante, cuando proceda, b) niños en que esta contraindicado realizar pricks, c) cuando exista una discordancia entre la clínica y los resultados, y d) cuando el resultado de los pricks sea dudoso.

5.4.2. Pruebas cutáneas

Las pruebas inmunoalérgicas son de uso habitual en el diagnóstico de rinitis alérgica y dermatitis atópica, enfermedades que a menudo se asocian a fenómenos de HB o asma y cuya relación con factores hereditarios parece clara en muchos casos.

El prick test detecta la IgE específica ligada a los receptores celulares de alta afinidad 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 alérgeno-IgE específica lo que provoca la degranulación de los mastocitos y la aparición de un habón y un halo eritematoso circundante. El tamaño del habón a los 15-20 minutos, determina el tamaño de la reacción. Las pruebas alérgicas se aplican de manera regular para examinar la sensibilidad de un paciente a determinados alérgenos alimentarios y aerotransportados

(neumoalergenos). Se pueden realizar por vía intradérmica y percutánea (la más usada en la actualidad).

La prevalencia de las pruebas cutáneas positivas frente a los alérgenos representa la interacción entre la reactividad cutánea a la histamina y la sensibilidad subyacente a la IgE¹²⁰⁻¹²². La prevalencia y magnitud global de las pruebas alérgicas cutáneas varían con la edad del paciente. El número y tamaño de las reacciones cutáneas por pricks test en una población no seleccionada previamente aumenta desde la infancia hasta aproximadamente los 20 años, luego disminuye gradualmente hasta los 50 y después se reduce aún más rápidamente¹²³⁻¹²⁵.

Ferguson et al¹²⁸, comparando los pricks y los RAST en niños con clínica probable a alergia a perros y gatos, encuentran en ambos un valor predictivo positivo bajo (53 % al 76%) y un valor predictivo negativo alto (88% al 95%) por lo que concluyen que la negatividad de ambas pruebas es muy útil para descartar alergia a dichos animales.

Además de los extractos alérgicos deben incluirse un control positivo y un control negativo. El control negativo debe ser el suero o fluido inerte o diluyente inerte presente en los extractos. Habitualmente es, y se recomienda, un glicerosalino al 50%. El control positivo es la histamina, habitualmente a una concentración de 1mg /ml. Todos los extractos deberán cumplir con las normas internacionales de estandarización.

Se considera un prick positivo a un antígeno cuando el diámetro de la pápula es mayor o igual a 3mm.

6. CLASIFICACIÓN DEL ASMA CRÓNICO INFANTIL

Según la Sociedad Española de Neumología Infantil del año 1997²⁰⁸, se divide en (Tabla 2):

- Leve: episódico y crónico
- Moderado: episódico y crónico
- Grave

Tabla 2. Clasificación del asma crónica, según la Sociedad Española de Neumología Infantil.

	LEVE		MODERADO		SEVERO
	Episódica	Crónica	Episódica	Crónica	
Nº crisis	≤5/año	≤5/año	≥5/año	≥5/año	Frecuentes/graves
Duración	Breve	Días	Breve	Días	Hospitalizaciones
Inter crisis	Asintomático	Sintomático	Asintomático	Sintomático	Sintomático
Síntomas Nocturnos	No	<2/mes	No	>2/mes	Muy frecuentes
Tolerancia ejercicio	Buena	Buena	Disminuida	Disminuida	
FEV 1	>80%	>80%	60-80%	60-80%	<60%
Variabilidad del PEF	<20%	<20%	20-30%	20-30%	>30%

En una revisión de la GINA 2002¹³⁰, considera el asma crónica según la siguiente clasificación:

- **Intermitente:** síntomas menos de una vez por semana, síntomas nocturnos no más de dos veces al mes, algunas exacerbaciones breves. FEV1>80% o PEF>80% del basal, variabilidad del PEF <20%.
- **Leve persistente:** síntomas más de una vez por semana pero menos de una vez al día, las exacerbaciones pueden afectar a la actividad y al sueño, síntomas nocturnos más de dos veces al mes. FEV1>80% del predicho o PEF>80% del basal, variabilidad del PEF <20%.
- **Moderado persistente:** síntomas diarios, las exacerbaciones pueden afectar a la vida diaria y al sueño, síntomas nocturnos más de 2 veces/semana. FEV1

60-80% del predicho o PEF 60-80% del basal. Variabilidad del PEF > al 20%.

- **Severo persistente:** síntomas diarios, exacerbaciones frecuentes, síntomas nocturnos frecuentes y limitación de las actividades físicas. FEV1 < 60% del predicho o PEF 60-80% del basal. Variabilidad del PEF > superior al 30%.

El inconveniente de la clasificación GINA es que es difícil de extrapolar a los niños.

A lo largo del desarrollo del estudio se han ido produciendo cambios en la clasificación del asma por las sociedades de mayor prestigio a nivel nacional y mundial. Así dentro de lo más reciente se encuentran el consenso de las cinco sociedades pediátricas españolas y la última revisión de la GINA¹³¹ (Iniciativa Global para el Asma). De modo que nuestra asma moderada crónica al inicio del estudio ha pasado a ser asma persistente moderada.

La clasificación del asma crónica infantil, según el Consenso de las cinco sociedades* de 2007⁷, aparece reflejada en la tabla 3:

*Las cinco sociedades las componen: ^aAsociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). ^bSociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). ^cSociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). ^dSociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP). ^eSociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP).

Tabla 3. Clasificación* del asma infantil crónico, según las Cinco Sociedades.

	EPISODICO		PERSISTENTE	
	Ocasional	Frecuente	Moderado	Grave
Nº crisis	< 5 /año	6-8 /año	>1-2/mes	>1-2 /sem.
Duración	Breve (Horas-días)	Días	Breve	Días
Intercrisis	Asintomático	Asintomático	Síntomas leves	Sintomático
Síntomas Nocturnos	No	No	≤2 veces/sem	>2veces/sem
Necesidad β2- Agonistas	No	No	≤3 veces/sem	>3 veces/sem
Tolerancia ejercicio	Buena	Sibilancias con esfuerzos intensos	Sibilancias a esfuerzos moderados	Sibilancias a esfuerzos mínimos
FEV 1	>80%	>80%	70-80%	<70%
Variabilidad PEF	<20%	<20%	20-30%	>30%

*En menores de 6 años no es preciso valorar la función pulmonar a efectos de clasificación. En el lactante, las intercrisis se valorarán por su repercusión en su actividad normal diaria (llanto, risa, juego y alimentación).

Exploración funcional intercrisis: FEV1: volumen forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

A partir de las revisiones de la GINA 2006 y 2009^{130,131}, se considera una nueva clasificación del asma crónico en función del nivel de control del mismo. Tradicionalmente, el grado de sintomatología, la limitación al flujo de aire y la variabilidad en las pruebas de función pulmonar, han permitido que el asma se clasifique por su **severidad** (ej. intermitente, persistente leve, persistente moderado o persistente severo). Sin embargo, es importante reconocer que la severidad del asma depende tanto de la severidad de la enfermedad como tal, así como de la respuesta al tratamiento. Adicionalmente, la severidad no es una característica invariable, sino que esta puede cambiar con los meses o años en los pacientes con asma. Esta nueva **clasificación por nivel de control** puede ser relevante y útil para el manejo del asma (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación por nivel de control según la GINA 2009.

Característica	Controlado (Todas las siguientes)	Parcialmente controlado (Cualquiera/semana)	No controlado
Síntomas diurnos	No (≤ 2 semana)	>2 veces/semana	3 o mas características de asma parcialmente controlada presentes en cualquier semana
Limitación de actividades	No	Alguna	
Síntomas Nocturnos que despiertan al paciente	No	Alguna	
Necesidad medicamento de rescate	No (≤ 2 /sem)	>2 veces/sem	
Función pulmonar (PEF/FEV1)*	Normal	<80% valor predictivo o mejor valor personal	
Exacerbaciones	No	≥ 1 /año**	1 vez/sem***

* No se contempla en niños de 5 años o menores la realización de pruebas de función pulmonar.

** Posterior a cualquier exacerbación se debe de revisar bien el tratamiento para asegurarse que sea adecuado.

*** Por definición, cualquier exacerbación que se presente durante una semana hace que durante esa semana el paciente se clasifique como no controlado.

7. TRATAMIENTO DEL ASMA INFANTIL

7.1. Tratamiento del asma moderado persistente infantil

En el niño, el tratamiento del asma persistente, al igual que en el adulto, presupone en primer lugar un diagnóstico correcto. A continuación, y a partir de la historia clínica y del estudio de la función pulmonar en niños mayores de 5-6 años, se ha de clasificar su gravedad y finalmente, y de acuerdo con estas premisas, establecer el tratamiento adecuado. Sin embargo, cuando se trata de niños menores de 6 años, el diagnóstico puede resultar difícil, y ello se debe fundamentalmente a que en estas edades las posibilidades diagnósticas son múltiples, y a que el estudio de la función pulmonar resulta difícil de practicar de manera sistemática. Por consiguiente, en estos casos el diagnóstico suele ser clínico, y se establece después de haber descartado otras afecciones que cursan con la misma sintomatología¹³².

Aún así, existen 2 grupos de niños difíciles de diferenciar, que durante los primeros años de la vida presentan dificultad respiratoria y sibilancias en el curso de las infecciones víricas respiratorias. Un grupo superará dicha sintomatología a partir de los 4 a 6 años, mientras que el otro grupo será el que realmente se encuentre afecto de asma. Los antecedentes familiares y los signos de atopia en el niño son datos que pueden orientar en uno u otro sentido. El papel de la atopia a partir de esta edad debe ser aclarado por medio de una valoración alergológica adecuada ya que constituye el principal factor de riesgo de asma persistente.

A partir de los 3 años probablemente son pocos los niños afectados de sibilancias transitorias⁷, por lo que la mayoría van a sufrir sibilancias persistentes bien de comienzo precoz o de comienzo tardío. Así pues, en los menores de 6 años, y especialmente los menores de 3 años, se solapan niños que pertenecen al grupo de sibilancias transitorias con niños afectados de sibilancias persistentes que tendrán asma persistente precoz. Otros niños comenzarán a tener asma por primera vez, constituyendo el grupo de asma persistente de comienzo tardío.

En virtud de lo anterior, se establecen dos grupos de tratamiento del asma infantil, diferenciándose entre niños menores de tres años y mayores de tres años (consenso). Y dado que el grupo de niños de nuestro estudio son de edades mayores o

iguales a seis años en adelante nos centraremos en el tratamiento recomendado para ese grupo de edad.

Principios generales de tratamiento del asma¹³²:

- 1) El principal interés de la clasificación del asma es orientar el tratamiento en la primera evaluación,
- 2) El objetivo final del tratamiento es lograr el BUEN CONTROL de asma. Para valorar el grado de control valoraremos en cada visita:
 - a) Número de episodios,
 - b) Número de visitas a Servicios de Urgencias o ingresos o número de días con pérdida escolar,
 - c) Síntomas intercrisis: nocturnos o tras ejercicio.
- 3) El tratamiento debe ser INDIVIDUALIZADO,
- 4) El tratamiento debe ser ESCALONADO y bajar o subir la medicación según se logre o no el control adecuado de los síntomas con la mínima medicación efectiva,
- 5) En un paciente no controlado es preferible añadir un 2º fármaco (β_2 de acción prolongada o montelukast) que aumentar la dosis de corticoide inhalado,
- 6) No se recomienda la administración de un β_2 de acción prolongada, sino que siempre se debe usar asociado a corticoide inhalado,
- 7) La medicación inhalada debe ser administrada a través de los sistemas mas adecuados a cada edad.

Tabla 5. Clasificación de la calidad de la evidencia.

Categorías	
A	RS de EAC con o sin MA y EAC con bajo riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número sustancial de estudios bien diseñados con resultados consistentes.
B	RS de EAC con o sin MA y EAC con moderado riesgo de sesgo. La evidencia proviene de un número limitado de estudios y/o resultados inconsistentes.
C	La evidencia proviene de estudios no aleatorizados, observacionales o no controlados.
D	Evidencia clínica o literatura científica que no puede incluirse en la categoría C.

RS: Revisiones sistemáticas, EAC: estudios aleatorizados y controlados, MA: metaanálisis.

Como premisa antes de establecer una pauta terapéutica y de forma progresiva, las distintas sociedades científicas hacen hincapié a la hora de recomendar uno u otro tratamiento, en los distintos niveles de evidencia científica. En la tabla 5 de la página anterior se recogen los distintos niveles de evidencia que sirven de fundamento a las recomendaciones terapéuticas¹³³.

Por otro lado, independientemente de la clasificación de la gravedad o situación clínica del asma de un determinado paciente, el objetivo final del tratamiento es el buen control de la enfermedad, expresado con los siguientes puntos:

- Conseguir que los síntomas crónicos sean mínimos o inexistentes
- Prevenir las exacerbaciones
- Mantener la función pulmonar lo más próxima posible a los niveles normales
- Mantener niveles normales de actividad, incluyendo ejercicio
- Evitar los efectos adversos de la medicación antiasmática
- Prevenir la evolución hacia la limitación irreversible del flujo aéreo
- Prevenir la mortalidad por asma.

Para valorar el grado de control del asma se utilizará el cuestionario de Control del Asma en Niños (CAN) que consta de 9 preguntas que se puntúan de 0 a 4 siendo la puntuación máxima de 36 y la mínima de 0 (tabla 6). Una mayor puntuación implica un peor grado de control. Se considera que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación igual o mayor de 8. Además del control clínico que se valora con el cuestionario CAN, es importante evaluar la función pulmonar mediante espirometría.

TABLA 6. Cuestionario de Control del Asma en Niños (CAN)	
<p>1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/constipados?</p> <p>a) Más de una vez al día b) Una vez al día c) De 3 a 6 veces por semana d) Una o 2 veces por semana e) Nunca</p>	<p>6. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante la noche?</p> <p>a) Más de una vez por noche b) Una vez por noche c) De 3 a 6 veces por semana d) Una o 2 veces por semana e) Nunca</p>
<p>2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/constipados?</p> <p>a) Más de una vez por noche b) Una vez por noche c) De 3 a 6 veces por semana d) Una o 2 veces por semana e) Nunca</p>	<p>7. Cuando el niño hace ejercicio (juega, corre, etc.) o ríe a carcajadas ¿tiene tos o pitos/silbidos?</p> <p>a) Siempre b) Casi siempre c) A veces d) Casi nunca e) Nunca</p>
<p>3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día?</p> <p>a) Más de una vez al día b) Una vez al día c) De 3 a 6 veces por semana d) Una o 2 veces por semana e) Nunca</p>	<p>8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir a urgencias debido al asma?</p> <p>a) Más de 3 veces b) 3 veces c) 2 veces d) 1 vez e) Ninguna</p>
<p>4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche?</p> <p>a) Más de una vez por noche b) Una vez por noche c) De 3 a 6 veces por semana d) Una o 2 veces por semana e) Nunca</p>	<p>9. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces han ingresado en el hospital al niño debido al asma?</p> <p>a) Más de 3 veces b) 3 veces c) 2 veces d) 1 vez e) Ninguna</p>
<p>5. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante el día?</p> <p>a) Más de una vez al día b) Una vez al día c) De 3 a 6 veces por semana d) Una o 2 veces por semana e) Nunca</p>	

En el tratamiento del asma disponemos de los siguientes fármacos:

I. Broncodilatadores:

- a. β_2 de acción corta*:
 - Salbutamol
 - Terbutalina
- b. Anticolinérgicos*:
 - Bromuro de Ipratropio
- c. β_2 de acción prolongada:
 - Formoterol
 - Salmeterol

* Alivio de los síntomas.

II. Antiinflamatorios:

- a. Corticoides inhalados:
 - Budesonida
 - Fluticasona
- b. Inhibidores de los receptores de los antileucotrienos:
 - Montelukast
- c. Corticoides orales.

A continuación reseñamos los fármacos recomendados en el tratamiento del asma en niños mayores de tres años con algunos datos de interés:

– *Glucocorticoides inhalados*. Su eficacia en estas edades está bien contrastada¹³⁴⁻¹⁴⁸ (Evidencia A). Se utilizan como controladores de la enfermedad, así como los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta se emplean para aliviar los síntomas.

– *Antagonistas de los receptores de los antileucotrienos*. Hay datos suficientes sobre su efectividad en estas edades, aunque su capacidad antiinflamatoria y su eficacia es menor que la de los corticoides inhalados¹⁴⁹⁻¹⁵² (Evidencia A). Su asociación, con corticoides inhalados, mejora el control de los niños asmáticos.

– *Asociación de agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración (formoterol y salmeterol) y glucocorticoides inhalados*. Estas asociaciones se han mostrado eficaces para el control del asma en estas edades¹⁵³⁻¹⁵⁷ (Evidencia A) y permiten reducir las dosis de corticoides inhalados, paliando los posibles efectos adversos de las altas dosis de éstos.

Aunque normalmente se usan a dosis fijas, algunos estudios han demostrado la eficacia de la combinación budesonida y formoterol cuando se utilizan a dosis ajustables en niños de más de 12 años^{154,157}. Pero mientras no existan más estudios sobre la eficacia y seguridad de las combinaciones a dosis ajustables, no se recomienda que se utilicen en niños menores de 12 años; y por encima de esta edad, que se haga en casos muy seleccionados. Recordar también que estos fármacos deben ser administrados *siempre* con un corticoide inhalado, y *nunca* como medicación de rescate (para lo que deben emplearse los β 2-adrenérgicos de corta duración). Se aconseja precaución y fijar una dosis máxima (100 μ g/día de salmeterol y 36 μ g/día de formoterol) cuando las asociaciones se usen de forma ajustable.

– *Metilxantinas*. Pueden tener una función como tratamiento agregado en el asma grave no controlado con glucocorticoides inhalados, pero se necesitan estudios adicionales para examinar esta función y para definir la relación riesgo-beneficio en comparación con otros fármacos más recientes (agonistas β 2-adrenérgicos de larga duración y antagonistas de los receptores de los antileucotrienos). Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia son menos eficaces que los glucocorticoides inhalados¹⁵⁸.

– *Cromonas*. Una revisión sistemática de 24 ensayos clínicos concluye que en el tratamiento a largo plazo, el efecto del cromoglicato sódico no es mejor que el del placebo, por lo que su utilización actualmente no está recomendada¹⁵⁹ (Evidencia A).

– *Anticuerpos monoclonales anti-IgE*. De uso exclusivamente hospitalario en casos muy seleccionados¹⁶⁰⁻¹⁶².

– *La inmunoterapia específica* puede desempeñar un papel en el control de la enfermedad.

En la tabla 7 se recoge el tratamiento de mantenimiento del niño mayor de 3 años, pero recordando que éste deberá luego ajustarse en función del nivel de control del paciente y se establecen de esta forma una serie de escalones terapéuticos. Al igual que se sube de escalón cuando el control es insuficiente, es igualmente importante bajar de escalón para mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva (Tabla 8).

TABLA 7. Tratamiento inicial de mantenimiento del niño mayor de 3 años

Gravedad del asma	Control de base de la enfermedad			
	Tratamiento Farmacológico		Inmunoterapia	Alivio de síntomas
	Elección	Alternativa		
Episódica ocasional	No precisa	No precisa		AA-β2-AC a demanda
Episódica frecuente	GCI dosis bajas	ARLT	IT*	AA-β2-AC a demanda
Persistente moderada	CGI dosis medias	GCI dosis bajas + AA-β2-AL** O GCI dosis bajas + ARLT	IT*	AA-β2-AC a demanda
Persistente grave		GCI dosis medias/altas + AA-β2-AL Se puede considerar una o varias: - Añadir GC oral - Añadir ARLT - Añadir Metilxantinas - Añadir Ac monoclonales anti-IgE		AA-β2-AC a demanda

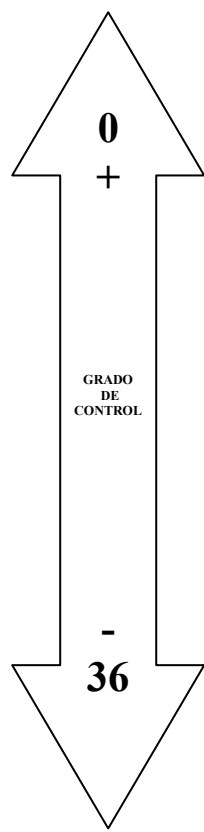
La clasificación del asma de un niño tiene el exclusivo interés de orientar el tratamiento a elegir en un primer momento. Posteriormente deberá ser la evolución clínica y la consecución de los objetivos de control los que dicten las modificaciones del tratamiento. El tratamiento del asma es escalonado. Al igual que se sube de escalón cuando el control es insuficiente, es igualmente importante bajar de escalón para mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva.

*Valorar según apartado Inmunoterapia específica. **En niños mayores de 4 años.

7.2. Utilización de dispositivos para el tratamiento del asma

La vía inhalatoria es la vía de primera elección en el tratamiento del asma, por reunir ventajas sobre las otras vías (oral o parenteral): rapidez y lugar de acción predecible, requerimiento de menores dosis, disminución de la incidencia de efectos adversos sistémicos y fácil acceso al tracto respiratorio.

No existe una norma universal para todos los niños. Las recomendaciones que se exponen a continuación deben considerarse como generales, sin olvidar que cada niño debe utilizar el sistema de inhalación que mejor realice. En cada revisión el paciente debe ser examinado respecto del material y método de inhalación que se le ha prescrito.

Tabla 8. Tratamiento escalonado del asma según el grado de control en niños mayores de 3 años.


	Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria	1	Sin medicación de control	Broncodilatadores de acción rápida a demanda
	2	GCI dosis bajas o ARLT	
	3	GCI dosis medias o GCI dosis bajas + AA-β2-AL o GCI dosis bajas + ARLT	
Control ambiental	4	GCI dosis medias + AA-β2-AL o GCI dosis media + ARLT	
	5	GCI dosis altas + AA-β2-AL Si no control añadir: ARLT, metilxantinas	
	6	GC oral Anticuerpos anti-IgE	

AA-β2-AL: agonista β2-adrenérgico de larga duración; ARLT: agonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoide; GCI: glucocorticoide inhalado.

7.2.1 Aerosol dosificador presurizado

Casi todas las dificultades de manejo están relacionadas con la alta velocidad de las partículas del aerosol (100 km/h) en el punto de salida: dificultosa coordinación mano-boca, detención de la inspiración por el impacto de las partículas frías del aerosol sobre el paladar blando, inhalación nasal parcial y, en la mayoría de las ocasiones, inhalación rápida por parte del niño. Como resultado de todo ello, el pretendido efecto terapéutico será escaso. De la terapia inhalatoria con aerosol presurizado cabe esperar que en más del 50% de los niños no se obtenga ningún beneficio o que éste sea muy parcial. Por tanto, la prescripción de aerosoles presurizados en niños debe asociarse a otros dispositivos que mejoren su prestación. Por eso siempre se recomienda que el MDI se utilice acoplado a una cámara espaciadora.

7.2.2. Cámaras espaciadoras

Se utilizan en menores de 6-7 años. La técnica inhalatoria *patrón* estriba en inhalar durante un tiempo inspiratorio de 5 segundos, seguido de una pausa inspiratoria de 10 segundos, por cada dosis individual con que se carga la cámara. La recomendación *popular* se basa en inspirar cuanto más despacio posible y expirar muy lentamente, con un número de respiraciones que será el resultado de dividir el volumen de la cámara por el volumen corriente del niño ($VC = 10 \text{ ml/kg}$).

Los niños menores de 4 años precisan utilizar cámaras de mediano volumen (Babyhaler®, Aerochamber®) que poseen válvulas de caucho y una mascarilla facial ajustada a la boquilla inhalatoria de la cámara.

7.2.3. Inhaladores de polvo seco

Existen 2 grupos fundamentales: los inhaladores monodosis (que precisan cargar una cápsula cada vez que se utilizan, como el Spinhaler®) y de dosis múltiples, con disco de carga (Diskhaler®) o con depósito (Turbuhaler®). Están indicados en mayores de 6 años. La técnica de inhalación es inspirar lo más rápido y fuerte posible, de forma mantenida, realizar una pausa inspiratoria de 10 segundos y expirar lentamente. Como requieren generar presiones y flujos inspiratorios eficaces, si el paciente está en crisis aguda es preferible utilizar aerosoles presurizados con cámara espaciadora pediátrica.

7.2.4. Nebulizadores

Los nebulizadores convencionales, neumáticos o ultrasónicos, tienen como indicación absoluta los niños discapacitados que no puedan realizar las maniobras descritas previamente. Los nebulizadores tipo dosímetro permiten utilizar dosis eficaces de glucocorticoides inhalados muy superiores a las administradas con otros utillajes, con dosis dispensadas mucho menores. Su indicación sería la ratio desfavorable *efecto clínico/efecto sistémico* en cualquier edad.

8. INMUNOTERAPIA EN EL ASMA

Se define como inmunoterapia (IT) la administración de cantidades crecientes de un extracto alérgico a un sujeto alérgico con el objetivo de mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior del alérgeno causante. En 1901, Noon y Friedman¹⁶³ introdujeron la IT con alérgenos para tratar la polinosis o rinitis alérgica. Desde entonces se ha utilizado la IT como forma de tratamiento de las enfermedades alérgicas, en especial la producida por alérgenos inhalados (rinitis alérgica estacional o perenne y asma).

En los últimos años se han publicado directrices o recomendaciones sobre la IT con alérgenos por distintas sociedades científicas^{129,133,164-165}. Ninguna de ellas representa un informe de consenso de los distintos representantes mundiales y algunas solamente tratan temas relacionados con rinitis o con asma. Sólo el documento de la OMS de 1997¹⁶⁶ intenta establecer un consenso entre la partes y revisa las indicaciones y bases científicas de la IT.

8.1. Mecanismo de acción de la IT: humoral y celular

8.1.1 Cambios humorales.

▪ Ig E

En las fases iniciales del tratamiento se observa un aumento de las concentraciones séricas de IgE alérgeno específica; posteriormente se detecta una disminución gradual de los niveles de IgE pero sin alcanzar los niveles previos al inicio de la IT¹⁶⁷.

▪ Ig G

A medida que la inmunización progresa la concentración de IgG4 alérgeno específica suele aumentar en función de la dosis acumulada de antígeno administrado. En el caso de la IT con veneno de himenópteros los aumentos de IgG4 se han asociado con la pérdida de reactividad cutánea y mejoría clínica. El efecto beneficioso de este aumento de la IgG4 se podría explicar por la acción de este anticuerpo que bloquearía la unión del alérgeno a la IgE específica evitando la degranulación del mastocito¹⁶⁸. Sin embargo en el caso de la IT con neuroalérgenos no se ha podido demostrar con claridad la correlación entre aumentos de IgG4 y mejoría clínica con estudios

contradictorios. Incluso en las pautas ultrarrápidas éstas son eficaces mucho antes que se eleve la IgG4¹⁶⁸. Las subclases de IgG pueden tener diferentes efectos sobre la respuesta alérgica. Se ha demostrado que la IT induce un aumento de la IgG1 e IgG4 específicas de alérgeno. Los niveles de IgG1 y no los de IgG4 en reposo son predictores del desarrollo de respuesta tardía después de la provocación de alérgeno. Niveles altos de IgG4 se asocian con fracaso de la IT a alérgenos inhalados.

8.1.2. Cambios celulares

▪ Linfocitos

El éxito de la IT puede estar asociado a un cambio en la producción de IFN- γ e IL-4 ya sea como consecuencia de un descenso de las respuestas Th2 o un aumento de las Th1. Los linfocitos T de individuos sensibilizados tanto a ácaros como a polen y que han sido tratados con IT producen menos IL-4 tras su estimulación *in vitro* con el alérgeno, que en individuos no tratados. La IT reduce la síntesis de IL-4 a niveles semejantes a los producidos por las células T de individuos no alérgicos¹⁶⁹. También se ha demostrado que la IT disminuye la respuesta tardía en piel y en la mucosa nasal reduciendo el número de eosinófilos y linfocitos T CD4+ reclutados¹⁷⁰. Paralelos a estos cambios, se produce un aumento en las subpoblaciones CD4+ que expresan RNAm para IFN- γ , sugiriendo que respuestas Th1 podrían ser protectoras. Parece ser que el mecanismo que subyace tras este cambio es la producción local de IL-12, citoquina capaz de promover y mantener la respuesta Th1 durante la IT¹⁷⁰.

Se han visto resultados similares en el proceso de desensibilización al veneno de avispa con disminución en la producción de citoquinas Th2 paralelo al aumento de citoquinas Th1. Las razones de este cambio podrían estar ligadas al diferente tipo de inmunización en cada caso (natural- mucosa frente a IT- subcutánea). La concentración de antígeno durante la IT es mayor que durante la exposición natural. Estas diferencias podrían explicar cambios en la presentación antigénica y/o en la producción de ciertas citoquinas necesarias para generar respuesta Th1 o Th2. Estudios *in vitro* indican que el tipo de célula presentadora en uno y en otro caso depende de la concentración de alérgeno disponible. Así, a mayor concentración la presentación la realizarían células inductoras de respuesta Th1 y viceversa. Como la concentración de alérgeno en su exposición natural es baja se estimula la respuesta Th2. Por el contrario altas dosis de alérgeno administrado de forma local podrían favorecer la respuesta Th1 observada en

la IT. Actualmente se discute si este cambio es consecuencia de la falta de respuesta inmune específica para el alérgeno de las células Th2/Th0 (anergia) o se debe a la regulación de una subpoblación distinta de células Th0/Th1 (desviación inmune) ¹⁷⁰.

▪ Células efectoras

La IT reduce el reclutamiento de células inflamatorias así como su activación y liberación de citoquinas. En los mastocitos se ha observado una reducción en la mucosa nasal y en el epitelio tras la IT con alérgenos. También se ha detectado una disminución de los niveles de histamina y PGE2 en las secreciones nasales tras provocación alérgica, así como la producción de los factores liberadores de histamina en pacientes tratados con IT.

También se han descrito inhibiciones en el incremento de eosinófilos y en su actividad quimiotáctica en sangre periférica y en el líquido de lavado broncoalveolar tras la IT, así como disminución en la infiltración de estas células en la mucosa nasal. Tras la IT con polen de abedul se ha observado una disminución de la HB paralela a una disminución de la ECP. En general la mayoría de los efectos de la IT sobre los eosinófilos va unida a sus efectos en las células T, alterando el perfil de citoquinas y en este caso la IL-5 ⁷⁸⁻⁷⁹.

8.2. Indicaciones de la IT

En el año 2002, el Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology junto con la Academia Americana de Pediatría ¹⁷¹ publicaron las indicaciones de IT en *niños con asma* las cuales son las siguientes:

Niños con asma alérgico que tienen síntomas de asma después de la exposición natural al aeroalérgeno y que tienen evidencia demostrable de anticuerpos IgE específicos y además uno de las siguientes condiciones:

- Pobre respuesta a la farmacoterapia o a la evitación del alérgeno
- Efectos adversos de la medicación
- Evitar tratamiento farmacológico prolongado o reducir costes de la medicación
- Coexistencia de rinitis alérgica o asma alérgico.

En la revisión que hacen al respecto las 5 sociedades españolas ⁷ en 2007 la inmunoterapia específica estaría indicada cuando se cumplen los siguientes criterios ¹²⁸ con un nivel de evidencia D:

- Asma episódica frecuente o persistente moderada, mediada por IgE, cuando existe sensibilización a un único alérgeno, o a un alérgeno predominante, o a un grupo de alérgenos con reactividad cruzada.
- Cuando los síntomas no se controlan de forma adecuada mediante la evitación del alérgeno y el tratamiento farmacológico.
- Cuando el enfermo presenta síntomas tanto nasales como pulmonares.
- Cuando el paciente (o sus padres, o tutores legales) no desean someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo.
- Cuando el tratamiento farmacológico provoca efectos adversos.

La edad no constituiría un parámetro limitante del uso de inmunoterapia si se cumplen los criterios de indicación previos.

Para las cinco sociedades españolas estas contraindicaciones quedarían resumidas en tres puntos con un nivel de evidencia D:

- En niños con inmunodeficiencia o enfermedades autoinmunes graves o hepatopatía crónica.
- En situaciones psicosociales que no permitan un adecuado seguimiento.
- Como terapia de inicio en la adolescente embarazada, aunque se pueden administrar las dosis de mantenimiento correspondientes en pacientes que empezaron a ser tratadas antes del embarazo.

Así mismo según la OMS¹⁷¹ se ponen en marcha una serie de recomendaciones para minimizar el riesgo y mejorar la eficacia clínica de la IT:

- La IT específica debe ser prescrita por especialistas y administrada por médicos entrenados en el manejo de reacciones sistémicas si el paciente sufriera un shock anafiláctico. El paciente permanecerá en observación durante 30 minutos después de la inyección.
- Los pacientes con sensibilizaciones múltiples pueden no beneficiarse tanto de la IT específica como los pacientes monosensibilizados. No hay datos suficientes al respecto
- Los pacientes con factores desencadenantes no alérgicos no se benefician de la IT
- La IT específica es más eficaz en niños y adultos jóvenes que en edades más tardías

- Es esencial por razones de seguridad que los pacientes estén asintomáticos en el momento de administrarse la inyección por que las reacciones adversas fatales son mas frecuentes en pacientes asmáticas con obstrucción severa de la vía aérea.
- Con tratamiento farmacológico el FEV1 debería alcanzar al menos el 70% del valor esperado tanto por razones de eficacia como de seguridad.

Se piensa que la IT en niños puede modificar la historia natural de la enfermedad, siendo más eficaz al inicio de los síntomas. Estudios preliminares sugieren que la IT administrada a niños con rinoconjuntivitis alérgica podría prevenir el desarrollo del asma en estos niños.

La IT rápida se asoció con una mayor incidencia de reacciones sistémicas en niños menores de 5 años comparados con pacientes mayores.

8.3. Seguridad clínica

Una de las razones por las que la IT se ha dejado de utilizar en algunos países como el Reino Unido o se ha restringido su uso en otros, es la posibilidad de la aparición de reacciones adversas graves, incluso mortales.

Existen varios tipos de reacciones, tanto sistémicas como locales que pueden ocurrir con la IT de alergenos. Los pacientes con asma tienden a presentar reacciones bronquiales más graves que los no asmáticos. Las reacciones locales importantes no siempre predicen el inicio de una reacción sistémica mayor. Sobre un estudio de 2.989 reacciones sistémicas, la mayoría tuvo lugar en ausencia de una reacción local grande previa. En 1986, el Comité Británico¹⁷² sobre Seguridad del Medicamento comunicó 26 muertes asociadas con IT en 1957, cinco de las cuales habían tenido lugar en los últimos 18 meses. En 1987, la American Academy of Allergy and Immunology (AAAI)¹⁷³ revisó 46 muertes relacionadas con IT entre 1945 y 1984. Otro informe posterior encontró otras 17 muertes entre 1985 y 1989. Se calcula que mueren entre 3 y 5 personas al año en Estados Unidos por causas relacionadas con la IT¹⁷³. Los factores de riesgo para muerte en relación con IT fueron: asma mal controlada, uso de bloqueadores beta, errores en la dosificación, vacunas con altas dosis de alergen o pacientes hipersensibles al alergen. La mayoría de las reacciones sistémicas son leves y ocurren en los primeros 30 minutos tras la inyección de la vacuna. Por ello, se recomienda que si un paciente recibe IT se haga en un centro donde exista un equipo de reanimación y

un médico disponible debiendo permanecer el paciente en el centro durante al menos media hora.

En cualquier caso, estas reacciones no son frecuentes. En una revisión de la Clínica Mayo encontraron reacciones sistémicas en sólo el 0,137 % de 79.593 inyecciones en 10 años y en ninguna hubo muerte.

8.4. Inmunoterapia, síntomas asmáticos, consumo de fármacos y costes

A pesar de que la IT con alérgenos se ha usado durante más de 70 años en el tratamiento del asma, su papel todavía es motivo de discusión. Los protocolos actuales, en cuanto al manejo del asma, publicados por la OMS y otros organismos internacionales¹⁰⁻¹⁴ recomiendan que la IT sólo deba ser considerada cuando el asma está mal controlada con los fármacos habituales o cuando es imposible evitar el contacto con el alérgeno. Otros organismos como la British Thoracic Society¹⁷² ni siquiera plantean este tratamiento en el manejo del asma. Otras guías clínicas de amplio uso como la GINA-2009¹⁷³, el Consenso Canadiense del Asma¹⁷⁴ o la Academia Americana de Alergia¹⁷⁵ relegan esta terapia a un segundo plano indicando su uso sólo en casos seleccionados e incluso tampoco la incluyen en el tratamiento. El último consenso de las cinco sociedades⁷ la recomienda cuando se cumplen los siguientes criterios: *a)* Asma episódica frecuente o persistente moderada, mediada por IgE, cuando existe sensibilización a un único alérgeno, o a un alérgeno predominante, o a un grupo de alérgenos con reactividad cruzada. *b)* Cuando los síntomas no se controlan de forma adecuada mediante la evitación del alérgeno y el tratamiento farmacológico. *c)* Cuando el enfermo presenta síntomas tanto nasales como pulmonares. *d)* Cuando el paciente (o sus padres, o tutores legales) no desea someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo. Hay ensayos clínicos con IT cuyos resultados con frecuencia son difíciles de interpretar pues los extractos alérgénicos no están estandarizados, existen diferencias en el diseño o metodología del estudio o incluyen pocos pacientes^{176, 179}.

En un intento de aclarar las dudas acerca de la IT y su influencia en la clínica asmática, así como el coste que representa y analizar si hay diferencias entre los dos grupos, se diseñó este trabajo. Presentamos un ensayo clínico con 60 niños asmáticos mayores de 5 años que padecen asma persistente moderada e hipersensibilidad a ácaros del polvo divididos en dos grupos de tratamiento: 30 niños recibieron tratamiento

clásico del asma y otros 30 niños recibieron además IT, monitorizando los datos clínicos en hoja de recogida de síntomas y parámetros respiratorios (función pulmonar).

En un reciente artículo publicado en 2009 en *Anales de alergia, asma e inmunología* y realizado por Enrico Compalati MD et al¹⁷⁸ se evalúa la eficacia de la inmunoterapia específica con alérgenos en el tratamiento del asma y la rinitis alérgica derivada de los meta-análisis disponibles. Siete de trece meta-análisis reunieron los criterios de inclusión: 5 evaluaron la inmunoterapia sublingual y 2 evaluaron la inmunoterapia subcutánea. De los siete meta-análisis informaron, 6 de ellos informaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de los síntomas asmáticos y cinco reducción significativa de las necesidades de medicación. La heterogeneidad fue significativa en los siete estudios incluidos, concluyendo Compalati que, según la evidencia actual, la inmunoterapia específica puede ser recomendada para el tratamiento de la alergia respiratoria, debido a su eficacia en la reducción síntomas de asma y rinitis. No obstante, en el futuro los estudios deberían ir orientados a considerar la seguridad y los costes para corroborar esta evaluación positiva.

De los siete meta-análisis referidos, dos meta-análisis de inmunoterapia subcutánea¹⁷⁶⁻¹⁷⁷ de gran tamaño muestral, siendo el más importante el realizado por Abramson et al¹⁷⁶ para la colaboración Cochrane en el que analizan 75 ensayos clínicos de los cuales 36 fueron con IT a ácaros. Dentro de este metaanálisis hay muy pocos niños por lo que sus resultados no pueden ser extrapolados directamente a lo que podría ocurrir en pacientes pediátricos. El otro meta-análisis también realizado con inmunoterapia subcutánea por Calderon et al¹⁷⁷ en 2007, analiza 15 estudios realizados en adultos de rinitis con diversos alérgenos y encuentra diferencias estadísticamente significativas en reducción de síntomas y consumo de fármacos, pero entre los alérgenos no se incluyen los ácaros del polvo por lo que difícilmente podemos extrapolarnos a los niños y a nuestro estudio.

Los otros cinco meta-análisis se realizaron con inmunoterapia sublingual y con resultados dispares. Mientras que Calamita et al¹⁷⁹, en 2007, después de analizar nueve estudios con inmunoterapia sublingual (cinco a polen y cuatro a ácaros del polvo) no encuentra diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la reducción de síntomas, Penagos¹⁸⁰, Olaguibel¹⁸¹ y Wilson¹⁸² si observaron diferencias significativas en la reducción de síntomas asmáticos.

En la actualidad no existen ensayos clínicos controlados comparando el efecto directo de los esteroides inhalados frente a IT sola, ni es probable que se realicen en el futuro por razones éticas fundamentalmente.

