



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Laura
Romero Sánchez

Tesis doctoral

Factores moleculares y
ambientales que repercuten en
la manifestación clínica de la
sensibilización a los ácaros del
polvo doméstico

Santiago de Compostela, 2023

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL
(EDIUS)

Factores moleculares y ambientales que repercuten en la manifestación clínica de la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico

Tesis doctoral

Laura Romero Sánchez

**ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO
EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA**

Santiago de Compostela

2023





DECLARACIÓN DE LA AUTORA DE LA TESIS

Doña Laura Romero Sánchez

Presento mi tesis titulada **Factores moleculares y ambientales que repercuten en la manifestación clínica de la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico**, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- a) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.*
- b) En su caso, en la tesis se hace referencia, a las colaboraciones que tuvo en este trabajo.*
- c) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.*
- d) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.*

En Santiago de Compostela, a 3 de julio de 2023

Fdo.: Laura Romero Sánchez





AUTORIZACIÓN DE LA DIRECTORA Y TUTORA DE LA TESIS

Doña Carmen Vidal Pan,

INFORMA

Que la presente tesis titulada **Factores moleculares y ambientales que repercuten en la manifestación clínica de la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico** se corresponde con el trabajo realizado por Doña Laura Romero Sánchez bajo mi dirección y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que, como directora de ésta, no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 3 de julio de 2023

Fdo.: Carmen Vidal Pan





DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Factores moleculares y ambientales que repercuten en la manifestación clínica de la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico

La autora y la directora de la presente tesis doctoral DECLARAN que no existe ningún conflicto de interés.

Laura Romero Sánchez

Carmen Vidal Pan

Santiago de Compostela, 3 de julio de 2023



Agradecimientos

En primer lugar, querría mencionar a todas las personas que han hecho posible con su ayuda el desarrollo de la presente tesis doctoral, además de aquellas personas que me han apoyado tanto en lo personal como en lo profesional.

A la Profesora Carmen Vidal, por su docencia y apoyo desde que inicié mi viaje por la Alergología, y por acompañarme, apoyarme y allanarme el camino en el desarrollo de esta tesis doctoral.

Al Servicio de Alergología de Santiago, mi familia alergológica, por su labor asistencial, docente y por hacerme sentir en casa. A mis compañeras y amigas, por vuestro impecable trabajo como Alergólogas: Paula, Sara y Tere en el reclutamiento, valoración y seguimiento de pacientes; Andrea y María, por vuestra colaboración en la revisión de historias clínicas desarrollo de base de datos; y junto a Virma, Marga y Vanesa, por vuestra docencia y profesionalidad.

Al Dr. Gude y Dr. González-Quintela, por su apoyo metodológico y colaboración en el desarrollo del análisis estadístico.

Al Dr. Gómez-Rial, Dr. Lojo y el laboratorio de Inmunología del Hospital Clínico de Santiago de Compostela, por su colaboración en el análisis y procesado de muestras.

Al equipo investigador del Centro de Salud de A Estrada por su labor investigadora en estudios poblacionales.

A los pacientes que voluntariamente participaron y permitieron el desarrollo de esta investigación.

Finalmente, agradecer a mi familia por su apoyo desde siempre:

A Álex, por tu amor infinito, por tu entusiasmo y ganas de aprender, y por llegar a mi vida como un regalo y ayudarme a ver lo que de verdad importa.

A mis padres Rafa y Maca, y hermano Gael, por vuestro cariño y apoyo en la vida. Sois y seréis siempre una parte fundamental en mi vida.

A Quim, por tu apoyo, cariño, comprensión, y por tu contagiosa vocación médica.

A Clara, por estar cerca a pesar de estar lejos.

A todos, gracias.



Estructura general de la tesis y papel de la doctoranda

La presente memoria incluye 3 sub-estudios con el nexo común de profundizar en el conocimiento de los factores moleculares y ambientales que influyen en la expresión clínica de la alergia a los ácaros del polvo doméstico y en su tratamiento.

El primero de los estudios explora la prevalencia de sensibilización a los ácaros del polvo doméstico en la población general, utilizando para ello una base de datos de sujetos que tienen su asistencia sanitaria en la localidad de A Estrada, situada 27 km de Santiago de Compostela y que, a pesar de pertenecer a la provincia de Pontevedra, se incluye en el ámbito de la atención sanitaria en el área de influencia de la Estructura Organizativa de Santiago de Compostela (EOXI de Santiago). Este estudio reproduce a mayor escala un estudio previo realizado en la misma municipalidad por lo que la reproducibilidad de los resultados obtenidos en el primero demuestra la homogeneidad de la población en el tiempo.

El segundo estudio se realizó íntegramente en el Servicio de Alergología de la EOXI de Santiago y consistió en el análisis del perfil molecular de reconocimiento de la IgE específica (slgE) de los pacientes con patología respiratoria alérgica debida a los ácaros del polvo con especial relevancia en el papel de Der p 23 y su relación con el tipo de patología (rinoconjuntivitis y/o asma bronquial).

Por último, el tercer estudio evalúa la eficacia de la inmunoterapia específica en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica a los ácaros en una población con sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* y a *Lepidoglyphus destructor*. *Lepidoglyphus destructor* es un ácaro considerado como menor o de almacén frente al que el grupo de investigación de Santiago de Compostela ya había demostrado una gran relevancia en términos de prevalencia de sensibilización. El estudio incluye una muestra pequeña de pacientes de las Islas Canarias en los que *Blomia tropicalis* es el alérgeno que se combina con *Dermatophagoides pteronyssinus*. Se ha analizado la población exclusiva del área de Santiago en términos de eficacia pero se ha incluido la población total en el análisis de seguridad, al tratarse de un estudio remitido en conjunto para su publicación en el momento de la defensa de la tesis doctoral.

La autora de la tesis ha sido la responsable en el Servicio de Alergología de la recogida de información y evaluación de la información del segundo y tercer estudios, participó activamente en el seguimiento como investigadora colaboradora del ensayo clínico con inmunoterapia y fue la responsable del análisis de la información recogida en el primer estudio.

Aclaración sobre la terminología y abreviaturas empleadas

ACT: *Asthma Control Test*, test de control de asma.

AEGIS: *A-Estrada Glycation and Inflammation Study*,

AQLQ: *Quality of life and asthma*, cuestionario específico de calidad de vida para el asma.

ARIA: *Allergic Rhinitis and its Impact on Ashtma*, guía de tratamiento de la rinitis alérgica.

CAP: Método de laboratorio (no es un acrónimo) que hace referencia, en inglés, a la forma del dispositivo que fue adoptado como nombre por la casa comercial.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos.

Dpt/Bt: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*.

Dpt/Ld: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor*.

EAACI: *European Academy of Allergy & Clinical Immunology*.

EVA: Escala Visual Analógica.

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, *enzimoinmunoanálisis de absorción*.

ESPRINT-15: Cuestionario español de calidad de vida en rinitis: versión de 15 ítems.

EOXI: Estructura Organizativa de Gestión Integrada.

FceRI: receptor de alta afinidad para la Inmunoglobulina E.

FEV1: *Forced Expiratory Volume*, volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada.

GEMA: Guía española para el manejo del asma.

GINA: Guía para el manejo y prevención de asma.

IgE: Inmunoglobulina E.

IgG: Inmunoglobulina G.

IL-4, IL-5, IL-9, IL-13: Interleucina 4, 5, 9, o 13.

ILC2: *Innate lymphoid cells*, (células linfocíticas innatas tipo 2).

IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa.

kU/L: kilounidades por litro.

LTP: *Lipid Transfer Protein*, proteínas de transferencia de lípidos

MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, Diccionario Médico para Actividades Regulatoras.

MET: Equivalentes Metabólicos de Tarea.

mL: mililitro.

PAMPs: *Pathogen-associated molecular patterns*, patrones moleculares asociados a patógenos que son pequeñas secuencias de moléculas que se repiten en grupos de patógenos (como por ejemplo la manosa de muchas paredes bacterianas).

PEC: Prueba de Exposición Controlada.

RCAT: *Rinitis control assessment test*, cuestionario de control de síntomas de rinitis.

RQLQ: *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*.

RQLQ(S): *Standardised Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*.

SCIT: *Subcutaneous immunotherapy*.