8.4.1. Asma, inmunoterapia y síntomas asmáticos.

Los ensayos clínicos más antiguos que hacen referencia al uso de IT para pacientes alérgicos al polvo de la casa (*Dermatophagoides spp*) obtienen resultados favorables, con mejoría clínica del grupo que recibió IT, pero tienen como limitación más importante que usaban extractos poco definidos o dosis no estandarizadas y muy variables¹⁸³⁻¹⁸⁵. Así, Bruun et al¹⁸³ en 1949 en un ensayo clínico simple ciego, con placebo, tras 2 años de seguimiento, observó que un 78% de pacientes tratados con IT frente a un 34% de pacientes tratados con placebo obtuvo mejoría clínica; similares resultados presentaron Aas et al¹⁸⁴ en 1971 en un estudio doble ciego con placebo con 80 niños asmáticos. D'Souza et al¹⁸⁵ en 96 pacientes con historia de asma con pruebas cutáneas positivas a *Dermatophagoides pteronyssinus* observa tras 3 meses de tratamiento mejoría de los síntomas asmáticos en el grupo tratado con IT frente al placebo.

Existen muchos estudios doble ciego, con placebo y randomizados publicados hasta ahora, que muestran un efecto positivo del tratamiento con IT en el asma y otras manifestaciones atópicas, tanto en niños como en adultos y a alérgenos distintos como pólenes, hongos, epitelios de animales, artrópodos y ácaros; otros estudios, menos frecuentes, no refieren este efecto favorable de la IT. Por estas causas, se realizaron dos meta-análisis (Abramson y Ross) siendo el más citado el de Abramson et al¹⁷⁶, que incluye en su totalidad 3506 pacientes (3188 con asma). En este meta-análisis, a la hora de evaluar los resultados, sólo se describen puntuaciones de síntomas en 28 estudios y en otros 22 estudios sólo hacen referencia a empeoramiento, igualdad o mejoría. En general, observa una reducción significativa de los síntomas de asma (diferencia de promedios estandarizados -0,72, intervalo de confianza del 95%:-0,99 a -0,33) y hubiera sido necesario tratar a cuatro (IC del 95%:3 a 5) pacientes con inmunoterapia para evitar el deterioro de los síntomas de asma en uno de ellos. Este estudio afirma que “la IT es eficaz en la disminución de los síntomas y reduce el uso de medicación, pero que proporciona una orientación limitada en cuanto al tamaño del beneficio en comparación con otros tratamientos. Por ejemplo no se sabe si el efecto es el mismo en aquellos

pacientes que no reciben esteroides inhalados como en aquellos que si lo reciben”. Este estudio concluye que la IT se debe usar cuando el asma es extrínseca y el alérgeno no se puede eliminar; también alerta sobre los efectos secundarios, a veces mortales de la IT¹⁷².

De los ensayos con IT más recientes de los últimos 20 años, sólo 4 están realizados en niños. Peroni et al ¹⁸⁶ incluye 23 niños alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* en un ensayo doble ciego con placebo. El tipo de síntomas recogido en la hoja de recogida de síntomas sólo incluía existencia de tos o número de crisis por el día y por la noche. Este autor refiere que no hubo diferencias en los síntomas -sin especificar cuales- entre los dos grupos al final de la evaluación que se realizó al año, aunque refiere que hubo más síntomas al principio que al final. A pesar de este dato, curiosamente todos los integrantes del grupo tratado con IT respondieron en una encuesta que “sentía” que su asma había mejorado, frente a solo 3 pacientes del grupo placebo.

Hedlin et al ¹⁸⁷ realizaron un estudio en 29 niños con asma alérgicos a polen y gato o ácaros. Hicieron 2 grupos: el grupo A recibió un extracto de polen y gato o ácaros y el grupo B un extracto de polen o placebo. En cuanto a los síntomas sólo se refiere a mejoría o empeoramiento de éstos sin aclarar el tipo de síntomas que se monitorizaron. Este autor no observa diferencias entre ambos grupos, siendo sus limitaciones el escaso número de pacientes, la mezcla de alérgenos o pocos pacientes con IT a ácaros.

Uno de los trabajos recientes más comentado y con mayor número de niños es el realizado por Adkinson et al ¹⁸⁸. En este estudio 121 niños con asma persistente moderada grave recibieron IT con varios alérgenos a los que eran sensibles o placebo durante 18 meses o más y utilizaron la medicación antiasmática mínima necesaria para controlar los síntomas. En él, a los dos años de tratamiento, se produjo una remisión parcial o completa de los síntomas en el 31% de los niños que recibieron IT frente al 28% de los niños con placebo sin haber diferencias entre los dos grupos. No ha sido posible comparar qué tipo de síntomas son los que mejoran ya que solo refiere empeoramiento o mejoría de síntomas y llega a la conclusión de *que la IT no aporta un beneficio adicional aparte del que pueda proporcionar un manejo cuidadoso y estrecho del asma*. De todas formas este estudio es muy criticado por varias razones, entre ellas

el uso de IT con varios extractos alergénicos, práctica no habitual en el uso de IT, con el consiguiente descenso de la potencia de la vacuna.

Sin embargo, Cantani¹⁸⁹, en un estudio abierto a 3 años con 300 niños sensibles a polen o ácaros, recibiendo la mitad IT y la otra mitad sirvió como grupo control (sin recibir placebo), observa una disminución del número de días y noches sin tos, así como del número de crisis de asma favorable al grupo que recibió IT.

Por otro lado, como hay pocos ensayos clínicos que incluyan a niños exclusivamente, Sigman y Mazer¹⁹⁰ hicieron un meta-análisis en 1996 de todos los ensayos existentes en niños desde 1966 a 1994 pero no se obtuvieron resultados concluyentes por la heterogeneidad de los estudios y el escaso número de niños incluidos en los diferentes ensayos. La mayoría de ellos mostraban beneficio clínico de la IT y en especial la IT a ácaros del polvo, pero en este trabajo no hacían recomendaciones firmes sobre el uso de la IT por las razones citadas.

Portnoy et al¹⁹¹ hace una crítica de todos los estudios sobre IT existentes, incluyendo los meta-análisis. Este autor discute los distintos criterios de elección de pacientes, diferencias poblacionales entre Europa y Estados Unidos donde la concentración de antígenos es diferente y por lo tanto es posible que la IT sea más efectiva en aquellas zonas donde la exposición a un determinado antígeno sea mayor (casi ningún trabajo mide la exposición antigénica de los pacientes). También hace referencia a las distintas dosis y extractos alergénicos entre los estudios, así como a la diferente duración del tratamiento en los ensayos clínicos, los cuales van desde las 7 semanas a los 2 años, con una tendencia a ser favorable en los estudios más cortos y más equívocos los de duración más larga. Finalmente, también se refiere a la distinta forma en que se monitorizan los síntomas entre los trabajos. Por todo ello, afirma que aunque los metaanálisis intenten paliar estas deficiencias, también están en entredicho ya que muchas veces se asume que los estudios son comparables entre sí, cuando en realidad son heterogéneos.

En los últimos 10 años, buscando nuevas vías de administración, se produce un aumento de los estudios con inmunoterapia específica sublingual. Pham Thi-N¹⁹² evalúa la eficacia de la inmunoterapia (sublingual) en niños asmáticos con alergia a los ácaros del polvo controlados con tratamiento farmacológico y medidas para evitar los ácaros. Concluye que se produce una reducción de los síntomas en ambos grupos (intra-grupo)

pero que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (entre grupos) y por lo tanto la ITSL no aporta beneficio adicional a tratamiento clásico. En la misma línea se encuentra el trabajo de Olaguíbel JM y Alvarez Puebla MJ¹⁹³, que evalúan 7 ensayos clínicos con ITSL en 256 niños de 0 a 14 años, encontrando una reducción no significativa de síntomas y concluyen que la ITSL parece reducir los síntomas. También obtienen resultados similares los estudios realizados con inmunoterapia para ácaros por Cadario G et al¹⁹⁴ y Berto P et al¹⁹⁵. Como podemos observar, una gran cantidad de estudios realizados en asmáticos comparando la eficacia de la IT vs no IT no encuentra diferencias estadísticamente significativas en los resultados entre ambos grupos.

Otros estudios si encuentran diferencias significativas en los síntomas asmáticos entre el grupo de inmunoterapia y el de tratamiento clásico como los realizados por Niu CK¹⁹⁶, Nuhoglu Y¹⁹⁷ o Lue KH¹⁹⁸ en Taiwán, Bahceciler NN¹⁹⁹ en Turquía, Di Rienzo V²⁰⁰ o La Grutta S²⁰¹ en Italia, aunque emplean vacuna sublingual. También encontramos estudios realizados con inmunoterapia subcutánea con diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento, como los realizados por Wang HY^{202,203} en China y Cevit O et al²⁰⁴ en Turquía.

8.4.2. Asma, inmunoterapia y síntomas rinoconjuntivales

La mayor parte de la bibliografía consultada en cuanto a la eficacia de la IT y su relación con los síntomas nasales encuentra mejoría de los mismos. Así según la OMS, la IT está indicada para la rinitis y conjuntivitis por diferentes alérgenos (evidencia Ib, recomendación A). También en el estudio PAT, realizado en 205 niños con rinoconjuntivitis estacional, se observa una disminución de los síntomas rinoconjuntivales (medidos en una escala visual) después de 1, 2 y 3 años de tratamiento comparado con el grupo control ($p < 0.001$). Podría ocurrir que la IT sea especialmente eficaz en niños asmáticos con síntomas rinoconjuntivales en relación a los que no los tienen¹⁶³.

Revisados los meta-análisis más recientes que valoran esta sintomatología, los resultados son variables y aunque encuentran reducción de síntomas no siempre éstas son estadísticamente significativas. Como el realizado por Olaguíbel JM y Alvarez Puebla MJ¹⁹³ en 2005 en un meta-análisis que evalúa la eficacia de la inmunoterapia sublingual en el que se valoran 256 niños con asma y rinitis alérgica.

Bousquet et al en 1999²⁰⁵, estudian la eficacia de IT sublingual a ácaros del polvo y observa que al año de tratamiento la presencia de rinitis disminuye en el grupo tratado con IT (21.4% el grupo con IT vs 50% placebo p=0.02).

Guez S et al²⁰⁶ en un estudio realizado con ITSL a ácaros del polvo, doble ciego, controlado con placebo, en 75 pacientes con un seguimiento de 2 años, no encontraron diferencias significativas entre grupos, y concluyen que hubo una falta de beneficios clínicos consistentes en comparación con placebo, probablemente debido al impacto de las medidas de evitación de alérgenos que bajan la carga de los mismos. También Palma-Carlos²⁰⁷, en su estudio realizado con IT sublingual al césped, con 33 adultos y un seguimiento de 2 años, no encuentra diferencias significativas entre ambos grupos en síntomas rinoconjuntivales. Al igual que Tabar AI²⁰⁸ en un estudio doble ciego controlado con placebo de IT con 28 pacientes con alergia a alternaria, y seguidos durante 1 año. Resultados similares encuentra Dahl R et al²⁰⁹ con IT al pasto.

Por otro lado, la mayoría de los estudios con IT que encuentran diferencias significativas han sido realizados con adultos como los realizados con ácaros e IT subcutánea por Olaguibel JM et al¹⁹³ y Varney VA et al²¹⁰, con seguimientos de 1 año y 18 meses respectivamente. Nuhoglu Y et al¹⁹⁷, en Turquía, obtiene resultados similares a los anteriores pero con ITSL en 39 niños de 6 a 10 años con un seguimiento a 3 años pero empleando diferentes alérgenos como el polen o abedul y con niños turcos.

8.4.3. Asma, inmunoterapia y función pulmonar.

La mayoría de los trabajos publicados hacen poca referencia a los valores espirométricos, refiriendo sólo empeoramiento, igualdad o mejoría de la función pulmonar sin indicar valores concretos. De los trabajos que incluyen niños, en el de Peroni et al¹⁸⁶ y Bousquet et al²⁰⁵ no detectan cambios en el FEV1. En otro trabajo de Bousquet et al²¹¹ encuentra diferencias significativas con mayores valores del FEV1 en el grupo con IT. Al igual que el estudio realizado por Ameal A et al, doble ciego controlado con placebo con IT a ácaros (*D. pteronissimus*), con 55 pacientes y seguimiento a 1 año en pacientes con asma y rinoconjuntivitis, en él encuentra aumento significativo de FEV1 en el grupo IT.

El metaanálisis de Abramson et al¹⁷⁶ refiere la escasez de estudios con función pulmonar, afirmando que hay cierta tendencia a una mejoría de la función pulmonar en el grupo con IT, pero sin alcanzar significación estadística. Otro estudio de Polzehl et

al²¹² publicado en el 2003 en el que se analizan los ensayos clínicos randomizados con IT a ácaros del polvo en los últimos 35 años, concluye que a pesar de la mejoría clínica y reducción de la medicación en los grupos que se tratan con IT, la función pulmonar no cambia significativamente. Resultados similares obtenidos por Gómez Vera J et al²¹³ con ITSL a ácaros con 60 pacientes con asma moderado persistente y Lue KH et al¹⁹⁸ con 97 niños de 6 a 12 años.

Niu CK¹⁹⁶ con IT SC y seguimiento a 18 meses en pacientes adultos, no encuentra diferencias significativas en función pulmonar. Sin embargo, el mismo autor, en un estudio posterior con seguimiento a 2 años de ITSL a ácaros con 97 niños de 6 a 12 años con asma y rinitis, sí encuentra diferencias significativas en función pulmonar. A igual que en los trabajos realizados por Olaguibel JM et al¹⁹³ y Ozdemir C et al²¹⁴.

8.4.4. Asma, inmunoterapia y gravedad.

Al analizar la bibliografía son pocos los trabajos que hacen referencia a la gravedad del asma, la mayoría se centran en la mejoría de síntomas, la reducción del consumo de corticoides inhalados o medicación de rescate y sólo unos pocos hacen referencia al control de la enfermedad, la calidad de vida o la gravedad del asma.

El estudio realizado por Ferrer M et al²¹⁵, doble ciego controlado con placebo de inmunoterapia con parietaria judaica refiere una disminución de la gravedad del asma en un 85% en el grupo IT frente al 77% en el grupo control.

Olaguibel et al¹⁹³ no encuentra diferencias en cuanto a la reducción de la gravedad del asma, en un estudio realizado con inmunoterapia subcutánea con extractos estandarizados de *Dermatophagoides pteronyssinus* y seguimiento a 18 meses. Así como, el estudio realizado por García-Robaina JC et al²¹⁷ en pacientes adultos en Las Islas Canarias con inmunoterapia subcutánea a ácaros y publicado en 2006, donde concluye que encuentra una reducción no significativa en la evaluación del asma en ambos grupos. Resultados similares obtenidos por Tabar AI²⁰⁸ en un estudio doble ciego controlado con placebo de IT con 28 pacientes con rinitis y/o asma con alergia a alternaria, y seguidos durante 1 año, donde encuentra mejoría clínica y en la gravedad del asma aunque no hay diferencias significativas entre ambos grupos. En la misma línea se encuentra el trabajo realizado por Niu CK¹⁹⁶ con IT SC y seguimiento a 18 meses en pacientes.

Los trabajos realizados por Colás et al²¹⁸ con IT a Salsola y Gómez Vera J et al²¹³ con inmunoterapia a ácaros hablan de mejoría en la calidad de vida del paciente no especificando gravedad del asma.

8.4.5. Asma, inmunoterapia y consumo de fármacos

8.4.5.1. Consumo de Corticoides

La mayoría de los trabajos encontrados en la bibliografía sólo describen el consumo de fármacos basándose en distintas puntuaciones sobre la necesidad de medicación y no especifican dosis ni días de consumo. De los estudios pediátricos, Adkinson et al¹⁸⁸ describe que la necesidad de medicación disminuye en los dos grupos a los dos años (IT: $p < 0.001$; placebo: $p < 0.001$), pero no encuentra diferencias entre los dos ($p > 0.6$); tan sólo en un subgrupo del estudio, el que tenía asma leve y aquellos menores de 8.5 años había una tendencia hacia el beneficio de la IT.

En el estudio realizado por Pham Thi-N¹⁹² se evalúa la eficacia de la inmunoterapia (sublingual) en niños asmáticos con alergia a los ácaros del polvo y encuentra una reducción del consumo de corticoides inhalados en ambos grupos pero no diferencias estadísticamente significativas entre ellos, no encontrando beneficio adicional de la ITSL adicionada al tratamiento clásico.

Los trabajos realizados por Cantani A et al¹⁸⁹, Olaguibel JM et al¹⁹³ y Varney VA et al²¹⁰, con inmunoterapia subcutánea a ácaros en Roma, España y Reino Unido, respectivamente, obtienen igualmente reducción de consumo de corticoides inhalados pero sin diferencias significativas entre el grupo control y el placebo. Resultados similares para otros alérgenos por Giordano T²¹⁹ con césped y Vourdas D²²⁰ con olivo.

Ibero M y Castillo MJ²²¹, en un estudio realizado con 30 niños de 8 a 16 años encuentran diferencias significativas en el consumo de medicación, aunque consideramos que un seguimiento durante 4 meses es poco valorable en la evolución de esta patología. Y resulta arriesgado afirmar que son eficaces en el tratamiento de niños asmáticos con alérgica a ácaros y que proporcionan beneficios clínicos tras 4 meses de tratamiento. Pensamos que sería necesario mayor tiempo de seguimiento para confirmar esos resultados. Ejemplo de ello es el trabajo de García-Robaina JC et al²¹⁷ que obtiene resultados similares a partir del 2º año de seguimiento en inmunoterapia subcutánea a ácaros con diferencias significativas entre grupos, aunque no a partir del 3º año de seguimiento en un estudio realizado en Tenerife con 64 pacientes adultos.

Encontramos otros estudios con diferencias significativas en el consumo de corticoides inhalados como los realizados por Lue KH¹⁹⁸ en Taiwán, Bahceciler NN¹⁹⁹ en Turquía, Ozdemir C²¹⁴ o Marcucci F²²² en Italia. La mayoría concluyen, a pesar de las diferencias estadísticamente significativas, que puede ser beneficiosa y que son precisos más estudios para confirmarlo. Otro trabajo que también incluye niños es el de Bousquet et al²⁰⁵, en él se describe que la puntuación de necesidad de medicación en el grupo tratado con IT a ácaros ($1,3 \pm 1,5$) es menor que en el grupo control ($5,3 \pm 1,5$; $p < 0.0001$).

Abramson et al¹⁷⁶, en el meta-análisis realizado en 2003, concluye que a pesar de la heterogeneidad entre los distintos trabajos, la IT disminuye los requerimientos de medicación frente a aquellos que reciben placebo. En conjunto, hubiera sido necesario tratar a cinco pacientes (IC del 95%:4 a 6) con inmunoterapia para evitar el aumento de la medicación en uno de ellos, y concluye que la inmunoterapia reduce los síntomas y el uso de medicación para el asma.

8.4.5.2. Consumo de Broncodilatadores

Analizada la bibliografía existente, la mayoría de los estudios evalúan simultáneamente consumo de corticoides inhalados y medicación de rescate con resultados similares. Es decir, cuando se reduce el consumo de corticoides también suele descender el de medicación de rescate y de larga duración, hecho que es razonable. Abramson et al¹⁷⁶ en el meta-análisis de 2003, concluye que, a pesar de la heterogeneidad entre los distintos trabajos, la IT disminuye los requerimientos de medicación frente a aquellos que reciben placebo.

Pham Thi-N¹⁹² en un estudio con inmunoterapia sublingual a ácaros en niños asmáticos controlados con tratamiento farmacológico encuentra una reducción del consumo de broncodilatadores en ambos grupos, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Los trabajos realizados por Varney VA et al²¹⁰, Olaguibel JM et al¹⁸¹ y Cantani A et al¹⁸⁹ con inmunoterapia subcutánea a ácaros en Reino Unido, España y Roma, respectivamente, obtienen igualmente reducción de consumo de medicación de rescate, pero sin diferencias significativas entre el grupo de inmunoterapia y el de tratamiento clásico. Resultados similares para otros alérgenos por Giordano T²²¹ con césped y Vourdas D²²² con olivo. Igualmente, Gómez Vera J et al²¹³ en un estudio con ITSL a ácaros con 60 pacientes con asma moderado persistente y

seguimiento a 6 meses, encuentra diferencias significativas en el uso de corticoides y se reducen las necesidades de salbutamol.

Sin embargo, resultados estadísticamente significativos en el uso de medicación broncodilatadora, obtuvieron los trabajos de Ibero M y Castillo MJ²²¹, con 30 niños de 8 a 16 años y un seguimiento durante 4 meses, aunque pensamos es un tiempo escaso para arrojar conclusiones definitivas. Igualmente, Lue KH¹⁹⁸ en Taiwán, Marcucci F²²² en Italia o Bahceciler NN¹⁹⁹ u Ozdemir C²¹⁴ en Turquía, con ITSL, con un seguimiento de 6 meses, 1 y 3 años, respectivamente, encuentran diferencias significativas en el uso de broncodilatadores.

Creticos et al²²³ analiza 37 pacientes adultos tratados con IT a ambrosia y 40 que reciben placebo observando que en el primer año el grupo que recibe IT utiliza menos corticoides y broncodilatadores inhalados ($p=0.01$), aunque al pasar dos años de tratamiento los dos grupos necesitan la misma cantidad de medicación para controlar los síntomas ($p=0.7$).

8.4.6. Asma, inmunoterapia y costes

La actual carga de las enfermedades alérgicas, que se estima tanto por los costes directos e indirectos, es muy importante. De hecho, la estimación de costes para la rinitis es de 4-10 millones de dólares / año en los EE.UU. Y un coste medio anual de 1.089 euros por niño o adolescente y 1543 euros por adulto en Europa²²³. La estimación de los gastos anuales en Norteamérica para el asma ascendió a 14 mil millones de dólares. Por consiguiente, las estrategias preventivas encaminadas a reducir la severidad clínica de la alergia son potencialmente capaces de reducir sus costes. Entre ellos, la inmunoterapia específica (SIT) se suma a la capacidad preventiva y efecto continúa una vez se interrumpe el tratamiento. Una serie de estudios, principalmente en los EE.UU. y Alemania, han demostrado una relación favorable costo-beneficio. En la década de los noventa, la mayoría de estudios sobre pacientes con rinitis alérgica y el asma informaron reducciones significativas de los costes directos e indirectos en los sujetos tratados con SIT en comparación con aquellos tratados con medicamentos sintomáticos. Esto está plenamente confirmado en los últimos estudios realizados en varios países europeos: en Dinamarca, el coste directo por paciente/año de la atención estándar fue reducido a la mitad después de la SIT; en Italia, Ariano R et al²²⁴ en un estudio sobre pacientes alérgicos a *Parietaria* ha demostrado una diferencia significativa a favor de

tratamiento clásico más SIT durante tres años, frente a tratamiento clásico sólo, con una reducción de los costes a partir del 2º año y un 48% a partir del 3º año, la significación estadística se mantuvo hasta 3 años después de suspender la inmunoterapia, que corresponde a un ahorro neto para cada paciente en la evaluación final de 623 €/año; en Francia una relación coste/eficacia de análisis y comparación de tratamiento sintomático con y sin SIT en adultos y niños con alergia a ácaros del polvo y polen mostró un notable ahorro para los tratados con SIT.

Aunque se han publicado un gran número de análisis económicos de la rinitis alérgica, hay relativamente pocos estudios con una base empírica, en particular fuera de los EE.UU. La mayoría de estos análisis se pueden clasificar como estudios de carga de la enfermedad. La mayoría de las estimaciones del coste anual de la rinitis alérgica van desde 2-5 millones de dólares en EE.UU. (valores de 2003). La amplia gama de estimaciones se pueden atribuir a diferencias en la identificación de pacientes con rinitis alérgica, las diferencias en la asignación de costes, las limitaciones asociadas con los datos disponibles y las dificultades en la asignación de costes indirectos (relacionados con la disminución de la productividad) de la rinitis alérgica. Aproximadamente un tercio de los estudios incluyen los costes directos e indirectos de la rinitis alérgica, cerca de una tercera parte se centran en los costes directos, y el tercio restante se centran exclusivamente en los costes indirectos debido a la reducción de la productividad. Los costes indirectos imputables a la rinitis alérgica fueron mayores en los estudios que sólo estimaban los costes indirectos (5.5-9.7 millones de dólares de EE.UU.) en relación a los que estimaban los costes directos e indirectos (1.7-4.3 millones de dólares EE.UU.). Aunque hay muchas evaluaciones económicas de tratamiento de la rinitis alérgica publicadas en la literatura médica, son muy pocos los estudios que representan evaluaciones de coste-efectividad que comparen los costes incrementales y los beneficios de las estrategias de tratamiento alternativo. Aquellos que analizan el incremento coste-efectividad tienen varias limitaciones, incluidas las pequeñas muestras, cortos periodos de estudio y la falta de normalización de una medida de la eficacia. Hasta la fecha, en la literatura médica se carece de una evaluación económica de las estrategias de tratamiento para la rinitis alérgica. Para la realización de este análisis debe hacerse un examen exhaustivo a la población de interés, la elección de los elementos de comparación, la perspectiva desde la cual se realiza el análisis, la

evolución del mercado de la asistencia sanitaria y la selección de una medida de la eficacia que incorpore aspectos positivos y negativos de los tratamientos de la rinitis alérgica. En el futuro, para la realización y comparación de estudios, sería beneficioso la elaboración de un consenso sobre un resumen de eficacia que podría ser utilizado en los análisis coste-eficacia de los tratamientos para la rinitis alérgica, así como otros trabajos empíricos para medir la asociación entre la gravedad de la enfermedad y su impacto en la productividad y calidad de vida de los pacientes.

8.5. Opinión de las distintas Sociedades Científicas.

8.5.1. GINA 2009.

La última revisión del GINA¹⁷³ considera que a pesar de que hay evidencia de la eficacia de la IT existen todavía algunas preguntas importantes: ¿qué pacientes se beneficiarían más de este tratamiento?, ¿es más eficaz la IT frente algunos alérgenos que frente a otros?, ¿cuál es su efecto a largo plazo comparado con el tratamiento antiinflamatorio?, y, finalmente, ¿qué parámetros clínicos se afectan con más probabilidad con este tratamiento? Debido a estas preguntas y al efecto modesto que tiene la IT en el asma, sobre todo comparado con los corticoides inhalados, consideran que los posibles beneficios de este tratamiento deben valorarse en relación con el riesgo de sus efectos adversos (en ocasiones mortales) y la inconveniencia del tratamiento con inyecciones a largo plazo, incluyendo la media hora que deben esperar tras la inyección. Por todo ello, concluyen que el uso de la IT para el asma debe considerarse exclusivamente cuando la evitación alérgica estricta y el tratamiento farmacológico, incluyendo corticoides inhalados, hayan fallado en el control del paciente asmático. Con respecto a la vía de administración no se decantan por sublingual o subcutánea, ya que en virtud de los estudios publicados parece ser que los resultados pueden ser similares, aunque la sublingual precisa dosis más elevadas con respecto a la subcutánea.

8.5.2. Consenso Canadiense de Asma (1999-2003)

El consenso canadiense de asma¹⁷⁴ considera que la IT no se recomienda de forma general para el tratamiento del asma (nivel IV de evidencia), la IT no debe utilizarse en lugar de la evitación alérgica (nivel III), la IT con alérgenos relevantes clínicamente podría considerarse si la enfermedad no se controla adecuadamente con evitación alérgica y farmacoterapia (nivel I), la IT debe evitarse en pacientes con

asma mal controlada (nivel III), el asma bien controlada no constituye una contraindicación para la IT por rinoconjuntivitis o hipersensibilidad a venenos de himenópteros (nivel III), la IT debe administrarse exclusivamente por personal entrenado en centros en los que exista supervisión médica y equipo de reanimación (nivel III). En su última revisión de 2003 no añade ningún cambio al respecto, pasando a dar un mayor énfasis en el grado de control de la enfermedad con la medicación convencional.

8.5.3. Artículo de opinión de la OMS (1998)

Proponen utilizar la IT en pacientes con asma que: a) no presenten una forma grave de la enfermedad; b) los síntomas no se controlen de forma adecuada con evitación alérgica y tratamiento farmacológico; c) presenten síntomas tanto nasales como bronquiales; d) no deseen someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo, y e) si el tratamiento farmacológico provoca efectos adversos no deseados.

8.5.4. Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica (2008)

El panel de expertos en IT de esta sociedad recomienda su uso en pacientes con fiebre del heno no controlada con medicación convencional y para alergia a venenos de himenópteros. No recomienda su uso en pacientes con asma o rinitis alérgica por otros alérgenos. Consideran que incluso en pacientes con fiebre del heno, los asmáticos deben ser excluidos por tener un riesgo mayor de reacciones adversas¹⁷².

8.5.5. Consenso de las cinco sociedades españolas (2007)

En el último documento del grupo de expertos de las cinco sociedades españolas⁷ concreta al respecto que un reciente meta-análisis (que incluye 3.003 pacientes, la mitad de ellos niños) pone de manifiesto un efecto beneficioso en términos de reducción de los síntomas, de la medicación de rescate y mantenimiento, y de la hiperrespuesta bronquial, tanto específica como inespecífica, pero sólo cuando se utilizan extractos estandarizados biológicamente (Evidencia A).

Aunque no existen datos objetivos, se considera que el tiempo mínimo de tratamiento ha de ser de 3 años y el máximo de cinco (Evidencia D).

Con respecto a la vía de administración, la inmunoterapia sublingual podría ser una alternativa a la subcutánea (Evidencia C) y no suele tener los efectos adversos sistémicos que en rarísimas ocasiones ha tenido la subcutánea. No obstante parece ser

que las dosis necesarias para conseguir efectividad son muy superiores a las de la subcutánea. En la actualidad su efectividad está sujeta a debate, por lo que se debería disponer de más datos antes de recomendarla de forma rutinaria.

Capítulo II

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

El asma bronquial es la enfermedad de mayor morbilidad pediátrica, y una de las que mayor gasto sanitario genera ^{1, 11-13}. A pesar de ello, desconocemos en gran medida aspectos de la etiopatogenia de la enfermedad y el papel que juegan los mediadores inflamatorios en su evolución ⁷³. Además, en el tratamiento del asma bronquial infantil en pacientes con sensibilización alérgica a ácaros hay muchas controversias en cuanto al tratamiento de elección de estos pacientes, siendo los corticoides inhalados el tratamiento más extendido ¹³². La inmunoterapia, sin embargo, para algunas Sociedades Científicas sigue siendo el tratamiento de elección ⁷.

Por las razones anteriormente expuestas, en nuestro Sistema Nacional de Salud y en el Servicio Andaluz de Salud, habitualmente si el niño asmático atópico mayor de 5 años es remitido a una consulta externa de alergia pediátrica recibe tratamiento con inmunoterapia, mientras que si es remitido a una consulta de neumología pediátrica habitualmente no recibe tratamiento con IT (situación que también se produce en el paciente adulto con asma bronquial).

Por ello en la tesis doctoral nos planteamos los siguientes objetivos:

2. OBJETIVOS

1. Valorar la efectividad clínica de adicionar inmunoterapia al tratamiento clásico del asma persistente moderado en la edad pediátrica, analizando si existen diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de síntomas asmáticos, función respiratoria, necesidad de medicación y gravedad del asma en niños asmáticos monosensibilizados a ácaros, según hayan sido tratados o no con inmunoterapia subcutánea;
2. Evaluar si existen diferencias en los costes de fármacos y por utilización de servicios de urgencias y hospitalización a los cinco años de tratamiento, según los pacientes con asma bronquial hayan recibido o no tratamiento con inmunoterapia subcutánea.

Capítulo III

MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL

1.1. Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio de seguimiento durante 5 años de 2 cohortes de pacientes con asma moderado persistente monosensibilizados a ácaros procedentes de un Ensayo Clínico aleatorizado, tratados o no con inmunoterapia subcutánea, realizado en la Unidad de Neumología del Servicio de Pediatría del Hospital Torrecárdenas.

1.2. Criterios de selección y clasificación de las muestras

Se realiza un seguimiento durante 5 años a 60 niños procedentes de un ensayo clínico previo con inmunoterapia (en la Tabla 9 de este apartado se recoge la relación de niños y sus características clínicas). Los criterios iniciales de selección de dichos pacientes fueron: edades comprendidas entre 6 y 10 años que fueron remitidos a las Consultas Externas de Neumología Infantil del Servicio de Pediatría del Hospital Torrecárdenas, por presentar asma persistente moderado definido por el Consenso Internacional del Asma con las siguientes características:

1. Haber presentado en el último año 5-8 crisis de broncoespasmo que precisaron durante 3 o más días broncodilatador.

2. Además el paciente debe haber presentado durante el último año al menos uno de los siguientes síntomas: a) tos, sibilancias o disnea tras ejercicio, llanto o risa y b) tos o sibilancias nocturnas con una frecuencia superior a 2 veces en semana.

3. Monosensibilizados a Dermatofagoides Farinae y Pteronissynus (test cutáneo positivos con una pápula mayor de 3mm cuantificada con llave ALK).

Los niños fueron clasificados en 2 grupos:

Grupo 1: constituido por 30 niños con asma moderada persistente monosensibilizados a ácaros, que siguieron el tratamiento escalonado establecido por el Consenso Internacional del asma.

Grupo 2: formado por 30 niños con idénticos criterios de inclusión y tratamiento que el grupo anterior, al que además se adicionó tratamiento con inmunoterapia específica a ácaros con extractos estandarizados de alta calidad Retard Leti® (LETI) administrados de forma subcutánea y que recibieron durante 5 años, según recomendaciones de la OMS.

Todos los pacientes fueron analizados en los momentos 0, 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses de iniciado o no el tratamiento con inmunoterapia. En el momento 0 del estudio todos los niños se encuentran con el mismo tratamiento (corticoides inhalados a todos). Las variables analizadas fueron las siguientes: edad, sexo, peso, talla, prick-test, espirometría (FVC, FEV1, FEM25-75, FEV1/FVC), mejoría clínica expresada como: número de crisis de asma, consumo de fármacos inhalados, absentismo escolar, asistencia a servicios de urgencia, hospitalizaciones... y porcentaje de pacientes en remisión (asintomáticos sin tratamiento durante el último año) a través de una hoja de recogida de síntomas.

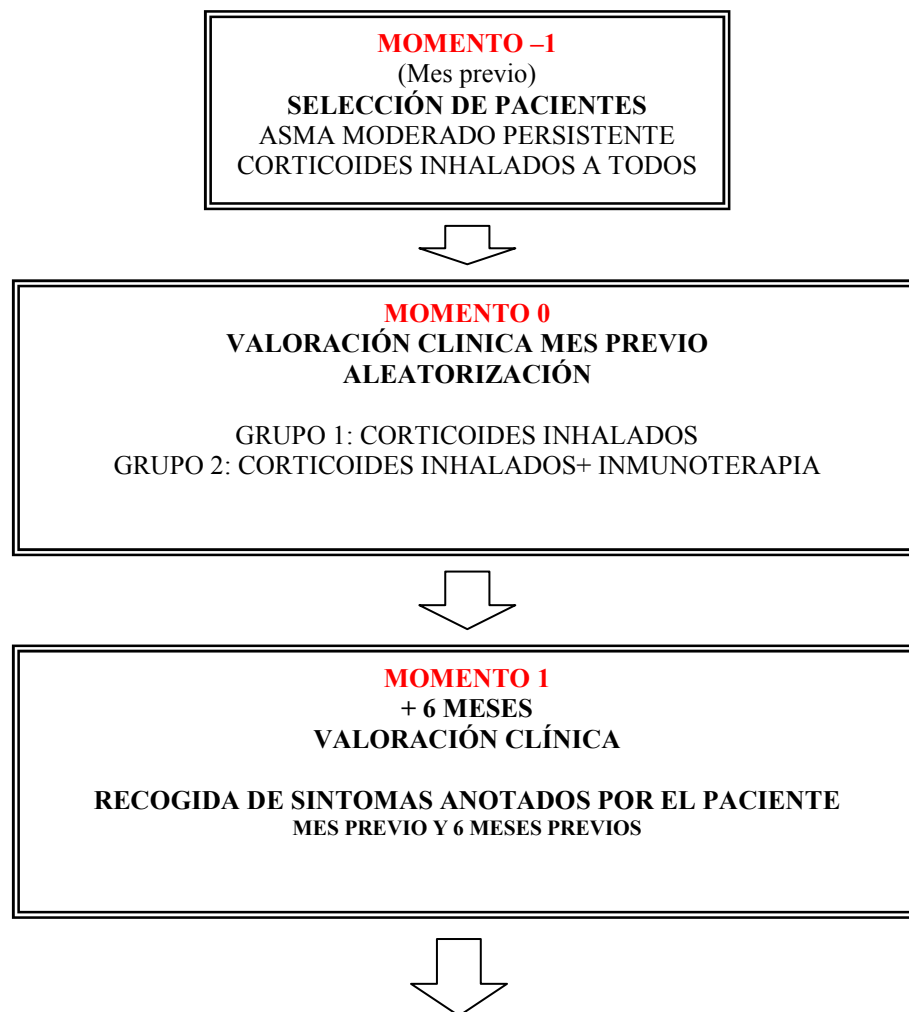
Tabla 9. Relación de niños incluidos en el estudio y resumen de sus características clínicas

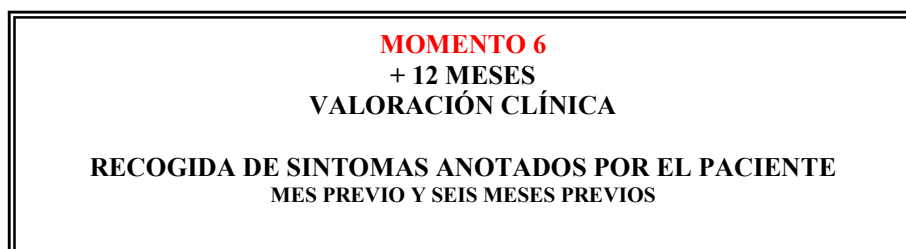
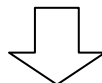
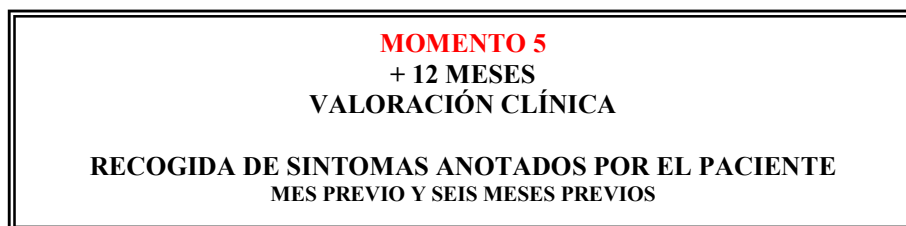
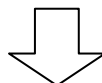
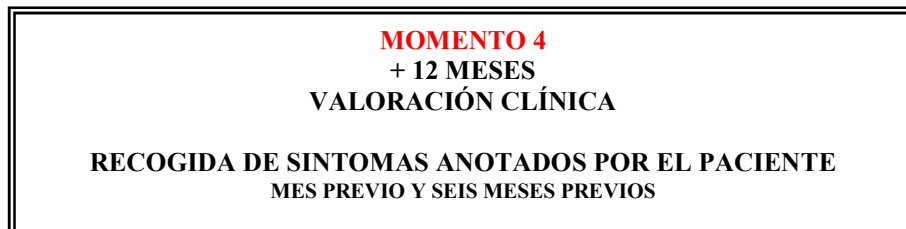
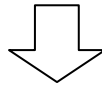
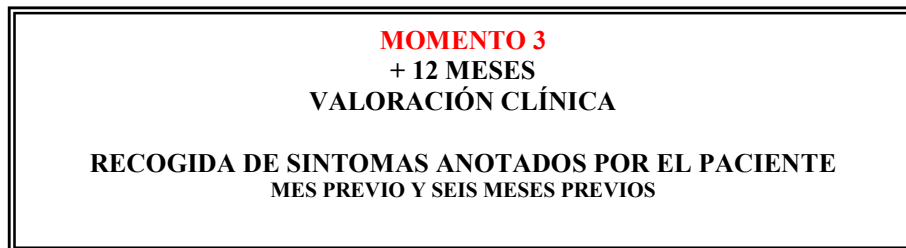
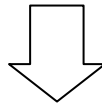
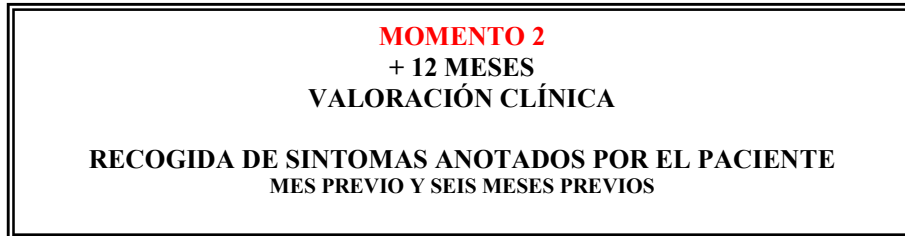
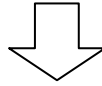
Niño	Fecha Nacimiento	Nº crisis/mes	Síntomas Intercrisis	Síntomas con ejercicio	Síntomas por la noche
AFG	7-4-87	4	Si	Si	Si
CFR	4-9-90	2	No	No	Si
VSS	11-10-90	4	Si	Si	No
JJPL	22-10-88	2	Si	No	No
GSO	17-9-92	2	No	Si	Si
BBL	26-8-91	3	Si	Si	No
AFG	11-10-91	4	Si	Si	Si
MLE	3-11-91	2	Si	Si	Si
CGA	12-4-88	1	Si	Si	No
AVM	17-3-91	2	Si	Si	Si
CLA	5-1-91	2	Si	No	No
IGD	30-10-90	2	No	No	No
AIAC	4-5-90	1	Si	Si	Si
JLRM	1-10-90	1	No	Si	Si
DRC	28-3-90	2	Si	Si	Si
MGG	20-3-91	3	Si	Si	Si
JCR	3-8-90	4	No	No	Si
AJP	27-7-90	3	Si	Si	Si
AMP	19-2-93	2	Si	Si	Si
FML	19-3-93	3	Si	Si	Si
MBV	19-11-90	4	Si	No	No
SFC	10-8-92	2	Si	Si	Si
AGU	3-10-88	1	Si	Si	No
AGR	21-6-94	1	Si	Si	Si

EPO	29-12-92	2	Si	No	No
BRR	7-12-88	1	No	No	Si
MMA	29-1-89	2	Si	Si	Si
JTM	7-12-88	2	No	No	Si
ARG	29-1-89	2	Si	Si	Si
CNA	26-1-91	2	No	No	Si
JPO	22-1-89	2	No	Si	Si
JUZ	13-1-92	3	No	Si	Si
OW	20-9-92	2	Si	Si	Si
MGS	8-12-93	2	No	No	Si
MEP	14-10-92	4	No	Si	Si
VGf	20-7-94	3	No	Si	Si
JFG	12-7-92	2	Si	Si	Si
AFG	10-1-92	2	No	No	Si
JFG	28-9-92	2	Si	Si	Si
MNP	8-5-94	4	Si	No	Si
MAE	2-3-91	3	No	No	Si
ICF	25-1-88	1	No	Si	Si
JMRS	23-10-93	1	Si	Si	Si
RAM	9-11-91	2	Si	Si	Si
JIS	27-10-91	2	No	No	Si
PEM	15-5-90	1	No	Si	No
EMF	13-9-94	1	Si	Si	Si
SAB	1-3-92	1	Si	Si	Si
VRM	16-11-93	2	Si	Si	Si
ABC	6-5-94	1	Si	Si	Si
JIS	17-10-93	4	Si	Si	Si
AFG	3-7-94	3	Si	Si	No
AFF	7-5-93	3	Si	Si	Si
JLH	2-5-95	3	No	Si	Si
JMC	7-11-92	6	No	No	Si
MLE	9-8-94	3	Si	No	No
PEM	15-5-90	1	No	Si	No
CGA	14-11-95	2	No	Si	Si
CFE	18-7-98	4	Si	Si	Si
FLM	25-7-95	3	No	No	Si

2. MÉTODOS

A todos los niños incluidos en el estudio se les realizaron 7 evaluaciones: durante el primer año 3 valoraciones con intervalo entre cada una de ellas de 6 meses (momentos 0, 1 y 2), y después una valoración anual hasta los 5 años de seguimiento (momento 3 = 2º año, momento 4= 3º año, momento 5= 4º año, y momento 6 = 5º año de tratamiento). Tras la fase de reclutamiento y clasificación de los pacientes como asma moderada crónica monosensibilizados a ácaros (Momento -1), todos los niños recibieron tratamiento con corticoides inhalados antes de la aleatorización (tabla de números aleatorios informatizada) e inicio de tratamiento o no con inmunoterapia (Momento 0). La última valoración se realizó a los 5 años del inicio del estudio.





Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos, en cada uno de los momentos del estudio se realizaron los siguientes procedimientos (Tabla 10):

1. Exploración clínica
2. Hoja de recogida de síntomas (Tabla 11) y monitorización del tratamiento antiasmático recibido: a todos los niños se les entregaba una hoja donde registraba la presencia o no de crisis de asma, asistencia a urgencias, número de crisis, días con tos, días con sibilancias nocturnas y con el ejercicio así como la presencia de síntomas nasales y oculares. También se recogían los días que utilizaba salbutamol y salmeterol así como la dosis de esteroides inhalados (budesonida) y los días que precisaban antihistamínicos.
3. Prick cutáneos.
4. Espirometría.
5. Gravedad del asma: se clasificó en base a los criterios del consenso de las cinco sociedades españolas⁷.

Tabla 10. Resumen de variables recogidas en los diferentes momentos del estudio

✓ EDAD
✓ GRUPO DE TRATAMIENTO
✓ VARIABLES ESPIROMÉTRICAS
✓ HOJA DE RECOGIDA DE SINTOMAS: MES PREVIO Y 6 MESES PREVIOS
✓ DOSIS MEDIA DE BUDESONIDA
✓ DIAS DE CONSUMO DE BUDESONIDA
✓ DIAS CON SALMETEROL
✓ DIAS CON ANTI H1
✓ GASTO FARMACEUTICO
✓ GRAVEDAD DEL ASMA

Tabla 11. Hoja de recogida de síntomas que se entregaba al paciente (esquema).

Mes	Día del mes							
	1	2	3	28	29	30
Crisis de asma								
Visitas a urgencias								
Pérdidas escolares								
Síntomas por la noche								
Síntomas con ejercicio								
Picor o goteo nasal								
Picor o lagrimeo ocular								
Salbutamol								
Corticoide oral								
Budesonida								
Salmeterol								
Antihistamínico								

2.1. Prick-test.

Una vez asegurados de que el paciente no había tomado antihistamínicos de 2ª generación en los últimos 15 días, ni de 3ª generación en los últimos 7 días, se procedió a la realización de estas pruebas cutáneas con arreglo al siguiente protocolo:

La cara anterior del antebrazo derecho se limpiaba con una torunda de algodón impregnada en alcohol y posteriormente se secaba cuidadosamente con una gasa estéril. A continuación se marcaba una línea a 3 cm de la flexura del codo, y a partir de ahí se iban marcando rayas en sentido descendente -con un rotulador Pilot ®- separadas entre sí por 1 cm en la cara interna y externa del antebrazo. A la altura de cada raya se colocaba una gota de antígeno (Leti®) con arreglo a la siguiente disposición:

- | | |
|-------------------------|---------------------------------|
| - Histamina (control +) | - Suero Fisiológico (control -) |
| - D. Pteronyssinus | - D. Farinae |
| - D. Thyrophagus | - D. Lepidoglyphus |

-
- | | |
|---------------------|-------------------------|
| - Gato | - Perro |
| - Chenopodium | - Salsola |
| - Artemisa | - Parietaria |
| - Lolium perenne | - Cynodon dactylon |
| - Olivo | - Árboles (grupo) |
| - Gramíneas (grupo) | - Malezas (grupo) |
| - Alternaria tenuis | - Cladosporium herbarum |

Con lancetas ALK® se realizaba una ligera punción con la hoja dispuesta en sentido vertical a cada gota, utilizando una lanceta distinta para cada gota.

Una vez terminada la punción de todas las gotas se anotaba en el impreso la hora de la terminación. Cinco minutos después se secaban todas las gotas con una gasa estéril realizando dicho procedimiento también en sentido vertical e independiente para cada una de las columnas. Pasados 15 minutos de la fecha anotada se procedía a la lectura de la prueba, midiendo con un papulímetro ALK® el tamaño de la pápula de histamina, la cual tiene que tener un tamaño igual o superior a 3 mm, considerándose en este caso que la prueba está bien realizada. Posteriormente se mide el tamaño de la/s pápulas (en caso de que las hubiera) y se valoran como positivas la/s pápula/s de tamaño igual o superior a 3 mm.

2.2 Espirometría forzada

Se realizaba en cada visita programada.

- Técnica de realización:
 - El niño debe estar tranquilo, sentado cómodamente en posición erecta sin cruzar las piernas.
 - Debe tener colocadas las pinzas nasales y usar una boquilla no deformable para evitar artefactos durante la prueba.
 - Debe hacer un mínimo de 3 maniobras satisfactorias.
- Selección de maniobras: son elegidas aquellas que tengan:
 - Un inicio, trazado y finalización satisfactoria
 - Una diferencia máxima de $\pm 5\%$ o 100 ml entre las 2 mejores curvas de las tres aceptadas.

- Se han seguido los siguientes **criterios de aceptabilidad**:
 1. El paciente debe:
 - Hacer una inspiración profunda, hasta llegar a la máxima inspiración
 - Mantener sostenida la espiración al menos 3 segundos
 - Hacer un esfuerzo espiratorio máximo hasta alcanzar el volumen residual
 2. La curva debe tener una morfología adecuada, libre de artefactos como tos, final prematuro o inicio retrasado.
 3. Al menos 3 FVC deben estar en el 10% de la mejor curva.
 4. El niño debe colaborar adecuadamente a juicio del realizador.
- **Selección de parámetros**:
 - El FEV1 Y FVC serán los mayores de las tres curvas satisfactorias escogidas
 - El resto de los parámetros se obtendrán de la curva cuya suma entre el FEV1 y la FVC tenga el valor más alto

La espirometría forzada queda expresada mediante 2 curvas: volumen-tiempo y flujo-volumen. En esta última debemos analizar:

- El valor del FEV1, FEV1/FVC, FEF 25-75 y compararlos con los valores de normalidad establecidos por la SEPAR. Según la SEPAR se consideran normales un FEV1 y FVC > 80% del teórico, FEV1/FVC > 75% del teórico y FEF 25-75 > 65% del teórico.
- La morfología de la curva, valorando si es normal, obstructiva o restrictiva.

La mayoría de los laboratorios de función pulmonar tienen como valores de referencia los publicados por Zapletal en 1982 ¹⁹³.

2.3. Método de evaluación de costes.

Para evaluar el coste de los fármacos del estudio se ha considerado el precio farmacéutico medio actual. A continuación se detallan los precios de referencia venta al público considerados en nuestro estudio:

- Budesonida inhalada 50mcg/pulsación 200 Dosis: 8,45€; Budesonida inhalada 200mcg/pulsación 100 Dosis: 14,08€,
- Salbutamol inhalado 100mcg/pulsación 100 Dosis: 4,62€,
- Salmeterol 25mcg/inhalación 120 Dosis: 35,42€,

- Prednisona gotas: 3,47€; Prednisona comprimidos 5mg: 2,44€; Prednisona comprimidos 30mg: 6,35€,
- Cetirizina 5mg/5ml jarabe: 5,74€; Cetirizina 10mg comprimidos: 11,74€.

El coste de los fármacos anteriores ha sido calculado en base al consumo de fármacos que manifiesta haber realizado en los últimos seis meses de cada año, multiplicando dicho importe x2 (para obtener el cálculo anual).

- Inmunoterapia (aportado por laboratorio farmacéutico Leti):

Año 1: inicio (156,97€)+ 1ª continuación a la semana 32 (164,22€ PVPiva)=total
321,19€

Año 2: 2ª continuación a la semana 40 (164,22€ PVPiva)

Año 3: 3ª continuación a la semana 48 (164,22€ PVPiva)

Año 4: la 3ª continuación cubriría el 4º año

Año 5: 5ª continuación a la semana 4 (164,22€ PVPiva)

Total coste tratamiento 5 años: 813,85€ (PVPiva)

El coste de la asistencia a urgencias y de hospitalización se obtuvieron del BOJA nº 210 de Octubre 2005 siendo de:

- Visita a urgencias precio medio estimado 53 € y
- Coste ingreso asma sin complicaciones GRD 775: 2704 €.

Consideramos el consumo de fármacos en función de la hoja de recogida de síntomas aportada por el paciente.

2.4. Método estadístico²²⁵⁻²²⁷.

Para el análisis de los datos se ha empleado el programa estadístico SPSS Versión 15.

En toda la inferencia estadística se hace referencia a una serie de condiciones de deben cumplir las muestras para que los procedimientos estadísticos sean válidos. Así que, antes de comenzar el análisis estadístico, evaluamos la validez de la muestra mediante la comprobación de aleatoriedad y normalidad, bases de toda la inferencia estadística.

2.4.1. Test de rachas

Tiene por objetivo determinar si los datos que constituyen la muestra de observaciones se pueden considerar una muestra aleatoria simple, hipótesis que necesitan casi todos los test en su desarrollo y que en la mayoría de los casos viene dada por como se recogen los datos. Inicialmente está desarrollado para variables dicotómicas y se basa en concepto de racha (run).

Sea R =número de rachas en la **ordenación aleatoria** de n elementos de los cuales n_1 son de tipo A y n_2 son de tipo B, ($n_1 > 0$, $n_2 > 0$).

R es una variable aleatoria discreta que toma los valores $(2, \dots, c)$ donde

$$c = \begin{cases} 2 \min(n_1, n_2), & n_1 = n_2; \\ 2 \min(n_1, n_2) + 1, & n_1 \neq n_2. \end{cases}$$

La distribución de R viene dada por:

$$P(R=r) = \begin{cases} \frac{2 \binom{n_1-1}{s-1} \binom{n_2-1}{s-1}}{\binom{n}{n_1}}, & r=2s; \\ \frac{\binom{n_1-1}{s} \binom{n_2-1}{s-1} + \binom{n_1-1}{s-1} \binom{n_2-1}{s}}{\binom{n}{n_1}}, & r=2s+1 \end{cases} .$$

$$E(R) = 1 + \frac{2n_1n_2}{n} .$$

$$Var(R) = \frac{2n_1n_2(2n_1n_2 - n)}{n^2(n-1)}$$

- Este estadístico se utiliza para contrastar la hipótesis H_0 : la muestra de datos de una variable aleatoria dicotómica X es aleatoria simple.

Para ello se define como región crítica $RC = \{ \bar{x}/R < c_1 \text{ o } R > c_2 \}$

- La aplicación de este test a variables continuas conlleva una dicotomización de los datos que usualmente se lleva a cabo comparando con la mediana muestral, ya que ello permite conocer a partir de n y sin tener la muestra cuanto valen n_1, n_2
- Para valores de n_1, n_2 menores que 20 están disponibles tablas que permiten calcular la región crítica de este test

- Para muestras de tamaño grande R se aproxima asintóticamente a una normal, y se suele realizar la corrección por continuidad al pasar de una variable discreta a una continua, es decir

$$P(R = r) \approx P\left(N\left(E(R), \sqrt{\text{Var}(R)}\right) \in (r - 0,5, r + 0,5)\right)$$

- El cálculo del P-valor para muestras de tamaño grande se realiza con la aproximación asintótica y la corrección por continuidad.

$$p\text{-valor} = 2 * P\left(N(0,1) > \frac{|r - E(R)| + 0.5}{\sqrt{\text{Var}(R)}}\right)$$

2.4.2. Test de Normalidad de Shapiro-Wilks

Dada una muestra aleatoria simple de tamaño n ,

$$(x_1, x_2, \dots, x_n),$$

se quiere saber si procede de una población con distribución normal. Este problema es muy frecuente, ya que no son pocas las pruebas de inferencia estadística que exigen como condición imprescindible para su aplicabilidad que la población de procedencia de la muestra sea normal.

El contraste que se desarrolla en esta sección recibe el nombre de *Shapiro-Wilks* y el método consiste en seguir los siguientes pasos:

Se ordena la muestra de menor a mayor, obteniendo el nuevo vector muestral

$$(x_{(1)}, x_{(2)}, \dots, x_{(n)}),$$

siendo $x_{(i)}$ el i -ésimo valor muestral tras la ordenación.

Se calcula el estadístico de contraste

$$W = \frac{1}{n s^2} \left(\sum_{i=1}^h a_{i,n} (x_{(n-i+1)} - x_{(i)}) \right)^2,$$

siendo s^2 la varianza muestral,

$$h = \begin{cases} \frac{n}{2}, & \text{si } n \text{ es par} \\ \frac{n-1}{2}, & \text{si } n \text{ es impar} \end{cases}$$

y las $a_{i,n}$ suelen aparecer tabuladas en los manuales.

La distribución del estadístico W se encuentra también tabulada para cada nivel de significación.

El contraste de normalidad se plantea en los siguientes términos:

H_0 : "la muestra procede de una población normal"

frente a la alternativa:

H_1 : "la muestra no procede de una población normal".

2.4.3. Medidas de centralización.

Se llaman medidas de centralización a aquellos valores que tienden a situarse en el centro del conjunto de datos ordenados respecto a su magnitud. En nuestro estudio hemos considerado la media aritmética como a continuación detallamos:

Media aritmética: la media aritmética \bar{x} de un conjunto de n números: x_1, x_2, \dots, x_n , que se presentan con frecuencias absolutas f_1, f_2, \dots, f_n respectivamente es:

$$\bar{x} = \frac{\sum f_i x_i}{\sum f_i} = \frac{f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_n x_n}{f_1 + f_2 + \dots + f_n} = \frac{\sum f_i x_i}{N}$$

La MEDIANA (*med*), como la media, es un parámetro de localización, siendo su objeto resumir en una sola cantidad los valores muestrales. Se define como el número tal que $F(\text{med}) = 1/2$, siendo F la función de distribución muestral. Intuitivamente, es el valor numérico que queda en el centro cuando se ordena toda la muestra.

2.4.4. Medidas de dispersión.

En ocasiones el conocimiento de los valores centrales no es suficiente, y es preciso conocer en que medida los datos numéricos están agrupados o no, alrededor de la media. Este hecho se conoce como **dispersión**.

En nuestro estudio hemos utilizado la siguiente medida de dispersión:

a) Desviación típica: se conoce también como desviación estándar o desviación cuadrática de la media. Se define la desviación típica como la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media.

Es decir:

$$s = \sqrt{\frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{N}} = \sqrt{\frac{\sum f_i x_i^2}{N} - \bar{x}^2}$$

2.4.5. T de Student para muestras independientes (Test paramétrico).

Bajo las hipótesis de normalidad e igual varianza la comparación de ambos grupos puede realizarse en términos de un único parámetro como el valor medio, de modo que la hipótesis de partida será, por lo tanto:

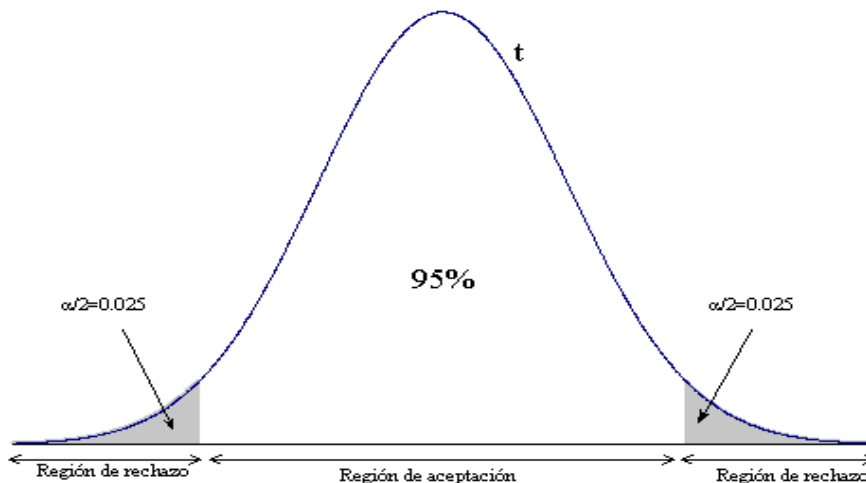
H_0 : La media del parámetro a comparar es igual en ambos grupos

Se denotará por $\{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ e $\{Y_1, Y_2, \dots, Y_m\}$ al valor de la variable observado en cada uno de los momentos sometidos a estudio. En general no se exigirá que coincida el número de observaciones en cada uno de los grupos que se comparan.

El t test para dos muestras independientes se basa en el estadístico:

$$t = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{(n-1)\hat{S}_1^2 + (m-1)\hat{S}_2^2}{n+m-2} \left(\frac{1}{n} + \frac{1}{m} \right)}}$$

Regiones de aceptación y rechazo en el contraste de hipótesis



El valor-p que usualmente reportan la mayoría de paquetes estadísticos no es más que la probabilidad de obtener, según esa distribución, un dato más extremo que el que proporciona el test. Refleja también la probabilidad de obtener los datos observados si fuese cierta la hipótesis inicial. Si el valor-p es muy pequeño (usualmente se considera $p < 0.05$) es poco probable que se cumpla la hipótesis de partida y se debería de rechazar.

La región de aceptación corresponde por lo tanto a los valores centrales de la distribución para los que $p > 0.05$. El número que determina su intersección es el valor crítico correspondiente.

2.4.6. Prueba de U Mann-Whitney para muestras independientes (Test no paramétrico)

Esta prueba estadística es útil cuando las mediciones se pueden ordenar en escala ordinal (es decir, cuando los valores tienden a una variable continua, pero no tienen una distribución normal) y resulta aplicable cuando las muestras son independientes.

Este procedimiento es una buena alternativa cuando no se puede utilizar la prueba t de Student, en razón de no cumplir con los requisitos que esta prueba exige.

La fórmula es la siguiente:

Donde:

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1 (n_1 + 1)}{2} - \Sigma R_1$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2 (n_2 + 1)}{2} - \Sigma R_2$$

U_1 y U_2 = valores estadísticos de U Mann-Whitney.

n_1 = tamaño de la muestra del grupo 1.

n_2 = tamaño de la muestra del grupo 2.

R_1 = sumatoria de los rangos del grupo 1.

R_2 = sumatoria de los rangos del grupo 2.

La prueba calcula el llamado estadístico U , cuya distribución para muestras con más de 20 observaciones se aproxima bastante bien a la distribución normal.

De entre los valores U_1 y U_2 , tomará el valor del estadístico U el mínimo valor de entre ambos.

La aproximación a la normal, z , cuando tenemos muestras lo suficientemente grandes viene dada por la expresión:

$$z = (U - m_U) / \sigma_U$$

Donde m_U y σ_U son la media y la desviación estándar de U si la hipótesis nula es cierta, y vienen dadas por las siguientes fórmulas:

$$m_U = n_1 n_2 / 2.$$

$$\sigma_U = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}.$$

Los cálculos tienen que tener en cuenta la presencia de observaciones idénticas a la hora de ordenarlas. No obstante, si su número es pequeño, se puede ignorar esa circunstancia.

2.4.7. Test de ANOVA II (análisis de la varianza para medidas repetidas-Test paramétrico)

Estudia la influencia de una o varias variables categóricas (factores) sobre una variable dependiente cuantitativa. Compara las medias de los subgrupos formados para cada factor. Valora efectos principales de factores e interacciones de éstos entre sí. Admite una o más covariables de control, de tipo cuantitativo.

Ciertas observaciones se suponen influenciadas por dos factores diferentes, a y b , admitiendo el primero k niveles diferentes y n el segundo. Para cada una de las $k n$ combinaciones posibles de ambos factores se realiza una única observación, obteniéndose una matriz de resultados de la forma:

$$\begin{pmatrix} (y_{11}, & y_{12}, & \dots, & y_{1n}) \\ (y_{21}, & y_{22}, & \dots, & y_{2n}) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ (y_{k1}, & y_{k2}, & \dots, & y_{kn}) \end{pmatrix}$$

donde y_{ij} es el valor observado en la variable respuesta al aplicar el i -ésimo nivel de a , factor fila, y el j -ésimo de b , factor columna.

El modelo que se ajusta es

$$y_{ij} = m + a_i + b_j + u_{ij},$$

siendo m la media global, a_i y b_j los coeficientes asociados a sus respectivos niveles y u_{ij} los errores aleatorios independientes, distribuidos normalmente, con media nula y varianza común σ^2 .

Hipótesis adicionales son:

$$\sum_{i=1}^k a_i = \sum_{j=1}^n b_j = 0$$

y que ambos factores actúan independientemente, sin interacción alguna que afecte el comportamiento de la variable respuesta y_{ij} . En caso de sospechar interacción, acudir al diseño bifactorial con réplicas.

El modelo propuesto incorpora ciertos parámetros que es necesario estimar:

La media global m , cuyo estimador es

$$\hat{m} = \bar{y}_{..} = \frac{1}{kn} \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^n y_{ij}$$

Los coeficientes a_i asociados al factor fila:

$$\hat{a}_i = \bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n y_{ij} - \hat{m}$$

Los coeficientes b_j asociados al factor columna:

$$\hat{b}_j = \bar{y}_{.j} - \bar{y}_{..} = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k y_{ij} - \hat{m}$$

La varianza común σ^2 , cuyo estimador insesgado es la *varianza residual*:

$$s_R^2 = \frac{1}{(k-1)(n-1)} \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^n (y_{ij} - \hat{m} - \hat{a}_i - \hat{b}_j)^2$$

Los contrastes de interés se reducen a chequear si realmente las respuestas se ven influenciadas por los factores fila y columna, a y b .

En el primer caso, la hipótesis nula es

$$H_{0a}: \text{"el efecto fila es nulo: } a_i = 0, \text{ para todo } i\text{"}$$

frente a la alternativa:

$$H_{1a}: \text{"alguno de los niveles del efecto fila no es nulo"}$$

El estadístico de contraste es

$$A = \frac{n}{s_R^2 (k-1)} \sum_{i=1}^k \hat{a}_i^2$$

que se distribuye como una $F_{k-1, (k-1)(n-1)}$ de Snedecor.

Por otro lado, para contrastar si existe efecto columna, se plantea la hipótesis nula

$$H_{0b}: \text{"el efecto columna es nulo: } b_j = 0, \text{ para todo } j\text{"}$$

frente a la alternativa:

$$H_{1b}: \text{"alguno de los niveles del efecto columna no es nulo"}$$

El estadístico de contraste en este caso es

$$B = \frac{k}{s_R^2 (n-1)} \sum_{j=1}^n \hat{b}_j^2$$

que se distribuye como una $F_{n-1, (k-1)(n-1)}$ de Snedecor.

2.4.8. Test de Friedman (Test no paramétrico)

Equivalente a la prueba ANOVA para dos factores en la versión no paramétrica, el método consiste en ordenar los datos por filas o bloques, reemplazándolos por su respectivo orden. Al ordenarlos, debemos considerar la existencia de datos idénticos. Sea $\{x_{ij}\}_{m \times n}$ una tabla de datos, donde m son las filas (*bloques*) y n las columnas (*tratamientos*). Una vez calculado el orden de cada dato en su bloque, reemplazamos la tabla original con otra $\{r_{ij}\}_{m \times n}$ donde el valor r_{ij} es el orden de x_{ij} en cada bloque i .

Cálculo de las varianzas intra e inter grupo:

$$SS_t = n \sum_{j=1}^m (\bar{r}_j - \bar{r})^2$$

$$SS_e = \frac{1}{m(n-1)} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n (r_{ij} - \bar{r})^2$$

$$\bar{r}_j = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m r_{ij}$$

$$\bar{r} = \frac{1}{mn} \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n r_{ij}$$

El estadístico viene dado por:

$$Q = \frac{SS_t}{SS_e}$$

El criterio de decisión es:

$$\mathbf{P}(\chi_{n-1}^2 \geq Q)$$

2.4.9. Chi² para variables cualitativas

La **prueba χ^2 de Pearson** es considerada como una prueba no paramétrica que mide la discrepancia entre una distribución observada y otra teórica (bondad de ajuste), indicando en qué medida las diferencias existentes entre ambas, de haberlas, se deben al

azar en el contraste de hipótesis. También se utiliza para probar la independencia de dos variables entre sí, mediante la presentación de los datos en tablas de contingencia.

La fórmula que da el estadístico es la siguiente:

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(\text{observada}_i - \text{teórica}_i)^2}{\text{teórica}_i}$$

Cuanto mayor sea el valor de χ^2 , menos verosímil es que la hipótesis sea correcta. De la misma forma, cuanto más se aproxima a cero el valor de chi-cuadrado, más ajustadas están ambas distribuciones.

Los grados de libertad **gl** vienen dados por:

$gl = (r-1)(k-1)$. Donde r es el número de filas y k el de columnas.

Criterio de decisión:

Se acepta H_0 cuando $\chi^2 < \chi_t^2(r-1)(k-1)$. En caso contrario se rechaza.

Donde t representa el valor proporcionado por las tablas, según el nivel de significación estadística elegido.

2.4.10. Recta de regresión

Partiendo de **n** pares de valores cuantitativos (x_1, y_1) , (x_2, y_2) , (x_n, y_n) , pertenecientes a una muestra de **n** individuos, en los cuales (x_i) corresponden a una variable, e (y_i) a otra, se puede obtener una nube de puntos sencillamente representando en un sistema de ordenadas, los valores correspondientes a cada uno de los pasos citados.

Concuera la ecuación de la recta de regresión de **y** sobre **x**:

$$y - \bar{y} = \frac{s_{xy}}{s_x^2} (x - \bar{x})$$

en la que s_x^2 es la varianza de los valores muestrales x_1, x_2, \dots, x_n , s_{xy} la covarianza, que se obtiene según el cálculo siguiente:

$$s_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{n}$$

con una pendiente igual a: s_{xy}/s_x^2 y un valor correspondiente a la ordenada en el origen, que se obtendrá adjudicando a **x** el valor cero, quedando la recta :

$$y = \frac{s_{xy}}{s_x^2} \bar{x}$$

2.4.10. Prueba Q de Cochran

La prueba de Cochran, es un test no paramétrico para el análisis de los diseños de bloques completos al azar, donde la variable de respuesta es una variable binaria (es decir, sólo hay dos posibles resultados, que están codificados como 0 y 1).

La prueba de Cochran asume que hay tratamientos experimentales c ($c \geq 2$). Las observaciones se organizan en bloques de R , es decir

Bloque	Tratamiento			
	1	2	...	c
1	X_{11}	X_{12}	...	X_{1c}
2	X_{21}	X_{22}	...	X_{2c}
3	X_{31}	X_{32}	...	X_{3c}
...
r	X_{r1}	X_{r2}	...	X_{rc}

Entonces la prueba de Cochran es

H_0 : Los tratamientos son igualmente efectivos.

H_a : Hay una diferencia en la eficacia entre los tratamientos.

Estadístico La estadística es la prueba de Cochran

de la prueba:

$$T = c(c-1) \frac{\sum_{i=1}^c (C_i - \frac{N}{c})^2}{\sum_{i=1}^r R_i(c - R_i)}$$

con c el número de tratamientos, N indica el total de la columna para el tratamiento i , R_i el número de bloques, el total de la fila para el bloque i -ésimo, y el gran total, respectivamente.

Nivel de significación: α

Región crítica: $T > T_{1-\alpha, c-1, C-1}^2$

es la chi-cuadrado función de punto por ciento.

Tenga en cuenta que este se basa en una aproximación de una muestra de gran tamaño. En particular, se supone que R es "grande".

Conclusión: Rechazar la hipótesis nula si la estadística de prueba es en la región crítica.

2.4.11. Test Exacto de Fisher

El test exacto de Fisher permite analizar si dos variables dicotómicas están asociadas cuando la muestra a estudiar es demasiado pequeña y no se cumplen las condiciones necesarias para que la aplicación del test χ^2 sea adecuada. Estas condiciones exigen que los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia sean mayores de 5. Así, en una tabla 2x2 será necesario que todas las celdas verifiquen esta condición, si bien en la práctica suele permitirse que una de ellas muestre frecuencias esperadas ligeramente por debajo de este valor.

En situaciones como esta, una forma de plantear los resultados es su disposición en una tabla de contingencia de dos vías. Si las dos variables que se están considerando son dicotómicas, nos encontraremos con el caso de una tabla 2 x 2. El test exacto de Fisher se basa en evaluar la probabilidad asociada a cada una de las tablas 2 x 2 que se pueden formar manteniendo los mismos totales de filas y columnas que los de la tabla observada. Cada una de estas probabilidades se obtiene bajo la hipótesis nula de independencia de las dos variables que se están considerando.

La probabilidad exacta de observar un conjunto concreto de frecuencias a, b, c y d en una tabla 2 x 2 cuando se asume independencia y los totales de filas y columnas se consideran fijos viene dada por la distribución hipergeométrica:

$$p = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!}$$

Esta fórmula se obtiene calculando todas las posibles formas en las que podemos disponer n sujetos en una tabla 2 x 2 de modo que los totales de filas y columnas sean siempre los mismos, (a+b), (c+d), (a+c) y (b+d).

La probabilidad anterior deberá calcularse para todas las tablas de contingencia que puedan formarse con los mismos totales marginales que la tabla observada. Posteriormente, estas probabilidades se usan para calcular valor de la p asociado al test exacto de Fisher. Este valor de p indicará la probabilidad de obtener una diferencia entre los grupos mayor o igual a la observada, bajo la hipótesis nula de independencia. Si esta probabilidad es pequeña ($p < 0.05$) se deberá rechazar la hipótesis de partida y deberemos asumir que las dos variables no son independientes, sino que están asociadas. En caso contrario, se dirá que no existe evidencia estadística de asociación entre ambas variables.

En la literatura estadística, suelen proponerse dos métodos para el cómputo del valor de la p asociado al test exacto de Fisher. En primer lugar, podremos calcularlo sumando las probabilidades de aquellas tablas con una probabilidad asociada menor o igual a la correspondiente a los datos observados. La otra posibilidad consiste en sumar las probabilidades asociadas a resultados al menos tan favorables a la hipótesis alternativa como los datos reales. Este cálculo proporcionaría el valor de p correspondiente al test en el caso de un planteamiento unilateral. Duplicando este valor se obtendría el p -valor correspondiente a un test bilateral.

Capítulo IV

RESULTADOS

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Antes de comenzar el análisis estadístico se realizó a la muestra un **test de Rachas** para comprobar la aleatoriedad de la misma con una **z de -0,256** y **p=0,798**.

1.1. Grupo que no recibe tratamiento con inmunoterapia

GRUPO NO IT

Tabla 12. Momento 0: Antecedentes asmáticos y consumo de fármacos en mes previo.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>ANTECEDENTES ASMATICOS</i>							
Pérdidas escolares	0	1	0,04	0	0,2	0	0
Crisis de asma	0	1	0,3	0	0,5	0	1
Visitas a urgencias	0	1	0,04	0	0,2	0	0
Días con tos	0	12	1,5	0	3,2	0	5,7
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con sibilancias	0	13	1,5	0	3,4	0	6,6
Días con sibilancias nocturnas	0	15	1,3	0	3,7	0	5,8
Días de sibilancias con ejercicio	0	10	1,2	0	2,6	0	4,5
Días con síntomas nasales	0	30	3	0	6,8	0	15
Días con síntomas oculares	0	15	1	0	3	0	4,1
<i>CONSUMO DE FARMACOS</i>							
Días con salbutamol	0	15	2,2	0	3,9	0	8,4
Dosis media de budesonida	0	800	501,8	400	250,3	180	800
Días de budesonida	0	30	27,86	30	7,68	27	30
Días de corticoides orales	0	0	0	0	0	0	0
Días de salmeterol	0	30	2,1	0	7,9	0	3
Días de tratamiento con anti H1	0	30	3,8	0	7,9	0	14

En esta tabla destaca la escasa sintomatología de los pacientes asmáticos en el mes del inicio del estudio (tras iniciar tratamiento con corticoides inhalados) con una media de 0.3 ± 0.5 crisis asmáticas en los pacientes del grupo que recibió tratamiento clásico. El consumo de salbutamol registrado en este periodo fue de 2.2 ± 3.9 días. La dosis máxima de esteroides inhalados fue de $800\mu\text{cg}$.

Tabla 13. Momento 0: Valores espirométricos e Ig E.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
CVF %	75,8	144,4	112,7	111,5	15,4	95,7	137,2
FEV1 %	71,4	147,7	115,6	113,9	18	90,1	143,3
Tiffenau	111,3	115,8	98,3	102,5	19	87	110,8
FEF 25-75 %	44,8	145,1	96,7	99,5	25,6	61,7	131,4
Ig E (U/ml)	12	897	293,1	228,5	260	25,3	663

Los valores espirométricos de los pacientes no tratados con IT en tiempo 0 destacan por encontrarse dentro de los rangos normales para cada parámetro.

GRUPO NO IT**Tabla 14. Momento 1: Antecedentes asmáticos.**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Pérdidas escolares	0	14	0,8	0	3	0	1,4
Crisis de asma	0	1	0,3	0	0,5	0	1
Asistencia a urgencias	0	1	0,04	0	0,2	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	26	1,6	0	5,1	0	4,6
Días con sibilancias	0	26	1,7	0	5,1	0	5,2
Días con sibilancias nocturnas	0	10	1,3	0	2,4	0	5
Días con sibilancias ejercicio	0	30	2,2	0	6,9	0	12
Días con síntomas nasales	0	10	0,7	0	2	0	3,2
Días con síntomas oculares	0	16	1,1	0	3,4	0	5,4
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Pérdidas escolares	0	18	2,5	0	5,2	0	12,4
Crisis de asma	0	6	1,8	1	1,9	0	5
Asistencia a urgencias	0	2	0,1	0	0,4	0	1
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	120	10	4	23,8	0	27,6
Días con sibilancias	0	130	9,7	5	24,6	0	18,4
Días con sibilancias nocturnas	0	25	6	3	7,8	0	21
Días con sibilancias ejercicio	0	125	10	0	30	0	34,4
Días con síntomas nasales	0	70	7,6	0	16,5	0	32
Días con síntomas oculares	0	35	3	0	8	0	12,6

Al año de seguimiento en el grupo de tratamiento clásico la media de días con sibilancias fue de $1,7 \pm 5,1$, y de sibilancias con el ejercicio un poco mayor ($2,2 \pm 6,9$ días). Tanto en el mes previo como en los 6 meses previos a la cita en la consulta destaca la coincidencia en cuanto al número de días con sintomatología asmática, siendo un poco menor la clínica presente por la noche.

GRUPO NO IT**Tabla 15. Momento 1: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Días con salbutamol	0	30	27,3	7,5	45,4	0	22
Dosis media de budesonida	0	800	467,4	400	254,6	160	800
Días de budesonida	0	30	26,71	30	9,34	0	30
Días de corticoides orales	0	0	0	0	0	0	0
Días con salmeterol	0	30	4,4	0	10,9	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	10	1,6	0	3,6	0	10
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Días con salbutamol	0	180	27,3	7,5	45,4	0	108
Dosis media de corticoide inhalado	0	800	481,3	400	242,3	200	800
Días de budesonida	0	180	156,7	180	53,7	27	180
Días de corticoides orales	0	0	0	0	0	0	0
Días con salmeterol	0	180	24,6	0	60	0	166
Días de tratamiento con anti H1	0	64	6,1	0	14	0	23,9

En el consumo de fármacos observado al año de seguimiento en pacientes asmáticos con tratamiento clásico destaca la gran variabilidad en los días que requirieron salbutamol (media y mediana muy dispares con DS amplio). La mediana de budesonida inhalada que precisaron los pacientes fue de 250 mcg/día, no requiriendo ninguno de los pacientes tratamiento con corticoides orales.

Tabla 16. Momento 1: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
CVF %	90,5	135,8	112,8	111,5	11,9	99,8	131,8
FEV1 %	85,1	147,2	115,3	117,4	15,9	89	140
Tiffeneau	79,3	116,5	101,8	102,6	7,8	90,6	111
FEF 25-75 %	51,1	162,3	96,2	100	25,3	56,3	125,4

A los 6 meses de seguimiento, se mantiene la normalidad de los parámetros espirométricos, con un valor mínimo del FEV1 de 85.1%

GRUPO NO IT**Tabla 17. Momento 2: Antecedentes asmáticos**

	mín.	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
MES PREVIO							
Pérdidas escolares	0	3	0,2	0	0,7	0	1,6
Crisis de asma	0	2	0,5	0	0,7	0	1,9
Asistencia a urgencias	0	8	0,1	0	0,4	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	17	3,7	0	5	0	11,9
Días con sibilancias	0	12	2,6	0	3,6	0	8,7
Días con sibilancias nocturnas	0	17	2,2	0	4,5	0	9,8
Días con sibilancias ejercicio	0	15	1,3	0	3,9	0	9,2
Días con síntomas nasales	0	5	0,7	0	1,7	0	4,9
Días con síntomas oculares	0	27	1,5	0	6	0	1,9
6 MESES PREVIOS							
Pérdidas escolares	0	8	0,8	0	0,7	0	1,6
Crisis de asma	0	5	1,3	1	1,3	0	3
Asistencia a urgencias	0	2	0,1	0	0,4	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	40	7,5	4,5	10,9	0	28,1
Días con sibilancias	0	36	6,3	4	9,2	0	19,8
Días con sibilancias nocturnas	0	21	5	0	7,3	0	19,5
Días de sibilancias con ejercicio	0	70	5,5	0	16,1	0	21,1
Días con síntomas nasales	0	70	8,9	0,5	17,7	0	40
Días con síntomas oculares	0	25	3,1	0	6,5	0	12

En este momento de estudio, con respecto al grupo no tratado con IT es de señalar tanto el mes previo como en los seis meses antes, la presencia de sintomatología intercrisis. Así en los seis meses antes la \bar{x} de días con tos fue de 7.5 ± 4.5 días y la de sibilancias nocturnas de 5 ± 7.3 días.