SLIT: *Sublingual immunotherapy*.

sIgE: Inmunoglobulina E específica.

SOC: Conjunto de Órganos Afectados

SQ5d: *European quality of life-5*, cuestionario de calidad de vida.

TLR: *Toll-like receptor*, receptores tipo Toll son una familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato.

TNF-alfa: *Tumor necrosis factor alpha*, factor de necrosis tumoral alfa citosina que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria.

TSLP: *Thymic Stromal Lymphopoietin*, linfopoyetina estromal tímica es una citosina que facilita la maduración de linfocitos T.

µg: microgramos

V1-V8: visita 1- visita 8

Nomenclatura de los componentes moleculares de los ácaros del polvo doméstico:

Se presentan con las 3 primeras letras del género seguidas de la primera letra de la especie y el número de identificación de función o de orden de descubrimiento. Por ejemplo: Der p 1 (alérgeno mayor de *Dermatophagoides pteronyssinus*).

Cuando se trata de moléculas para diagnóstico obtenidas por tecnología recombinante, se presentan con “r” delante. Por ejemplo: rDer p 23.

Cuando se trata de moléculas para diagnóstico obtenidas de la fuente natural, se presentan con “n” delante. Por ejemplo: nDer p 2.

Resumen

Introducción. La alergia a los ácaros del polvo doméstico es la forma más prevalente de sensibilización alérgica con relevancia en el aparato respiratorio en nuestra Comunidad Autónoma. Es, además, la causa más prevalente de alergia respiratoria con afectación perenne en todo el mundo y, en concreto, el alérgeno más relevante en la etiopatogenia del asma bronquial alérgica. Los ácaros del polvo doméstico son seres vivos complejos que producen una variedad de proteínas de alto peso molecular que se pueden comportar como alérgenos. Der p 1 y Der p 2 son los llamados alérgenos mayoritarios identificados inicialmente pero, en la actualidad, se conocen más alérgenos con funciones bien definidas que podrían ser responsables no solo de sensibilización, también, de manifestaciones clínicas concretas. El conocimiento del perfil de sensibilización puede diferir en los distintos pacientes y su reconocimiento podrá ayudar con fines diagnósticos y terapéuticos.

Objetivo general. El objetivo general de la presente tesis doctoral es el de profundizar en el conocimiento de los perfiles de sensibilización de los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico e identificar la relación con sus manifestaciones clínicas.

Pacientes y Métodos. La Tesis se compone de 4 subestudios:

1. *Estudio de la prevalencia de sensibilización a ácaros del polvo doméstico en la población general: estudio epidemiológico en A Estrada.* Selección de sujetos en la población general con identificación de síntomas compatibles con rinoconjuntivitis y/o asma bronquial e identificación de la sensibilización mediante pruebas cutáneas.
2. *Sensibilización a Der p 23 en los pacientes con alergia a los ácaros del polvo doméstico: prevalencia y expresión clínica.* Estudio realizado sobre una muestra de 891 pacientes con patología respiratoria y pruebas cutáneas positivas a los ácaros que acudieron al Servicio de Alergología. Determinación de la sensibilización a Der p 23 en estos pacientes y su relación con Der p 1, Der p 2 y *Lepidoglyphus destructor*.
3. *Seguridad y eficacia de la inmunoterapia con un extracto alergoide con Dermatophagoides pteronyssinus y Lepidoglyphus destructor.*

Resultados

En la población general, la prevalencia de sensibilización a aeroalérgenos medida por prueba cutánea es del 21.9% para el global de la población adulta, superando el 40% en los grupos de edad más jóvenes. La sensibilización a los ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor*) es la más prevalente, superando en ambos casos el 30% de la población más joven analizada. La atopia se asocia a la presencia de síntomas respiratorios, siendo lo más frecuente la asociación de síntomas nasales y bronquiales. La sensibilización a ácaros se relaciona con una prevalencia mayor de síntomas con respecto al conjunto total de los sujetos atópicos. En general, a mayor número de sensibilizaciones, mayor es la prevalencia de síntomas en esta población.

En los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico, Der p 23 no solo es un alérgeno mayoritario en términos de prevalencia de sensibilización, es el alérgeno que

con más frecuencia detectan los pacientes alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus*, alcanzando el 83.7% del total de la muestra. Existe una muy buena correlación entre los niveles de IgE específica frente a Der p 23 y Der p 1, Der p 2 y la fuente alérgica total. De forma similar a lo que sucede con el número de sensibilizaciones en la población de A Estrada pero, en este caso, solo en relación al número de componentes alérgicos reconocidos por los pacientes alérgicos, a mayor número de reconocimiento de IgE específica, mayor es la prevalencia de sintomatología, asma, particularmente.

La inmunoterapia con un alergoide que contiene *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* es segura y bien tolerada por los pacientes y consigue una mejoría clínica significativa tanto frente a los síntomas nasales como a los oculares o bronquiales lo que conlleva mejoría en las escalas de calidad de vida de estos pacientes. En lo que se refiere a los cambios inmunológicos, se comprueba un incremento de la IgG4 específica que no es paralelo al cambio en la IgE que apenas se modifica.

Conclusiones generales. Los ácaros del polvo doméstico son los principales alérgenos responsables de sensibilización mediada por IgE en el área estudiada. Der p 23 es el componente molecular más prevalente en la sensibilización a ácaros con relevancia clínica. La inmunoterapia a dosis completa con una mezcla de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* es una opción segura y eficaz en estos pacientes con clínica respiratoria.

Palabras clave

Dermatophagoides pteronyssinus; Lepidoglyphus destructor; Der p 1, Der p 2, Der p 23, alergoide.

ÍNDICE

Declaración de la autora de la tesis	III
Autorización de la directora y tutora de la tesis	V
Declaración de conflicto de interés	VII
Agradecimientos	IX
Estructura general de la tesis y rol de la doctoranda	XI
Aclaración sobre la terminología y abreviaturas empleadas	XIII
Resumen	XV
Índice	XVII
Índice de Figuras	XIX
Índice de Tablas	XX
Introducción	1
1. La alergia y su forma de expresión clínica en el aparato respiratorio	3
2. Los ácaros del polvo doméstico como alérgenos	5
2.1. Características morfológicas y biología de los ácaros	6
2.2. Componentes alérgenos de <i>Dermatophagoides spp</i>	8
2.3. Distribución geográfica de los ácaros	10
2.4. Mecanismos inmunológicos responsables de la patología respiratoria alérgica producida por los ácaros	12
2.5. Demostración de sensibilización mediada por IgE	14
3. La inmunoterapia específica con modalidad terapéutica frente a los ácaros del polvo doméstico	20
3.1. Tipos de extractos alérgenos disponibles para el tratamiento de la alergia a los ácaros del polvo doméstico	21
3.2. Los ensayos clínicos como medida de evaluación de la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica	22
3.2.1. Medidas de eficacia en la inmunoterapia específica	22
3.2.2. Medidas de seguridad en la inmunoterapia específica: registro de reacciones adversas	25
Justificación	29
Objetivos e Hipótesis	33
Sub-estudio 1: Prevalencia de sensibilización a los ácaros del polvo doméstico en la población general	37
1. Objetivos específicos	39
2. Pacientes, material y métodos	39
2.1. Diseño del estudio y participantes	39
2.2. Evaluación de los pacientes incluidos en el estudio	40
2.3. Determinaciones del estudio	41
2.4. Análisis estadístico y tamaño muestral	42
2.5. Aspectos éticos y financiación	42
3. Resultados	42
4. Discusión	50
5. Limitaciones y fortalezas del estudio	52
Sub-estudio 2: Sensibilización a Der p 23 en los pacientes con alergia a los ácaros del polvo doméstico: prevalencia y expresión clínica	55
1. Objetivos específicos	57
2. Pacientes, material y métodos	57
2.1. Diseño del estudio y participantes	57