GRUPO NO IT**Tabla 18. Momento 2: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	16	2,9	0	4,5	0	10,6
Dosis media de budesonida	0	800	295,6	400	224,3	0	639,4
Días de budesonida	0	30	22,20	30	13,07	0	30
Días de corticoides orales	0	5	0,36	0	1,25	0	1,60
Días con salmeterol	0	30	4,7	0	10,1	0	29
Días de tratamiento con anti H1	0	6	0,5	0	1,5	0	3,7
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	52	10,9	5	13,9	0	30
Dosis media de budesonida	0	800	370,3	400	267,5	0	774,3
Días de budesonida	0	180	130	180	77,13	0	180
Días de corticoides orales	0	17	0,68	0	3,4	0	0
Días con salmeterol	0	180	32,2	0	70	0	175
Días de tratamiento con anti H1	0	75	9,7	0	19,7	0	43,5

Al año de seguimiento los pacientes refieren haber consumido en el último mes una media de 300 mcg/día de budesonida utilizando medicación de rescate (nº de días con salbutamol) con una media de 2,9 días. Al año de seguimiento el 76% de los pacientes continuaban con tratamiento de mantenimiento con budesonida.

Tabla 19. Momento 2: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	p10	P90
CVF %	96,1	141,9	109,6	109,8	11,5	96,6	124,3
FEV1 %	94,4	146,1	113,4	110,5	13,7	96,7	136,3
Tiffenau	86	113,8	103,3	103,8	6,7	96,8	111,1
FEF 25-75 %	61,6	144,5	96,1	93,2	22,6	69,6	137,6

Al año de seguimiento, los valores espirométricos de los niños asmáticos que realizaron tratamiento clásico se encontraban dentro de la normalidad, con un valor medio de FEV1 de 113,4%.

Tabla 20. Coste en euros de fármacos en el 1º año de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
Budesonida	0	168,96	67,36	80,00	51,53	0	160,68
Salbutamol	0	6,46	1,05	0,48	1,43	0	3,07
Corticoide oral	0	3,60	0,14	0	0,72	0	0
Salmeterol	0	106,26	15,23	0	32,93	0	88,55
AntiH1	0	30,00	3,12	0	7,20	0	14,40
Visita a urgencias	0	116,00	4,14	0	21,92	0	0

El coste medio de los pacientes con tratamiento clásico en los 6 meses previos al Momento 2 fue de 431,2 €.

GRUPO NO IT**Tabla 21. Momento 3: Antecedentes asmáticos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Pérdidas escolares	0	7	0,25	0	1,32	0	0
Crisis de asma	0	1	0,11	0	0,31	0	1
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	7	1,04	0	2,28	0	6
Días con sibilancias	0	8	0,89	0	2,18	0	5,20
Días con sibilancias nocturnas	0	8	0,79	0	1,96	0	3,30
Días con sibilancias ejercicio	0	12	1,39	0	3,20	0	7,30
Días con síntomas nasales	0	9	1,64	0	2,77	0	7
Días con síntomas oculares	0	5	0,46	0	1,40	0	3,20
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Pérdidas escolares	0	10	1,5	0	2,82	0	7
Crisis de asma	0	4	1,07	1	1,086	0	3,1
Asistencia a urgencias	0	1	0,18	0	0,39	0	1
Días de hospitalización	0	1	0,07	0	0,26	0	0,10
Días con tos	0	35	10,68	8,5	9,41	0	28,4
Días con sibilancias	0	34	6,86	6	7,72	0	15,10
Días con sibilancias nocturnas	0	34	7,82	7	7,129	0	15,10
Días de sibilancias con ejercicio	0	75	7,89	3,50	14,82	0	17
Días con síntomas nasales	0	50	9	4	13,06	0	30,60
Días con síntomas oculares	0	25	3,14	0	6,84	0	18

En este momento de estudio, con respecto al grupo no tratado con IT es de señalar tanto el mes previo como en los seis meses antes, la presencia de sintomatología intercrisis. Así en los seis meses antes la media de días con tos fue de $35 \pm 9,41$ días y la de sibilancias nocturnas de $34 \pm 7,12$ días.

GRUPO NO IT**Tabla 22. Momento 3: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	12	1,82	0	3,13	0	7
Dosis media de budesonida	0	800	317,86	200	281,6	0	800
Días de budesonida	0	30	21,79	30	13,34	0	30
Días de corticoides orales	0	3	0,21	0	0,78	0	0,30
Días con salmeterol	0	30	5,36	0	11,07	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	10	1,79	0	3,059	0	7
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	40	13,46	10	11,30	0	35
Dosis media de budesonida	0	800	378,57	400	258,7	0	800
Días de budesonida	0	180	134,64	180	65,34	0	180
Días de corticoides orales	0	7	0,75	0	1,75	0	4
Días con salmeterol	0	180	36,79	0	71,65	0	180
Días de tratamiento con anti H1	0	40	10,14	8,50	12,19	0	30,5

En la revisión del 2º año de tratamiento, los pacientes asmáticos que reciben tratamiento clásico utilizan una media de 300-400 mcg/día durante una media de 20 días al mes, precisando tratamiento de rescate con albutamol una media de 2 días.

Tabla 23. Momento 3: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	p10	P90
CVF %	90	139	109,64	108,50	1,16	94,60	130,20
FEV1 %	85	142	111,35	111,50	15,58	86	137,10
Tiffenau	68	116	93,42	89,50	12,09	79,80	111,10
FEF 25-75 %	50,60	145	92,50	85,50	25,42	59,10	128,80

Los valores espirométricos están dentro de la normalidad, aunque algunos niños presentan valores de mesoflujo y Tiffenau bajos.

Tabla 24. Coste en euros de fármacos en el 2º año de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
Budesonida	0	168,96	71,84	82,13	59,43	0	168,96
Salbutamol	0	3,70	1,24	0,92	1,04	0	3,23
Corticoide oral	0	1,48	0,16	0	0,37	0	0,84
Salmeterol	0	106,26	21,71	0	42,29	0	106,26
AntiH1	0	16,00	4,05	3,40	4,87	0	12,20
Visita a urgencias	0	53,00	9,4643	0	20,67	0	53,00

Durante el segundo año de seguimiento del grupo de pacientes asmáticos con tratamiento clásico el gasto medio por paciente fue de 108,47 €/paciente en los 6 meses previos. En dicho período se produjeron 2 hospitalizaciones, por lo que en dicho período hay que añadir 2.704€ netos de gasto por hospitalización.

GRUPO NO IT**Tabla 25. Momento 4: Antecedentes asmáticos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Pérdidas escolares	0	0	0	0	0	0	0
Crisis de asma	0	1	0,15	0	0,36	0	1
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	10	2,38	0	3,67	0	9,3
Días con sibilancias	0	11	0,77	0	2,30	0	3
Días con sibilancias nocturnas	0	13	1	0	2,91	0	4,90
Días con sibilancias ejercicio	0	10	1,04	0	2,94	0	8,30
Días con síntomas nasales	0	30	2,31	0	6,22	0	7,90
Días con síntomas oculares	0	7	0,58	0	1,72	0	3,60
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Pérdidas escolares	0	10	0,69	0	2,16	0	2,90
Crisis de asma	0	7	1,15	1	1,61	0	3,3
Asistencia a urgencias	0	3	0,15	0	0,61	0	0,3
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	79	9	0	16,72	0	26,5
Días con sibilancias	0	52	6	3	10,99	0	19,80
Días con sibilancias nocturnas	0	55	6,62	4	11,29	0	15,70
Días de sibilancias con ejercicio	0	89	10	1,50	23,27	0	39,50
Días con síntomas nasales	0	70	12,58	5,50	18,91	0	55
Días con síntomas oculares	0	33	3,27	0	7,57	0	12,90

En el Momento 4 la media de días con sibilancias diurnas fue de 0,77 días/paciente en el último mes, siendo mayor el nº de días con sibilancias nocturnas 1 día/paciente y una frecuencia de síntomas nasales de 2,31 días.

GRUPO NO IT**Tabla 26. Momento 4: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Median	DS	P₁₀	P₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	15	2,38	0	4,21	0	10
Dosis media de budesonida	0	800	292,3	200	299,2	0	800
Días de budesonida	0	30	16,54	30	14,95	0	30
Días de corticoides orales	0	2	0,08	0	0,39	0	0
Días con salmeterol	0	30	5,77	0	12,05	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	30	2,81	0	6,59	0	9,40
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	85	12,65	7	19,61	0	45
Dosis media de budesonida	0	800	338,4	200	312,5	0	800
Días de budesonida	0	180	114,62	150	76,11	0	180
Días de corticoides orales	0	10	1,27	0	2,97	0	8,30
Días con salmeterol	0	180	37,31	0	70,45	0	180
Días de tratamiento con anti H1	0	70	9,88	4	14,92	0	22,20

En el momento 4, el consumo medio de budesonida fue de 292,3 mcg/día en el último mes, requiriendo una media de 2,38 días tratamiento de rescate con salbutamol.

Tabla 27. Momento 4: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	p10	P90
CVF %	87	135	110,3	108,00	13,02	92,8	130,90
FEV1 %	83	145	113,06	112	16,27	89,1	135,30
Tiffenau	71	114	92,69	89,5	10,86	80,1	108,6
FEF 25-75 %	60	140	94,34	92	24,53	61,70	135,60

Los valores espirométricos están dentro de la normalidad, con una valor medio de FEV1 de 113,06%, aunque algunos niños presentan mesoflujos bajos.

Tabla 28. Coste en euros de fármacos en el 3º año de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
Budesonida	0	168,96	66,27	36,39	64,93	0	168,96
Salbutamol	0	7,85	1,16	0,64	1,81	0	4,15
Corticoide oral	0	2,12	0,27	0	0,63	0	1,75
Salmeterol	0	17,71	3,40	0	7,11	0	17,71
AntiH1	0	28,00	3,95	1,60	5,97	0	8,88
Visita a urgencias	0	159	7,57	0	31,32	0	5,30

Durante el 3º año de seguimiento los pacientes asmáticos que reciben tratamiento clásico generan un gasto de 82,62 €, en los 6 meses previos al Momento 4.

GRUPO NO IT**Tabla 29. Momento 5: Antecedentes asmáticos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Pérdidas escolares	0	0	0	0	0	0	0
Crisis de asma	0	1	0,14	0	0,35	0	1
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de Hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	12	1,82	0	3,53	0	8,20
Días con sibilancias	0	7	0,75	0	1,95	0	5,10
Días con sibilancias nocturnas	0	7	1	0	2,17	0	6
Días con sibilancias ejercicio	0	10	1,36	0	2,77	0	7,10
Días con síntomas nasales	0	10	1,82	0	2,89	0	7,10
Días con síntomas oculares	0	7	0,86	0	1,95	0	5
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Pérdidas escolares	0	5	0,36	0	1,31	0	0,5
Crisis de asma	0	3	0,68	0	0,98	0	2,1
Asistencia a urgencias	0	2	0,11	0	0,41	0	0,10
Días de Hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	45	7,93	3	12,13	0	26,7
Días con sibilancias	0	30	5,07	0	8,29	0	20,10
Días con sibilancias nocturnas	0	35	5,57	0	9,34	0	20,10
Días de sibilancias con ejercicio	0	116	9,82	0	24,49	0	43,30
Días con síntomas nasales	0	50	10,14	4,50	14,62	0	45
Días con síntomas oculares	0	40	5,39	0	9,63	0	20,40

En la revisión del 4º año de tratamiento, la media de días con sibilancias con el ejercicio es de 1,36 días en el último mes, cursando síntomas nasales 1,82 días en dicho período.

GRUPO NO IT**Tabla 30. Momento 5: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	18	2,39	0	4,11	0	7,10
Dosis media de budesonida	0	800	239,3	50	320,1	0	800
Días de budesonida	0	30	15	15	15,27	0	30
Días de corticoides orales	0	3	0,11	0	0,56	0	0
Días con salmeterol	0	30	4,29	0	10,69	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	11	1,79	0	3,27	0	7,30
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	58	12,36	8	15,13	0	37,30
Dosis media de budesonida	0	800	278,5	200	309,5	0	800
Días de budesonida	0	180	85,71	60	83,95	0	180
Días de corticoides orales	0	6	0,71	0	1,84	0	5,10
Días con salmeterol	0	180	27,86	0	64,25	0	180
Días de tratamiento con anti H1	0	45	10,36	7	12,71	0	27

Al 4º año de seguimiento la dosis media de budesonida que utilizan los pacientes asmáticos que reciben tratamiento clásico es de 239,3 mcg/día en el mes previo al momento 5, requiriendo una media de 15 días en dicho período.

Tabla 31. Momento 5: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	p10	P90
CVF %	97	136	109,89	108	11,11	97	129,60
FEV1 %	85	146	110,39	110	15,02	88	129
Tiffenau	69	116	91,82	89	11,55	80	108,10
FEF 25-75 %	53	138	90,58	89,50	22,96	57,8	125,10

Los valores espirométricos están dentro de la normalidad, con un valor medio de FEV1 110,39%. Algunos niños mantienen mesoflujos bajos aunque los valores medios están dentro de la normalidad.

Tabla 32. Coste en euros de fármacos en el 4º año de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
Budesonida	0	178,96	51,01	10,56	67,51	0	168,96
Salbutamol	0	5,36	1,14	0,74	1,39	0	3,44
Corticoide oral	0	1,27	0,15	0	0,39	0	1,08
Salmeterol	0	116,26	16,44	0	37,93	0	106,26
AntiH1	0	18,00	4,14	2,80	5,086	0	10,80
Visita a urgencias	0	116	6,03	0	23,76	0	5,30

Al 4º año de seguimiento los pacientes asmáticos con tratamiento clásico refieren haber consumido 78,91 € en los 6 meses previos a la revisión.

GRUPO NO IT**Tabla 33. Momento 6: Antecedentes asmáticos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
MES PREVIO							
Pérdidas escolares	0	1	0,4	0	0,19	0	0,9
Crisis de asma	0	1	0,07	0	0,26	0	0,20
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	.
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	16	1,44	0	4,33	0	9,4
Días con sibilancias	0	8	1,07	0	2,57	0	7,20
Días con sibilancias nocturnas	0	9	1	0	2,49	0	7
Días con sibilancias ejercicio	0	10	1,15	0	2,59	0	5,60
Días con síntomas nasales	0	15	2,37	0	4,08	0	10
Días con síntomas oculares	0	15	1,04	0	3,31	0	5,60
6 MESES PREVIOS							
Pérdidas escolares	0	0	0	0	0	0	0
Asistencia a urgencias	0	1	0,4	0	0,19	0	0,8
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	39	6,78	0	12,73	0	35,20
Días con sibilancias	0	34	3,85	0	9,38	0	18,80
Días con sibilancias nocturnas	0	36	4,04	0	9,66	0	18,60
Días de sibilancias con ejercicio	0	49	5,26	0	11,71	0	21,40
Días con síntomas nasales	0	90	13,48	5	21,55	0	47
Días con síntomas oculares	0	90	7,07	0	18,44	0	23

Al final del estudio (5° año de seguimiento), el grupo de pacientes asmáticos que reciben tratamiento clásico presentan refieren tos 1,4 días en el último mes, sibilancias nocturnas 1,07 días, 1 día sibilancias nocturnas, 1,15 días sibilancias con el ejercicio y 2,37 días cursan síntomas nasales.

GRUPO NO IT**Tabla 34. Momento 6: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	18	1,52	0	3,96	0	7,20
Dosis media de budesonida	0	800	240,7	0	330,8	0	800
Días de budesonida	0	30	12,22	0	15,02	0	30
Días de corticoides orales	0	5	0,30	0	1,10	0	0,60
Días con salmeterol	0	30	4,44	0	10,86	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	15	1,52	0	3,72	0	8,40
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	48	8,89	0	15,10	0	36,80
Dosis media de budesonida	0	800	251,8	100	310,5	0	800
Días de budesonida	0	180	80	30	86,86	0	180
Días de corticoides orales	0	6	0,41	0	1,47	0	1
Días con salmeterol	0	180	26,67	0	65,16	0	180
Días de tratamiento con anti H1	0	100	11,81	0	21,41	0	35,60

Al 5º año de seguimiento los pacientes con asma bronquial que reciben tratamiento clásico refieren haber utilizado una media de 240,7 mcg/día de budesonida inhalada en el mes previo a la revisión, cifra similar a la de los 6 meses previos a la revisión (251,8 mcg/día). Al final del estudio durante 1,5 días/mes se requería utilizar medicación de rescate (nº de días de salbutamol).

Tabla 35. Momento 6: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	p10	P90
CVF %	92	137	110,81	109	12,07	97	130,60
FEV1 %	85	147	111,51	110	15,14	92,20	132,80
Tiffenau	70	116	93,11	91	24,07	62	137,40
FEF 25-75 %	58	141	93,90	91	24,07	62	137,40

Los valores espirométricos están dentro de la normalidad, con un valor medio de FEV1 de 111,51%. Continúan algunos niños con mesoflujos bajos pero sin afectar a los valores medios que se encuentran dentro de la normalidad.

Tabla 36. Coste en euros de fármacos en el 5º año de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
Budesonida	0	168,96	46,12	6,00	67,68	0	168,96
Salbutamol	0	4,44	0,82	0	1,39	0	3,40
Corticoide oral	0	1,27	0,08	0	0,31	0	0,21
Salmeterol	0	106,26	15,74	0	38,46	0	106,26
AntiH1	0	40,00	4,72	0	8,56	0	14,24
Visita a urgencias	0	53	1,89	0	10,01	0	0

En los 6 meses previos a la finalización del estudio (5 años de seguimiento) los pacientes asmáticos que reciben tratamiento clásico consumen 69,37 € (en base a la medicación que refieren haber utilizado en dicho período y al gasto estimado por utilización de los servicios de urgencias).

GRUPO NO IT**Tabla 37. Antecedentes asmáticos y consumo de fármacos en los 5 años de seguimiento (momentos 1-6)**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>ANTECEDENTES ASMATICOS</i>							
Pérdidas escolares	0	31,00	6,0	0	9,36	0	25,0
Crisis de asma	0	25,00	6,75	4,00	6,73	0,50	20,0
Asistencia a urgencias	0	5,00	0,79	0	1,44	0	3,50
Días de hospitalización	0	1	0,08	0	0,28	0	0,50
Días con tos	0	338,00	55,08	27,50	75,99	3	166,0
Días con sibilancias	0	298,00	40,00	18,00	63,28	3	117,50
Días con sibilancias nocturnas	0	181,00	36,70	25,00	41,65	2,00	99,00
Días con sibilancias ejercicio	3	436,00	50,08	14,00	117,74	3,50	256,0
Días con síntomas nasales	0	294,00	64,75	30,50	80,87	0	203,50
Días con síntomas oculares	0	193,00	24,75	0	48,54	0	107,00
<i>CONSUMO DE FARMACOS</i>							
Días con salbutamol	0	438,00	90,00	40,50	110,51	13,50	288,00
Dosis media de budesonida	40	960	420	390	270	100	810
Días de budesonida	160	1080	708	735	303	270	1080
Dosis acumulada de budesonida	36000	792180	339656	256000	233894	86000	696000
Días de corticoides orales	0	45	4,25	0	9,71	0	15
Días con salmeterol	0	930,00	199,37	0	328,69	0	800
Días de tratamiento con anti H1	0	209,0	53,04	29,00	61,49	0	164,8

Durante los 5 años de seguimiento los pacientes asmáticos que recibieron tratamiento clásico refieren haber presentado en los 6 meses previos a cada una de las revisiones una media de 27,5 días tos, 40 días sibilancias (de los 180 días analizados), 36,7 días sibilancias nocturnas, 50 días sibilancias con el ejercicio y 65 días síntomas nasales, habiendo requerido en dicho período una dosis media de budesonida de 420 mcg/día.

GRUPO NO IT

Tabla 38. Dosis acumulada de corticoide inhalado en los 5 años de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
Momento 2	0	144000	55420,40	66600	44787,72	0	136944
Momento 3	0	138900	60928,57	70000	50545,12	0	136020
Momento 4	0	139000	55807,69	31000	55425,63	0	135900
Momento 5	0	132000	45428,57	18000	56413,44	0	128300
Momento 6	0	118200	40555,55	9000	57038,67	0	114000

Durante el seguimiento de 5 años a pacientes asmáticos monosensibilizados a ácaros que recibieron tratamiento clásico, se observa una reducción progresiva de la dosis acumulada de corticoides en los diferentes momentos del estudio, siendo a los 5 años un 26,8% inferior a la del inicio del estudio.

Tabla 39. Coste en euros de fármacos en los 5 años de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
Budesonida	0	844,80	306,73	219,80	264,65	21,12	757,89
Salbutamol	0	40,47	8,31	3,74	10,21	1,24	26,61
Corticoide oral	0	9,53	0,90	0	2,05	0	3,17
Salmeterol	0	549,01	117,69	0	194,03	0	472,26
AntiH1	0	83,60	21,21	11,60	24,60	0	65,92
Visita a urgencias	0	285,00	37,03	0	74,97	0	130,90

Dado que el gasto está calculado en base a la información aportada por los pacientes en los 6 meses previos a la revisión anual, estimamos que el gasto real de los pacientes en cada año de seguimiento sería aproximadamente el doble del que reseñamos en la presente tabla.

Tabla 40. Coste anual en euros de fármacos en los 5 años de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
Momento 2	0	253,00	81,74	61,62	76,87	0	210,73
Momento 3	0	2792,78	301,62	89,72	708,79	1,83	584,15
Momento 4	0	383,83	77,28	47,28	87,19	0	192,29
Momento 5	0	298,58	78,93	21,12	107,09	0	283,83
Momento 6	0	347,49	66,98	11,53	107,33	0	289,47
Coste total 5 años	0,20	3069,18	606,56	301,23	783,67	4,66	1509,80

En la presente tabla observamos que el coste medio anual generado por pacientes asmáticos que reciben tratamiento clásico es similar en los diferentes momentos estudiados, excepto en el momento 3, que fue motivado porque en dicho período se produjeron los 2 únicos ingresos hospitalarios que se produjeron en este grupo de pacientes.

1.2. Grupo que recibe tratamiento con inmunoterapia (IT).

GRUPO IT

Tabla 41. Momento 0: Antecedentes asmáticos y consumo de fármacos en mes previo.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
ANTECEDENTES ASMATICOS							
Pérdidas escolares	0	3	0,1	0	0,6	0	2
Crisis de asma	0	3	0,3	0	0,6	0	1
Visitas a urgencias	0	1	0,03	0	0,1	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	30	2,1	0	5,8	0	6
Días con sibilancias	0	30	3	0	6,7	0	14,1
Días con sibilancias nocturnas	0	30	1,3	0	5,5	0	4,5
Días con sibilancias ejercicio	0	25	1,5	0	4,8	0	3
Días con síntomas nasals	0	30	4,3	0	8	0	15
Días con síntomas oculares	0	10	1,4	0	3	0	8,6
CONSUMO DE FARMACOS							
Días con salbutamol	0	15	2,67	0	4,73	0	11,90
Dosis media de budesonida	200	800	593,3	600	213,2	400	800
Días de budesonida	15	30	29,31	30	2,9	28	30
Días de corticoides orales	0	0	0	0	0	0	0
Días de salmeterol	0	30	6,7	0	11,8	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	30	5,9	0	10	0	29,4

En el mes previo del momento 0, hay poca sintomatología en los pacientes asmáticos (en los que todos recibían tratamiento con corticoides inhalados) con media de días con crisis de 0.3 ± 0.6 días, habiendo precisado en dicho período salbutamol una media de 2.6 ± 4.7 días y la dosis media de budesonida de $593\mu\text{g}/\text{día}$.

Tabla 42. Momento 0: Valores espirométricos basales e Ig E.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
CVF %	91,2	135,2	109,4	107,7	10,9	95,8	125,4
FEV1 %	87,5	132,8	114	114	11,7	94,2	131,2
Tiffenau	87,5	113,4	103,3	102,5	6,4	95	112,5
FEF 25-75 %	66	148,8	103,1	95,6	24,5	75	144,6
Ig E (U/ml)	11	2750	536	310,5	691,1	50,3	1575,4

Al inicio del tratamiento con inmunoterapia, todos los pacientes asmáticos presentaban parámetros espirométricos dentro de la normalidad.

GRUPO IT.**Tabla 43. Momento 1: Antecedentes asmáticos.**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Perdidas escolares	0	1	0,07	0	0,2	0	0
Crisis de asma	0	2	0,2	0	0,5	0	1
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	20	1,3	0	4,1	0	5,7
Días con sibilancias	0	25	1,8	0	5,1	0	9,6
Días con sibilancias nocturnas	0	10	1,1	0	2,7	0	7
Días con sibilancias ejercicio	0	30	1,6	0	6,4	0	0
Días con síntomas nasales	0	30	3	0	6,8	0	11,5
Días con síntomas oculares	0	5	0,3	0	1,1	0	0,9
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Perdidas escolares	0	4	0,4	0	1,1	0	2
Crisis de asma	0	5	1,4	1	1,5	0	3
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	37	7,3	4	10,8	0	31,6
Días con sibilancias	0	42	8,5	4	11,5	0	30
Días con sibilancias nocturnas	0	39	7	4	9,2	0	19,6
Días de sibilancias con ejercicio	0	30	7,4	0	17,5	0	35,2
Días con síntomas nasales	0	100	14,1	2,5	22,7	0	41,5
Días con síntomas oculares	0	40	2,7	0	7,88	0	7,8

A los 6 meses de iniciado el tratamiento, el grupo que recibió tratamiento con inmunoterapia refirió haber cursado en el último mes una media de 1,8 días sibilancias diurnas, 1,1 días sibilancias nocturnas, 1,6 días sibilancias con el ejercicio y 3 días al mes síntomas de rinitis.

GRUPO IT.**Tabla 44. Momento 1: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	20	1,67	0	4,61	0	10
Dosis media de budesonida	0	800	506,7	400	239,1	220	800
Días de budesonida	0	30	27,33	30	8,27	12	30
Días de corticoides orales	0	0	0	0	0	0	0
Días con salmeterol	0	30	6	0	12,2	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	30	6,5	0	12,1	0	30
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	29,20	9,67	6	13,08	0	29,20
Dosis media de budesonida	266	800	534,7	400	198,1	333	800
Días de budesonida	90	180	166,5	180	25,96	120	180
Días de corticoides orales	0	0	0	0	0	0	0
Días con salmeterol	0	180	31	0	63,7	0	177
Días de tratamiento con anti H1	0	180	31,9	0	55,5	0	171

En el momento 1 del grupo tratado con IT precisó una media de 506 mcg/día de budesonida en el último mes durante una media de 27,3 días, precisando tratamiento con salbutamol 1,67 días de media en dicho período.

Tabla 45. Momento 1: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	p₉₀
CVF %	87,3	129,7	108,7	108,6	10,4	94	124,3
FEV1 %	83,2	136,2	112,9	113	13,4	96	129,5
Tiffeneau	87,6	117,8	103,4	105	7,8	93	114,8
FEF 25-75 %	57	185,2	101,7	99,7	32,1	60	148,3

Al igual que en el momento 0 los pacientes asmáticos mantenían valores espirométricos dentro de la normalidad.

GRUPO IT.**Tabla 46. Momento 2: Antecedentes asmáticos.**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Perdidas escolares	0	3	0,3	0	0,9	0	2,3
Crisis de asma	0	1	0,2	0	0,4	0	1
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	8	1	0	2,3	0	6,3
Días con sibilancias	0	8	0,8	0	2	0	3,9
Días con sibilancias nocturnas	0	14	1,7	0	3,5	0	7,3
Días de sibilancias con ejercicio	0	41	2,7	0	8,3	0	9,2
Días con síntomas nasales	0	20	1,1	0	4,1	0	3,8
Días con síntomas oculares	0	44	1,7	0	8,6	0	0
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Perdidas escolares	0	6	1	0	1,9	0	5
Crisis de asma	0	5	1,5	1	1,7	0	4,3
Asistencia a urgencias	0	1	0,04	0	0,2	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	40	7	1,5	10,3	0	21,8
Días con sibilancias	0	56	6,8	1	12,5	0	23,6
Días con sibilancias nocturnas	0	37	6,1	2	9,7	0	24,2
Días de sibilancias con ejercicio	0	56	3,7	0	11,3	0	9,2
Días con síntomas nasales	0	44	7,6	0	12,6	0	30
Días con síntomas oculares	0	45	1,8	0	8,8	0	0,9

A los 12 meses de iniciado el tratamiento con inmunoterapia los pacientes refieren una media de 0,8 días de sibilancias nocturnas, 1,7 días sibilancias nocturnas y 2,7 días sibilancias con el ejercicio, cursando síntomas nasales 1,1 días.

GRUPO IT.**Tabla 47. Momento 2: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	14	1,8	0	3,7	0	8,6
Dosis media de budesonida	0	800	367,7	400	231	0	800
Días de budesonida	0	30	23,93	30	11,65	0	30
Días de corticoides orales	0	0	0	0	0	0	0
Días con salmeterol	0	30	4	0	9,9	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	30	3,3	0	7,6	0	17,9
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	57	12,4	5,5	15,4	0	35
Dosis media de budesonida	0	800	430,5	400	246	0	800
Días de budesonida	0	180	145,7	180	65,17	0	180
Días de corticoides orales	0	3	0,10	0	0,55	0	0
Días con salmeterol	0	180	26,2	0	60,5	0	180
Días de tratamiento con anti H1	0	180	22,5	0	43,9	0	82,2

Al año de iniciado tratamiento con inmunoterapia, los niños asmáticos precisan una media de 367 mcg/día de budesonida, utilizando medicación de rescate una media de 1,8 días en el último mes.

Tabla 48. Momento 2: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
CVF %	93,1	126,5	110,1	110	9,4	97,6	125,9
FEV1 %	93,6	136,3	114,4	112	11,1	99,6	129,5
Tiffeneau	78,5	127	103,1	106,7	10,4	87	113,5
FEF 25-75 %	65	148	102,2	102,4	25	67,4	137,8

Todos los valores que se muestran en esta tabla están dentro de la normalidad.

Tabla 49. Coste en euros de fármacos en el 1º año de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
Budesonida	0	168,96	79,09	84,48	48,54	0	140,80
Salbutamol	0	5,63	1,19	0,70	1,61	0	4,10
Corticoide oral	0	0,64	0,021	0	0,11	0	0
Salmeterol	0	106,26	15,73	0	34,83	0	106,26
AntiH1	0	72,00	11,14	1,00	18,96	0	52,16
Inmunoterapia			160 €				
Visita a urgencias	0	53,00	1,76	0	9,67	0	0

Al final del segundo año de tratamiento, los pacientes tratados con inmunoterapia tienen un gasto medio por consumo de fármacos y utilización de servicios de urgencias de 429 € en los 6 meses previos a la revisión; estimando que en el primer año el gasto generado por paciente es de 858 €.

GRUPO IT**Tabla 50. Momento 3: Antecedentes asmáticos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Pérdidas escolares	0	0	0	0	0	0	0
Crisis de asma	0	1	0,10	0	0,31	0	1
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	5	0,59	0	1,35	0	3
Días con sibilancias	0	5	0,28	0	1,06	0	0
Días con sibilancias nocturnas	0	8	0,83	0	2	0	5
Días con sibilancias ejercicio	0	9	1	0	2,29	0	5
Días con síntomas nasales	0	30	4,79	0	8,74	0	25
Días con síntomas oculares	0	7	0,41	0	1,57	0	0
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Pérdidas escolares	0	7	1,03	0	2,02	0	5
Crisis de asma	0	4	0,83	1	1,071	0	3
Asistencia a urgencias	0	2	0,07	0	0,37	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	21	6,69	6	7,03	0	18
Días con sibilancias	0	22	4,86	0	7,23	0	21
Días con sibilancias nocturnas	0	25	6,69	5	7,73	0	22
Días de sibilancias con ejercicio	0	35	6,31	2	10,74	0	30
Días con síntomas nasales	0	180	26,24	12	41,78	0	90
Días con síntomas oculares	0	42	5,14	0	10,79	0	25

En el Momento 3, el grupo de pacientes con inmunoterapia refieren haber cursado en el último mes una media de 0,59 días sibilancias, 0,83 días sibilancias nocturnas con una frecuencia de síntomas nasales de 4,79 días.

GRUPO IT**Tabla 51. Momento 3: Consumo de fármacos**

	<u>Min</u>	<u>Max</u>	\bar{x}	<u>Mediana</u>	<u>DS</u>	<u>P₁₀</u>	<u>P₉₀</u>
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	7	1,14	0	2,15	0	5
Dosis media de budesonida	0	800	293,1	400	226,6	0	600
Días de budesonida	0	30	21,31	30	13,44	0	30
Días de corticoides orales	0	0	0	0	0	0	0
Días con salmeterol	0	30	3,79	0	9,41	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	30	4,38	0	7,69	0	15
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	30	9,21	7	8,37	0	26
Dosis media de budesonida	0	800	441,3	400	274,5	0	800
Días de budesonida	0	180	138,45	180	69,60	0	180
Días de corticoides orales	0	6	0,66	0	1,73	0	4
Días con salmeterol	0	180	24,31	0	58,70	0	180
Días de tratamiento con anti H1	0	180	26,72	10	42,71	0	85

Al año de seguimiento los pacientes que reciben tratamiento con esteroides utilizan una media de 292 mcg/día de budesonida en el último mes precisando salbutamol 1,14 días de media.

Tabla 52. Momento 3: Valores espirométricos.

	<u>Min</u>	<u>Max</u>	\bar{x}	<u>Mediana</u>	<u>DS</u>	<u>p10</u>	<u>P90</u>
CVF %	87	126	107,10	106	9,94	95	124
FEV1 %	75	135	111,14	109	13,51	97	127
Tiffenau	68	112	90,24	88	10,90	81	109
FEF 25-75 %	41	145	98,97	102	25,81	69	132

Los valores espirométricos están dentro de la normalidad, con una valor medio de FEV1 de 111,14%.

Tabla 53. Coste en euros de fármacos en el 2º año de seguimiento

	<u>Min</u>	<u>Max</u>	\bar{x}	<u>Mediana</u>	<u>DS</u>	<u>P₁₀</u>	<u>P₉₀</u>
Budesonida	0	168,96	85,99	84,48	56,47	0	168,96
Salbutamol	0	2,77	0,85	0,64	0,77	0	2,40
Corticoide oral	0	1,27	0,13	0	0,36	0	0,84
Salmeterol	0	106,26	14,35	0	34,65	0	106,26
AntiH1	0	72,00	10,68	4,00	17,08	0	34,00
Inmunoterapia			82				
Visita a urgencias	0	116,00	3,86	0	21,17	0	0

Al final del segundo año de tratamiento, los pacientes tratados con inmunoterapia tienen un gasto medio por consumo de fármacos y utilización de servicios de urgencias de 198 € en los 6 meses previos a la revisión, estimando que el gasto en el 2º año de tratamiento es de 396€ por paciente.

GRUPO IT**Tabla 54. Momento 4: Antecedentes asmáticos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Pérdidas escolares	0	0	0	0	0	0	0
Crisis de asma	0	0	0	0	0	0	0
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	10	0,72	0	2,18	0	3
Días con sibilancias	0	3	0,21	0	0,77	0	0
Días con sibilancias nocturnas	0	5	0,41	0	1,26	0	3
Días con sibilancias ejercicio	0	8	1	0	2,25	0	6
Días con síntomas nasales	0	30	4,59	0	8,36	0	20
Días con síntomas oculares	0	7	0,52	0	1,63	0	3
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Pérdidas escolares	0	5	0,31	0	1,07	0	1
Crisis de asma	0	3	0,55	0	0,78	0	2
Asistencia a urgencias	0	1	0,07	0	0,26	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	18	4,76	3	5,64	0	15
Días con sibilancias	0	25	3,28	0	5,78	0	10
Días con sibilancias nocturnas	0	35	4,55	0	8,10	0	14
Días de sibilancias con ejercicio	0	36	4,48	0	8,86	0	21
Días con síntomas nasales	0	180	22,69	8	40,19	0	90
Días con síntomas oculares	0	42	5,45	0	10,86	0	22

En el Momento 4 la media de días con sibilancias diurnas de los pacientes es de 0,72 días en el último mes, 1 día cursan sibilancias con el ejercicio y 4,6 días síntomas de rinitis.

GRUPO IT**Tabla 55. Momento 4: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	7	0,86	0	1,88	0	3
Dosis media de budesonida	0	800	241,3	200	229,1	0	400
Días de budesonida	0	30	19,14	30	14,39	0	30
Días de corticoides orales	0	0	0	0	0	0	0
Días con salmeterol	0	30	3,10	0	9,29	0	30
Días de tratamiento con anti H1	0	30	3,83	0	7,07	0	15
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	30	6,10	3	7,35	0	15
Dosis media de budesonida	0	800	289,6	200	248,3	0	800
Días de budesonida	0	180	108,97	180	83,16	0	180
Días de corticoides orales	0	6	0,48	0	1,50	0	3
Días con salmeterol	0	180	18,45	0	52,79	0	150
Días de tratamiento con anti H1	0	180	23,41	10	39,17	0	60

En el Momento 4, el grupo de pacientes tratado con inmunoterapia precisa una dosis media de 241 mcg/día de budesonida en el último mes y utiliza salbutamol una media de 0,86 días/paciente.

Tabla 56. Momento 4: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
CVF %	91	130	107,44	106	9,60	95	121
FEV1 %	83	141	110,98	114	13,54	94	126
Tiffenau	71	109	88,44	87	8,32	79	100
FEF 25-75 %	61	174	98,15	98	29,11	65	136

Los valores espirométricos están dentro de la normalidad, con un valor medio de FEV1 de 110.98%.

Tabla 57. Coste en euros de fármacos en el 3º año de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
Budesonida	0	168,96	52,92	42,24	51,31	0	130,00
Salbutamol	0	2,77	0,56	0,27	0,68	0	1,38
Corticoide oral	0	1,27	0,10	0	0,32	0	0,63
Salmeterol	0	17,71	1,83	0	5,49	0	17,71
AntiH1	0	72,00	9,36	4,00	15,66	0	24,00
Inmunoterapia			82				
Visita a urgencias	0	53,00	3,53	0	13,44	0	0

Durante el tercer año de tratamiento, los pacientes tratados con inmunoterapia tienen un gasto medio por consumo de fármacos y utilización de servicios de urgencias de 150 € en los 6 meses previos a la revisión, estimando que el gasto en el 3º año de tratamiento es de 300€ por paciente.

GRUPO IT**Tabla 58. Momento 5: Antecedentes asmáticos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Pérdidas escolares	0	0	0	0	0	0	0
Crisis de asma	0	1	0,11	0	0,32	0	1
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	5	0,56	0	1,45	0	3,40
Días con sibilancias	0	5	0,41	0	1,21	0	3
Días con sibilancias nocturnas	0	4	0,37	0	1,079	0	3
Días con sibilancias ejercicio	0	6	0,52	0	1,55	0	3,40
Días con síntomas nasales	0	30	4,33	0	8,44	0	21
Días con síntomas oculares	0	5	0,19	0	0,96	0	0
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Pérdidas escolares	0	2	0,07	0	0,385	0	0
Crisis de asma	0	2	0,33	0	0,620	0	1,20
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	25	4,96	2	6,8	0	16
Días con sibilancias	0	10	2	0	3,61	0	10
Días con sibilancias nocturnas	0	18	2,89	0	4,66	0	10,40
Días de sibilancias con ejercicio	0	28	3,52	0	6,03	0	10,20
Días con síntomas nasales	0	180	24,96	8	48,97	0	116
Días con síntomas oculares	0	45	4,19	0	10,01	0	18,60

En el Momento 5 el grupo de pacientes que reciben inmunoterapia presentan una media de 0,41 días de sibilancias en el mes previo a la revisión, 0,41 días sibilancias diurnas y una media de 4,33 días al mes refieren síntomas de rinitis.

GRUPO IT**Tabla 59. Momento 5: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	7	1,07	0	2,16	0	5,20
Dosis media de budesonida	0	800	118,5	0	237	0	480
Días de budesonida	0	30	7,78	0	13,39	0	30
Días de corticoides orales	0	3	0,11	0	0,57	0	0
Días con salmeterol	0	30	2,22	0	8	0	6
Días de tratamiento con anti H1	0	30	2,70	0	6,18	0	7,60
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	15	4,56	3	5,13	0	12,60
Dosis media de budesonida	0	800	185,2	200	228,2	0	480
Días de budesonida	0	180	75,93	60	76,07	0	180
Días de corticoides orales	0	3	0,11	0	0,57	0	0
Días con salmeterol	0	180	15,56	0	45,85	0	120
Días de tratamiento con anti H1	0	180	19,67	7	38,18	0	66

En el Momento 5, los pacientes asmáticos del grupo inmunoterapia precisan una dosis media de budesonida de 118,5 mcg en el último mes y precisan salbutamol de rescate una media de 1,07 días. Los pacientes de este grupo utilizan salmeterol una media de 2,22 días y antihistamínicos una media de 2,7 días en el mes previo a la revisión.

Tabla 60. Momento 5: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
CVF %	94	128	109,68	106	9,88	97,60	124,20
FEV1 %	85	136	111,40	110	13,39	98	131,40
Tiffenau	69	107	88,04	87	7,95	80,60	100
FEF 25-75 %	58	148	97,68	98	23,91	66,40	134,20

Los valores espirométricos están dentro de la normalidad, aunque algunos niños tienen mesoflujos bajos.

Tabla 61. Coste en euros de fármacos en el 4º año de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
Budesonida	0	168,96	27,09	7,05	47,72	0	92,92
Salbutamol	0	1,39	0,42	0,27	0,47	0	1,16
Corticoide oral	0	0,64	0,02	0	0,12	0	0
Salmeterol	0	106,26	9,18	0	27,06	0	70,84
AntiH1	0	72,00	7,86	2,80	15,27	0	26,40
Visita a urgencias	0	0	0	0	0	0	0

Durante el cuarto año de tratamiento, los pacientes tratados con inmunoterapia tienen un gasto medio por consumo de fármacos y utilización de servicios de urgencias de 45 € en los 6 meses previos a la revisión, estimando que el gasto en el 4º año de tratamiento es de 90€ por paciente. En este año no hemos considerado el gasto de inmunoterapia ya que la 3º continuación de inmunoterapia cubriría el 4º año.

GRUPO IT**Tabla 62. Momento 6: Antecedentes asmáticos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>MES PREVIO</i>							
Pérdidas escolares	0	0	0	0	0	0	0
Crisis de asma	0	1	0,08	0	0,27	0	0,40
Asistencia a urgencias	0	0	0	0	0	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	5	0,32	0	1,14	0	1,20
Días con sibilancias	0	3	0,12	0	0,58	0	0
Días con sibilancias nocturnas	0	5	0,32	0	1,145	0	1,20
Días con sibilancias ejercicio	0	3	0,20	0	0,70	0	0,8
Días con síntomas nasales	0	30	4,68	0	7,47	0	17
Días con síntomas oculares	0	10	1	0	2,55	0	6
<i>6 MESES PREVIOS</i>							
Pérdidas escolares	0	10	0,40	0	2	0	0
Crisis de asma	0	7	0,64	0	1,65	0	3,40
Asistencia a urgencias	0	2	0,08	0	0,40	0	0
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	40	4,04	0	9,35	0	17,80
Días con sibilancias	0	35	3,31	0	8,94	0	16
Días con sibilancias nocturnas	0	41	4	0	10,65	0	21,20
Días de sibilancias con ejercicio	0	30	2,84	0	6,34	0	8,20
Días con síntomas nasales	0	180	24,24	6	43,55	0	99
Días con síntomas oculares	0	50	6	0	12,25	0	21,60

Al 5º año de seguimiento, los niños asmáticos que han recibido tratamiento con inmnoterapia refieren una media de 0,12 días de sibilancias en el mes previo a la revisión, una media de 0,32 días de sibilancias nocturnas y 5,68 días síntomas de rinitis.

GRUPO IT**Tabla 63. Momento 6: Consumo de fármacos**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
MES PREVIO							
Días con salbutamol	0	10	0,76	0	2,33	0	4,20
Dosis media de budesonida	0	800	96	0	238,9	0	560
Días de budesonida	0	30	4,80	0	11,22	0	30
Días de corticoides orales	0	3	0,12	0	0,600	0	0
Días con salmeterol	0	30	2,31	0	8,15	0	9
Días de tratamiento con anti H1	0	20	3,68	0	5,47	0	12
6 MESES PREVIOS							
Días con salbutamol	0	42	5,60	0	11,87	0	32
Dosis media de budesonida	0	800	104	0	238,8	0	560
Días de budesonida	0	180	28,80	0	62,73	0	180
Días de corticoides orales	0	12	1,04	0	2,77	0	4,80
Días con salmeterol	0	180	9,23	0	36,76	0	18
Días de tratamiento con anti H1	0	120	20,20	0	33,36	0	87

Al finalizar el tratamiento con inmunoterapia, el grupo de pacientes de este grupo refieren precisar en el último mes una media de 96 mcg/día y utilizar salbutamol de rescate una media de 0,76 días en dicho periodo.

Tabla 64. Momento 6: Valores espirométricos.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	p10	P90
CVF %	89	130	109,12	109	9,74	97,20	120,80
FEV1 %	85	137	111,88	113	13,50	94,80	130,40
Tiffenau	70	115	88,68	88	8,44	81,40	100
FEF 25-75 %	58	162	98,40	101	23,66	69,20	125

Los valores espirométricos están dentro de la normalidad, con un valor medio de FEV1 de 111,88%.

Tabla 65. Coste en euros de fármacos en el 5º año de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P₁₀	P₉₀
Budesonida	0	168,96	16,32	0	40,57	0	84,48
Salbutamol	0	3,88	0,51	0	1,09	0	2,95
Corticoide oral	0	2,54	0,22	0	0,58	0	1,010
Salmeterol	0	48,00	8,08	0	13,34	0	34,80
AntiH1	0	106,26	5,44	0	21,70	0	10,62
Inmunoterapia			84				
Visita a urgencias	0	116,00	3,86	0	21,17	0	0

Durante el quinto año de tratamiento, los pacientes tratados con inmunoterapia tienen un gasto medio por consumo de fármacos y utilización de servicios de urgencias de 118 € en los 6 meses previos a la revisión, estimando que el gasto en el 5º año de tratamiento es de 236€ por paciente.

GRUPO IT**Tabla 66. Antecedentes asmáticos y consumo de fármacos en los 5 años de seguimiento (momentos 1-6)**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
<i>ANTECEDENTES ASMATICOS</i>							
Pérdidas escolares	0	23	3,13	0	5,50	0	8,70
Crisis de asma	0	17	5,22	4,00	5,04	0	14,7
Asistencia a urgencias	0	5	0,30	0	1,06	0	1
Días de hospitalización	0	0	0	0	0	0	0
Días con tos	0	96	34,63	23,50	31,28	0	80,20
Días con sibilancias	0	115	30,8	17	32,96	0	94
Días con sibilancias nocturnas	0	125	32,36	15	38,84	0,30	112,90
Días con sibilancias ejercicio	0	149	29,13	13	45,54	0	137,20
Días con síntomas nasales	0	675	145,72	69,5	212,29	0	642,80
Días con síntomas oculares	0	179	28,27	0	50,29	0	130,40
<i>CONSUMO DE FARMACOS</i>							
Días con salbutamol	0	148	46,40	39,50	38,57	8,60	113,80
Dosis media de budesonida	400	4800	2012	2000	1057	660	3811
Días de budesonida	120	1080	655	750	308,60	180	1041
Dosis acumulada de budesonida	48000	757500	318332	296100	186111	64980	657600
Días de corticoides orales	0	12	2,30	0	3,75	0	9,4
Días con salmeterol	0	1020	88,25	0	241,67	0	459
Días de tratamiento con anti H1	0	720	155,22	75,50	203,27	0	549

Durante los 5 años de seguimiento, los pacientes asmáticos del grupo inmunoterapia han presentado en los 6 meses previos a cada una de las revisiones una media de 35 días tos, 31 días sibilancias diurnas, 32 días sibilancias nocturnas, 29 días sibilancias con el ejercicio, 146 días síntomas de rinitis y 28 días síntomas de conjuntivitis, precisando medicación de rescate una media de 46,4 días.

GRUPO IT**Tabla 67. Dosis acumulada de corticoide inhalado en los 5 años de seguimiento**

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
Momento 2	0	144000	69244,28	72000	40978,48	0	122400
Momento 3	0	140000	72689,65	72000	48568,87	0	134000
Momento 4	0	114000	45793,10	36000	43304,05	0	108000
Momento 5	0	110400	28074,07	12000	40778,88	0	86400
Momento 6	0	109200	14400,06	0	34641,01	0	72000

Los niños asmáticos tratados con inmunoterapia necesitan menos budesonida en los diferentes momentos del estudio, dicho descenso el especialmente llamativo al 3º, 4º y 5º año de tratamiento (en el que desciende aproximadamente un 50% anual las necesidades de budesonida inhalada).

Tabla 68. Coste en euros de fármacos en los 5 años de seguimiento

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
Budesonida	0	719,11	260,08	225,28	192,50	5,60	592,31
Salbutamol	0	13,68	4,28	3,64	3,56	0,79	10,51
Corticoide oral	0	2,54	0,48	0	0,79	0	1,98
Salmeterol	0	602,14	52,09	0	142,67	0	270,96
AntiH1	0	288,00	62,09	30,20	81,31	0	219,60
Inmunoterapia			406				
Visita a urgencias	0	285,00	13,03	0	53,09	0	47,70

Los pacientes tratados durante 5 años con inmunoterapia tienen un gasto medio por consumo de fármacos y utilización de servicios de urgencias de 798 € en los 6 meses previos a cada revisión, estimando que el gasto neto real durante los 5 años de tratamiento es de 1.596€ por paciente.

Tabla 69. Coste anual en euros durante los 5 años de seguimiento. Inmunoterapia promediada durante los 5 años.

	Min	Max	\bar{x}	Mediana	DS	P ₁₀	P ₉₀
Momento 2	190	467	294,94	293,30	71,78	190	374,97
Momento 3	200	523,51	302,16	280,70	87,95	190,29	462,51
Momento 4	180	448,21	256,16	242,94	65,94	190	374,57
Momento 5	195	435,40	231,03	203,00	62,42	200	350,58
Momento 6	170	442,68	219,54	190,23	58,88	180	296,85
Coste total 5 años	950	2097,95	1303,83	1226,84	285,60	950,00	1787,07

Los pacientes asmáticos tratados con inmunoterapia generan un gasto medio entre 220 y 300 €/paciente/año.

2. INFERENCIA ESTADISTICA

2.1. Comparación de las variables analizadas en los distintos momentos del estudio y entre los dos grupos de tratamiento (t de student para muestras independientes y U de Mann Whitney).

Se realizó el test de Shapiro-Wilks para comprobar normalidad: encontrándose que las variables valores espirométricos seguían una distribución normal y el resto no, por tender a una constante o tener poca variabilidad.

Tabla 70. Momento 0: Comparación de los antecedentes asmáticos y consumo de fármacos entre grupo IT y no IT el mes previo.

	IT	No IT	t	p
<i>ANTACEDENTES ASMATICOS</i>				
Perdidas escolares	0,2± 0,6	0,04± 0,2	1	NS
Crisis de asma	0,3± 0,7	0,3± 0,5	0,1	NS
Visitas a urgencias	0,03± 0,2	0,04± 0,2	0,05	NS
Días de hospitalización	0	0	0	NS
Días con tos	2,1± 5,9	1,5± 3,3	0,5	NS
Días con sibilancias	3± 6,7	1,5± 3,4	1,1	NS
Días con sibilancias nocturnas	1,4± 5,6	1,3± 3,7	0,04	NS
Días de sibilancias ejercicio	1,5± 4,8	1,2± 2,7	0,3	NS
Días con síntomas nasals	4,3± 8	3± 6,8	0,7	NS
Días con síntomas oculares	1,5± 3	1± 3	0,6	NS
<i>CONSUMO DE FARMACOS</i>				
Días con salbutamol	2,7±4,7	2,1± 3,9	0,5	NS
Dosis media de budesonida	593,3 ± 213,2	501,8 ± 250,3	1,5	NS
Días de budesonida	29,31±2,90	27,86±7,86	-0,93	NS
Días de corticoides orales	0	0	0	NS
Días con salmeterol	6,7±11,9	2,1± 7,9	1,7	0.08 NS
Días de tratamiento con anti H1	6±10	3,8± 7,9	0,9	NS

No encontramos diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a los antecedentes asmáticos en el momento 0 del estudio. En cuanto al consumo de fármacos, sólo se encontraron diferencias aunque no significativas entre los dos grupos en los días que se administraron β -2 inhalados.

Tabla 71. Momento 0: Comparación de valores espirométricos e Ig E entre grupo IT y no IT

	IT	No IT	t	p
CVF (%)	109,5 ± 10,9	112,7± 15,4	0,9	NS
FEV1 (%)	114 ± 11,8	115,65 ± 18	0,4	NS
Tiffenau	103,3 ± 6,5	98,3 ± 19	1,3	NS
FEF 25-75 (%)	103,1 ± 24,5	96,7 ± 25,6	1	NS
Ig E (U/ml)	536 ± 691,1	293,1± 260	1,8	NS

En este momento del estudio, no encontramos diferencias significativas en los valores espirométricos entre los niños tratados con IT y los no tratados, lo que viene a demostrar que nos encontramos a priori con dos poblaciones similares.

Tabla 72. Momento 1: Comparación de los antecedentes asmáticos entre grupo IT y no IT el mes y los 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Perdidas escolares	0,1± 0,2	0,8± 3	1,2	NS
Crisis de asma	0,2± 0,5	0,3± 0,5	0,5	NS
Visitas a urgencias	0	0,04± 0,2	1	NS
Días de hospitalización	0	0	.	NS
Días con tos	1,3± 4,1	1,6± 5,1	0,3	NS
Días con sibilancias	1,8± 5,2	1,7± 5,1	0,04	NS
Días con sibilancias nocturnas	1,2± 2,8	1,3± 2,4	0,2	NS
Días de sibilancias con ejercicio	1,7± 6,5	2,3± 7	0,3	NS
Días con síntomas oculares	0,3± 1,1	1,1± 3,4	1,1	NS
Días con síntomas nasales	3± 6,8	0,7± 2	1,7	NS
6 MESES PREVIOS				
Perdidas escolares	0,4± 1,1	2,5± 5,3	2,0	0.05
Crisis de asma	1,5± 1,5	1,8± 1,9	0,8	NS
Visitas a urgencias	0	0,15± 0,4	1,7	0.1
Días de hospitalización	0	0	.	NS
Días con tos	7,4± 10,9	10± 23,8	0,5	NS
Días con sibilancias	8,6± 11,6	9,7± 24,6	0,2	NS
Días con sibilancias nocturnas	7± 9,2	6± 8	0,4	NS
Días de sibilancias con ejercicio	7,5± 17	10± 30	0,4	NS
Días con síntomas nasales	14,1± 22,7	7,6± 16,5	1,2	NS
Días con síntomas oculares	2,7± 7,8	3± 8	0,1	NS

Al igual que en el momento anterior, se observa mayor frecuencia de síntomas asmáticos en los pacientes no tratados con inmunoterapia (excepto rinitis), observando diferencias estadísticamente significativas en el nº de días con pérdidas escolares ($p=0,05$) y próxima a la significación en el número de visitas a urgencias ($p=0,1$) en los 6 meses previos a la revisión.

Tabla 73. Momento 1: Comparación de consumo de fármacos entre grupo IT y no IT el mes previo y 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Días con salbutamol	1,7± 4,6	5,2± 8,8	1,8	0,07
Dosis media de budesonida	506,7 ± 239,1	467,4 ± 254,6	0,6	NS
Días de budesonida	27,33±8,27	26,71±9,43	-0,26	NS
Días de corticoides orales	0	0	.	.
Días con salmeterol	6± 12,2	4,4± 10	0,5	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	6,5± 12,1	1,6± 3,6	2	0,04 *
6 MESES PREVIOS				
Días con salbutamol	19,7± 13	27,3± 45,4	1,9	0,06
Dosis media de budesonida	534,7 ± 198,1	481,2 ± 242,3	0,9	NS
Días de budesonida	166,50±25,96	156,79±53,75	-0,9	NS
Días de corticoides orales	0	0	0	NS
Días con salmeterol	31± 63,7	24,6± 59,7	0,4	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	32± 55,5	6,1± 14	2,3	0,02 *

En este momento 1, también encontramos diferencias significativas entre los dos grupos, en cuanto a los días que utiliza el salbutamol y los días de anti H₁ tanto el mes previo como en los seis meses antes. Aunque no hay diferencias significativas se observa, en general, un mayor uso de fármacos en el grupo no tratado con IT.

Tabla 74. Momento 1: Comparación de valores espirométricos entre grupo IT y no IT

	IT	No IT	t	p
CVF (%)	108,7± 10,4	112,8 ± 12	1,4	NS
FEV1 (%)	113± 13,4	115,3± 15,9	0,6	NS
Tiffenau	103,4± 7,8	101,8± 7,8	0,8	NS
FEF 25-75 (%)	101,7± 32,1	96,2± 25,3	0,7	NS

En el momento 1 del estudio no hubo diferencias significativas en cuanto a los parámetros estudiados.

Tabla 75. Momento 2: Comparación de los antecedentes asmáticos entre grupo IT y no IT el mes previo y los 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Perdidas de escuela	0,3± 0,9	0,2± 0,8	0,3	NS
Crisis de asma	0,2± 0,4	0,5± 0,7	1,8	0,07
Asistencia a urgencias	0	0,1± 0,4	1	NS
Días de hospitalización	0	0	0	NS
Días con tos	1± 2,3	3,7± 5	2,2	0,03 *
Días con sibilancias	0,8± 2	2,6± 3,7	2	0,06
Días con sibilancias nocturnas	1,7± 3,5	2,2± 4,6	0,4	NS
Días de sibilancias con ejercicio	2,8± 8,4	1,3± 4	0,7	NS
Días con síntomas nasales	1,1± 4,2	0,7± 1,7	0,4	NS
Días con síntomas oculares	1,7± 8,6	1,5± 6	0,08	NS
6 MESES PREVIOS				
Perdidas de escuela	1± 2	0,8± 1,9	0,4	NS
Crisis de asma	1,5± 1,7	1,3± 1,3	0,4	NS
Asistencia a urgencias	0± 0,2	0,1± 0,4	0	NS
Días de hospitalización	0	0	0	NS
Días con tos	7± 10,3	7,5± 11	0,2	NS
Días con sibilancias	6,9± 12,5	6,3± 9,2	0,2	NS
Días con sibilancias nocturnas	6,1± 9,8	5± 7,4	0,4	NS
Días de sibilancias con ejercicio	3,7± 11,3	5,5± 16,1	0,4	NS
Días con síntomas nasales	7,7± 12,6	8,9± 17,7	0,3	NS
Días con síntomas oculares	1,8± 8,8	3,2± 6,5	0,5	NS

Al año de seguimiento presentan sibilancias diurnas el 17,8% de los niños tratados con inmunoterapia frente al 32% de los niños que no recibieron tratamiento con inmunoterapia. En este momento el nº de días con tos ($p=0,03$) y sibilancias diurnas ($p=0,06$) fue menor en el grupo de pacientes asmáticos tratados con inmunoterapia.

Tabla 76. Momento 2: Comparación de consumo de entre grupo IT y no IT el mes previo y 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Días con salbutamol	1,8± 3,7	2,9± 4,5	0,9	NS
Dosis media de budesonida	367,7 ± 231	295,6 ± 224,4	1	NS
Días de corticoide inhalado	23,93±11,65	22,20±13,07	-0,509	NS
Días de corticoide oral	0	0,4± 1,4	1,7	NS
Días con salmeterol	4± 10	4,7± 10,2	0,2	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	3,3± 7,7	0,5± 1,6	1,6	0.08
6 MESES PREVIOS				
Días con salbutamol	12,4± 15,4	11± 14	0,3	NS
Dosis media de corticoide inhalado	430,5 ± 246	370,3 ± 267,5	0,8	NS
Días de corticoide inhalado	145,71±65,17	130,00±77,13	-0,804	NS
Días de corticoide oral	0	0,8± 3,8	1,2	NS
Días con salmeterol	26,2± 60,5	32± 61	0,3	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	22,5± 43,9	9,7± 19,7	1,2	NS

En este momento del estudio, sólo se encuentran diferencias en relación a la variable días de tratamiento con anti H₁ (p=0.08), diferencias que no llegan a alcanzar la significación estadística aunque está próximo a ella.

Tabla 77. Momento 2: Comparación de valores espirométricos entre grupo IT y no IT.

	IT	No IT	t	P
CVF (%)	110,1±9,4	109,7 ± 11,6	0,2	NS
FEV1 (%)	114,4±11,1	113,4± 13,8	0,3	NS
Tiffenau	103,1±10,4	103,3± 6,7	0,9	NS
FEF 25-75 (%)	102,2±25	96,1± 22,6	0,8	NS

No hay diferencias significativas en los parámetros de laboratorio estudiados en el momento 2 del análisis.

Tabla 78. Momento 2: Comparación del gasto en euros entre grupo IT y no IT

	IT	No IT	t	p
Budesonida	79,09±48,54	67,36± 51,53	-0,861	NS
Salbutamol	1,19± 1,61	1,05± 1,44	-0,334	NS
Corticoides orales	0,02±0,11	0,14±0,72	0,901	NS
Salmeterol	15,73± 34,84	15,23± 32,93	-0,054	NS
AntiH1	11,14± 18,96	3,12± 7,21	-2,077	0,045 *
Visita a urgencias	104,93±71,77	81,74±76,87	-1,188	NS

Sólo encontramos significación estadística en el gasto de antihistamínicos entre IT y No IT (p=0,045).

Tabla 79. Momento 3: Comparación de los antecedentes asmáticos entre grupo IT y no IT el mes previo y los 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Perdidas de escuela	0	0,25±1,32	1	NS
Crisis de asma	0,10±0,31	0,11±0,31	0,45	NS
Asistencia a urgencias	0	0	0	NS
Días de hospitalización	0	0	0	NS
Días con tos	0,59±1,35	1,04±2,28	0,9	NS
Días con sibilancias	0,28±1,06	0,89±2,18	1,348	NS
Días con sibilancias nocturnas	0,83±2,00	0,79±1,96	-0,080	NS
Días de sibilancias con ejercicio	1 ±2,29	1,39±3,20	0,534	NS
Días con síntomas nasales	4,79±8,74	1,64±2,77	-1,845	0,074
Días con síntomas oculares	0,41±1,57	0,46±1,40	0,128	NS
6 MESES PREVIOS				
Perdidas de escuela	1,03±2,02	1,50±2,82	0,717	NS
Crisis de asma	0,83±1,07	1,07±1,08	0,853	NS
Asistencia a urgencias	0,07±0,37	0,18±0,39	1,087	NS
Días de hospitalización	0	0,07±0,26	1,441	NS
Días con tos	6,69±7,03	10,68±9,40	1,817	0,075
Días con sibilancias	4,86±7,23	6,86±7,72	1,007	NS
Días con sibilancias nocturnas	6,69±7,73	7,82±7,12	0,574	NS
Días de sibilancias con ejercicio	6,31±10,74	7,89±14,82	0,463	NS
Días con síntomas nasales	26,24±41,78	9±13,06	-2,117	0,042 *
Días con síntomas oculares	5,14±10,79	3,14±6,84	-0,830	NS

A los 2 años de tratamiento presentan sibilancias diurnas en el último mes el 6,9% de los pacientes tratados con inmunoterapia frente al 20% en el grupo de pacientes no tratados con inmunoterapia (J_1^2 : 1,58, $p=NS$). En el momento 3 (mes previo a la cita en la consulta) los pacientes del grupo IT cursan más días con síntomas de rinitis ($p=0,07$). En los 6 meses previos a la revisión el grupo que no recibe inmunoterapia presenta más días con tos ($p=0,075$ y menos síntomas de rinitis ($p=0,042$).

Tabla 80. Momento 3: Comparación de consumo fármacos entre grupo IT y no IT el mes previo y 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Días con salbutamol	1,14±2,150	1,82±3,139	0,962	NS
Dosis media de budesonida	293,10±226,67	317,86±281,60	0,366	NS
Días de corticoide inhalado	21,31±13,44	21,79±13,34	0,134	NS
Días de corticoide oral	0	0,21±0,787	1,441	NS
Días con salmeterol	3,79±9,41	5,36±11,70	0,557	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	4,38±7,69	1,79±3,06	-1,683	NS
6 MESES PREVIOS				
Días con salbutamol	9,21±8,37	13,46±11,30	1,619	NS
Dosis media de corticoide inhalado	441,38±274,53	378,57±258,71	-0,888	NS
Días de corticoide inhalado	138,45±69,60	134,64±65,34	-0,213	NS
Días de corticoide oral	0,66±1,73	0,75±1,75	,205	NS
Días con salmeterol	24,31±58,70	36,79±71,65	0,720	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	26,72±42,71	10,14±12,19	-2,007	0,05 *

En el segundo año de tratamiento refieren haber necesitado salbutamol en el último mes el 23,3% de los niños asmáticos del grupo inmunoterapia y el 32,1% de los asmáticos que no recibieron tratamiento con inmunoterapia (p=NS), continuando tratamiento con budesonida un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos (75% vs 70%, p=NS). Sólo se encuentran diferencias en relación a la variable días de tratamiento en 6 meses previos con anti H₁ (p=0.05), destacando en dicho período el mayor número de días que precisan salbutamol el grupo de pacientes que no reciben tratamiento con inmunoterapia (sin llegar a la significación estadística).

Tabla 81. Momento 3: comparación espirometría entre grupo IT y no IT.

	IT	No IT	t	P
CVF (%)	107,10±9,94	109,64±12,16	0,864	NS
FEV1 (%)	111,14±13,51	111,35±15,58	0,056	NS
Tiffenau	90,24±10,90	93,42±12,09	1,045	NS
FEF 25-75 (%)	98,97±25,81	92,50±25,42	-0,953	NS

No hay diferencias significativas en los parámetros espirométricos en el momento 3 del estudio.

Tabla 82. Momento 3: Comparación del gasto en euros entre grupo IT y no IT

	IT	No IT	t	p
Budesonida	85,99± 56,47	71,84± 59,43	-0,922	NS
Salbutamol	0,85±0,77	1,24± 1,04	1,619	NS
Corticoides orales	0,14±0,36	0,16±0,37	0,205	NS
Salmeterol	14,35± 34,65	21,71± 42,29	0,720	NS
AntiH1	10,69± 17,08	4,05± 4,88	-2,007	0,053
Visita a urgencias	112,16±87,95	301,62±708,79	1,453	NS

El grupo IT presenta mas gasto por consumo de antihistamínicos (p=0,053). El consumo de recursos por utilización de servicios de urgencias es mayor en el grupo no IT (sin llegar a alcanzar diferencias estadísticamente significativas).

Tabla 83. Momento 4: Comparación de los antecedentes asmáticos entre grupo IT y no IT el mes previo y los 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Perdidas de escuela	0	0	0	.
Crisis de asma	0	0,15±0,36	2,132	0,043 *
Asistencia a urgencias	0	0	0	.
Días de hospitalización	0	0	0	.
Días con tos	0,72±2,18	2,38±3,67	2,006	0,05 *
Días con sibilancias	0,21±0,77	0,77±2,30	1,186	NS
Días con sibilancias nocturnas	0,41±1,26	1 ±2,91	0,986	NS
Días de sibilancias con ejercicio	1 ±2,25	1,04±2,94	0,055	NS
Días con síntomas nasales	4,59± 8,36	2,31±6,22	-1,135	NS
Días con síntomas oculares	0,52±1,64	0,58±1,72	0,132	NS
6 MESES PREVIOS				
Perdidas de escuela	0,31± 1,07	0,69±2,16	0,841	NS
Crisis de asma	0,55±0,78	1,15±1,61	1,786	0,08
Asistencia a urgencias	0,07±0,25	0,15±0,61	0,682	NS
Días de hospitalización	0	0	0	0
Días con tos	4,76±5,64	9 ±16,72	1,232	NS
Días con sibilancias	3,28±5,78	6 ±10,99	1,167	NS
Días con sibilancias nocturnas	4,55±8,10	6,62±11,29	0,785	NS
Días de sibilancias con ejercicio	4,48±8,86	10±23,27	1,185	NS
Días con síntomas nasales	22,69±40,19	12,58±18,92	-1,171	NS
Días con síntomas oculares	5,45±10,86	3,27±7,57	-0,853	NS

Al tercer año de seguimiento, y referidos al mes previo de la evaluación, en el grupo de inmunoterapia hay menos pacientes que refieren crisis asmáticas (0% vs 15, J_1^2 : 4,8, $p=0,04$), menos tos (13,8% vs 34,6%, J_1^2 : 2,24, $p=0,13$), menos sibilancias diurnas (6,89% vs 15,3%, $p=NS$) y menos sibilancias nocturnas (10,34 vs 15,3%, $p=NS$). En el momento 4 los pacientes del grupo sin inmunoterapia presentan mayor nº de crisis de asma ($p=0,043$) y más días con tos ($p=0,05$) en el mes previo a la revisión. Globalmente presentan más síntomas asmáticos y menos síntomas de rinitis que los pacientes tratados con inmunoterapia (sin observar diferencias estadísticamente significativas).

Tabla 84. Momento 4: Comparación de consumo fármacos entre grupo IT y no IT el mes previo y 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Días con salbutamol	0,86±1,88	2,38±4,21	1,696	0,099
Dosis media de budesonida	241,38±229,15	292,31±299,23	0,713	NS
Días de corticoide inhalado	19,14±14,39	16,54±14,95	-0,656	NS
Días de corticoide oral	0	0,08±0,39	1,000	NS
Días con salmeterol	3,10±9,29	5,77±12,05	0,923	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	3,83±7,07	2,81±6,59	-0,551	NS
6 MESES PREVIOS				
Días con salbutamol	6,10±7,35	12,65±19,61	1,605	NS
Dosis media de corticoide inhalado	289,66±248,34	338,46±312,50	0,644	NS
Días de corticoide inhalado	108,97±83,16	114,62±76,11	0,262	NS
Días de corticoide oral	0,48±1,50	1,27±2,97	1,216	NS
Días con salmeterol	18,45±52,79	37,31±70,46	1,113	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	23,41±39,17	9,88±14,92	-1,726	0,093

Al 3º año de seguimiento, los pacientes tratados con inmunoterapia precisan con menor frecuencia salbutamol, utilizan menores dosis de budesonida y menos requieren menos días salmeterol (sin llegar a existir diferencias estadísticamente significativas).

Tabla 85. Momento 4: Comparación de valores espirométricos entre grupo IT y no IT.

	IT	No IT	T	p
CVF (%)	107,44±9,60	110,30±13,02	0,933	NS
FEV1 (%)	110,98±13,54	113,06±16,27	0,517	NS
Tiffenau	88,44±8,32	92,69±10,86	1,635	NS
FEF 25-75 (%)	98,15±29,11	94,34±24,53	-0,521	NS

No hay diferencias significativas en los parámetros espirométricos en el momento 4 del estudio.

Tabla 86. Momento 4: Comparación del gasto en euros entre grupo IT y no IT

	IT	No IT	t	p
Budesonida	52,92±51,31	66,27± 64,93	0,850	NS
Salbutamol	0,56±0,68	1,17± 1,81	1,605	NS
Corticoides orales	0,10±0,32	0,27±0,63	1,216	NS
Salmeterol	1,83± 5,49	3,40± 7,11	-1,726	0,093
AntiH1	9,36± 15,66	3,95± 5,97	0,923	NS
Visita a urgencias	66,16±65,94	77,28±87,19	0,550	NS

No observamos diferencias significativas en el gasto farmacológico en el momento 4 (sin incluir el tratamiento con inmunoterapia, que sólo recibió el grupo IT).

Tabla 87. Momento 5: Comparación de los antecedentes asmáticos entre grupo IT y no IT el mes previo y los 6 meses previos.

	IT	No IT	T	P
MES PREVIO				
Perdidas de escuela	0	0	0	.
Crisis de asma	0,11±0,32	0,14±0,35	0,347	NS
Asistencia a urgencias	0	0	0	.
Días de hospitalización	0	0	0	.
Días con tos	0,56±1,45	1,82±3,53	1,747	0,089
Días con sibilancias	0,41±1,21	0,75±1,95	0,777	NS
Días con sibilancias nocturnas	0,37±1,08	1±2,17	1,366	NS
Días de sibilancias con ejercicio	0,52±1,55	1,36±2,77	1,388	NS
Días con síntomas nasales	4,33±8,44	1,82±2,89	-1,466	NS
Días con síntomas oculares	0,19±0,96	0,86±1,95	1,624	NS
6 MESES PREVIOS				
Perdidas de escuela	0,07±0,38	0,36±1,31	1,094	NS
Crisis de asma	0,33±0,62	0,68±0,98	1,563	NS
Asistencia a urgencias	0	0,11±0,41	1,362	NS
Días de hospitalización	0	0	0	0
Días con tos	4,96±6,81	7,93±12,13	1,112	NS
Días con sibilancias	2±3,61	5,07±8,29	1,791	0,081
Días con sibilancias nocturnas	2,89±4,66	5,57±9,34	1,354	NS
Días de sibilancias con ejercicio	3,52±6,03	9,82±24,49	1,321	NS
Días con síntomas nasales	24,96±48,97	10,14±14,62	-1,509	NS
Días con síntomas oculares	4,19±10,01	5,39±9,63	0,456	NS

Al 4º año de tratamiento todos los síntomas asmáticos son más frecuentes en el grupo de pacientes no tratados con inmunoterapia, predominando los síntomas de rinitis en el grupo IT (sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas).

Tabla 88. Momento 5: Comparación de consumo fármacos entre grupo IT y no IT el mes previo y 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Días con salbutamol	1,07±2,16	2,39±4,11	1,495	NS
Dosis media de budesonida	118,52±237,02	239,29±320,11	1,585	NS
Días de budesonida	7,78±13,39	15,00±15,27	1,866	0,068
Días de corticoide oral	0,11±0,57	0,11±0,56	-0,026	NS
Días con salmeterol	2,22±8,00	4,29±10,69	0,808	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	2,70±6,18	1,79±3,27	-0,691	NS
6 MESES PREVIOS				
Días con salbutamol	4,56±5,13	12,36±15,13	2,578	0,015
Dosis media de corticoide inhalado	185,19±228,21	278,57±309,54	1,277	NS
Días de budesonida	75,93±76,07	85,71±83,95	0,453	NS
Días de corticoide oral	0,11±0,57	0,71±1,84	1,650	NS
Días con salmeterol	15,56±45,85	27,86±64,25	0,815	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	19,67±38,18	10,36±12,71	-1,204	NS

Tras 4 años de tratamiento, en el grupo inmunoterapia hay menos pacientes que precisan corticoides inhalados (20% vs 50%, $J_1^2:2,43$, $p=0,11$), medicación de rescate con salbutamol (22,2% vs 32,1%, $p=NS$) y broncodilatadores de larga duración (7,4% vs 14,2%, $p=NS$) en el mes previo a la evaluación. En el Momento 5 los pacientes asmáticos tratados con inmunoterapia utilizan menos días fármacos anti-asmáticos, existiendo diferencias estadísticamente significativas en la menor utilización de salbutamol en los 6 meses previos a la revisión cuando los comparamos con el grupo que no recibió tratamiento con inmunoterapia ($p=0,015$).

Tabla 89. Momento 5: comparación de valores espirométricos entre grupo IT y no IT.

	IT	No IT	t	p
CVF (%)	109,68±9,88	109,89±11,11	0,073	NS
FEV1 (%)	111,40±13,39	110,39±15,02	-0,256	NS
Tiffenau	88,04±7,95	91,82±11,55	1,399	NS
FEF 25-75 (%)	97,68±23,91	90,58±22,96	-1.101	NS

No hay diferencias significativas en los valores espirométricos entre los dos grupos.

Tabla 90. Momento 5: Comparación del gasto en euros entre grupo IT y no IT

	IT	No IT	t	p
Budesonida	27,09±47,72	51,01±67,51	1,531	NS
Salbutamol	0,42±0,47	1,14±1,39	2,578	0,015 *
Corticoides orales	0,02±0,12	0,15±0,39	1,650	NS
Salmeterol	9,18±27,07	16,44±37,93	0,815	NS
AntiH1	7,86±15,27	4,14±5,08	-1,204	NS
Visita a urgencias	41,03±62,42	78,93±107,09	1,632	NS

En el momento 5 el mayor consumo de medicación de rescate por el grupo no tratado con inmunoterapia ocasiona diferencias en el gasto de salbutamol.

Tabla 91. Momento 6: Comparación de los antecedentes asmáticos entre grupo IT y no IT el mes previo y los 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Perdidas de escuela	0	0,04±0,19	0,962	NS
Crisis de asma	0,08 ,27	0,07 ,26	-0,079	NS
Asistencia a urgencias	0	0	0	.
Días de hospitalización	0	0	0	.
Días con tos	0,32±1,14	1,44±1,14	1,300	NS
Días con sibilancias	0,12±0,58	1,07±2,57	1,887	0.069
Días con sibilancias nocturnas	0,32±1,14	1±2,49	1,278	NS
Días de sibilancias con ejercicio	0,20±0,70	1,15±2,59	1,825	0,078
Días con síntomas nasales	4,68±7,47	2,37±4,08	-1,397	NS
Días con síntomas oculares	1± 2,55	1,0 ±3,31	0,045	NS
6 MESES PREVIOS				
Perdidas de escuela	0,4±2,00	0	-1	NS
Crisis de asma	0,64±1,65	0,44±1,05	-0,513	NS
Asistencia a urgencias	0,08±0 ,40	0,04±0,19	-0,499	NS
Días de hospitalización	0	0	0	.
Días con tos	4,04±9,35	6,78±12,73	0,878	NS
Días con sibilancias	3,3±8,94	3,85±9,38	0,216	NS
Días con sibilancias nocturnas	4±10,65	4,04±9,66	0,013	NS
Días de sibilancias con ejercicio	2,84±6,34	5,26±11,71	0,915	NS
Días con síntomas nasales	24,24±43,54	13,48±21,55	-1,142	NS
Días con síntomas oculares	6 ±12,25	7,07±18,44	0,245	NS

En el mes previo a la finalización del estudio (tras cinco años de tratamiento) el grupo tratado con inmunoterapia presentó durante menos días síntomas asmáticos (sin alcanzar significación estadística), siendo menor el nº de pacientes con sibilancias diurnas (3,8% vs 18,5%, p=NS), menor el nº de pacientes con sibilancias nocturnas (8% vs 18,5%, p=NS) y menos pacientes con sibilancias con el ejercicio (8% vs 22,2%, p=NS). Los síntomas de rinitis son más frecuentes en el grupo IT (sin alcanzar significación estadística).

Tabla 92. Momento 6: Comparación de consumo fármacos entre grupo IT y no IT el mes previo y 6 meses previos.

	IT	No IT	t	p
MES PREVIO				
Días con salbutamol	0,76±2,33	1,52±3,96	0,832	NS
Dosis media de budesonida	96±238,88	240,74±330,80	1,818	0,075
Días de corticoide inhalado	4,80±11,22	12,22±15,02	2,028	0,048 *
Días de corticoide oral	0,12±0,60	0,30±1,10	,708	NS
Días con salmeterol	2,31±8,15	4,44±10,86	0,808	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	3,68±5,47	1,52±3,725	-1,652	NS
6 MESES PREVIOS				
Días con salbutamol	5,60±11,87	8,89±15,10	0,868	NS
Dosis media de corticoide inhalado	104±238,88	251,85±310,54	1,932	0,059
Días de budesonida	28,80±62,73	80,00±86,86	2,449	0,018 *
Días de corticoide oral	1,04±2,77	0,41±1,47	-1,015	NS
Días con salmeterol	9,23±36,76	26,67±65,16	1,205	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	20,20±33,36	11,81±21,41	-1,087	NS

Al completar el 5º año de tratamiento, en el grupo de inmunoterapia es menor el nº de pacientes que precisan tratamiento con corticoides inhalados (16% vs 44%, $J_i^2:3,68$, $p=0,05$), menor el nº de pacientes que precisan medicación de rescate con salbutamol (12% vs 18%, $p=NS$) y menor el nº de pacientes que precisan salmeterol (7,7% vs 14,8%, $p=NS$). El grupo de pacientes que fueron tratados con inmunoterapia utilizan menos días todos los fármacos anti-asmáticos analizados, destacando las menores dosis de budesonida y el menor nº de días que precisan corticoides inhalados ($p=0,06$ y $p=0,018$ en los 6 meses previos a la finalización del estudio).