2.2. Evaluación de los pacientes incluidos en el estudio: primera consulta	57
2.3. Determinaciones del estudio	58
2.4. Análisis estadístico y tamaño muestral	59
2.5. Aspectos éticos y financiación	60
3. Resultados	60
4. Discusión	65
5. Limitaciones y fortalezas del estudio	66
<i>Sub-estudio 3: Seguridad y eficacia de diferentes mezclas no diluidas de extractos despigmentados y polimerizados para el tratamiento de pacientes con rinitis o rinoconjuntivitis alérgica y asma alérgica controlada. Un ensayo clínico de fase IIb.</i>	69
1. Objetivos específicos	71
2. Pacientes, material y métodos	71
2.1. Pacientes, criterios de inclusión y exclusión.	71
2.2. Inmunoterapia específica	72
2.3. Tratamiento de rescate	72
2.4. Seguimiento de la inmunoterapia	73
2.5. Análisis estadístico y cálculo del tamaño muestral	74
2.6. Aspectos éticos y financiación	76
3. Resultados	76
3.1. Análisis de seguridad	78
3.2. Análisis de eficacia	80
4. Discusión	84
5. Limitaciones y fortalezas del estudio	85
Discusión general: conclusiones comentadas	89
Conclusiones	99
Bibliografía	103
Anexos	
Anexo I: Cuaderno de recogida de datos del estudio de A Estrada	113
Anexo II: Pruebas cutáneas de alergia del estudio de A Estrada	123
Anexo III: Autorizaciones del CEIG y de la AEMPS	127
Anexo IV: Cuaderno de recogida de datos del suB-estudio 2	133
Anexo V: Cuestionarios empleados en el seguimiento del sub-estudio 3	139
Anexo VI: Listado de verificación de STROBE	153

Índice de Figuras

Figura 1. Ejemplar de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	5
Figura 2. Clasificación de los artrópodos	6
Figura 3. Mapa acarológico de España (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	11
Figura 4. Prueba cutánea intraepidérmica o prick test	16
Figura 5. Representación gráfica del sistema de inmunoensayo ImmunoCAP®	18
Figura 1.1. Diagrama de flujo del sub-estudio 1	40
Figura 1.2. Porcentaje de pacientes con síntomas respiratorios en función del número de pruebas cutáneas positivas a distintos alérgenos.	48
Figura 1.3. Porcentaje de pacientes con síntomas nasales y/o bronquiales en función del número de sensibilizaciones a aeroalérgenos por prueba cutánea.	49
Figura 2.1. Concentraciones séricas de IgE específicas e IgE totales en pacientes con alergia a los ácaros del polvo doméstico, estratificadas según la presencia de asma y la gravedad del asma.	62
Figura 2.2. Prevalencia de asma en aquellos pacientes con número de alérgenos positivos de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (Der p 1, Der p 2, Der p 23). Se observa un incremento de prevalencia de asma a mayor reconocimiento de alérgenos de <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> .	64
Figura 2.3. Valor del FEV1 en espirometrías de pacientes con asma alérgico a <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	64
Figura 3.1. Diagrama de flujo de reclutamiento y seguimiento de los pacientes	77
Figura 3.2. Evolución de la combinación de síntomas y consumo de medicación en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio.	80
Figura 3.3. Evolución de los síntomas oculares en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio.	81
Figura 3.4. Evolución de los síntomas nasales en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio.	81
Figura 3.5. Evolución de los síntomas bronquiales en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio.	81
Figura 3.6. Evolución de la valoración de la calidad de vida con el cuestionario específico para rinitis (RQLQ) en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio.	82
Figura 3.7. Evolución de la valoración de la calidad de vida con el cuestionario específico para el asma bronquial (AQLQ) en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio.	82
Figura 3.8. Evolución de la valoración del impacto de la inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio mediante escala visual analógica.	83

Índice de Tablas

Tabla 1. Principales alérgenos identificados en los ácaros del polvo doméstico	9
Tabla 2. Clasificación de las reacciones sistémicas secundarias a inmunoterapia frente a aeroalérgenos propuesta por la WAO 2010	26
Tabla 3. Clasificación de las reacciones sistémicas secundarias a inmunoterapia frente a aeroalérgenos propuesta por la AAAAI	26
Tabla 4. Clasificación de las reacciones sistémicas secundarias a inmunoterapia frente a aeroalérgenos propuesta por la EAACI 2006	27
Tabla 1.1. Prevalencia de sensibilización de los diferentes aeroalérgenos de acuerdo a estratos de edad y niveles de IgE total por grupos de edad	44
Tabla 1.2. Características demográficas de los pacientes atópicos con y sin sensibilización a los ácaros del polvo doméstico.	46
Tabla 1.3. Características de los sujetos con sensibilización a <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Lepidoglyphus destructor</i> o ambos ácaros comparado al resto de la muestra.	47
Tabla 1.4. Prevalencia de síntomas respiratorios en función del número de sensibilizaciones.	48
Tabla 1.5. Prevalencia de síntomas oculares en los pacientes monosensibles a <i>Lepidoglyphus destructor</i> frente a los monosensibles a <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> .	49
Tabla 2.1. Factores asociados con la gravedad del asma en los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico.	61
Tabla 2.2. IgE específica a ácaros y sus componentes alérgicos, e IgE sérica total a ácaros en pacientes alérgicos.	63
Tabla 3.1. Cronograma de visitas del estudio	75
Tabla 3.2. Características clínicas y demográficas de los participantes en el estudio.	76
Tabla 3.3. Reacciones locales y sistémicas registradas durante el estudio de acuerdo con la clasificación de la EAACI.	78
Tabla 3.4. Efectos adversos recogidos por SOC (System Organ Class) según MEdDRA e intensidad.	79
Tabla 3.5. Evolución de los niveles de IgE e IgG4 en las visitas 4, 6 y 8 respecto al valor basal en el grupo de pacientes con vacuna de Dpt/Ld.	83

INTRODUCCIÓN

1. La alergia y su forma de expresión clínica en el aparato respiratorio

El término “alergia” fue utilizado por primera vez en el año 1906 por Von Pirquet para referirse a una respuesta anormal del huésped ante un estímulo que debería haber proporcionado una protección [Von Pirquet,1906]. Implicaba una respuesta del sistema inmune si bien, en aquel momento, todavía no se había descubierto la principal inmunoglobulina implicada en las reacciones alérgicas, la IgE y hubo que esperar hasta 1967 a su descubrimiento, de forma casi simultánea, por dos grupos, en Suecia por Johansson y Bennich [Johansson&Bennich,1967] y el matrimonio Ishizaka en USA [Ishizaka&Ishizaka,1968]. La alergia implica, en general, una primera fase de sensibilización durante la cual el individuo genera IgE específica (sIgE) frente a un antígeno, conocido como alérgeno, que suele ser una proteína de alto peso molecular. Tras el contacto de nuevo con el organismo se produce una reacción con liberación de mediadores por parte de las células efectoras que serán, en última instancia, los responsables de los síntomas de los pacientes.

La alergia se podría considerar como una enfermedad sistémica puesto que las manifestaciones clínicas pueden afectar a cualquier órgano o sistema con una expresión máxima que es la anafilaxia [Muraro et al.,2014], siendo relevante la puerta de entrada del alérgeno.

Cuando el alérgeno contacta por la vía respiratoria es común que el paciente presente síntomas a ese nivel, pudiendo ser en forma de rinitis o rinoconjuntivitis, si se localizan los síntomas en nariz y ojos, o en forma de asma bronquial, cuando se afectan los bronquios. Desde hace ya unos años se prefiere hablar de la vía aérea única o común puesto que ambas se encuentran estrechamente relacionadas y es frecuente la asociación de patología de ambas [Bousquet et al.,2001; Guerra et al.,2002].

La *rinitis o rinoconjuntivitis alérgica* (en adelante rinitis alérgica) se puede definir como la inflamación nasal mediada por IgE que se provoca tras la exposición al alérgeno. Aunque la nariz es el principal órgano afectado en la mayoría de las ocasiones, los pacientes pueden presentar síntomas oculares asociados en forma de picor, enrojecimiento y lagrimeo activo, pudiendo llegar a padecer edema palpebral por la inflamación local que se produce. A lo largo de los años, la rinitis se ha clasificado de diversas maneras en función de su estacionalidad y duración. Así, en los años 90 era común hablar de rinitis perenne o estacional en función de la época del año en la que los síntomas eran más evidentes. Con la llegada del consenso ARIA, la rinitis se empezó a clasificar como intermitente o persistente. Una rinitis será intermitente cuando los síntomas se presenten menos de 4 veces a la semana o menos de 4 semanas seguidas. Por el contrario, la rinitis será persistente cuando las molestias aparezcan más de 4 días a la semana o más de 4 semanas consecutivas [Bousquet et al.,2012; Brozek et al.,2017]. Según su causa se clasificará en alérgica siempre que sea posible detectar la presencia de sIgE (mediante pruebas cutáneas o métodos in vitro en sangre circulante) y se demuestre su relevancia clínica; esto es, que el paciente reconozca que los síntomas se presentan tras la exposición al alérgeno concreto. Este reconocimiento no siempre es evidente, especialmente, en el caso de alérgenos que se pueden presentar en cualquier época del año y puede ser necesario realizar pruebas de exposición controlada lo que es habitual en el caso de los ensayos clínicos. Por último, en relación con la intensidad, la rinitis se puede clasificar como leve cuando cursa con síntomas que no son molestos y

no cumple ninguno de los siguientes criterios: interferir el sueño, perjudicar las actividades diarias o de ocio y el trabajo/escuela o moderada/grave si los síntomas son molestos y presenta uno o más de los criterios ya enumerados [Brozek et al.,2017].