Tabla 93. Momento 6: comparación de valores espirométricos entre grupo IT y no IT.

	IT	No IT	t	P
CVF (%)	109,12±9,74	110,81±12,07	0,554	NS
FEV1 (%)	111,88±13,50	111,51±15,14	-0,091	NS
Tiffenau	88,68±8,44	93,11±11,42	1,598	NS
FEF 25-75 (%)	98,40±23,66	93,90±24,07	-0,678	NS

No hay diferencias significativas en los valores espirométricos en el momento 6 del estudio.

Tabla 94. Momento 6: Comparación del gasto en euros entre grupo IT y no IT

	IT	No IT	t	p
Budesonida	16,32± 40,57	46,12± 67,68	1,941	0,059
Salbutamol	0,51± 1,09	0,82± 1,39	0,868	NS
Corticoides orales	0,22±0,58	0,08±0,31	-1,015	NS
Salmeterol	5,45± 21,70	15,74± 38,46	1,205	NS
AntiH1	8,08± 13,34	4,72± 8,56	-1,087	NS
Visita a urgencias	29,54±58,88	66,98±107,33	1,662	NS

En el 5º año de seguimiento, el gasto de budesonida ($p=0,059$), salbutamol, salmeterol y por utilización de servicios de urgencias fue superior en el grupo no tratado con inmunoterapia (sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas).

Tabla 95. Comparación de los antecedentes asmáticos y consumo de fármacos entre grupo IT y no IT en los 5 años de seguimiento

	IT	No IT	t	p
ANTECEDENTES ASMATICOS				
Perdidas de escuela	3,13±5,50	6,00±9,36	1,249	NS
Crisis de asma	5,22±5,04	6,75±6,73	0,862	NS
Asistencia a urgencias	0,30±1,06	0,79±1,44	1,313	NS
Días de hospitalización	0	0,083±0,28	1,446	NS
Días con tos	34,63±31,28	55,08±75,99	1,173	NS
Días con sibilancias	30,82±32,96	40,00±63,28	0,619	NS
Días con sibilancias nocturnas	32,36±38,84	36,70±41,65	0,365	NS
Días de sibilancias con ejercicio	29,13±45,54	50,08±117,74	0,782	NS
Días con síntomas nasales	145,72±12,29	64,75±80,87	-1,681	0,105
Días con síntomas oculares	28,27±50,29	24,75±48,54	-0,242	NS
CONSUMO DE FARMACOS				
Días con salbutamol	46,40±38,57	90,00±110,51	1,815	0,080
Dosis media de corticoide inhalado	1474,68± 985,98	1621,12± 1240,38	0,234	NS
Dosis acumulada de corticoide inhalado	226992,7±170456,4	261271,2±224417,1	0,579	NS
Días de corticoide oral	2,30±3,75	4,25±9,71	0,898	NS
Días con salmeterol	88,25±241,67	199,37±328,69	1,334	NS
Días de tratamiento con anti H ₁	155,22±203,27	53,04±61,49	-2,261	0,033 *

Durante los 5 años de tratamiento el grupo de pacientes que recibió inmunoterapia presentó menos pérdidas escolares, menos crisis de asma, acudieron con menor frecuencia a servicios de urgencias, hospitalizaron con menor frecuencia y presentaron menos sibilancias diurnas, nocturnas y con el ejercicio que los pacientes asmáticos pertenecientes al grupo que no recibió inmunoterapia (sin llegar a alcanzar diferencias estadísticamente significativas). En los 5 años de seguimiento encontramos más síntomas nasales ($p=0,1$) y mayores necesidades de tratamiento con antihistaminicos ($p=0,03$) en el grupo que recibió tratamiento con inmunoterapia.

Tabla 96. Comparación de la dosis acumulada de corticoide inhalado entre grupo IT y no IT en los 5 años de seguimiento

	IT	No IT	t	p
Dosis acumulada Momento 2	69244,28±40978,48	55420,40±44787,72	-1,173	NS
Dosis acumulada Momento 3	72689,65±48568,87	60928,57±50545,12	-0,896	NS
Dosis acumulada Momento 4	45793,10±43304,05	55807,69±55425,63	0,751	NS
Dosis acumulada Momento 5	28074,07±40778,88	45428,57±56413,43	1,585	NS
Dosis acumulada Momento 6	14400,00±34641,01	40555,56±57038,67	2,015	0,050 *

A partir del 3º año de tratamiento, el consumo de corticoides inhalados es menor en el grupo de pacientes que reciben tratamiento con inmunoterapia en relación al grupo de niños asmáticos no tratados con inmunoterapia (el 61,7%, al 4º año y 35,5% al 5º año, en relación al grupo sin inmunoterapia), observando diferencias estadísticamente significativas en el último año de tratamiento.

Tabla 97. Comparación del gasto en euros entre grupo IT y no IT en los 5 años de seguimiento.

	IT	No IT	t	p
Budesonida	520,16	613,46	0,689	NS
Salbutamol	8,56	16,62	1,815	0,080
Corticoides orales	0,96	1,78	0,898	NS
Salmeterol	104,18	235,38	1,334	NS
AntiH1	124,18	42,42	-2,261	0,033 *
Visita a urgencias	707,66	1213,12	1,610	NS
Inmunoterapia	813,85	0	-	-
Hospitalizaciones	0	193	-	-
Coste total 5 años	1875	1315	-4,441	NS

Cuando estimamos el gasto generado durante los 5 años de tratamiento, incluidos el gasto por consumo de fármacos, el gasto de hospitalización y el gasto por utilización de servicios de urgencias, el gasto observado es de 937,5 €/paciente/año en niños asmáticos tratados con inmunoterapia, y de 657,5 €/paciente/año en niños asmáticos no tratados con inmunoterapia.

Tabla 98. Comparación de la gravedad del asma entre grupo IT y no IT en los 5 años de seguimiento (J_i^2 de Pearson)

	IT	No IT
MOMENTO 2		
Episódico ocasional	26,7%	21,4%
Episódico frecuente	36,7%	42,9%
Persistente moderado	36,7%	35,7%
Persistente grave	0	0
<i>p=0,857</i>		
MOMENTO 3		
Episódico ocasional	43,3%	32,1%
Episódico frecuente	36,7%	39,3%
Persistente moderado	20,0%	28,6%
Persistente grave	0	0
<i>p=0,623</i>		
MOMENTO 4		
Episódico ocasional	66,7%	64,3%
Episódico frecuente	30,0%	21,4%
Persistente moderado	3,3%	14,3%
Persistente grave	0	0
<i>p=0,858*</i>		
MOMENTO 5		
Episódico ocasional	86,7%	75,0%
Episódico frecuente	13,3%	21,4%
Persistente moderado	0%	3,6%
Persistente grave	0	0
<i>p=0,492*</i>		
MOMENTO 6		
Episódico ocasional	86,9%	85,7%
Episódico frecuente	13,1%	11,3%
Persistente moderado	0%	3%
Persistente grave	0	0
<i>P=1,000*</i>		

* Para el cálculo de χ^2 no se ha tenido en cuenta la variable persistente moderada por no estar apenas representada.

No observamos diferencias en la gravedad del asma en ningún momento del estudio.

2.2. Comparación de las diferentes variables analizadas en los diferentes momentos del estudio según los grupos de tratamiento (Análisis de muestras repetidas y Friedman).

GRUPO IT Y NO IT

Tabla 99. Comparación de valores espirométricos en los diferentes momentos del estudio y entre ambos grupos

	Grupo	M 0 $\bar{x} \pm DS$	M 1 $\bar{x} \pm DS$	M 2 $\bar{x} \pm DS$	M 3 $\bar{x} \pm DS$	M 4 $\bar{x} \pm DS$	M 5 $\bar{x} \pm DS$	M 6 $\bar{x} \pm DS$	DENTRO GRUPOS F	DE p	ENTRE GRUPOS F	p
CVF (%)	NO IT	111,11±13,85	112,46±11,15	109,35±10,77	108,33±10,10	108,45±11,72	109,29±10,14	109,33±10,71	0,659	NS	0,082	NS
	IT	108,68±12,38	107,51±9,89	110,60±10,39	108,22±10,81	108,66±10,11	109,11±9,75	109,5±9,67				
FEV1 (%)	NO IT	114,72±16,25	115,69±14,78	112,93±13,05	110,58±13,30	111,02±15,05	110,16±13,30	110,00±13,50	1,685	NS	0,183	NS
	IT	113,59±13,99	109,95±12,80	114,31±12,34	111,30±16,36	111,64±15,15	110,88±14,49	112,23±13,73				
TIFFENAU	NO IT	98,49±20,34	102,67±7,76	103,46±6,53	93,54±12,73	92,58±10,85	91,62±11,99	92,79±11,55	23,059	0,001	0,903	NS
	IT	102,81±7,11	101,47±7,87	102,19±11,07	88,88±11,64	87,94±8,45	86,88±8,88	87,88±7,65				
MESOFLUJO (%)	NO IT	93,80±30,90	98,87±24,51	96,23±21,09	92,92±23,37	92,45±23,89	91,39±20,57	92,72±22,79	1,416	NS	0,362	NS
	IT	102,42±25,96	100,89±36,62	101,99±25,71	93,67±28,32	94,66±30,71	97,05±26,41	96,88±27,04				

Excepto para el índice de Tiffenau, no observamos diferencias intragrupo ni intergrupos en la función pulmonar de pacientes asmáticos, hayan recibido o no tratamiento con inmunoterapia, manteniendo valores normales durante el seguimiento de 5 años.

GRAFICOS

Gráfico 1.

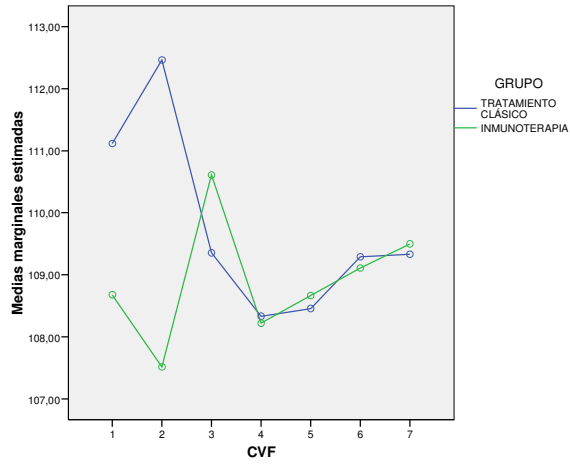
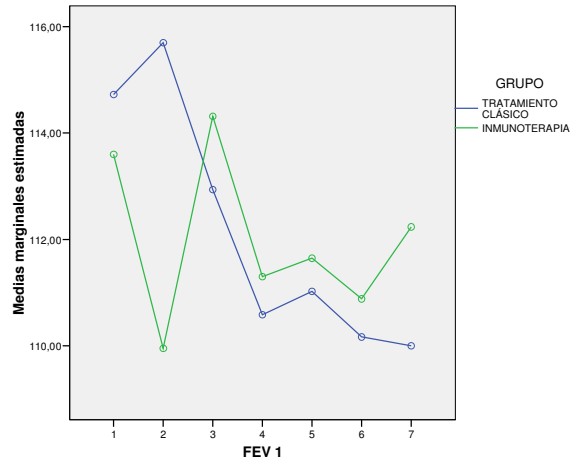


Gráfico 2.



En estos gráficos se representan los valores espirométricos en los 5 años de seguimiento y no existen diferencias significativas en todo el seguimiento.

Gráfico 3.

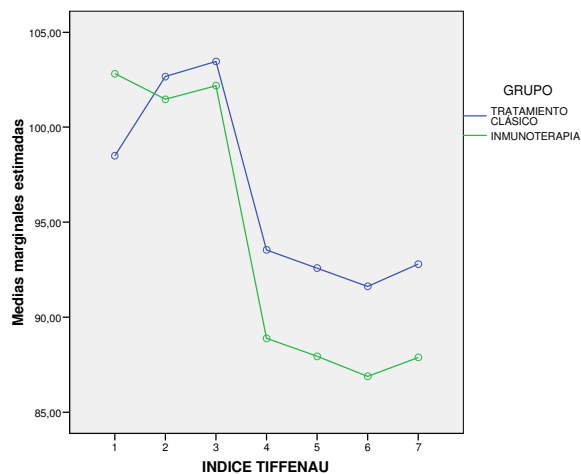
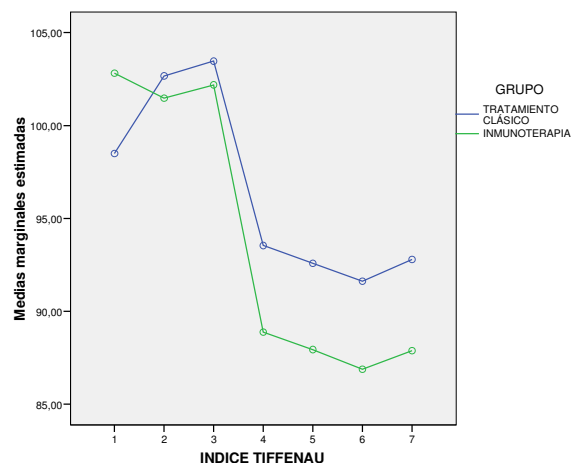


Gráfico 4.



GRUPO NO IT**Tabla 100. Comparación de los antecedentes asmáticos en los diferentes momentos del estudio en el mes previo y 6 meses previos.**

	M 0	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	χ^2	P
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$		
MES PREVIO									
Pérdidas escolares	0,04 ± 0,20	0,88 ± 3,139	0,21 ± ,721	0,29± 1,429	0,00	0,00	0,04± 0,204	4,200	NS
Crisis de asma	0,33 ± 0,48	0,33 ± 0,48	0,46 ± 0,65	0,13±0,33	0,17±0,38	0,17±0,38	0,08±0,28	13,701	0,03 *
Asistencia a urgencias	0,04 ± 0,2	0,04 ± 0,2	0,08± 0,40	0	0	0	0	4,000	NS
Días de hospitalización								-	-
Días con tos	1,30 ± 2,77	1,91 ± 5,55	2,48± 3,88	1,26±2,47	2,70±3,80	2,22±3,80	1,70±4,66	8,394	NS
Días con sibilancias	1,17 ± 2,77	1,96 ± 5,44	2,17 ± 3,46	0,92±2,30	0,83±2,39	0,88±2,09	1,21±2,70	8,762	NS
Días con sibilancias nocturnas	0,79 ± 3,09	1,5 ± 2,55	2,08 ± 4,23	0,83±2,09	1,08±3,02	1,17±2,31	1,13±2,62	6,547	NS
Días de sibilancias con ejercicio	1,21 ± 2,81	2,54 ± 7,36	1,21 ± 3,55	1,42±3,34	0,71±2,40	1,25±2,62	1,17±2,71	4,946	NS
Días con síntomas nasales	2,71 ± 6,86	0,79 ± 2,02	0,63± 1,58	1,92 ± 2,91	2,21±6,40	2,00±3,05	2,54±4,28	9,904	NS
Días con síntomas oculares	0,29 ± 0,99	1,04± 3,50	1,25 ± 5,50	0,33±1,16	0,50±1,71	1,00±2,08	1,17±3,49	5,751	NS
6 MESES PREVIOS									
Pérdidas escolares	-	2,46 ± 5,3	0,67 ± 1,79	1,71± 3,00	0,75±2,25	0,42±1,41	0,00	13,529	0,019 NS
Crisis de asma	-	1,83 ± 2	1,25 ± 1,26	1,13± 1,15	1,25±1,64	0,79±1,02	0,50±1,10	27,320	<0,001
Asistencia a urgencias	-	0,17 ± 0,48	0,08 ± 0,41	0,21±,41	0,17±,63	0,13±0,448	0,04±,20	4,885	NS
Días de hospitalización								-	-
Días con tos	-	10,71 ± 25,21	6,5 ± 10	11,50±9,79	9,50±17,31	9,25±12,65	7,63±13,28	17,259	0,004 *
Días con sibilancias	-	10,25 ± 26,08	6,13 ± 8,44	7,04±8,20	6,33±11,37	5,92±8,69	4,33±9,86	13,839	0,017 *
Días con sibilancias nocturnas	-	5,67 ± 7,35	5,25± 6,95	7,92±7,42	6,83±11,74	6,50±9,80	4,54±10,15	9,185	0,10 NS
Días de sibilancias con ejercicio	-	10,54 ± 31,75	5,25 ± 14,70	8,42±15,89	10,08±24,12	10,63±26,20	5,17±12,07	13,416	0,02 *
Días con síntomas nasales	-	7,83 ± 17,30	7,58 ± 16,38	10,50±13,56	12,75±19,47	11,33±15,36	14,75±22,52	10,184	0,07 NS
Días con síntomas oculares	-	2,96 ± 8,37	3,54 ± 7,46	2,50±6,48	3,04±7,64	5,46±10,22	7,25±19,54	11,479	0,04 *

En el seguimiento durante 5 años de pacientes con asma moderada crónica monosensibilizados a ácaros que reciben tratamiento clásico, observamos una importante disminución progresiva de todos los síntomas asmáticos, siendo especialmente relevante el descenso de crisis de asma ($p < 0,001$) en los 6 meses previos a cada uno de los momentos analizados.

GRUPO IT**Tabla 101. Comparación de los antecedentes asmáticos en los diferentes momentos del estudio el mes y 6 meses previos.**

	M 0 $\bar{x} \pm DS$	M 1 $\bar{x} \pm DS$	M 2 $\bar{x} \pm DS$	M 3 $\bar{x} \pm DS$	M 4 $\bar{x} \pm DS$	M 5 $\bar{x} \pm DS$	M 6 $\bar{x} \pm DS$	χ^2	P
MES PREVIO									
Pérdidas escolares	0,14 ± 0,64	0,05 ± 0,21	0,36 ± 0,95	0,00	0,00	0,00	0,00	11,939	0,06
Crisis de asma	0,27 ± 0,45	0,14 ± 0,35	0,23 ± 0,42	0,05 ± 0,21	0,00	0,14 ± 0,35	0,09 ± 0,29	11,059	0,08
Asistencia a urgencias	0,04 ± 0,2	0	0	0	0	0	0	6,000	NS
Días de hospitalización								-	-
Días con tos	0,91 ± 2,65	0,86 ± 2,47	1,05 ± 2,47	0,41 ± 1,05	0,41 ± 1,40	0,68 ± 1,58	0,36 ± 1,21	2,499	NS
Días con sibilancias	1,96 ± 4,78	2,09 ± 5,77	0,83 ± 2,10	0,22 ± 1,04	0,13 ± 0,626	0,48 ± 1,31	0,13 ± 0,62	10,006	NS
Días con sibilancias nocturnas	0,23 ± 1,06	0,95 ± 2,62	1,91 ± 3,75	0,36 ± 1,217	0,55 ± 1,43	0,45 ± 1,18	0,36 ± 1,21	11,016	0,08
Días de sibilancias con ejercicio	0,82 ± 2,21	1,36 ± 6,39	1,86 ± 3,75	0,95 ± 2,53	1,23 ± 2,52	0,64 ± 1,70	0,23 ± 0,752	7,733	NS
Días con síntomas nasales	5,45 ± 8,97	3,23 ± 6,88	2,73 ± 7,573	5,36 ± 9,78	5,23 ± 9,40	4,82 ± 9,27	4,68 ± 7,96	3,894	NS
Días con síntomas oculares	1,32 ± 2,86	0,27 ± 1,07	2,23 ± 9,39	0,55 ± 1,79	0,68 ± 1,86	0,23 ± 1,06	1,00 ± 2,67	7,000	NS
6 MESES PREVIOS									
Pérdidas escolares	-	0,32 ± 0,94	1,05 ± 2,03	0,82 ± 1,918	0,41 ± 1,22	0,09 ± 0,42	0,45 ± 2,13	8,602	NS
Crisis de asma	-	1,27 ± 1,4	1,4 ± 1,68	0,82 ± 1,05	0,59 ± 0,79	0,41 ± 0,66	0,73 ± 1,75	14,649	0,012
Asistencia a urgencias	-	0	0,04 ± 0,2	0,09 ± 0,41	0,09 ± 0,28	00	0,09 ± 0,41	4,500	NS
Días de hospitalización								-	-
Días con tos	-	5,73 ± 9,5	6,64 ± 8,295	6,64 ± 6,56	5,18 ± 6,20	5,95 ± 7,18	4,50 ± 9,89	9,883	0,07
Días con sibilancias	-	8,30 ± 12,71	7,78 ± 13,12	5,09 ± 7,37	3,57 ± 6,28	2,35 ± 3,82	3,74 ± 9,45	6,952	NS
Días con sibilancias nocturnas	-	6,55 ± 9,84	6,32 ± 9,73	6,27 ± 7,33	5,27 ± 8,99	3,41 ± 5,01	4,55 ± 11,27	7,784	NS
Días de sibilancias con ejercicio	-	5,55 ± 13,33	6,32 ± 14,24	5,82 ± 10,39	4,50 ± 9,35	3,95 ± 6,44	3,00 ± 6,70	4,343	NS
Días con síntomas nasales	-	18,18 ± 25,04	14,91 ± 28,862	31,05 ± 46,63	27,27 ± 45,07	29,14 ± 53,46	25,18 ± 46,32	7,307	NS
Días con síntomas oculares	-	2,82 ± 8,61	3,55 ± 11,24	5,64 ± 11,87	5,73 ± 11,67	4,82 ± 10,96	5,73 ± 12,89	3,463	NS

Los síntomas asmáticos en pacientes tratados con inmunoterapia disminuyen progresivamente en los diferentes momentos analizados, siendo la mejoría especialmente relevante entre el 1º y 3º año de tratamiento. Las variables que más disminuyen en el transcurso del tratamiento son el nº de pérdidas escolares, las crisis de asma, la tos y las sibilancias nocturnas ($p < 0,1$).

GRAFICOS

Gráfico 5.

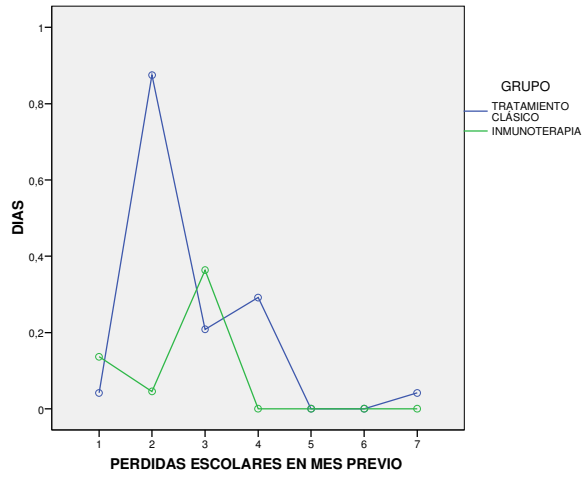
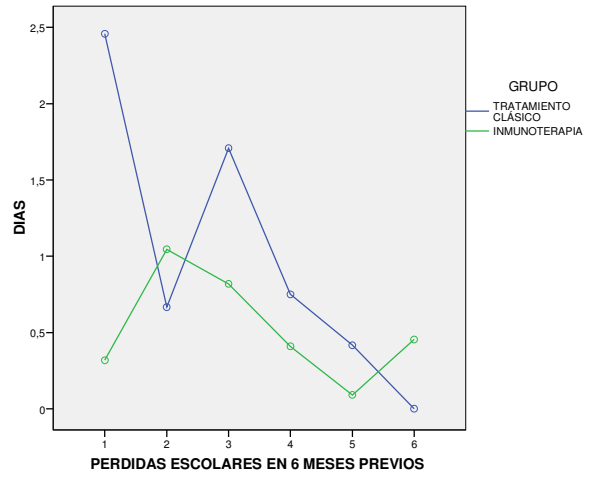


Gráfico 6.



No aparecen diferencias significativas entre ambos grupos.

Gráfico 7.

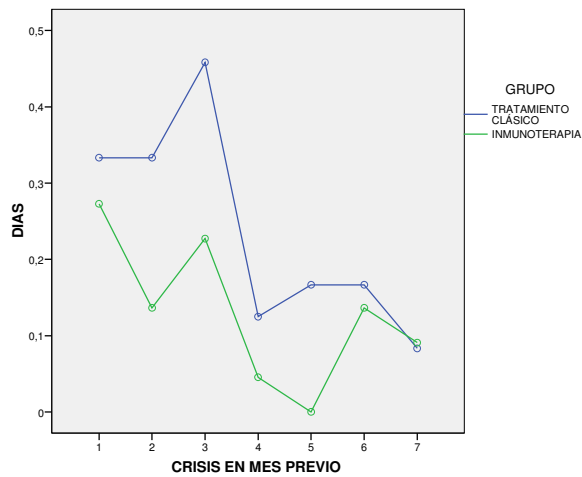
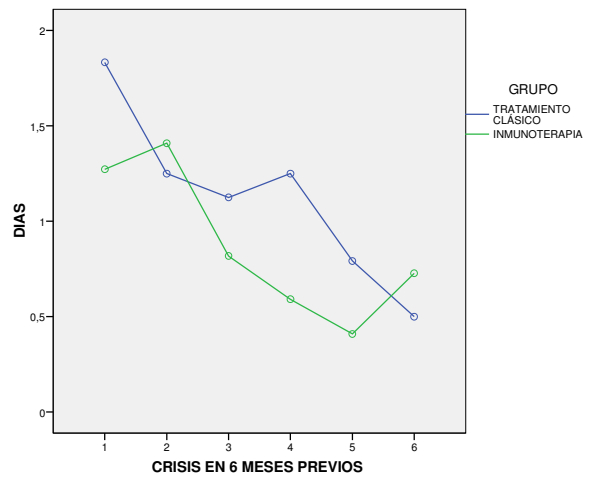


Gráfico 8.



GRAFICOS

Gráfico 9.

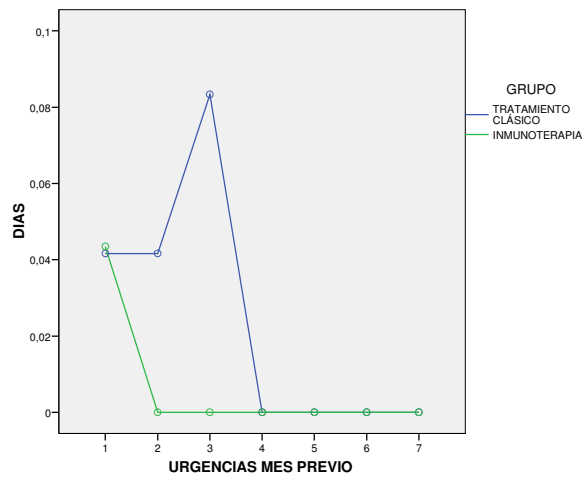
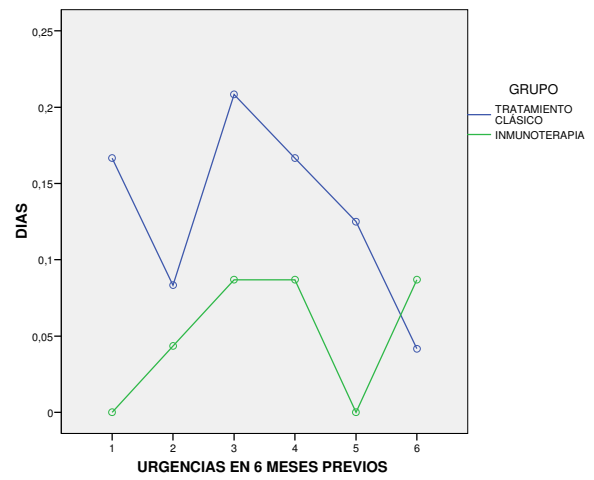


Gráfico 10.



En el grupo no IT aparecen más días con tos como puede apreciarse en la gráfica.

Gráfico 9.

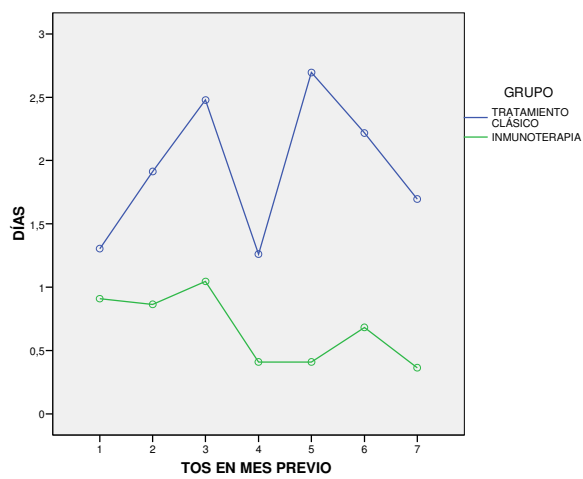
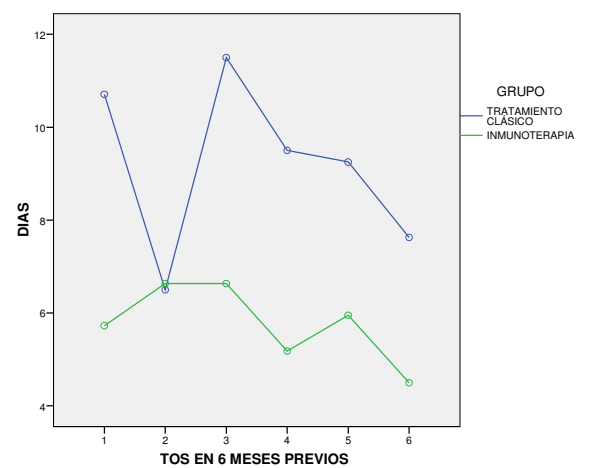


Gráfico 10.



GRAFICOS

Gráfico 11.

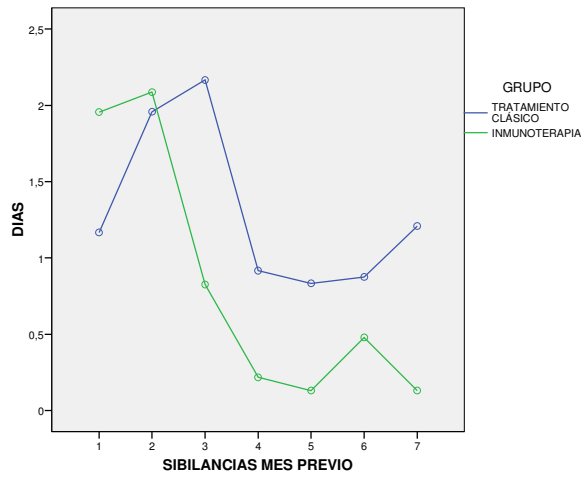
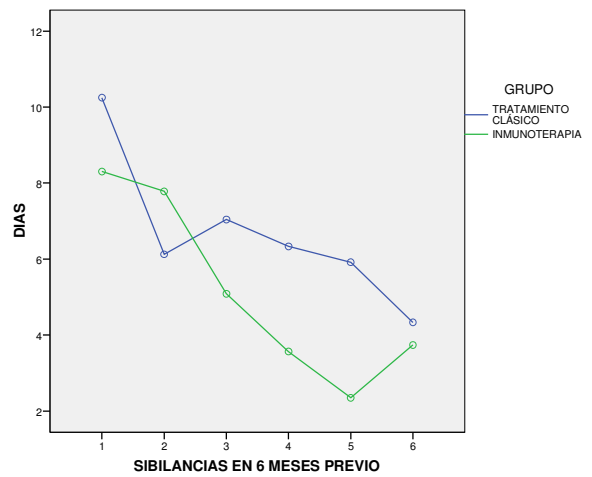


Gráfico 12.



Con respecto a las sibilancias ambos grupos se solapan, siendo ligeramente mayores en el grupo no IT.

Gráfico 13.

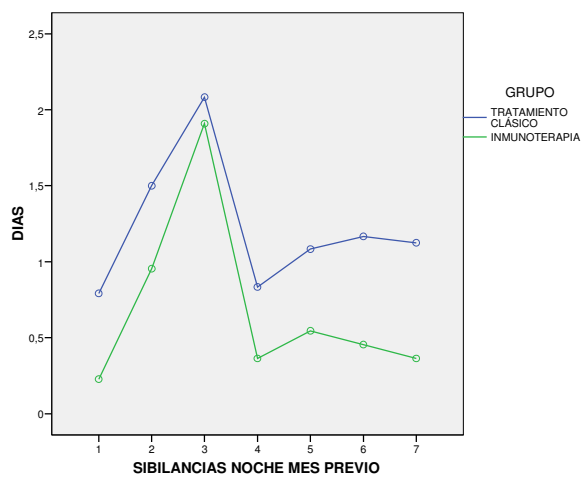
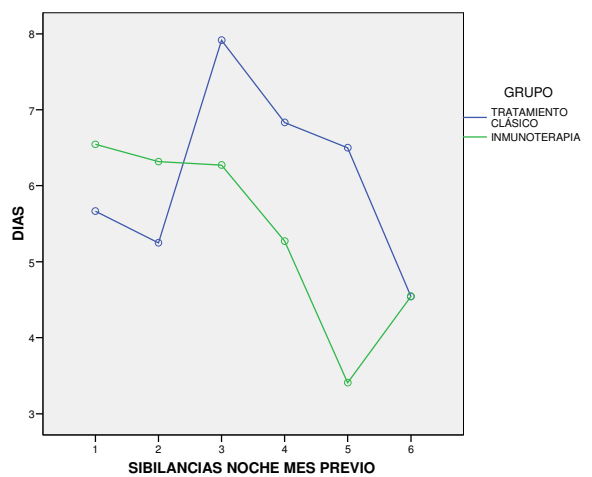


Gráfico 14.



GRAFICOS

Gráfico 15.

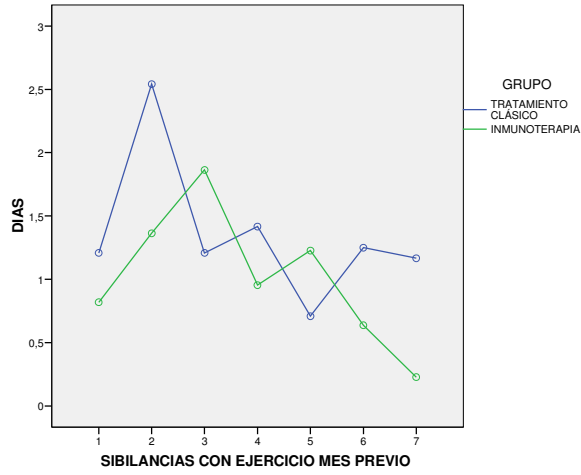
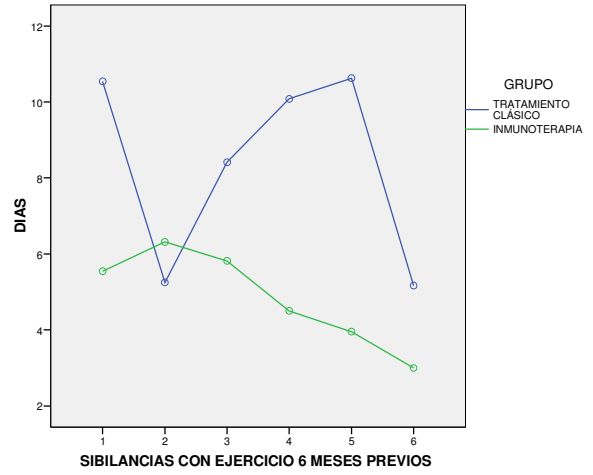


Gráfico 16.



Aparecen más síntomas nasales en el grupo IT, como puede apreciarse en la gráfica.

Gráfico 17.

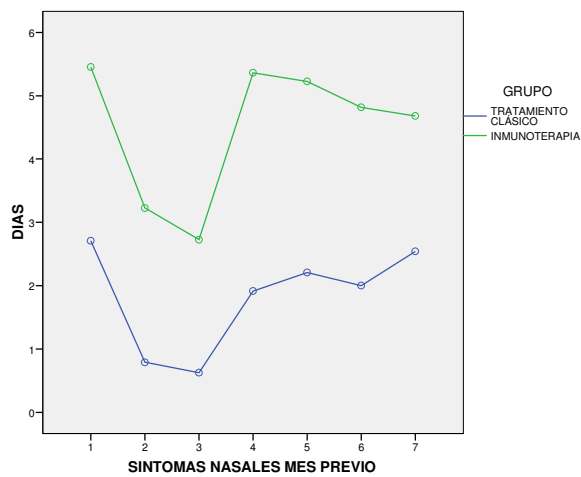
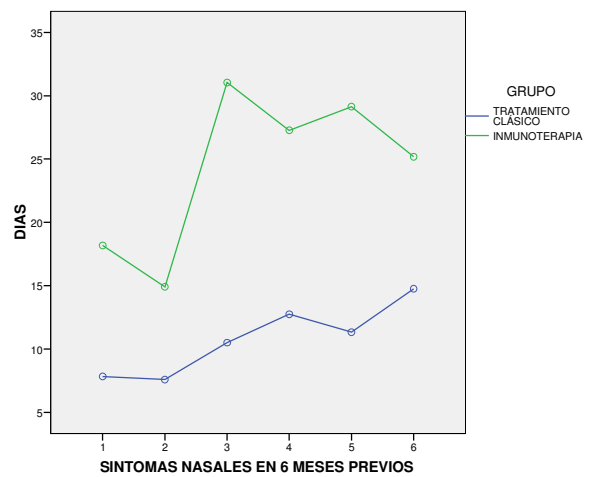


Gráfico 18.



GRAFICOS

Gráfico 19.

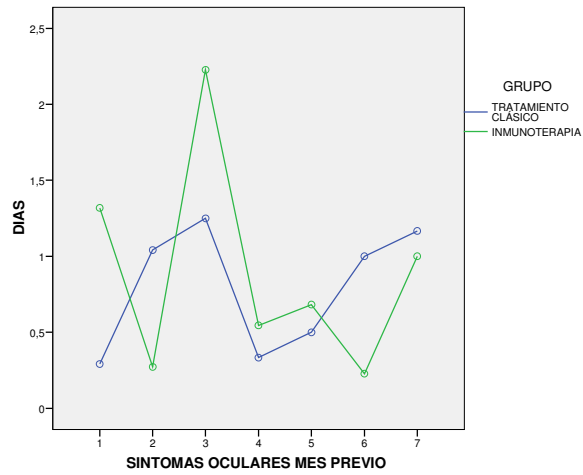
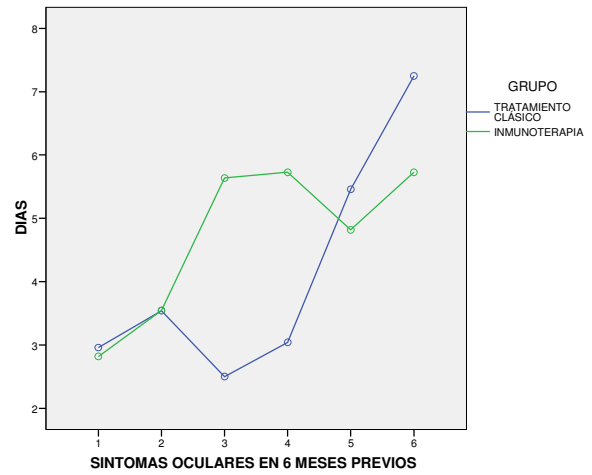


Gráfico 20.



Los síntomas oculares son similares en ambos grupos.

GRUPO NO IT**Tabla 102. Comparación del consumo de fármacos entre los diferentes momentos del estudio el mes previo y los 6 meses previos.**

	M 0 $\bar{x} \pm DS$	M 1 $\bar{x} \pm DS$	M 2 $\bar{x} \pm DS$	M 3 $\bar{x} \pm DS$	M 4 $\bar{x} \pm DS$	M 5 $\bar{x} \pm DS$	M 6 $\bar{x} \pm DS$	χ^2	p
MES PREVIO									
Días con salbutamol	2,29 ± 4,16	5,67 ± 9,03	2,83 ± 4,26	2,00±3,32	2,46±4,36	2,58±4,33	1,71±4,17	11,212	0,08
Dosis media de budesonida	502,8 ± 233,35	459,17 ± 260,80	271,33 ± 214,39	329,17±271,03	312,50±302,61	241,67±317,48	237,50±324,12	34,776	<0,001
Días de corticoide inhalado	28,75±6,12	27,42±8,45	21,88±13,25	21,67±13,40	16,67±14,93	15,00±15,32	12,50±15,10	37,166	<0,001
Días de corticoide oral	0	0	0,38±1,27	0,25±0,84	0,08±0,408	0,13±0,61	0,33±1,16	8,872	NS
Días con salmeterol	2,88± 4,87	7,50± 9,86	2,83± 4,26	2,60±4,85	2,46±4,36	2,58±4,33	1,71±4,17	12,828	0,046
Días de tratamiento con anti H₁	3,57± 7,01	2,13± 5,78	0,48± 1,47	1,74±2,80	1,57±3,61	1,87±3,52	1,22±3,56	10,170	NS
6 MESES PREVIOS									
Días con salbutamol	-	29,29 ± 46,72	10,71 ± 13,07	13,92±11,78	12,92±20,36	13,83±15,70	9,33±15,76	23,477	0,001
Días de corticoide inhalado	-	160,42±47,31	127,92±78,07	135,83±63,514	117,92±75,23	87,50±84,81	78,75±88,38	22,207	<0,001
Días de corticoide oral	-	0	0,71±3,47	0,88±1,87	1,38±3,07	0,83±1,971	0,46±1,56	11,071	0,05
Dosis media de budesonida	-	475,75± 247,29	341,96± 258,47	391,67±241,22	358,33±316,11	283,33±305,97	245,83±303,57	25,906	<0,001
Días con salmeterol	-	26,67± 61,76	26,88± 56,71	42,92±75,84	40,42±72,56	32,50±68,47	30,00±68,52	3,281	NS
Días de tratamiento con anti H₁	-	5,74± 13,77	8,39± 18,69	10,17±11,31	7,26±8,51	9,43±11,48	12,04±22,67	9,980	0,076

Durante el seguimiento de pacientes asmáticos con tratamiento clásico se observa disminución progresiva del consumo de fármacos anti-asmáticos, destacando el gran descenso de la dosis de corticoides inhalados que se produce durante el primer año de tratamiento. En los diferentes momentos del estudio observamos diferencias estadísticamente significativas en el descenso del nº de días que precisan salbutamol, corticoides inhalados, corticoides orales y salmeterol.

GRUPO IT**Tabla 103. Comparación del consumo de fármacos entre los diferentes momentos del estudio el mes previo y los 6 meses previos.**

	M 0 $\bar{x} \pm DS$	M 1 $\bar{x} \pm DS$	M 2 $\bar{x} \pm DS$	M 3 $\bar{x} \pm DS$	M 4 $\bar{x} \pm DS$	M 5 $\bar{x} \pm DS$	M 6 $\bar{x} \pm DS$	χ^2	P
MES PREVIO									
Días con salbutamol	1,95 ± 3,84	0,91 ± 2,94	1,68 ± 3,92	1,27 ± 2,25	0,41 ± 1,40	1,32 ± 2,33	0,86 ± 2,47	6,977	NS
Dosis media de budesonida	590,91 ± 218,01	509,09 ± 228,68	316,36 ± 210,18	295,45 ± 247,80	245,45 ± 238,50	136,36 ± 257,35	109,09 ± 252,43	69,785	<0,001
Días de corticoide inhalado	30,00 ± 0	27,62 ± 7,68	21,90 ± 12,89	20,86 ± 13,59	19,29 ± 14,34	7,14 ± 13,09	4,29 ± 10,75	68,012	<0,001
Días de corticoide oral	0	0	0	0	0	0,13 ± 0,62	0,13 ± 0,62	5,000	NS
Días con salmeterol	1,95 ± 0,91	4,4 ± 2,94	1,68 ± 3,92	1,27 ± 2,25	0,41 ± 1,40	1,32 ± 2,338	0,86 ± 2,47	6,977	NS
Días de tratamiento con anti H₁	4,73 ± 8,32	4,09 ± 10,53	4,14 ± 9,41	4,86 ± 8,43	4,41 ± 7,87	2,86 ± 6,77	3,50 ± 5,62	7,871	NS
6 MESES PREVIOS									
Días con salbutamol	-	26,2 ± 45,4	10,95 ± 14,03	9,77 ± 8,04	7,14 ± 7,76	5,32 ± 5,29	6,36 ± 12,48	7,481	0,05
Dosis media de budesonida	-	538,00 ± 192,71	420,14 ± 207,65	445,45 ± 275,55	300,00 ± 237,04	190,91 ± 242,81	118,18 ± 251,91	57,526	<0,001
Días de corticoide inhalado	-	167,27 ± 25,48	136,36 ± 70,94	133,41 ± 70,90	110,91 ± 81,000	75,00 ± 77,32	32,73 ± 66,05	51,886	<0,001
Días de corticoide oral	-	0	0,13 ± 0,62	0,30 ± 1,02	0,61 ± 1,67	0,13 ± 0,62	1,13 ± 2,88	7,733	NS
Días con salmeterol	-	17,50 ± 47,57	14,50 ± 43,76	20,00 ± 55,01	13,75 ± 46,79	12,50 ± 43,26	10,00 ± 38,22	1,991	NS
Días de tratamiento con anti H₁	-	27,91 ± 53,24	24,09 ± 39,62	31,95 ± 47,38	28,36 ± 43,66	22,32 ± 41,62	20,59 ± 35,48	12,301	0,03

En el seguimiento de pacientes asmáticos tratados con inmunoterapia observamos descenso progresivo en los días de utilización de fármacos anti-asmáticos así como en la dosis de corticoides inhalados. Destacamos el importante y progresivo descenso de las necesidades de budesonida inhalada (tanto dosis media como nº de días de budesonida), especialmente llamativos durante el 4º y 5º años de tratamiento (circunstancia que no observamos en el grupo no tratado con IT).

GRAFICOS

Gráfico 21.

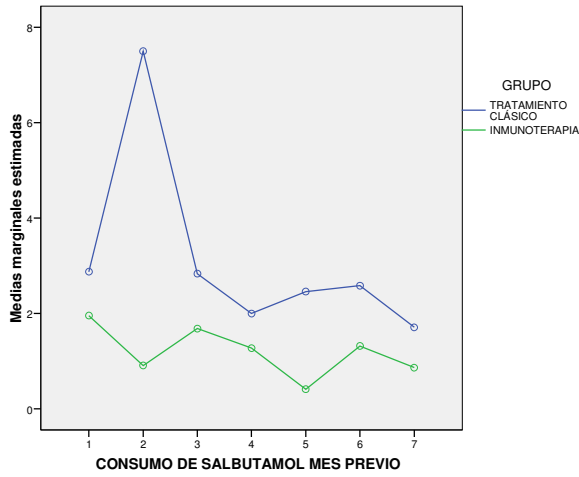
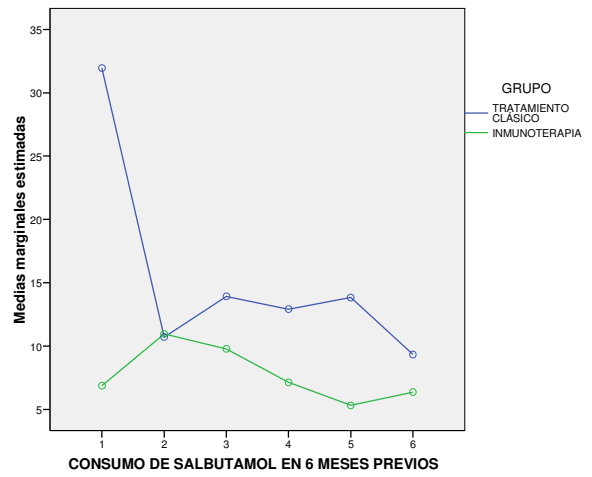


Gráfico 22.



El consumo de salbutamol y budesonida es similar en ambos grupos.

Gráfico 23.

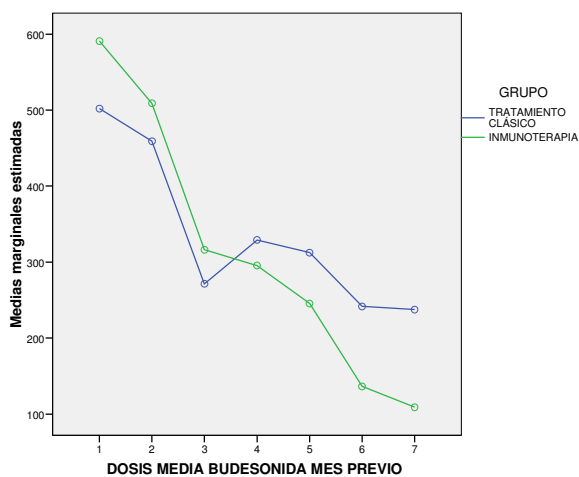
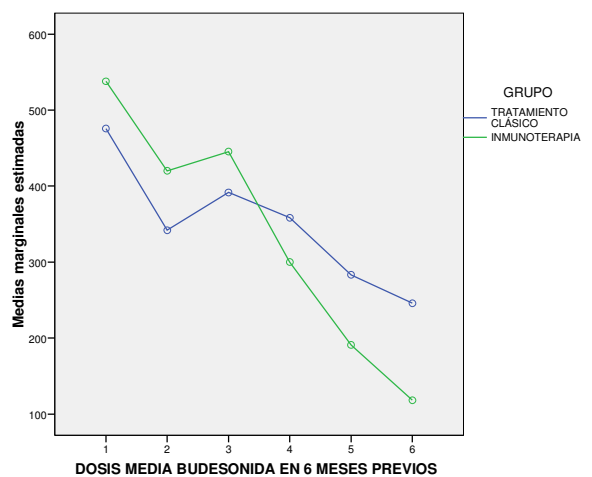


Gráfico 24.



GRAFICOS

Gráfico 25.

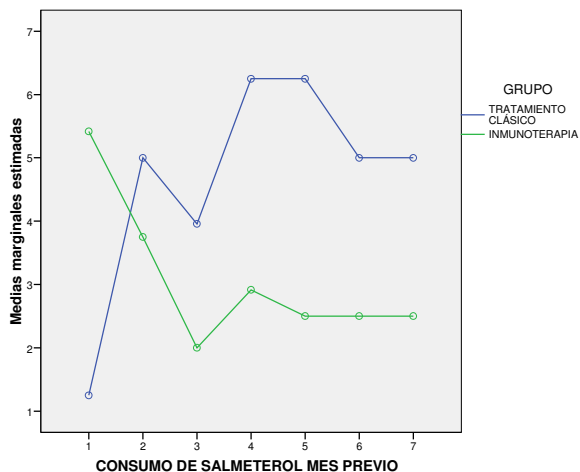
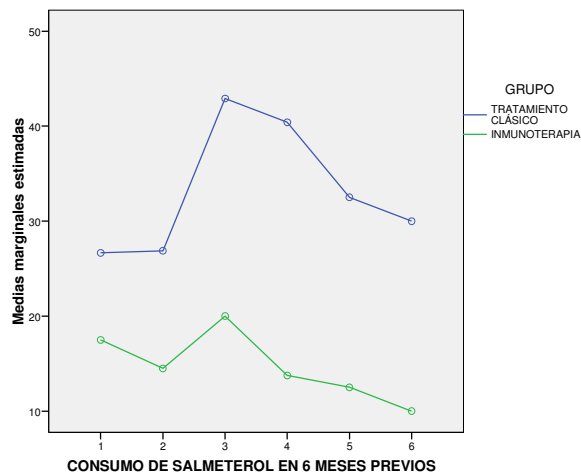


Gráfico 26.



En estas gráficas puede apreciarse un mayor consumo de salmeterol en el grupo no IT, así como un mayor consumo de antiH1 en el grupo IT.

Gráfico 27.

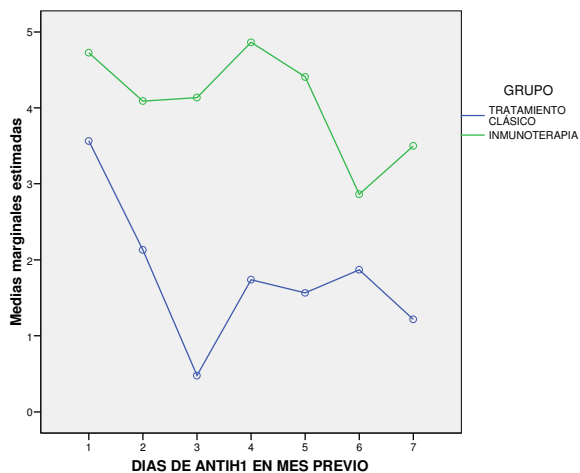


Gráfico 28.

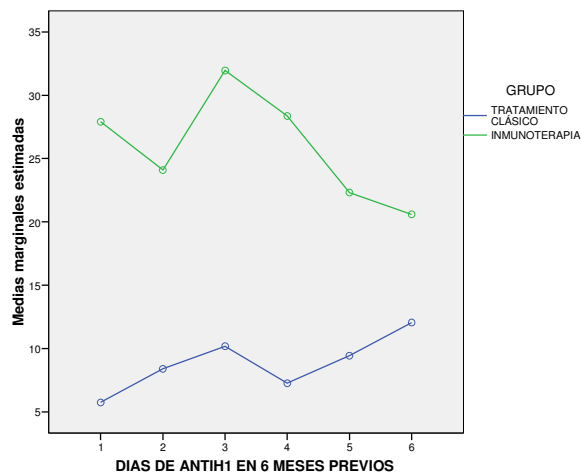


Tabla 104. Comparación del coste de fármacos en ambos grupos entre los diferentes momentos del estudio

	M 2 $\bar{x} \pm DS$	M 3 $\bar{x} \pm DS$	M 4 $\bar{x} \pm DS$	M 5 $\bar{x} \pm DS$	M 6 $\bar{x} \pm DS$	χ^2	p
GRUPO NO IT							
Salbutamol	1,08±1,46	1,28±1,089	1,19±1,88	1,27±1,45	0,86±1,45	11,318	0,023
Budesonida	66,65±52,51	73,26±57,25	70,32±65,82	51,89±66,78	44,59±66,01	22,482	<0,001
Corticoide oral	0,15±0,73	0,18±0,39	0,29±0,65	0,17±0,41	0,09±0,33	6,080	NS
Salmeterol	15,86±33,48	25,33±44,77	3,69±7,34	19,18±40,42	17,71±40,45	8,613	0,072
Visitas a urgencias	4,14±21,92	9,46±20,67	7,57±31,31	6,03±23,76	1,89±10,01	0,678	NS
Anti H ₁	3,25±7,33	4,56±5,05	3,95±6,11	4,36±5,35	5,11±8,99	7,801	0,099
GRUPO IT							
Salbutamol	1,15±1,49	0,94±0,73	0,69±0,72	0,48±0,50	0,58±1,18	10,137	0,038
Budesonida	72,64±43,27	84,55±54,84	54,79±47,55	30,34±52,01	17,75±42,06	47,427	<0,001
Corticoide oral	0,02±0,13	0,06±0,21	0,13±0,35	0,02±0,13	0,24±,61	4,776	NS
Salmeterol	8,56±25,83	11,80±32,47	1,47±5,00	7,38±25,54	5,90±22,56	6,800	NS
Visitas a urgencias	1,76±9,67	3,86±21,17	3,53±13,44	0	3,86±21,17	0,619	NS
Anti H ₁	9,63±15,85	12,78±18,95	11,34±17,46	8,92±16,65	8,23±14,19	12,205	0,016

En ambos grupos de tratamiento se produce descenso de gasto en los fármacos analizados, encontrando descensos estadísticamente significativos en el descenso de gasto en salbutamol y corticoides inhalados, próximo a la significación en el consumo de salmeterol y significativo para los antihistamínicos en el grupo IT.

Tabla 105. Porcentaje de niños con síntomas asmáticos en cada Grupo y Momentos del estudio (més previo a la revisión)

	Grupo	M 0	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	Q	p
Perdidas Escolares	NO IT	3,5%	7%	12%	3,5%	0%	0%	3,7%	4,20	0,65
	IT	6,6%	6,6%	25%	0%	0%	0%	0%	11,14	0,08
Crisis	NO IT	28,5%	28,5%	34,6%	10,7%	15,3%	17,8%	7,4%	13,18	0,04
	IT	26,6%	23,3%	21,4%	10,3%	0%	11,11%	8%	11,05	0,08
Visitas a Urgencias	NO IT	3,5%	3,5%	4%	0%	0%	0%	0%	4,00	0,67
	IT	3,3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	6,00	0,42
Tos	NO IT	28,5%	21,4%	33,3%	17,8%	34,6%	25%	11,11%	7,6	0,26
	IT	26,6%	13,3%	21,4%	17,8%	13,8%	14,8%	8%	2,12	0,9
Pitos día	NO IT	25%	21,4%	32%	20%	15,3%	14,2%	18,5%	5,32	0,50
	IT	33,3%	16,6%	17,8%	6,89%	6,89%	12%	3,8%	9,79	0,13
Pitos noche	NO IT	17,8%	28,5%	28%	17,8%	15,3%	21,4%	18,5%	6,8	0,34
	IT	10%	16,6%	28,5%	17,2%	10,34%	12%	8%	9,06	0,17
Pitos ejercicio	NO IT	25%	14,2%	15,3%	17,8%	11,5%	25%	22,2%	3,85	0,69
	IT	20%	6,6%	32,1%	20,6%	20,68%	11,1%	8%	7,02	0,32
Síntomas Nasales	NO IT	28,5%	17,8%	16%	32,1%	23%	35,7%	33,3%	7,5	0,28
	IT	30%	26,6%	17,8%	41,3%	37,9%	40,7%	48%	5,8	0,45
Síntomas Oculares	NO IT	10,7%	14,2%	11,5%	10,7%	11,5%	17,8%	11,1%	4,11	0,66
	IT	26,6%	10%	7,14%	6,89%	10,4%	3,7%	16%	8,1	0,23

En el seguimiento de los pacientes asmáticos durante 5 años desciende en ambos grupos los síntomas asmáticos, siendo estadísticamente significativo el descenso de crisis asmáticas del grupo No IT y próximos a la significación el descenso de pérdidas escolares y crisis asmáticas en el grupo IT ($p=0,08$). A partir del 3º año de seguimiento observamos que los pacientes tratados con inmunoterapia presentan menos pérdidas escolares, menos crisis asmáticas, y menos sibilancias (tanto diurnas, nocturnas o con el ejercicio), sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 106. Porcentaje de niños que consumen fármacos en los diferentes Grupos y Momentos (Prueba Q de Cochran)

	Grupo	M 0	M 1	M 2	M 3	M 4	M 5	M 6	Q	P
Budesonida	NO IT	92,8%	96,1%	76%	70,8%	69,2%	50%	44,4%	33,42	<0,001
	IT	100%	93,3%	82,1%	75,8%	65,5%	20%	16%	66,89	<0,001
Salbutamol	NO IT	32,1%	40,7%	44%	32,1%	34,6%	32,1%	18,5%	7,30	0,29
	IT	30%	13,3%	25%	23,3%	20,6%	22,2%	12%	6,95	0,33
Salmeterol	NO IT	7,14%	14,2%	16%	17,8%	19,2%	14,2%	14,8%	5,84	0,44
	IT	26,6%	20%	17,2%	17,2%	10,3%	7,4%	7,7%	8,21	0,22
AntiH1	NO IT	29,6%	18,5%	12%	28,5%	26,9%	28,5%	18,5%	6,75	0,34
	IT	36,6%	23,3%	28,5%	37,9%	37,9%	29,6%	40%	9,52	0,15

En el seguimiento de pacientes con asma moderada crónica, disminuye progresivamente el porcentaje de pacientes que precisan tratamiento con corticoides inhalados, tanto en el grupo tratado con inmunoterapia como en el grupo tratado sin inmunoterapia ($p < 0,001$). Las necesidades de tratamiento anti-asmático disminuyen especialmente en el 4º y 5º año de seguimiento, destacando al 5º año de tratamiento que en el grupo inmunoterapia hay menos pacientes que precisan corticoides inhalados (16% vs 44%, $p = 0,05$), menos pacientes que precisan tratamiento de rescate con salbutamol (12% vs 18,5%, $p = \text{NS}$) y menos pacientes que precisan salmeterol (7,7% vs 14,8%, $p = \text{NS}$), existiendo mayor el porcentaje de pacientes que precisan anti-histamínicos (40% vs 18,5%, $p = \text{NS}$).

2.3. Regresión logística: Asociación IT y síntomas.

Tabla 106. Variable dependiente Grupo.

	OR Cruda	p
<i>ANTECEDENTES ASMATICOS</i>		
Pérdidas escolares	0,948	0,228
Crisis de asma	0,956	0,389
Asistencia a urgencias	0,702	0,223
Días de hospitalización	0	0,999
Días con tos	0,993	0,269
Días con sibilancias	0,996	0,538
Días con sibilancias nocturnas	0,997	0,710
Días de sibilancias con ejercicio	0,997	0,446
Días con síntomas nasales	1,004	0,131
Días con síntomas oculares	1,002	0,805
<i>CONSUMO DE FARMACOS</i>		
Días con salbutamol	0,992	0,121
Dosis acumulada de budesonida	1,00	0,729
Días de tratamiento con anti H ₁	1,007	0,057 **

No se aprecian diferencias significativas al relacionar la variable dependiente grupo con los síntomas y el consumo de fármacos. Se aproxima al grado de significación el consumo de antiH₁.

El paciente del grupo IT tiene más probabilidad de tener más síntomas nasales y consumir antiH₁, aunque no se aprecian diferencias estadísticamente significativas, o dicho de otra forma, los niños que tienen más síntomas nasales y consumen más antiH₁ tienen más probabilidad de estar en el grupo IT.

Tabla 107. Variable dependiente Grupo.

	OR Ajustada	p
<i>ANTECEDENTES ASMATICOS</i>		
Días con Síntomas oculares	0,959	0,062
<i>CONSUMO DE FARMACOS</i>		
Días con salmeterol	0,996	0,050
Días de tratamiento con anti H ₁	1,02	0,01

La prueba de Hosmer y Lemeshow tiene una $\chi^2=1,723$ y $p=0,974$.

Al realizar la regresión logística múltiple se aprecia una posible linealidad entre las variables días con síntomas oculares y días de tratamiento con antiH₁.

Los pacientes del grupo IT toman más antiH₁ que los del tratamiento clásico a igualdad de síntomas oculares y de consumo de salmeterol.

La variable días con síntomas oculares (controlando por consumo de salmeterol y antiH₁) se comporta de manera muy parecida en ambos grupos, no encontrando diferencias o ventajas significativas con respecto a los 2 tratamientos. Lo mismo ocurre con consumo de salmeterol controlando por síntomas oculares y antiH₁.

Capítulo V

DISCUSIÓN

EFFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA

El asma bronquial es la enfermedad crónica más frecuente en la edad pediátrica. Estudios relacionados por nuestro grupo de investigación (ISAAC I e ISAAC 2) demuestran una prevalencia de sibilancias del 6,6% en niños de 6-7 años y del 9,6% en niños de 13-14 años, con una prevalencia de asma cierta del 6,08%²⁵⁰⁻²⁵¹.

Los metaanálisis que analizan la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento de pacientes con asma bronquial con o sin rinitis¹⁷⁶⁻¹⁸² tienen resultados heterogéneos y dispares, están realizados con extractos antigénicos de muy diversa calidad biológica, en grupos de pacientes diferentes, con frecuencia de escaso tamaño muestral, seguimiento de pacientes muy variable (la mayoría menos de 18 meses) y monitorizan los síntomas asmáticos de forma distinta, lo que hace difícil evaluar el nivel de evidencia y el grado de recomendación.

La OMS, GINA-2009 y otros organismos internacionales¹⁰⁻¹⁴ recomiendan que la IT sólo debe ser considerada cuando el asma está mal controlado con los fármacos habituales o cuando es imposible evitar el contacto con el alérgeno. El último consenso nacional de las cinco sociedades pediátricas españolas⁷ recomienda utilizar tratamiento con inmunoterapia cuando se cumplen los siguientes criterios: *a)* Asma episódica frecuente o persistente moderada, mediada por IgE, cuando existe sensibilización a un único alérgeno, o a un alérgeno predominante, o a un grupo de alérgenos con reactividad cruzada. *b)* Cuando los síntomas no se controlan de forma adecuada mediante la evitación del alérgeno y el tratamiento farmacológico. *c)* Cuando el enfermo presenta síntomas tanto nasales como pulmonares. *d)* Cuando el paciente (o sus padres, o tutores legales) no desea someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo. Hay ensayos clínicos con IT cuyos resultados con frecuencia son difíciles de interpretar pues los extractos alérgicos no están estandarizados, existen diferencias en el diseño o metodología del estudio o incluyen pocos pacientes¹⁸³⁻¹⁸⁷.

En nuestro estudio valoramos la efectividad clínica de la inmunoterapia analizando durante 5 años a 60 niños asmáticos (procedentes de un ensayo clínico) con

asma moderada e hipersensibilidad a ácaros del polvo divididos en dos grupos de tratamiento: 30 niños recibieron tratamiento con inmunoterapia y otros 30 pacientes tratamiento sin inmunoterapia, monitorizando los datos clínicos en hoja de recogida de síntomas y parámetros respiratorios (función pulmonar).

1. Asma, inmunoterapia y síntomas asmáticos.

El objetivo del tratamiento a los de pacientes asmáticos es que estén asintomáticos con la menor dosis de medicación posible¹⁰⁻¹⁴. En los pacientes sensibilizados a ácaros, donde las medidas de evitación son difíciles y con frecuencia hay épocas del año con mayor densidad de alérgenos (especialmente otoño y primavera y menos en invierno), son frecuentes pequeñas reagudizaciones que precisan medicación de rescate o aumentar la dosificación del tratamiento de base.

A pesar del importante reto de realizar un estudio de seguimiento durante 5 años a pacientes asmáticos, y que nos sorprendió muy gratamente que más del 80% de los pacientes traía cumplimentada la hoja de recogida de síntomas y utilización de fármacos (que con frecuencia le recordábamos 1 mes antes de la revisión) creemos como principal limitación del estudio la fiabilidad de los datos de la hoja de recogida de síntomas y utilización de fármacos por el paciente y sus familiares, (;) habiendo sido necesario en muchos casos rehistoriar minuciosamente al paciente y sus padres para intentar recordar todos y cada una de las variables del estudio.

En nuestro estudio, cuando analizamos globalmente los 5 años de seguimiento, observamos que en los diferentes momentos del estudio se va produciendo disminución de los síntomas asmáticos, tanto en los pacientes tratados con inmunoterapia como en los pacientes que no recibieron inmunoterapia:

- En el grupo sin inmunoterapia disminuyen el nº de crisis de asma ($p < 0,001$), los días con tos ($p = 0,004$), días con sibilancias ($p = 0,017$), días de sibilancias con ejercicio ($p = 0,02$), días con síntomas nasales ($p = 0,07$ NS) y días con síntomas oculares ($p = 0,04$) (Tabla 101).

- En el Grupo IT, encontramos disminución de síntomas en los diferentes momentos de seguimiento, siendo estadísticamente significativa la reducción de crisis de asma ($p=0,012$), y cerca de la significación la disminución de pérdidas escolares ($p=0,06$), la reducción de crisis de asma ($p=0,08$) y el número de días con sibilancias nocturnas (Tabla 102).

El descenso de síntomas asmáticos (especialmente nº de crisis asmáticas y días con tos y sibilancias) se produce fundamentalmente entre el 1º y 2º año de seguimiento y aunque no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados o no con inmunoterapia en los 5 momentos del estudio, sí observamos menos días de síntomas asmáticos (sin diferencias significativas) en el Grupo IT ^(176, 188, 190, 192).

Nuestros resultados coinciden con los publicados por Pham Thi-N¹⁹² y con el metaanálisis de Olaguibel JM¹⁹³ (realizado en en 256 niños procedentes de 7 ensayos clínicos con un seguimiento máximo de 2 años), quienes concluyen que los síntomas asmáticos disminuyen tanto en el Grupo IT como en el Grupo sin IT (intra-grupo) pero no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (inter-grupos).

Adkinson et al ¹⁸⁸ en 121 niños con asma perenne moderada grave tratados con inmunoterapia describe que a los dos años de tratamiento se produce remisión parcial o completa de los síntomas en el 31% de los niños que recibieron IT frente al 28% de los niños con placebo, sin existir diferencias entre los dos grupos.

La mayoría de los ensayos clínicos publicados tienen un período de seguimiento inferior a 24 meses (la mayoría inferior a 12 meses). En estos momentos de nuestro estudio (12 y 24 meses), los pacientes tratados con inmunoterapia refieren menos días de tos y menos días de sibilancias (especialmente a los 2 años) sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los síntomas asmáticos analizados (Tablas 78 y 81). Estas diferencias se hacen más evidentes cuando comparamos ambos grupos en el 3º, 4º y 5ª años de seguimiento, observando al 5º año que en el grupo de niños tratados con inmunoterapia se observan menos días con tos

(0,32 vs 1,44 días por paciente del grupo; NS), menos días con sibilancias diurnas (0,12 vs 1,07 días, $p=0,007$), menos días con sibilancias nocturnas (0,32 vs 1 día, $p=NS$), menos días de sibilancias con el ejercicio (0,2 vs 1,15 días, $p=0,078$) (Tablas 86, 90 y 94) ⁽¹⁸⁹⁾.

Esta observación es difícil de contrastar con la bibliografía, ya que como hemos comentado previamente la mayoría de los ensayos clínicos tienen un seguimiento inferior a 18 meses, y dicho período coincide con un gran descenso del nº de síntomas asmáticos en pacientes tratados o no con inmunoterapia, motivo por el cual en ese período pueden existir grandes desviaciones típicas, lo que junto a la escasez de los tamaños muestrales hace que con frecuencia no observemos diferencias estadísticamente significativas. ^{176,179}.

Recientemente Marogna et al ²¹⁵ comentan la necesidad de ensayos clínicos de larga duración y publica un ensayo clínico de 5 años de seguimiento con inmunoterapia a gramíneas, concluyendo que los síntomas asmáticos y las necesidades de medicación disminuyen tanto en el grupo tratado con inmunoterapia como en el grupo sin inmunoterapia; sin embargo, al igual que en nuestro estudio, entre los 3 y 5 años la mejoría clínica es mucho más evidente en el grupo tratado con inmunoterapia ²⁵².

A los 3 años de seguimiento nuestros resultados coinciden con los de Cantani et al ¹⁸⁹, quienes en un estudio abierto a 3 años con 300 niños monosensibilizados a polen o ácaros observa que los niños que reciben inmunoterapia a los 3 años de tratamiento presentan menos días de sibilancias, tanto diurnas ($p = 0.0001$) como nocturnas ($p = 0.0005$), menor crisis asmáticas ($p = 0.0001$) y mejor calidad de vida ($p = 0.0001$) (Tabla 86).

Las pérdidas escolares por crisis de asma fueron mayores en el grupo que no recibió IT (No IT $6 \pm 9,36$ vs IT $3,13 \pm 5,50$; $p= NS$), así como el número de visitas a urgencias (No IT $6,75 \pm 6,73$ vs $0.30 \pm 1,06$; $p=NS$) y el grupo IT no precisó ninguna hospitalización frente a dos del grupo de tratamiento clásico. En el grupo IT se observan menos días con tos ($34,63 \pm 31,28$ vs $55,08 \pm 75,29$; $p=NS$), menos días con sibilancias ($30,82 \pm 32,96$ vs $40 \pm 63,28$; $p=NS$) y de sibilancias con ejercicio ($29,13 \pm 45,54$ vs $50,08 \pm 117,74$ $p=NS$) que en el grupo que recibió sólo esteroides inhalados como

tratamiento. Estas diferencias son clínicamente relevantes y probablemente un estudio con mayor tamaño muestral hubiese encontrado diferencias estadísticamente significativas.

En el metaanálisis de Abramson¹⁷⁶ se analizan los ensayos clínicos con inmunoterapia en pacientes asmáticos, concluyendo que, aunque se observa falta de homogeneidad de dichos estudios, el tratamiento con inmunoterapia disminuye los síntomas asmáticos concluyendo que sería necesario tratar a 6 pacientes asmáticos sensibilizados a ácaros con inmunoterapia para evitar el deterioro de síntomas asmáticos en uno de ellos (NNT: 6 IC 95% 4-16).

Otros estudios encuentran diferencias significativas en los síntomas asmáticos entre el grupo con inmunoterapia y el grupo sin inmunoterapia, como los realizados por Niu CK¹⁹⁶, Nuhoglu Y¹⁹⁷, Lue KH¹⁹⁸, Bahceciler NN¹⁹⁹, Di Rienzo V²⁰⁰ o La Grutta S²⁰¹, donde dichas diferencias pueden ser debidas a las diferentes áreas geográficas en las que se han realizado o al tipo de inmunoterapia utilizada, ya que ellos emplean inmunoterapia sublingual. También encontramos estudios realizados con inmunoterapia subcutánea con diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento, como los realizados por Wang HY²⁰² o Lin X et al²⁰³ en China y Cevit O et al²⁰⁴ en Turquía, diferencias probablemente debidas a que se trate de zonas geográficas muy distintas a la nuestra, al diferente período de seguimiento o a la heterogenicidad de las muestras y variables analizadas.

2. Asma, inmunoterapia y síntomas rinoconjuntivales

Por razones que desconocemos y aunque el test de rachas nos indica que los grupos al inicio del tratamiento son homogéneos y bien aleatorizados (z de $-0,256$ y $p=0,798$), al inicio del estudio observamos que los niños que reciben IT tienen más síntomas nasales y oculares que los no tratados, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 96). Esta mayor presencia de rinoconjuntivitis en relación al grupo control se mantiene durante el seguimiento, sin observar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio (Tablas 71, 75, 78, 82, 86, 90, 94, 101 y 102). Los días de síntomas oculares son similares en los diferentes momentos del estudio, no existiendo diferencias entre los pacientes tratados o no con inmunoterapia.

Es clásico afirmar que la inmunoterapia es de gran utilidad en pacientes con asma y rinitis atópica, ya que la inmunoterapia disminuye los síntomas rinoconjuntivales en dichos pacientes^{216, 244-245}. Revisados los meta-análisis más recientes que valoran rinitis, observamos resultados contradictorios, existiendo numerosos ensayos clínicos que al igual que en nuestro estudio (Tablas 96,101 y 102) no observan disminución de los síntomas nasales en pacientes con asma y rinitis atópica tratados con inmunoterapia^{193, 206-209}. Es probable que la frecuencia e intensidad de los síntomas rinoconjuntivales esté más relacionada con la intensidad de tratamiento antihistamínico y tópico o a las medidas de evitación de alérgenos que con el tratamiento con inmunoterapia (pudiendo además ser un importante factor de confusión).

En la revisión sistemática y metaanálisis realizado en 2005 por Wilson et al¹⁸² en pacientes con rinitis alérgica, refiere gran heterogeneidad en los ensayos clínicos y concluye que aunque en la mayoría de estudios de rinitis realizados en adultos^{193,210} se observa reducción significativa de los síntomas nasales, en los 3 ensayos clínicos que sólo incluyen niños (con un total 62 que recibieron inmunoterapia y 60 placebo) no observaron diferencias en los síntomas nasales ni en la necesidad de medicación tópica entre ambos grupos ($p=0,7$)¹⁸².

Bousquet et al en 1999²¹¹, estudian la eficacia de IT sublingual a ácaros del polvo y observa que al año de tratamiento los síntomas de rinitis disminuyen en el grupo tratado con IT (21.4% el grupo con IT vs 50% placebo; $p=0.02$).

3. Asma, inmunoterapia y función pulmonar.

Al inicio de nuestro estudio y tras un mes de tratamiento con corticoides inhalados, excepto 1 paciente del grupo de tratamiento sin inmunoterapia, todos los pacientes presentaron valores espirométricos normales que se mantuvieron sin variación en los diferentes momentos del estudio y a los 5 años de tratamiento (el único paciente con $FEV1 < 80\%$ al inicio del estudio lo normalizó a los 6 meses de tratamiento) (Tabla 70), no existiendo diferencias entre los dos grupos en ninguno de los momentos estudiados, con valores espirométricos similares al inicio y al final del ensayo (Tablas 70, 73, 76, 80, 84, 88, 92 y 100).

La mayoría de los ensayos clínicos con inmunoterapia hacen poca referencia a valores espirométricos y son muy heterogéneos¹⁷⁶ no detectando cambios significativos en el FEV1^{186, 205}. El metanálisis de Abramson et al¹⁷⁶ comenta la escasez de estudios con función pulmonar, afirmando que hay cierta tendencia a una mejoría de la función pulmonar en el grupo con IT, pero sin alcanzar significación estadística. Polzehl et al²¹² en 2003 realiza un metaanálisis de los ensayos clínicos randomizados con IT a ácaros del polvo en los últimos 35 años y concluye que a pesar de la mejoría clínica y reducción de la medicación en los grupos que se tratan con IT, la función pulmonar no cambia significativamente tal y como ocurre en nuestro trabajo.

Gómez Vera J et al²¹³ en un estudio realizado con *IT sublingual* a ácaros en 60 pacientes con asma persistente moderado no encuentra diferencias significativas en la función pulmonar, concluyendo que la inmunoterapia sublingual puede mejorar el asma *valorado por* la calidad de vida. Tampoco Lue KH et al¹⁹⁸ con 97 niños de 6 a 12 años observa diferencias en la función pulmonar a los 6 meses.

Niu CK¹⁹⁶ en un estudio con IT subcutánea y seguimiento a 18 meses en pacientes adultos, no encuentra diferencias significativas en la función pulmonar. Sin embargo, el mismo autor, en un estudio posterior encuentra diferencias significativas en función pulmonar en un estudio realizado en Taiwán, con ITSL a ácaros con 97 pacientes de 6 a 12 años con rinitis y asma y 24 meses de seguimiento, al igual que en los trabajos realizados por Olaguibel JM et al¹⁹³ y Ozdemir C et al²¹⁴.

4. Asma, inmunoterapia y gravedad.

En nuestro estudio no planteamos cuantificar en el transcurso de los 5 años como evolucionaba la gravedad del asma (clasificación del asma), en los diferentes momentos del estudio y transcurridos 5 años (período en el que está contemplado se mantenga el tratamiento con inmunoterapia). Globalmente observamos una disminución en la gravedad del asma en ambos grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas: a los 5 años de seguimiento presentaban asma persistente moderado el 3% de los niños del grupo sin inmunoterapia frente al 0% en el grupo con IT, asma episódico frecuente 11,3% en el grupo no IT y 13,1% en el grupo IT y asma episódico ocasional 85,7% en grupo no IT y 86,9% en grupo IT. No

encontramos diferencias estadísticamente significativas en los diferentes momentos del estudio (Tabla 99).

Al analizar la bibliografía son pocos los trabajos que hacen referencia a la gravedad del asma, pues la mayoría se centran en la mejoría de síntomas (aunque indirectamente estén relacionados con la gravedad del asma según las clasificaciones internacionales), la reducción del consumo de corticoides inhalados o medicación de rescate y sólo unos pocos hacen referencia al control de la enfermedad o la calidad de vida. Así, Ferrer M et al²¹⁵, en un estudio doble ciego controlado con placebo de inmunoterapia con parietaria describe disminución de la gravedad del asma en el 85% en el grupo IT frente al 77% en el grupo control.

Entre los trabajos realizados con *Dermatophagoides pteronyssinus*, Olaguibel JM y Alvarez Puebla MJ¹⁹³ no encuentran diferencias en cuanto a la reducción de síntomas, el consumo de fármacos y la gravedad del asma en un seguimiento de sus pacientes de 18 meses, y Gómez Vera J et al²¹³ en un estudio con inmunoterapia a ácaros refiere mejoría en la calidad de vida del paciente y disminución de síntomas asmáticos no especificando gravedad del asma. No obstante, consideramos que la reducción de síntomas y la necesidad de medicación de rescate está directamente relacionada con la mejora de la gravedad del asma, y por tanto, las mismas consideraciones realizadas previamente en la disminución de síntomas asmáticos pueden tener repercusión sobre la gravedad del asma.

5. Asma, inmunoterapia y consumo de fármacos

5.1. Consumo de Corticoides

En nuestro estudio observamos que las necesidades de corticoides inhalados (tanto en dosis media como en el número de días) disminuye significativamente en los diferentes momentos estudiados, tanto en el grupo IT como en el grupo de tratamiento farmacológico ($p < 0,001$, Tablas 104 y 105), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos^{189, 193, 210}. La dosis media de budesonida inhalada en el grupo con tratamiento farmacológico disminuyó desde $502,8 \pm 233,3 \mu\text{g/día}$ al inicio del estudio a $237,5 \pm 324,12 \mu\text{g/día}$ ($p < 0,001$) al 5º año de tratamiento; en el grupo IT)

los pacientes necesitaron al inicio del estudio $590,91 \pm 218,01$ $\mu\text{g}/\text{día}$ de budesonida y tras 5 años de seguimiento $109,08 \pm 252,43$ $\mu\text{g}/\text{día}$ ($p < 0.001$) (Tablas 104 y 105), produciéndose un descenso de las necesidades de corticoides de aproximadamente el 50% en ambos grupos al año de seguimiento (Tablas 103 y 104).