La rinitis alérgica afecta aproximadamente al 23% de la población de los países occidentales [Bauchau&Durham,2004] y alrededor del 10% al 25% de la población mundial [Salib et al.,2003] si bien se estima que esta cifra podría ser más alta por el elevado porcentaje de pacientes que no han sido evaluados [Bauchau&Durham,2004]. La rinitis alérgica conlleva una gran carga sociosanitaria al asociarse, con frecuencia, a otras comorbilidades [Brozek et al.,2017], siendo el asma bronquial muy prevalente, especialmente en niños, afectando al 44% y 57% de los sujetos con rinitis intermitente y persistente [Ibáñez et al.,2013] respectivamente.

Por su parte, el asma, según la última guía de consenso española, se define como la *“enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”* [GEMA 5.2]. Cuando existe un alérgeno implicado en la aparición de asma se considera que se trata de un asma alérgica, si bien, con el advenimiento del tratamiento biológico, la clasificación en asma alérgica y no alérgica se ha visto superada por la clasificación en asma de tipo 2 y no tipo 2, aunque la presencia de sensibilización alérgica juega un papel preponderante en la primera.

La estimación correcta de la prevalencia del asma es difícil de realizar pues el diagnóstico de certeza requiere de unas pruebas funcionales complejas en su ejecución. No siempre resulta fácil realizar una espirometría con broncodilatación de calidad. En ocasiones, los pacientes acuden con tratamiento lo que, también, dificulta la evaluación y el diagnóstico se sustenta en datos clínicos. En los grandes estudios poblacionales se emplean cuestionarios validados que permiten sospechar con garantías la presencia de asma bronquial [Asher et al.,2006].

La asociación entre rinitis y asma es muy frecuente [Bousquet et al.,2012], y así se reconoce en las principales guías de asma y rinitis [GEMA 5.2, GINA2019], considerándose tanto nariz como pulmones una vía respiratoria única y común. Los pacientes con rinitis tienen más riesgo de tener asma, especialmente los niños, y más del 20% de los pacientes con rinitis alérgica presentarán asma en la edad adulta. En España, la prevalencia de rinitis en pacientes con asma puede alcanzar el 89,5 % [Castillo et al.,2008], demostrándose además un incremento paralelo en la prevalencia de asma y rinitis [Arnedo et al.,2005]. Tener rinitis agrava el asma, además de empeorar su control, sus síntomas e incrementa el consumo de recursos sanitarios [GEMA5.2].

Además, la asociación de rinitis y asma sería mayor en rinitis grave y persistente [Valero et al.,2009], en los que presentan un mayor número de sensibilizaciones [Valero et al.,2009; Amat et al.,2011], valores más elevados de sIgE [Cui&Yin,2019] y además al asociarse varias patologías alérgicas como conjuntivitis, dermatitis o rinitis [GEMA5.2].

Se puede concluir que la alergia respiratoria es una enfermedad de creciente prevalencia pudiendo llegar a afectar hasta un 20% de la población mundial, habiendo incluso otro 30% sensibilizado pero asintomático [Bousquet et al.,2012; Boulet et

al.,1997]. Al considerar la alergia como una causa de rinitis y asma bronquial, es indispensable reconocer la naturaleza de los principales alérgenos responsables, ocupando un destacado lugar los ácaros del polvo doméstico, principal objetivo de la presente tesis doctoral. En el interior de las viviendas, los ácaros del polvo son la principal fuente de alérgenos que provocan, en personas previamente sensibilizadas, manifestaciones clínicas consistentes en rinitis, conjuntivitis y asma.

2. Los ácaros del polvo doméstico como alérgenos

Los ácaros son artrópodos pertenecientes al filo *Arthropoda*, subfilo *Chilicerata*, clase *Arácnidos* y orden *Acari* [Colloff, 1998; Moral et al.,2015]. Están distribuidos por todo el mundo y la mayoría viven libremente en diferentes hábitats biológicos, acuáticos o terrestres.

Se han descrito más de 40.000 especies de ácaros, aunque las relacionadas con la patología alérgica no superan los 25. Las especies de ácaros de interés alergológico pertenecen en su mayoría al orden Astigmata, y solo 3 de las superfamilias que lo componen son las principales responsables de los problemas alérgicos: Pyroglyphoidea, Acaroidea y Glycyphagoidea [Moral et al.,2015], siendo los más relevantes los pertenecientes a la familia Pyroglyphidae, que incluyen los géneros *Dermatophagoides* (Figura 1) y *Euroglyphus*. Los ácaros del género *Dermatophagoides* son los más relacionados con la patología alérgica respiratoria en todo el mundo [Calderon et al.,2015], siendo *Dermatophagoides pteronyssinus* la especie predominante en el área objeto de este estudio [Vidal et al.,2004; Vidal et al.,2016].

En los últimos años están ganando relevancia ácaros de la familia Glycyphagoidea. Ya en 1997 Vidal et al. habían comunicado que el 80% de los sujetos alérgicos a *Dermatophagoides spp* presentaban, además, una cosensibilización a otros ácaros, en concreto a *Lepidoglyphus destructor* y *Tyrophagus putrescentiae* [Vidal et al., 1997]. Estos ácaros, conocidos como “ácaros de depósito o almacenamiento” parecían que solo eran relevantes en medios ocupacionales [Armentia et al.,1992] pero ya en ese trabajo se describe una frecuente sensibilización en pacientes sin exposición ocupacional, existiendo una relación directa con el grado de humedad intradomiciliaria [Vidal et al., 1997]. En la Figura 2 se muestra la relación taxonómica de estas especies.



Figura 1. Ejemplar de *Dermatophagoides pteronyssinus*. Creative commons: HOUSE DUST MITE by arkhangelohim is licensed under CC BY-SA 2.0.

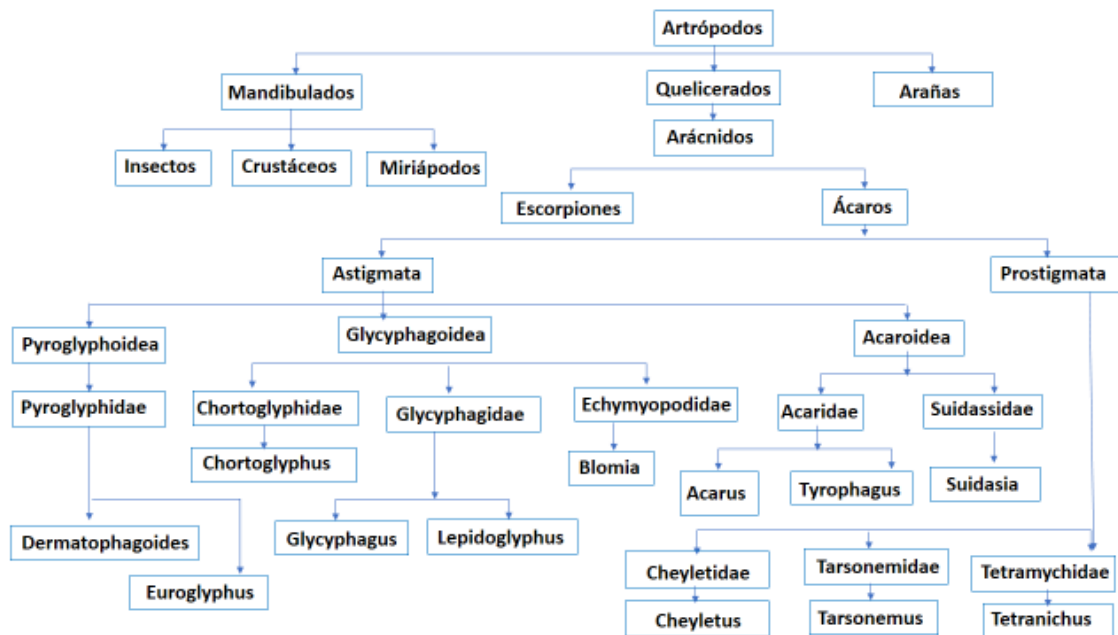


Figura 2. Clasificación de los artrópodos (elaboración propia con información recogida en [Moral et al., 2015]).

2.1. Características morfológicas y biología de los ácaros

Los ácaros son de tamaño pequeño (entre 100 y 300 micras) por lo que no se perciben a simple vista, pero sí en microscopía óptica. Poseen un cuerpo recubierto por una cutícula de queratina que les proporciona rigidez y en donde se pueden identificar dos regiones: prosoma y epistosoma. En la parte anterior del prosoma se encuentra gnatosoma o parte anterior del cuerpo y es donde está la boca, con quelíceros (apéndices con los que atrapan y trituran alimentos) y con pedipalpos, que tienen función sensorial. El idiosoma, se corresponde al cefalotórax que está unido con el abdomen y es donde se localizan las patas. Tienen cuatro pares de patas articuladas, mientras que las larvas tienen tres. Están formadas por seis segmentos llamados desde la parte más anterior a la parte más distal: coxa, fémur, troncánter, genu, tibia y tarso. Tienen además pelos con función táctil o termosensorial. En la parte ventral están situadas las aberturas anal y genital [Moral et al., 2015]. Tienen un sistema circulatorio abierto y es la hemolinfa la que rodea a los órganos, permitiendo realizar intercambios gaseosos y también alimentarios. Su respiración es cutánea y por tanto no tienen aparato respiratorio, realizando el intercambio de gases a través de la cutícula; y la pérdida o absorción de agua se produce por un mecanismo de difusión principalmente pero también a través de unas glándulas que actúan como bombas osmóticas, de forma que permite extraer el agua del aire

Un factor de crecimiento crucial en los ácaros es una alta humedad ambiental pues necesitan hidratarse a partir del agua que está en el ambiente gracias al efecto higroscópico de su cuerpo. Hasta el 75% de su peso es agua. Esto explica su fácil proliferación en los domicilios de aquellas regiones del mundo en donde se dan

condiciones de humedad y temperatura adecuadas para su supervivencia [Wilson&Platts-Mills, 2018]. Así, mientras la temperatura ambiental ideal oscila entre los 25 y 30°C, requieren una humedad ambiental por encima del 60%. Tal es la importancia de la humedad que, cuando ésta baja por debajo del 50%, el ácaro muere. Teniendo en cuenta que la humedad intradomiciliaria en las viviendas de Galicia ronda fácilmente el 70 y el 80%, se puede entender el alto grado de presencia de ácaros y, consecuentemente, de exposición y posible sensibilización. Incluso en Galicia, la pluviosidad no es homogénea y esto se relaciona con que las zonas con una pluviosidad más elevada, presentan niveles de ácaros en el polvo doméstico más elevados [Boquete et al.,2006; Iraola&Fernandez,2010]. Se ha visto que, además, los anteriormente mencionados ácaros de depósito necesitan condiciones aún más extremas de humedad y esto explica la mayor presencia de los mismos en las viviendas de zonas en donde la lluvia es muy abundante y es más fácil que las viviendas sean más húmedas [Vidal et al.,2004]. Por todo lo comentado se entiende que los ácaros son alérgenos intradomiciliarios abundantes en regiones de clima templado y con elevados índices de pluviosidad lo que, en España, apunta a Galicia, Canarias y algunas zonas concretas en Andalucía [Barber et al.,2012].

La reproducción de los ácaros se realiza por huevos. Se diferencian dos sexos, macho y hembra, presentando un dimorfismo sexual y pueden diferenciarse externamente. La abertura genital de las hembras tiene forma de V, en donde destaca también la presencia del epiginio, estructura que durante la puesta de los huevos sirve de refuerzo de la zona. Cada hembra puede llegar a producir a temperatura ambiente de 50 a 80 huevos por lo que su capacidad de multiplicación es enorme [Miller, 2018]. Su ciclo vital se completa entre 2 y 6 semanas, con una importante variación en función de las condiciones ambientales. En ese tiempo pasan por cinco estadios diferentes: huevo, larva, protoninfa, trioninfa y adulto [Miller, 2018]. Durante el estadio como protoninfa pueden permanecer en situación quiescente por su alta resistencia a la desecación que les permite sobrevivir durante varios meses depositados en elementos domésticos en condiciones adversas. Una vez que alcanzan el estadio adulto o maduro pueden llegar a vivir hasta 150 días.

El tubo digestivo de los ácaros es completo, de forma que trituran el alimento a través de piezas bucales y trasladan el bolo alimenticio a la faringe. Su alimentación es sólida y no tiene un papel relevante en el transporte del agua. Se alimentan principalmente a base de detritus orgánicos, incluyendo escamas de piel humana o de animales, hongos, fragmentos de insectos, vegetales y otros ácaros. La presencia de hongos facilita el desarrollo de los ácaros, por la predigestión que realizan sobre los lípidos con los que se alimentan los ácaros [Moral et al.,2015; Miller, 2018]. Su digestión se realiza a través de enzimas, entre ellas la cisteín-proteasa, estando presente posteriormente en las heces del ácaro y formando parte de una de sus principales fuentes alérgicas. Los ácaros tienen un tracto digestivo que produce unas bolas fecales esféricas de aproximadamente 10-40 micras con enzimas proteolíticas, que debido a su tamaño pueden permanecer suspendidas en el aire y ser fácilmente inhaladas, siendo una importante fuente de alérgenos [Moral et al.,2015].

2.2. Componentes alérgicos del *Dermatophagoides spp.*

Los ácaros son estructuras complejas que contienen diferentes moléculas alérgicas con diferente función, siendo en su mayoría enzimas proteolíticas relacionadas con el proceso digestivo. En la última década y con la ayuda de técnicas de biología molecular se han identificado nuevos alérgenos de ácaros y determinado la función de algunos de ellos. Los alérgenos que están mejor definidos son los del *Dermatophagoides spp* [Liu et al.,2018], del que se han descrito hasta 36 alérgenos diferentes (Tabla 1). Con referencia a alérgenos de otras especies de ácaros los estudios son más escasos y en su mayoría en relación con alérgenos de *Dermatophagoides spp* en un intento de establecer reactividad cruzada con alérgenos homólogos. Los alérgenos de los ácaros se localizan principalmente en el intestino y en las partículas fecales. Se dividen según su actividad biológica e incluyen funciones comúnmente encontrados en gran variedad de fuentes.

Además, no se deben considerar a los ácaros del polvo como simples portadores de alérgenos, sino también como transportadores de PAMPs microbianos, capaces de inducir una respuesta inmune innata [Moral et al.,2015]. Entre los PAMPs que se han identificado en las heces de ácaros destacan el LPS, el β -glucano y la chitina [Herman et al.,2014].

Desde el punto de vista alergológico, los principales alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus* son Der p 1 y Der p 2 que son, además, los más estudiados. Se consideran alérgenos mayores al cumplir el criterio de que más del 50% de los sujetos alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* presentan o reconocen IgE frente a ellos.

Der p 1 es una glicoproteína de 25 kD que ejerce su acción activando otros alérgenos como Der p 3, Der p 6 y Der p 9 en el tracto gastrointestinal del ácaro, y que juntos son liberados al medio con las heces, teniendo una actividad del tipo proteasa sobre el epitelio y la submucosa del paciente [Wang,2013; Dumez et al.,2014]. Por otra parte, Der p 2 actúa junto con Der p 5, Der p 7, Der p 13, Der p 14 y Der p 21 como proteínas de unión a lípidos e interactúan con los receptores de tipo Toll TLR activando a las células de la inmunidad innata [Herman et al.,2013]. Todo esto provoca una respuesta global mediada por células presentadoras de antígenos, mastocitos y eosinófilos que inician el reclutamiento y activan completamente la respuesta inmune [Wang,2013; Dumez et al.,2014].