Paralelamente al descenso de la dosis media de corticoides inhalados observamos un descenso progresivo y significativo del nº de días de corticoides inhalados en cada uno de los grupos ($p < 0,01$) (Tablas 103 y 104)^{184, 222, 226}. Mientras que en el grupo de tratamiento farmacológico a partir del primer año se produce un descenso lento y gradual del nº de días con corticoides inhalados, en el grupo con inmunoterapia además del descenso que se produce en el primer año de seguimiento, observamos un importante descenso de corticoides al 4º y 5º años de seguimiento (Tabla 104).

Sin embargo, no observamos diferencias estadísticamente significativas en el consumo acumulado de corticoides inhalados entre el grupo con tratamiento farmacológico y el grupo IT cuando analizamos el consumo global durante los 5 años de seguimiento (Tabla 96); no obstante, durante el 4º año de tratamiento los niños del grupo inmunoterapia consumen un 38,3% menos de budesonida inhalada ($p = \text{NS}$) y durante el 5º año de tratamiento un 65% menos corticoides inhalados que los niños que reciben tratamiento sin inmunoterapia ($t = 2,015$, $p = 0,05$) (Tabla 97), circunstancia paralela a la disminución de síntomas, como previamente hemos comentado que se produce en el grupo de niños tratados con inmunoterapia.

El nº de días que precisan corticoides orales es escaso, siendo menor en el grupo de niños con inmunoterapia que en el grupo de niños con tratamiento clásico ($2,3 \pm 3,75$ días vs $4,25 \pm 9,7$ días, $t = 0,89$, $p = \text{NS}$).

Es difícil comparar nuestros resultados con la bibliografía en cuanto al consumo de fármacos en días y dosis, ya que la mayoría de los trabajos describen el consumo de fármacos basándose en distintas puntuaciones sobre la necesidad de medicación y a que el período de seguimiento de la mayoría de los ensayos clínicos es inferior a 12 meses¹⁸¹. De los estudios pediátricos, coinciden con nosotros los publicados por

Adkinson et al¹⁸⁸ quien describe que la necesidad de medicación disminuye tanto en el grupo de inmunoterapia como en el grupo sin inmunoterapia ($p < 0.001$ en ambos grupos), pero no encuentra diferencias entre los tratados o no con inmunoterapia ($p > 0.6$), igual que en nuestro estudio durante los primeros años de tratamiento (Tablas 74 y 77).

Pham Thi-N¹⁹² describe resultados similares a los nuestros al evaluar la eficacia de inmunoterapia en niños asmáticos con alergia a los ácaros del polvo controlados con tratamiento farmacológico y medidas para evitar los ácaros, observando reducción del consumo de corticoides inhalados en ambos grupos (intra-grupo) pero no diferencias estadísticamente significativas (entre grupos), concluyendo que en el período de seguimiento realizado (18 meses) la inmunoterapia sublingual no aporta beneficio adicional al tratamiento clásico.

5.2. Consumo de Broncodilatadores

La mayoría de los estudios evalúan simultáneamente el consumo de corticoides inhalados y las necesidades de medicación de rescate, coincidiendo en que los descensos de síntomas asmáticos coinciden con disminución del consumo de corticoides inhalados y con la necesidad de medicación de rescate y de broncodilatadores de larga duración, circunstancia que se produce tanto en los niños asmáticos tratados con tratamiento con inmunoterapia como los no tratados con inmunoterapia^{176, 186, 188-189, 192, 195}.

También en nuestro estudio observamos que, coincidiendo con el descenso de síntomas asmáticos y de necesidades de corticoides, se produce un descenso de las necesidades de salbutamol tanto en el grupo de pacientes asmáticos con tratamiento farmacológico como en los niños tratados con inmunoterapia (intragrupo), sin observar diferencias estadísticamente significativas (intergrupos) (Tablas 103 y 104).

Aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas, es importante reseñar que al analizar el 3º, 4º y 5º años de tratamiento (al igual que sucedía con las necesidades de corticoides inhalados) el grupo IT precisó menos días tratamiento con salbutamol (aproximadamente un 50% de menos días) (Tablas 85, 89 y 93). Analizados en conjunto los 5 años de tratamiento, los pacientes tratados con

inmunoterapia precisaron un 50% menos de días de tratamiento de rescate con salbutamol (46+/-38 días vs 90+/-11 días; $t=1,81$, $p=0,08$, según datos del diario de síntomas recogidos durante los 6 meses previos a los momentos analizados).

Pham Thi-N¹⁹² evalúa la eficacia de la ITSL en niños asmáticos con alergia a los ácaros del polvo controlados con tratamiento farmacológico y medidas para evitar los ácaros, y encuentra una reducción del consumo de broncodilatadores en ambos grupos, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Gómez Vera J et al²¹³ en un estudio con ITSL a ácaros en 60 pacientes con asma persistente moderado y seguimiento a 6 meses, encuentra diferencias significativas en el uso de medicación y hace que las exacerbaciones sean menos frecuentes.

Los metaanálisis de Abramson et al¹⁷⁶, Penagos M¹⁸⁰ y Olaguíbel JM¹⁹³, concluyen que a pesar de la heterogeneidad de los ensayos clínicos y la escasa duración de seguimiento, la inmunoterapia disminuye los requerimientos de medicación de rescate (aunque no llegan a observarse diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los estudios).

5.3. Consumo de Antihistamínicos

Globalmente el grupo que recibe tratamiento con IT consume más anti-H₁, siendo las diferencias significativas (Tabla 96). Este mayor consumo de antihistamínicos coincide con mayor frecuencia de síntomas nasales y en menor medida oculares (Tablas 103 y 104). Si analizamos momento a momento la media de días de consumo en ambos grupos por separado, observamos que: el grupo IT tiene un consumo más alto al inicio (momento 0) que desciende levemente hasta el 5º año, es decir, la media de consumo es menor en el 5º año, sin llegar a la significación estadística (Tabla 104); el grupo no IT consume menos antihistamínicos al principio del estudio y durante el seguimiento duplica la media de días (Tabla 103). Nos preguntamos en este punto lo siguiente ¿puede la mejoría de los síntomas asmáticos aumentar subjetivamente los síntomas nasales o realmente el curso de la rinoconjuntivitis es diferente al del asma?

El metaanálisis de Wilson¹⁸² describe que existen resultados contradictorios en cuanto a los síntomas naso-conjuntivales y al consumo de antihistamínicos en pacientes

que reciben o no inmunoterapia. Olaguibel JM¹⁸¹, en un estudio realizado en Pamplona con ITSC a ácaros y seguimiento a 18 meses sólo encuentra diferencias significativas en síntomas asmáticos y no así en síntomas nasales y oculares ni consumo de fármacos, mientras que Varney VA²¹⁰ observa diferencias significativas en los síntomas pero no así en el consumo de medicación.

5. Asma, inmunoterapia y costes

En el cálculo de costes existen diferentes limitaciones que debemos comentar. En relación al consumo de fármacos, el gasto fue calculado en base a la información obtenida por la hoja de recogida de síntomas rellena por los pacientes y sus familiares. Consideramos que el paciente utilizaba todas las dosis del envase (tanto MDI como inhalaciones y comprimidos del envase), y sólo teníamos referencia del mes y 6 meses previos de la revisión (por lo que en la revisión anual sólo disponíamos información del 50% de los meses). Por este motivo para calcular el gasto global multiplicamos por dos el consumo de fármacos o las visitas a urgencias.

Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, el gasto medio por paciente asmático durante 5 años, para cada uno de los grupos analizados fue el siguiente (Tabla 98):

- a) Grupo Inmunoterapia: en este grupo se genera un gasto medio de 1.875 € a los 5 años, de los cuales 813 € corresponden al gasto de la medicación utilizada en dicho período y 707 € por consumo de recursos ocasionado por las visitas a servicios de urgencias y hospitalizaciones. El gasto medio anual sería de 375 €/año.
- b) Grupo Tratamiento Farmacológico: se produce un gasto medio de 1.315 € en los 5 años, de los cuales 905 € corresponden al gasto en medicación y 1.406 € al consumo de recursos sanitarios (visitas a urgencias y hospitalizaciones). El gasto medio anual sería de 263 €/año.

Si tenemos en cuenta el consumo por paciente del Grupo de Inmunoterapia en relación al del tratamiento farmacológico clásico observamos en el Grupo de

Inmunoterapia menor gasto de budesonida, salbutamol, corticoides orales, salmeterol, gasto por visita a urgencias y gasto por hospitalización, con mayor gasto en consumo de antihistamínicos y por la inmunoterapia (Tabla 98). Sin embargo existe poca diferencia en el coste/paciente/año entre los niños tratados con inmunoterapia en relación al tratamiento farmacológico (diferencia de 113 €/paciente/año tras 5 años de seguimiento). Porcentualmente el tratamiento farmacológico es un 30,9% más económico que el tratamiento con inmunoterapia (debido al coste de la misma, estimado en 813,85 €, aproximadamente 163 €/año).

Sólo unos pocos estudios analizan el coste de la inmunoterapia con alérgenos en comparación con el tratamiento clásico en pacientes con rinitis alérgica y asma. Además, con frecuencia evalúan el coste varios años después de suspender el tratamiento por la capacidad preventiva y efecto positivo que continúa una vez se interrumpe el tratamiento con inmunoterapia.

Ariano R et al²²⁵ evalúa 30 pacientes con rinitis y asma por polen de *Parietaria* y tras un seguimiento de 6 años observa una diferencia significativa en favor de la inmunoterapia y el tratamiento farmacológico frente a tratamiento farmacológico exclusivamente, alcanzando una reducción de costes de aproximadamente un 15% al segundo año y 48% el tercer año, con una gran significación estadística que se mantiene hasta el sexto año, es decir, 3 años después de interrumpir la inmunoterapia, en la que observó una reducción del 80%. El ahorro neto para cada paciente en la evaluación final corresponde a 623 euros (830 dólares) al año. Estos resultados confirman las observaciones anteriores en algunos estudios realizados en Alemania y los Estados Unidos de que la inmunoterapia subcutánea tiene importantes ventajas económicas ---- sobre el tratamiento farmacológico a largo plazo.

La revisión realizada por Incorvaia et al²²⁴ encuentra resultados similares en reducción de gasto en países como Dinamarca con una reducción del coste a la mitad, en Italia 48% menos a partir 2º año y en Francia también con notable reducción global.

Estudios realizados por Brüggengjürgen B et al²³¹ en Alemania y Omnes LF²³² en Francia afirman que el tratamiento con inmunoterapia es coste/efectiva tanto en niños

como en adultos con rinitis alérgica y asma inducida por ácaros, existiendo un equilibrio global y de la calidad de vida tras 10 años de duración de la enfermedad y afirma que la inmunoterapia subcutánea es claramente rentable en comparación con la medicación habitual pero que existe un punto de equilibrio tras 10 años de duración de la enfermedad.

En un estudio realizado en EE.UU. por Hankin CS et al²³³ en niños con rinitis alérgica, y considerando los recursos sanitarios y costes a los 3 años del tratamiento, encuentra reducción muy significativa tanto del uso de fármacos ($p < 0,001$), visitas a urgencias y hospitalización ($p < 0,001$), comparados con seis meses antes de iniciar la inmunoterapia.

Finamente pensamos que es necesario diseñar más ensayos clínicos de gran tamaño muestral y bien estandarizados que incluyan además de los síntomas y consumo de fármacos, el análisis coste-beneficio y coste efectividad con el fin de prescribir a los niños el tratamiento más eficaz y que probablemente la IT puede ser muy eficaz en un subgrupo de pacientes que en la actualidad no sabemos identificar y que podría estar condicionado genéticamente.

Capítulo VI

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Al finalizar el seguimiento durante 5 años de niños de 6 a 14 años con asma persistente moderada monosensibilizados a ácaros, hemos encontrado que se produce un descenso progresivo y significativo de los síntomas asmáticos tanto en el grupo que recibió tratamiento con inmunoterapia como en el grupo de pacientes que no recibió inmunoterapia.
2. La gravedad del asma disminuyó progresivamente durante los cinco años de seguimiento en ambos grupos de tratamiento, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con o sin inmunoterapia. Al quinto año de seguimiento presentaban asma episódico el 100% de los niños tratados con inmunoterapia y el 97% de los niños que no recibieron tratamiento con inmunoterapia.
3. Los pacientes del Grupo Inmunoterapia presentaron globalmente menos crisis de asma, precisaron menos visitas a servicios de urgencias, menos sibilancias (diurnas, nocturnas y con el ejercicio) y menor necesidad de medicación de rescate con salbutamol. Las diferencias entre el grupo inmunoterapia y el grupo sin inmunoterapia se produjeron fundamentalmente durante el 4º y 5º años de tratamiento (donde con frecuencia observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos).
4. La dosis media de budesonida inhalada disminuye significativamente en ambos grupos, en los diferentes momentos del estudio; destacando un descenso de aproximadamente del 50% de las necesidades de budesonida inhalada a los 12 meses de seguimiento.

Mientras que en los pacientes que no recibieron inmunoterapia las necesidades de corticoides inhalados permanecen estables en los años siguientes, los pacientes tratados con inmunoterapia presentaron descensos importantes y con frecuencia significativos de la dosis media, número de días y porcentaje de pacientes que necesitaron corticoides inhalados en el 4º y 5º año de tratamiento. Al quinto año de seguimiento, sólo el 16% de los niños que recibieron tratamiento con inmunoterapia precisan tratamiento con corticoides inhalados (frente al 45% en el grupo sin inmunoterapia, $p=0,05$), necesitando además, menor dosis media de budesonida (109 ± 252 mcg vs $237,5 \pm 324$ mcg; $p=0,06$) y menos días de corticoides ($p=0,02$).

5. El gasto medio observado (relacionado con el consumo de fármacos, utilización de servicios de urgencias y hospitalizaciones) fue en el Grupo Inmunoterapia de 375€/paciente/año y en el Grupo sin Inmunoterapia de 263€/paciente/año, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Capítulo VII

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez F, I Curso internacional sobre asma infantil: Genética y Medio ambiente. Cartagena 1995.
2. Izquierdo J. Asma bronquial: concepto y definición. Asma Bronquial. Ed MCR 1993; 1:15-125.
3. Halonen M et al. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 564-70.
4. Kurukulaaratchy RJ et al. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:573-8.
5. Martínez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002; 3:193-7.
6. Taussig LM et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:661-75.
7. Grupo de Trabajo para el consenso sobre el tratamiento del asma infantil: Consenso sobre el tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr* 2007; 67(3): 253-73.
8. Morgan WJ et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253-8.
9. Castro-Rodriguez JA et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.
10. Third International Paediatric. Consensus Statement on the management of childhood Asthma. *Ped Pulmonol* 1998; 25:1-17.
11. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. Área de asma de SEPAR. Luzán 5 S.A. de Ediciones. 2009.
12. GINA 2006. Global Initiative for Asthma Management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006.
13. NAEPP-EP3 2007. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of

- asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood institute, 2007.
14. Allan Becker et al. Canadian Paediatric Asthma Consensus Guidelines, 2003 (updated to December 2004). *JAMC* 2005; 173 (6).
 15. Ciba Foundation Guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286-299.
 16. American Thoracic Society. Definitions and classifications of chronic bronchitis asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-768
 17. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Public nº 91 1991. Traducción autorizada del programa regional de prevención y control del asma. Consejería de Salud. Comunidad Autónoma de Madrid, 1992.
 18. National Health, Lung, and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. En: NIH W. Ed Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH; 1995.
 19. International consensus report on the diagnosis and management of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 1-72
 20. National Health, Lung, and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. En: NIH W. Ed Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH; 1995.
 21. Bronniman S, Burrows B. A prospective study of the natural history of asthma remission and relapse rates. *Chest* 1986; 90: 480-484
 22. Godfrey S. Childhood asthma. TJK Clark and S. Godfrey, editors. *Asthma* 2nd edition. London: Chapman and Hall; 1988; 415-456
 23. Martínez FD et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *New England Journal of Medicine*. Volumen 332. Número 3:133-8.
 24. Burrows B et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-7.
 25. Martínez FD et al. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Eng J Med* 1988; 319: 1112-

- 1117(Asthma and wheezing in the first six years of live (Fernando Martinez et al. *New England Journal of Medicine*. Volumen 332. Número 3:133-138)
26. Woolcock Aj. Therapies of control the airway inflammation of asthma. *Eur J Respir Dis* 1986, 69: 166-174
 27. Sears MR et al. Relation between airway responsiveness and serum Ig E in children with asthma and in apparently normal children. *N Eng J Med* 1991; 325: 1067-1071
 28. Marsh DG, Meyers DA. A major gene for allergy. Fact or fancy. *Nature Genetics* 1992; 2: 252-254
 29. Mash DG et al. HLA and specific immune responses to allergens. EN: Tsuji K, Aizawa M, Sazazuki T eds. *HLA 1991. Proceedings of the XIIth International histocompatibility Workshop*. Oxford; University press, 1993; 765-770
 30. Halonen M et al. The predictive relationship between serum Ig E levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illness and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 866-870
 31. Cookson W et al. Linkage between immunoglobulin E response underlying asthma and rhinitis on chromosome 11q. *Lancet* 1989; I: 1292-1295
 32. Sandorf AJ et al. Localisation of atopy and B subunit of high affinity Ig E receptor (FceR1) on chromosome 11q. *Lancet* 1993; 341: 332-334
 33. Wilkinson J et al. Evidence of linkage for atopy and asthma to markers on chromosome 12q. *Eur Respir J* 1996; 9:435s
 34. Prasad Manian, MD. Genetics of Asthma: A review. *FCCP. CHEST* 1997; 112:1397-1408.
 35. Burrows B et al. Relationship of bronchial responsiveness assessed by methacoline to serum IgE, lung function, symptoms, and diagnosis in 11-years old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 376-389
 36. Sears MR et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325: 1067-1071

37. Van Herwerden L et al. Linkage of high affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity, even in absence of atopy. *Lancet* 1995; 356: 1262-1265
38. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893-913
39. Bacchetta R, et al Role of regulatory T cells and Foxp3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:227-35
40. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 227-257
41. Cookson W et al. Associations between asthma history, atopy, and non-specific bronchial responsiveness in young adults. *Clin Allergy* 1986; 16: 425-432
42. Peat J et al. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian school-children. Effect of exposure to environmental allergens. *Clin Allergy* 1987; 17: 291-300.
43. Woolcock AJ et al. Atopy and bronchial reactivity in Australian and Melanesian population. *Clin Allergy* 1978; 8: 155-164.
44. Schwartz J. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in United States. Association with social class, perinatal events and race. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 555-562
45. Humbert Yagüe P. Otras enfermedades del intestino. En: *Medicina Interna*. Farreras Rozman 1995, 13ª ed I: 218.
46. Mackay IS, Durham SR. Perineal rhinitis. *Br Med J* 1998; 316: 917-920
47. Thorngren M, Gustafson A. Effects of 11-week increase in dietary eicosapentanoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation. *Lancet* 1981; 2: 1190-1193.
48. Arm Jp et al. Effect of dietary supplementation with fish oil lipids on mild asthma. *Thorax* 1988; 18: 177-187.
49. Arm Jp et al. The effect of dietary supplementation with fish lipids on the airway response to inhaled allergen in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1395-1400.

50. Kulig M et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1173-9.
51. Tariq SM et al. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Paediatric Allergy Immunol* 2000; 11:162-7.
52. Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 67-76.
53. Seaton A et al. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax* 1994; 49: 171-174.
54. Murray AB, Morrison MJ. Effects of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 575-581.
55. O'Connor GT et al. The effects of passive smoking on pulmonary function and non-specific bronchial responsiveness in a population based sample of children and young adults. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 800-804.
56. Martínez FD et al. Parenteral smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year-old children. *Am Rev Respir Dis* 1987; 138: 518-523.
57. Callen MT. Contribución al estudio del tabaquismo pasivo sobre la función pulmonar del niño asmático. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco. Bilbao 1996.
58. Murray AB, Morrison BJ. Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls on older than on young children. *Paediatrics* 1989; 84: 451-459
59. Chilmonczyk BA et al. Association Between exposures to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993; 328: 1665-1669
60. Souyset V et al. Postnatal maternal smoking increases the prevalence of asthma but not of bronchial hyperresponsiveness or atopy in their children. *Chest* 1995; 107: 384-394.
61. Ehrlich R et al. Household smoking and bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *Asthma* 2001; 38: 239-251.
62. Morell F, Sampol G. *El asma*. M Salvat Vila ed 1993.

63. Thepen T et al. Alveolar macrophage elimination in vivo is associated with increase in pulmonary immune response in mice. *J Exp Med* 1989; 170: 499-509.
64. Kroegel C et al. Pulmonary immune cells in health and disease: the eosinophil leukocyte (part 1). *Eur Respir J* 1994; 7: 519-543.
65. Sasai K et al. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Paediatric*. 1996; 128: 834-40.
66. Rooda RJ et al. Follow up of asthma from childhood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adult. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 575-584.
67. Martinez FD et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl Med* 1995; 332: 133-138.
68. Gold DR et al. Gender and race specific effects of asthma and wheeze on level and growth of lung function in children in six US cities. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1198-1208.
69. Zimmerman B et al. Allergy in asthma. The dose relationship of allergy to severity of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 81: 63-70.
70. Mossman TR, Coffman RI Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-173.
71. Agostini C et al. Pulmonary immune cells in health and disease: lymphocytes. *Eur Respir J* 1993; 6: 1378-1401.
72. Robinson DS et al. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *New Engl Med* 1992; 326: 295-304
73. Punnonen J et al. Interleukin -13 induces interleukin -4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD 23 expression by human B-cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3730-3733.
74. Clark AE, Ledbetter JA. How B- and T-cells talk to each other. *Nature* 1994; 367: 425-428.
75. Korthauer U et al. Defective expression of T-cell CD40 ligand causes X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993; 361: 539-541.

76. Bonnefoy JY et al. A new pair of surface molecules involved in human Ig E regulation. *Immunol Today* 1993; 13: 1-4.
77. Manolitsas ND et al. The expression of intercellular adhesion molecule-1 and the B1-integrins in asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 1439-1444.
78. Gardner LM. Et al. 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; 34:1209-1219.
79. Bacchetta R, et al Role of regulatory T cells and Foxp3 in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:227-35.
80. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. Área de asma de SEPAR. Luzaán 5 S.A. de Ediciones.
81. Burrows B et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl Med* 1989; 320: 271-277.
82. Burney PGJ et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population; results from a community study. *Thorax* 1987; 42: 38-44.
83. Jenkins MA et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 609-616.
84. Shaw Ra et al. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin Exper Allergy* 1992; 22:561-268.
85. Ruscosi Fet al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617-1622.
86. Duhme H et al. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISSAC phase I protocol. *Eur Respir J* 1998; 11: 840-7.
87. Calvo Rey C et al. Bronquiolitis y obstrucción bronquial recurrente ¿es la eosinofilia un factor de riesgo? *An Esp Paediatric* 2001; 55: 511.
88. Sunyer Jet al. Urban Air Pollution and emergency admission for asthma in four European cities: the APHEA Project. *Thorax* 1997; 52:760-765.

89. Timonen KL et al. Prevalence and characteristics of children with chronic respiratory symptoms in eastern Finland. *Eur Respir J* 1995; 8: 1155-1160.
90. Neher JO, Koenig JQ: Efectos de la polución ambiental. *Am Family Physician* 1995; 2: 191-199.
91. Anto JM, Sabriá F. Epidemiología del asma bronquial. *Asma Bronquial*. Doyma 1993.
92. Pearce N, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J* 1993; 6(10):1455-61.
93. Barry DMJ et al. Prevalence of asthma among 12 year old children in New Zealand and South Wales: a comparative survey. *Thorax* 1991;46:405-409.
94. AARC Clinical Practice Guideline. *Respiratory Care* 1996; 41:629-636.
95. Juniper E et al. Effect of long term treatment with inhaled corticosteroids (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in non-steroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 832-836.
96. Batlles Garrido, J. Estudio de la función pulmonar en niños asmáticos. *An Esp Pediat* 2000, 53 (supl 1): 19-27.
97. Normativa para la espirometría forzada. Grupo español de la SEPAR para la práctica de la espirometría en clínica. Barcelona. Ed Doyma 1985; 1-35.
98. Quanjer PH et al. Spirometric reference values for with European children and adolescents: Polgar revisited. *Paediatric Pulmonol* 1995; 19:135-142.
99. Enright PI et al. Physiologic measures: pulmonary function test Asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S19-S18.
100. Quanjer PH et al. Official statement of the European Respiratory Society on lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (supl 16): 5-40.
101. Gilbert R et al. The interpretation of the Spirogram. How accurate is it for obstruction? *Arch Intern Med* 1985; 145: 1635-1639.
102. Laszlo G et al. The contribution of respiratory function test to clinical diagnosis. *Eur Respir J* 1993; 6: 983-990.

103. Valletta EA et al. FEF25-75 as a marker of airway obstruction in asthmatic children during reduced mite exposure at high altitude. *J Asthma* 1999; 34:127-131.
104. Lebecque P et al. Spirometry in the asthmatic child: Is the FEF 25-75 a more sensitive test than FEV1/FVC? *Paediatric Pulmonol* 1993; 16:19-22.
105. Alberts WM et al. The FEF25-75 and the clinical diagnosis of asthma. *Ann Allergy* 1994; 73: 221-225.
106. Beck KC et al. Comparison of four methods for calculating diffusing capacity by the single breath method. *Chest* 1994; 105: 594-600.
107. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry 1994 Update. *Am Respir Crit Care* 1995; 152: 1107-1136.
108. Cobos N, Liñán S. Estudio de la función pulmonar: valores de referencia en niños españoles de 5 a 15 años. *Sandoz SAE* 1984; 97-106.
109. Casan P. Valores espirométricos de referencia para niños y adolescentes sanos (tesis doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona 1984.
110. Morato Rdez MD et al. Valores espirométricos en niños sanos de un área urbana de la Comunidad Vasca. *An Esp* 1999; 51: 17-21.
111. Zappletal A et al. Upstream and total airway conductance in children and adolescents. *Bull Europ Physiopath Resp* 1982; 18: 31-37.
112. Melbye H. Lung function testing. Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
113. Salome CM et al. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987; 17: 271-281.
114. Waalkens HJ et al. Assessment of the bronchodilator response in children with asthma. *Eur Respir J* 1993; 6: 645-651.
115. Burrows B et al. The relationship between parental and children's serum IgE and asthma. *Am J Resp Care Med* 1995; 152: 1497-1500.
116. Maldonado J. et al. Enfermedades del sistema inmunitario. *Medicina Interna. Farreras-Rozman. Volumen II (13 ed):177-1785.*

117. Ehlenfield DR et al. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. *Paediatrics* 2000; 105:79-83.
118. Martínez FD et al. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 915-920.
119. Calvo C et al. Bronquiolitos y obstrucción bronquial recurrente ¿es la eosinofilia un factor de riesgo? *An Esp Ped* 2001; 55: 511-516.
120. Cobos Barroso N. Pruebas diagnósticas en la inflamación asmática. *Anal Esp Ped*.2001; 54: 6-8.
121. Venge P. Role of eosinophils in childhood asthma inflammation. *Paediatric Pulmonol* 1995; 11: 34-35.
122. Barbee RA et al. Allergy skin-test reactivity in community population sample: correlation with age, histamine, skin reactions, and total serum immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:15-19.
123. Barbee RA et al. Immediate skin test reactivity in a general population sample. *Ann Intern Med* 1976; 84:129-133.
124. Hanneuse Y et al. Influence of aging on Ig E mediated reactions in allergic patients. *Clin Allergy* 1978; 8: 165-174.
125. Skassa-Brociek W et al. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 711-718.
126. Voorhorst R, van Krieken H. Atopic skin test reevaluated II. Variability in results of skin testing done in octuplicate. *Ann Allergy* 1973; 31: 195-204.
127. Olser OF. Skin pricks test with allergens in general practice. *Ugeskr Laeger* 1996; 47: 67771-4.

128. Ferguson AC, Murray AB. Predictive value of skin pricks test and radioallergosorbent test for clinical allergy to dogs and cats. *CMAJ* 1986; 134: 1365-8.
129. Grupo de Trabajo para el consenso sobre el tratamiento del asma infantil: Consenso sobre el tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr* 2000; 66(3): 233-52.
130. GINA 2002. En: www.ginasthma.com.
131. Guide for Asthma Management and Prevention in Children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma (GINA). Medical Communications Resources, Inc. 2009.
132. Grupo de Trabajo para el consenso sobre el tratamiento del asma infantil: Consenso sobre el tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr* 2007; 67(3): 253-73.
133. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. Área de asma de SEPAR. Luzaán 5 S.A. de Ediciones.
134. Schuh S et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:689-94.
135. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001107.
136. Baran D. A comparison of inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate in childhood asthma. *Br J Dis Chest* 1987; 81:170-5.
137. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir Med* 1995; 89: 363-8.
138. Petersen W et al. Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma. *Allergy* 1996; 51:870-5.
139. Peden DB et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large paediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:32-8.

140. Baker JW et al. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Paediatrics* 1999; 103:414-21.
141. Ferguson AC et al. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: A comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Paediatr* 1999; 134:422-7.
142. Mellon M. Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. Budesonide Inhalation Suspension Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:191-9.
143. No authors listed. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-63.
144. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonida on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1500-6.
145. Arets HG et al. Children with mild asthma: Do they benefit from inhaled corticosteroids? *Eur Respir J* 2002; 20:1470-5.
146. Verona E et al. Fluticasone propionate in asthma: A long term dose comparison study. *Arch Dis Child* 2003; 88:503-9.
147. García García ML et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Paediatrics* 2005; 116:360-9.
148. Szeffler SJ et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:233-42.
149. Pearlman DS et al. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin Ther* 2000; 22:732-47.
150. Knorr B et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: A randomized, double-blind trial. Paediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998; 279: 1181-6.
151. Meyer KA et al. Response to montelukast among subgroups of children aged 2 to 14 years with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:757-62.

152. Bisgaard H et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:315-22.
153. Bisgaard H et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: A new strategy in paediatric asthma. *Chest* 2006; 130:1733-43.
154. Lundborg M et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: An efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 809-21.
155. Nguyen WT et al. Self TH. Maintenance asthma treatment with fluticasone/salmeterol combination via Diskus: Effect on outcomes in inner-city children enrolled in TennCare. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 26:129-34.
156. O'Byrne PM et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:129-36.
157. Pohunek P et al. Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonida alone in children with asthma. *Paediatr Allergy Immunol* 2006; 17:458-65.
158. Seddon P et al. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD002885.
159. Van der Wouden JC et al. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002173.
160. Vignola AM et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59:709-17.
161. Holgate ST et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:632-8.
162. Walker S et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003559.
163. Documento de opinión de la OMS. Conferencia de Consenso internacional sobre Inmunoterapia con alergenos. Ginebra 1997.

164. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda (Maryland, USA): National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute 2005.
165. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education and Prevention Program, National Heart, Lung, and Blood Institute 2007.
166. Villa Asensi JR. Inmunoterapia en el asma. ¿Tiene alguna utilidad? *Anal Esp Ped* 2002; 56 [Supl 2]:12-16.
167. Burrows B et al. Relationship of bronchial responsiveness assessed by methacoline to serum IgE, lung function, symptoms, and diagnosis in 11-years old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 376-389.
168. Sears MR et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325: 1067-1071.
169. Ira Finegold MD. Allergen immunotherapy: Present y future. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 44-49.
170. Till SJ et al. Mechanism of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 113: 1025-1034, 2004.
171. Villa Asensi JR. Inmunoterapia en el asma. ¿Tiene algún papel? *An Esp Ped* 2002; 56 [Supl 2]: 12-16.
172. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: A national clinical guideline 2008.
173. GINA 2009. Global Initiative for Asthma Management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2009.
174. Allan Becker et al. Canadian Paediatric Asthma Consensus Guidelines 2003. *JAMC* 2005; 173 (6).
175. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). The use of standardized allergen extracts. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment of asthma. *Clin Rev Allergy* 1987; 5:37-47.

176. Abramson MJ et al. Allergen immunotherapy for asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; I 4: CD001186.
177. Calderon MA et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 24 (1):CD001936.
178. Enrico Compalati MD et al. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Annals of Allergy, Asthma and immunology* 2009; 102(1):22-8.
179. Calamita Z et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-1172.
180. Penagos M et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in paediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008 Mar; 133(3):599-609.
181. Olaguíbel JM, Álvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 5(1):9-16.
182. Wilson DR et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005 Jan; 60(1):4-12.
183. Bruun E, Mygind N. Clinical aspects of allergy and asthma. *Ugeskr Laeger* 1976; 138(26):1586-7.
184. Aas K. Hyposensitization in house dust allergy asthma. A double-blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial sensitivity to house dust. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60(3):264-8.
185. D'Souza MF et al. Hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* in house dust allergy: a controlled study of clinical and immunological effects. *Clin Allergy* 1973; 3(2):177-93.
186. Peroni DG et al. Double-blind trial of house-dust mite immunotherapy in asthmatic children resident at high altitude. *Allergy* 1995; 50(11):925-30.
187. Hedlin G et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96(6 Pt 1):879–885.

188. Adkinson et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336(5):324-31.
189. Cantani et al. Specific immunotherapy in children is safe and effective. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998; 2(1):41-4.
190. Sigman y Mazer. Immunotherapy for childhood asthma: is there a rationale for its use? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76(4):299-305.
191. Portnoy JM. Immunotherapy for asthma: unfavourable studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:28-32.
192. Pham Thi-N et al. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Paediatr Allergic Immunol* 2007; 18: 47-57.
193. Olaguibel JM y Álvarez Puebla MJ. Immunotherapy with standardized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in bronchial asthma: a dose-titration study. *Allergy* 1997; 52:168-78.
194. Cadario G et al. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2503-6.
195. Berto P et al. Cost effectiveness of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37(8):303-8.
196. Niu CK et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med* 2006; 100(8):1374-83.
197. Nuhoglu Y et al. Sublingual immunotherapy to house dust mite in paediatric patients with allergic rhinitis and asthma: a retrospective analysis of clinical course over a 3-year follow-up period. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17:375-8.
198. Lue KH et al. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Paediatr Allergy Immunol* 2006; 17(6):408-15.

199. Bahceciler NN et al. Eficacia de la inmunoterapia sublingual en niños con asma y rinitis: estudio doble ciego, controlado con placebo. *Paediatr Pulmonol* 2001; 32 (1): 49-55.
200. Di Rienzo V et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(2): 206-10.
201. La Grutta S et al. Evaluation of the anti-inflammatory and clinical effects of sublingual immunotherapy with carbamylated allergoid in allergic asthma with or without rhinitis. A 12-month perspective randomized, controlled, trial. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39(2):40-4.
202. Wang HY et al. Effect of 1-year specific immunotherapy with standardized house dust mite vaccine on mild to moderate allergic asthmatic patients. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2006; 29(10):679-87.
203. Lin X et al. A double-blind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy* 2006; 61(2):191-7.
204. Cevit O et al. Specific allergen immunotherapy: effect on immunologic markers and clinical parameters in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(5):286-91.
205. Bousquet et al. Local routes of immunotherapy. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M* 1999; (93):121-9.
206. Guez S et al. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55(4):369-75.
207. Palma-Carlos AG et al. Clinical efficacy and safety of preseasonal sublingual immunotherapy with grass pollen carbamylated allergoid in rhinitic patients. A double-blind, placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol* 2006; 34(5):194-8.
208. Tabar AI et al. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Paediatr Allergy Immunol* 2008; 19(1):67-75.
209. Dahl R et al. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61(2):185-90.

210. Varney VA et al. 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; 33(8):1076-82.
211. Bousquet J et al. Immunotherapy with a standardised *Dermatophagoides pteronyssinus* extracts II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1985; 76:734-44.
212. Polzehl et al. Analysis of the efficacy of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in adults with allergic rhinitis and/or asthma *Laryngorhinootologie* 2003; 82 (4):272-80.
213. Gómez Vera J et al. Safety and efficacy of specific sublingual immunotherapy in patients with asthma and allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Rev Alerg Mex* 2005; 52(6):231-6.
214. Ozdemir C et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house dust mite-allergic children with asthma. *Paediatr Allergy Immunol* 2007; 18(6):508-15.
215. Ferrer M et al. Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with *Parietaria Judaic*: clinical efficacy and tolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(4):283-92.
216. Marogna M et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 101(2):206-11.
217. García-Robaina JC et al. Successful management of mite-allergic asthma with modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(5):1026-32.
218. Colás C et al. Double-blind, placebo-controlled study with a modified therapeutic vaccine of *Salsola kali* (Russian thistle) administered through use of a cluster schedule. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4):810-6.
219. Giordano T et al. Safety, tolerability and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with a 4-day shortened build-up phase. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38(9):310-2

-
220. Vourdas D et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in paediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998; 53(7):662-72.
221. Ibero M, Castillo MJ. Significant improvement of specific bronchial hyper reactivity in asthmatic children after 4 months of treatment with a modified extract of dermatophagoides pteronyssinus. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16(3):194-202.
222. Marcucci F et al. Three-year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing sub-lingual immunotherapy. *Paediatr Allergy Immunol* 2005; 16(6):519-26.
223. Creticos PS et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334(8):501-6.
224. Incorvaia C et al. Farmacoeconomía de la immunotherapy subcutaneous allergen. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007, 39: 17-20.
225. Ariano R et al. Farmacoeconomía de la inmunoterapia alergeno en comparación con el tratamiento sintomático de drogas en pacientes con rinitis alérgica y el asma. *Alergia Asma Proc* 2006; 27 (2): 159-63.
226. Martín Andrés A., Luna del Castillo J.D. Bioestadística para las Ciencias de la Salud (+). Ediciones Norma-Capitel 2004.
227. Burgos Rodríguez R et al. Metodología de investigación y escritura científica en clínica. Escuela Andaluza de Salud Pública 1998.
228. Serret Moreno-Gil J. Manual de estadística universitaria inductiva. Editorial ESIC 1994.
229. Gallardo Martínez G. Los costes debidos al asma de atención médica en un grupo de niños del noreste de México. *Rev Alerg Mex* 2007; 54 (3):82-5.
230. Ciprandi G et al. Economic evaluation of sublingual immunotherapy: an analysis of literature. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 21-6.
231. Brüggjenjürgen B et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(3):316-24.

232. Omnes LF et al. La evaluación de farmacoeconomía de la inmunoterapia específica frente al actual tratamiento sintomático de la rinitis alérgica y el asma en Francia. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39 (5): 148-56.
233. Hankin CS et al. Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1).
234. Frati F, et al. Dose dependence of efficacy but not of safety in sublingual immunotherapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 65(1):38-40.
235. Cox LS et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(5):1021-35.
236. Baena-Cagnani CE et al. Sublingual immunotherapy in paediatric patients: beyond clinical efficacy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2): 173-7.
237. Cox L. Sublingual immunotherapy in paediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical considerations. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007; 7(6):410-20.
238. Baena-Cagnani CE et al. New perspectives in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(2):201-6.
239. Cox LS et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(5):1021-35.
240. Dam Petersen K et al. De evaluación clínica basada en la paciente y de la inmunoterapia para la alergia al polen de gramíneas y los ácaros. *Allergol Immunopathol* 2005; 33 (5): 264-9.
241. Crimi N et al. A randomized, controlled study of specific immunotherapy in monosensitized subjects with seasonal rhinitis: effect on bronchial hyperresponsiveness, sputum inflammatory markers and development of asthma symptoms. *Ann Ital Med Int* 2004; 19(2):98-108.

-
242. Pajno GB et al. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy* 2004; 59(8):883-7.
 243. Maestrelli P et al. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4):643-9.
 244. Möller C. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(2):251-6.
 245. Marogna M et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59(11):1205-10.
 246. Marogna M et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 Aug; 101(2):206-11.
 247. Mirone C et al. 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; 34(9):1408-14.
 248. Ameal A et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy* 2005; 60(9):1178-83.
 249. Roberts G et al. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2):263-8.
 250. Ferrer M et al. Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with *Parietaria Judaica*: clinical efficacy and tolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(4):283-92.
 251. Purello-D'Ambrosio F et al. Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999; 54(9):968-73.

252. Sears MR et al. Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 949-956.
253. Marogna M et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102 (1):69-75.