El grupo 2 está formado por proteínas no glicosiladas. Su secuencia ha sido descrita y algunos de los alérgenos de este grupo han sido clonados y expresados en forma recombinante no solo en *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 2), también en otras especies de ácaros (Lep d 2, Tyr p 2 y Gly d 2). Es el grupo de alérgenos de ácaros que presenta una mayor homología entre sí, siendo además frecuente el polimorfismo proteico. Su función no es conocida, aunque su secuencia tiene cierta analogía con proteínas epididimales de mamíferos, funcionalmente pueden estar más relacionados con el transporte de lípidos que con la reproducción. Se localizan también en el tracto digestivo y heces [Dumez et al.,2014].

Tabla 1. Descripción de los principales alérgenos identificados en los ácaros del polvo doméstico. Adaptado de [Liu et al.,2018].

Alérgeno	Prevalencia (%)	PM (kDa)	Función
Grupo 1 (Der p 1)	>90	25	Cisteína proteasa
Grupo 2 (Der p 2)	>90	14	Proteína unión colesterol
Grupo 3 (Der p 3)	90	25	Tripsina
Grupo 4 (Der p 4)	25-46	56	Amilasa
Grupo 5 (Der p 5)	9-70	13	Desconocida
Grupo 6 (Der p 6)	39	25	Quimiotripsina
Grupo 7 (Der p 7)	53-62	11-29	Desconocida
Grupo 8 (Der p 8)	40	27	Glutación-S-transferasa
Grupo 9 (Der p 9)	>90	29	Serina proteasa tipo colagenasa
Grupo 10 (Der p 10)	81	33	Tropomiosina
Grupo 11 (Der f 11)	82	103	Paramiosina
Grupo 12 (Blo t 12)	50	16	Quitinasa (homología con Der f 15 y 18)
Grupo 13 (Lep d 3)	11-23	15	Proteína unión ácidos grasos
Grupo 14 (Der f 14)	84	177	Vitelogenina o lipoforina
Grupo 15 (Der f 15)	95	98	Quitinasa (homología con Blo t 12)
Grupo 16 (Der f 16)	50-62	53	Gelsolina
Grupo 17 (Der f 17)	35	30	Proteína de unión al calcio
Grupo 18 (Der f 18)	63	60	Quitinasa
Grupo 19 (Blo t 19)	10	7	Homología con péptido antimicrobiano
Grupo 20 (Der p 20)	0-44	40	Arginina quinasa
Grupo 21 (Der p 21)	26	15	Desconocida (homología con grupo 5)
Grupo 22 (Der p 22)	?	¿?	Reconocimiento de lípidos relacionado con MD-2 (ML), homología grupo 2
Grupo 23 (Der p 23)	74	14	Similar a proteína de unión a ubiquinol-citocromo C reductasa
Grupo 24 (Der f 24)	100	13	Triosafosfato isomerasa
Grupo 25 (Der f 25)	76	34	Cadena ligera alcalina de miosina
Grupo 26 (Der f 26)	?	18	Peritrofina A y dominio de unión a la quitina
Grupo 27 (Der f 27)	?	48	Serpina (inhibidor de tripsina)
Grupo 28 (Der f 28)	68	70	Proteína de choque térmico
Grupo 29 (Der f 29)	70-86	16	Peptidil prolil cis-trans isomerasa (ciclofilina)
Grupo 30 (Der f 30)	63	16	Ferritina
Grupo 31 (Der f 31)	?	15	Colofina
Grupo 32 (Der f 32)	?	35	Pirofosfatasa inorgánica secretada
Grupo 33 (Der f 33)	?	52	α -tubulina
Grupo 34 (Der f 34)	?	76	Enamine/imine deaminase
Grupo 35 (Der f 35)	?	143	MD-2-related lipid recognition protein
Grupo 36 (Der f 36)	?	217	Profilin

Por lo tanto, Der p 1 tiene actividad proteasa al ser una cisteín proteasa pero no es el único alérgeno en las heces con esta actividad enzimática pues los alérgenos de los grupos 3, 6, 9 son serín proteasas. Cuando las heces de los ácaros alcanzan las vías respiratorias bajas y liberan el alérgeno, la primera diana de esas enzimas proteolíticas son las anti-proteasas propias del pulmón que, al actuar sobre la barrera epitelial, la desestabilizan y favorece su pérdida de integridad [Moral et al.,2015]. Una vez que la barrera epitelial se ha dañado, otros alérgenos pueden penetrar con facilidad y desencadenar la reacción de sensibilización en una primera fase y de reacción alérgica en una segunda.

Como se recoge en la Tabla 1, Der p 2 es una proteína de unión al colesterol y se ha demostrado que se une preferentemente al colesterol sobre cualquier otra molécula lipídica por lo que parece que se puede considerar como un ligando lipídico natural. El colesterol que se une a Der p 2 podría provenir de fuentes dietéticas del ácaro que se alimenta de restos de piel humana que contienen colesterol y otros lípidos [Reginald&Chew,2019]. La interacción entre el colesterol y la sensibilización alérgica se ha puesto de manifiesto en un modelo murino de asma donde las inyecciones intraperitoneales de agentes reductores del colesterol provocaron la supresión de la inflamación eosinofílica de la vía respiratorias y consiguieron reducir los niveles de citocinas de tipo 2 [McKay et al., 2004; Reginald&Chew,2019].

Otros alérgenos de los ácaros se unen a lípidos como los grupos 5, 7, 13, 14, 16 y 22. Der p 5 tiene una gran cavidad hidrofóbica con potencial para unirse a ligandos hidrofóbicos [Mueller *et al.*, 2010], mientras que la estructura de Der p 7 se asemeja a la de una proteína de unión a lipopolisacárido (LPS) [Tan *et al.*,2012]. Los alérgenos del grupo 13 se unen a los ácidos grasos y otros lípidos, como los eisosanoides y los retinoides. Los alérgenos del grupo 14 de los ácaros del polvo son homólogos a la familia de proteínas grandes de transferencia de lípidos (LTP) que incluyen apolipoproteína o proteínas similares a la vitelogenina, que se propone que tienen funciones de almacenamiento y transporte de energía [Thomas et al.,2005].

Por último, Der p 23 fue identificado en 2014 por Weghofer como una proteína similar a la peritrofina [Weghofer et al.,2013], y desde ese momento muchos estudios han centrado su atención en este alérgeno y su papel en sensibilización de las especies de *Dermatophagoides* [Bozek et al.,2022; Eder et al.,2020; Matos et al.,2019]. En la primera descripción de este alérgeno, hasta 74% de los pacientes con sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* presentaban IgE contra él [Weghofer et al.,2013]. En estudios posteriores se ha ratificado como un alérgeno mayor además de objetivarse su sensibilización, junto con Der p 1 y Der p 2, en los pacientes con asma moderado [Jimenez-Feijoo et al.,2020]. Der p 23 se sintetiza en las células epiteliales del intestino medio del ácaro, en donde las largas microvellosidades de las células epiteliales están parcialmente adheridas a la matriz peritrófica en formación. Además, Der p 23 también se encontró en la matriz peritrófica que rodea el pellet fecal y, en concentraciones más bajas, en las partes microscópicas más claras del material digerido del precipitado fecal [Weghofer et al.,2013].

2.3. Distribución geográfica de los ácaros

Como ya se ha comentado, existen unas determinadas condiciones, fundamentalmente de humedad y temperatura, que condicionan la presencia o no de los ácaros. Es, por tanto, comprensible que se haya identificado una distribución heterogénea de los ácaros en las distintas regiones del territorio español lo que ha llevado a varios autores a dibujar lo que se podría considerar como mapa acarológico [Iraola&Fernandez,2009]. Como regla general, los ácaros se encuentran distribuidos de forma elevada en la costa y

menor en zonas de clima continental. En todas las regiones españolas es más frecuente el *Dermatophagoides pteronyssinus* (Figura 3) en donde su área de mayor concentración se observa en la Figura 3 en color verde, siendo el área atlántica. Esta sensibilización en la mayoría de las regiones se asocia a la cosensibilización frente a otros ácaros en toda la Península Ibérica [Vidal et al.,2004; Vidal et al.,2016; González-Pérez et al.,2020; Limao et al.,2021].



Figura 3. Mapa acarológico de España (*Dermatophagoides pteronyssinus*). Elaboración propia con datos de [Iraola&Fernandez, 2009]. Código colores mapa acarológico: verde (exposición extrema: presente en + del 75 % de las casas y población media de + de 1000 ácaros/g polvo), amarillo (exposición alta: presente en + del 50% de las casas y población media de + de 500 ácaros/g polvo), naranja (exposición media: presente en + del 25 % de las casas y población media de + de 100 ácaros/g polvo), azul (exposición baja: presente en - del 25 % de las casas y población media de - de 100 ácaros/g polvo), blanco (ausencia).

Concretamente, en la comunidad autónoma de Galicia, debido a sus condiciones de temperatura y humedad, la prevalencia de sensibilización a ácaros que se ha descrito es muy alta [Vidal et al.,2016]. En concreto, en un estudio realizado en todas las áreas sanitarias de Galicia [Boquete et al.,2006], se demostró la presencia de diversas especies de ácaros en cantidades muy elevadas y superiores a las estimadas como inductoras potenciales de sensibilización. En concreto, se identificaron 32 especies de ácaros en las muestras de polvo obtenidas por los pacientes de las diferentes provincias gallegas; destacando una prevalencia del 99.4% para el *Dermatophagoides pteronyssinus* y del 39.1% del *Lepidoglyphus destructor*. Además, en las muestras se detectaron elevadas cantidades de estos ácaros, muy superiores a las establecidas previamente como factor de riesgo para el desarrollo de sensibilización a estos alérgenos (aproximadamente 2 $\mu\text{g/g}$ o 100 ácaros por gramo de polvo) y como alto factor de riesgo de desarrollo de asma agudo en individuos alérgicos a los ácaros (por encima de 10 $\mu\text{g/g}$ o 500 ácaros por gramo de polvo) [Platts-Mills et al.,1997]. También se objetivaron que estas cantidades de ácaros se mantenían elevadas y estables a lo largo de todo el año a pesar de los cambios estacionales de temperatura y humedad [Boquete et al.,2006].

Una de las principales fuentes alergénicas dentro de los domicilios son los colchones debido a la gran cantidad de escamas cutáneas que se pierden principalmente durante la noche. Se ha estimado que se cada persona deposita entre 0.5-1 g [Carrillo&Verdeguer,2021] y que esto sería capaz de mantener a diez *Dermatophagoides pteronyssinus* durante seis meses.

2.4. Mecanismos inmunológicos responsables de la patología respiratoria alérgica producida por ácaros

La alergia a los ácaros del polvo doméstico es una de las causas más frecuentes de alergia respiratoria. Sus manifestaciones clínicas son principalmente rinitis, conjuntivitis y asma. *Dermatophagoides pteronyssinus* es la causa más común de alergia a los ácaros del polvo en todo el mundo [Bousquet et al.,2012].

La reacción alérgica se produce cuando se pierde la tolerancia frente a antígenos externos inocuos y se produce una reacción inflamatoria secundaria a la liberación masiva de mediadores por las células efectoras de la respuesta inmunitaria. Esta reacción alérgica puede estar mediada por anticuerpos o células. Mayoritariamente, es el anticuerpo IgE el responsable de la mayoría de las reacciones alérgicas definidas como reacciones inmunológicas tipo I, y es la que nos ocupa. Pero además existen otras no mediadas por IgE, como las de tipo II o retardadas y mediadas por anticuerpos IgG o IgM; las tipo III que implican el isotipo IgG o IgM y que provocan la llamada enfermedad del suero o anafilaxia por inmunocomplejos; o las tipo IV mediadas por células T, a su vez divididas en cuatro subtipos, y entre las que se produce dermatitis alérgica de contacto [Coombs&Gell, 1976; Barber et al.,2015]. En las reacciones alérgicas mediadas por IgE se produce un desequilibrio entre las células reguladoras y la respuesta inmunitaria tipo 2. Esta respuesta inmunitaria tipo 2 es inducida por un alérgeno (en este caso ácaros), y los linfocitos Th0 se diferencian en linfocitos efectores Th2 cooperadores.

Dentro de la reacción alérgica podemos describir 2 fases: una primera de sensibilización y memoria y una segunda fase efectora, que puede ser a su vez inmediata y tardía [Barber et al.,2015; Zubeldia et al., 2021].

La primera fase de sensibilización se inicia con la exposición al antígeno (ácaros) y se procesa por las células presentadoras de antígeno como las dendríticas. Se presentan los péptidos a los linfocitos T CD4+ (Th0) que se diferencian en Th2 y en T cooperadores, secretando citocinas del tipo Th2 como IL4 e IL13. Se produce una expansión clonal de estos linfocitos Th2, favorecida por las citocinas además de por la TSLP. Los linfocitos Th2 migran a tejidos en donde se produce la exposición al alérgeno, y tiene lugar la fase efectora del proceso alérgico. Después tiene lugar la activación de los Linfocitos B específicos frente al alérgeno mediante los linfocitos T cooperadores foliculares, transformándose en células plasmáticas. Además, en respuesta a las citocinas IL4 e IL13, los linfocitos B sufren un cambio de isotipo y producen IgE frente al alérgeno. La IgE producida por las células plasmáticas va al torrente sanguíneo en donde se une a receptores de alta afinidad FcεRI que se encuentran en la superficie de

los mastocitos y los basófilos, fenómeno conocido como sensibilización. Posteriormente, en el siguiente encuentro con ese antígeno concreto, los mastocitos cubiertos de IgE estarán listos para activarse. Este proceso desarrolla memoria inmunitaria y durante el mismo el paciente no desarrolla ninguna sintomatología, pero es una fase fundamental para que se produzca la enfermedad alérgica.

En un posterior contacto con el alérgeno se produce la fase efectora. El alérgeno se reconoce por los anticuerpos IgE específicos generados en la primera fase, y se fija a mastocitos y basófilos, provocando la activación celular y liberando el contenido de sus gránulos proinflamatorios, responsables de las manifestaciones clínicas [He et al.,2013].

-En una fase inmediata, las mastocitos y basófilos liberan histamina capaz de producir vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, incremento de secreción de mucosidad y contracción de la musculatura lisa, además de atraer a eosinófilos y neutrófilos. También se libera el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), heparina, proteasa y otros factores quimiotácticos; que justifican los síntomas consistentes en estornudos purito nasal, rinorrea y congestión nasal. Se produce además la secreción de mediadores lipídicos como prostaglandina D2 que provocan incremento de secreción mucosa o broncoespasmo, leucotrienos C4 y B4 con características vasoactivas, y factor de agregación plaquetaria con inducción de la coagulación. Estos síntomas ocurren a los 20-30 minutos de la exposición al alérgeno.

-En una segunda etapa de la fase efectora, entre las 2 y 24h de la exposición inicial, las citocinas y otros factores producidos por mastocitos y por linfocitos Th2 atraen la respuesta inflamatoria. Se caracteriza también por la presencia de linfocitos B que producen IgE, eosinófilos, células linfocíticas innatas del tipo 2, mastocitos y basófilos activados; y se producen citocinas del tipo 2 como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 cuyas funciones definen el mecanismo alergológico mediado por IgE [Zubeldia et al., 2021].

La IL-4 estimula la diferenciación de los linfocitos Th2 e induce en los linfocitos B el cambio de isotipo hacia la producción de inmunoglobulina IgE. La IL-5 es responsable de la maduración y el reclutamiento de eosinófilos. La IL-9 participa en la inflamación eosinofílica, el crecimiento de los mastocitos, la hipersecreción de moco y la hiperreactividad de las vías respiratorias. La IL-13 regula la proliferación de linfocitos B productores de IgE, la hipersecreción de moco y la hiperreactividad de las vías respiratorias y facilita la permeabilidad de la barrera epitelial.

Al producirse un daño de la barrera epitelial de las vías respiratorias, se liberan citocinas de alarma, como la IL-25, la IL-33 y la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP). Estas citocinas pueden activar directamente a las células linfocíticas innatas tipo 2 (ILC2) para que produzcan citocinas del tipo 2. Además, la IL-33 y la TSLP activan directamente a los mastocitos. La TSLP estimula a su vez a los linfocitos Th0 y las células dendríticas para inducir un proceso de tipo Th2, además de promover la proliferación de linfocitos

sustancias inhaladas, secretando citosinas como TSLP, IL33 e IL 25, determinantes para la activación del sistema innato tipo 2. Es el comienzo de la liberación de citosinas proinflamatorias como la IL4, IL5 y la IL13 que mantienen la respuesta Th2. El destino final es la provocación de un estrechamiento de la vía aérea provocando la mayoría de los síntomas del asma bronquial como son sibilancias, dificultad respiratoria y tos; además de síntomas típicos de la rinitis alérgica como son prurito nasal, estornudos, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular produciendo congestión nasal y mucosidad nasal.

Nuestro sistema inmunitario además de un mecanismo con función reguladora a través de los linfocitos T reguladores, pueden inhibir la respuesta y las células inmunitarias del tipo 2 como los linfocitos Th2 y las ILC2 o producción de IgE. De la misma forma, también se producen células dendríticas tolerogénicas, linfocitos B regulares y a través de ellos producción de IgG4, mecanismo que promueve la inmunoterapia específica con alérgenos, único tratamiento modificador de la enfermedad [Zubeldia et al.,2021].

2.5. Demostración de sensibilización mediada por IgE

En la rinitis y asma bronquial de etiología alérgica se produce un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, produciéndose reacciones en las que los antígenos se combinan con IgE que se hallan fijadas a receptores de la membrana de mastocitos y basófilos. En las reacciones de hipersensibilidad de tipo I se desarrolla por una reacción inflamatoria inmediata, por a la liberación masiva de mediadores inflamatorios (histamina, triptasa, prostaglandinas y leucotrienos) por basófilos y mastocitos, como consecuencia de la unión de los anticuerpos IgE con determinados antígenos en la superficie de la membrana de dichas células. Estos mediadores son lo que producen las manifestaciones clínicas finales tanto de la rinitis alérgica como la del asma bronquial alérgica. El diagnóstico tanto de ambas patologías se basa en tres pilares: historia clínica, exploración física y en la realización de las pruebas complementarias adecuadas específicas de patologías y además se requiere poner evidencia que se trata de un mecanismo mediado por IgE, en el caso concreto frente a ácaros del polvo. Para ello se pueden utilizar técnicas *in vivo* (pruebas cutáneas) o *in vitro* (determinación de IgE).

Pruebas cutáneas

La prueba intraepidérmica con extractos alérgicos estandarizados (*prick-test*), es la más eficiente para el diagnóstico tanto de la rinitis alérgica como de asma bronquial mediada por IgE, bien por su sencillez, comodidad y alta correlación con los síntomas y pruebas de provocación [Chiriac et al.,2017]. Cuenta con el aval de las sociedades Europea [Platts-Mills et al.,2022] y Americana [Bernstein et al.,2008] de Alergia, como método principal para el diagnóstico de enfermedades alérgicas medidas por IgE. Debe realizarse en pacientes que no estén bajo tratamiento con antihistamínico, pues puede provocar falsos negativos, debiendo suspenderse el mismo al menos 7 días antes.

El panel de alérgenos empleados para el diagnóstico dependerá de cada área geográfica y se comercializan por distintos laboratorios. Los extractos utilizados se

preparan en solución de glicerina al 50% o albúmina al 0,3%; y la glicerina hace que la solución sea más viscosa por lo que los extractos se mantendrán mejor sobre la superficie cutánea del paciente. Los extractos deben estar estandarizados, y para ello se emplean métodos de laboratorio, determinándose por la potencia total, actividad biológica del alérgeno y se cuantifica el alérgeno mayoritario del extracto. Los extractos deben tener una actividad biológica reproducible y constante, deben estar en proporciones similares a las que hay en la naturaleza y deben contener todas las proteínas específicas de la especie. En la medida de lo posible, la actividad biológica debe realizarse en unidades biológicas o microgramos de alérgeno mayoritario.

Para realizar la prueba intraepidérmica, se coloca el extracto antigénico sobre la piel de la cara anterior del antebrazo (Figura 4) para que posteriormente se introduzca en la epidermis una pequeña proporción de extracto alérgico, por medio de la punción en la piel. La zona del antebrazo es la comprendida entre unos 5cms de la muñeca y unos 3 cms del codo [García-Robaina et al.,2015]. Tras marcar con un rotulador se pone una pequeña gota del extracto, separando al menos 2cms entre cada aplicación de alérgeno. A través de la gota y con un ángulo de 90 grados respecto a la piel, se punciona con una lanceta permitiendo la entrada del alérgeno en las capas superficiales de la piel. Es importante que no se produzca sangrado, pues puede ser causa de un falso positivo, pero también asegurarse de que penetre en la piel y evitar un falso negativo. Con el fin de evitar mezcla de extractos, debe usarse una lanceta por cada alérgeno. Además, se debe realizar un control positivo, habitualmente clorhidrato de histamina a 10 mg/ml, y un control negativo con la aplicación del disolvente empleado para la preparación de los extractos. Si se obtiene un resultado positivo en el control negativo indicará dermografismo o reacción traumática, bien por el material empleado o bien por la técnica utilizada. Un control positivo negativo implica una menor reactividad cutánea a la histamina, por interferencia de medicación, enfermedad concomitante o error en la ejecución de la prueba. La lectura de la reacción inmediata se realiza a los 15-20 minutos. Para su lectura se dibuja con un rotulador el habón y el eritema, y se traspasa a una cinta adhesiva transparente sobre la piel y trasladándolo a un papel para su registro. Los resultados obtenidos deben compararse con el control negativo, considerándose una prueba positiva si tiene un diámetro de pápula mayor o igual a 3 mm que el control negativo; aunque también en pápulas de 1-2 mm con total negatividad del control negativo y con eritema y prurito circundante pueden considerarse positivas, pudiéndose objetivar una respuesta inmunológica aunque puedan no tener relevancia clínica.

Estas pruebas intraepidérmicas aportan una información objetiva que permiten confirmar una sensibilización; sin embargo, no pueden predecir su importancia clínica, siendo necesaria una correlación clínica. Además, ha de tenerse en cuenta que hasta un 10% de la población presentan pruebas intraepidérmicas positivas en alérgenos inhalantes sin que se acompañen de sintomatología (sensibilización subclínica o marcador de atopia).

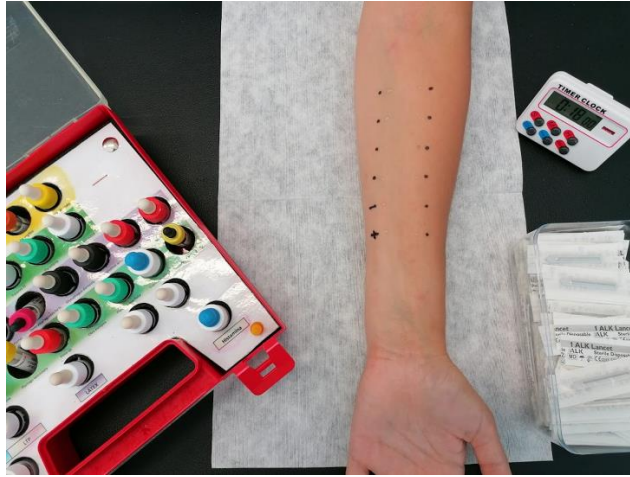


Figura 4. Prueba cutánea intraepidérmica o *prick* test. Fuente: elaboración propia.

Una vez obtenido los resultados, es importante establecer la correlación entre los síntomas del paciente y las positividades obtenidas. Como ya se ha comentado, una prueba cutánea positiva muestra una sensibilización frente a un alérgeno con independencia o no de que el paciente presente síntomas. La sensibilización debe relacionarse con la clínica que refiere el paciente, de modo que, solo en aquellas situaciones en las que las pruebas son positivas en un contexto clínico compatible, se pueda hablar de sensibilización relevante clínicamente. En caso de que un paciente presente sensibilización a un alérgeno pero no presente sintomatología con exposición al mismo se denomina sensibilización subclínica. En caso de que un paciente presente varias pruebas positivas frente a alérgenos diferentes, será necesario establecer cuál de ellos es el responsable, pudiendo ser necesario recurrir a pruebas de exposición controlada.

Determinación de IgE sérica total

La determinación de la IgE total sérica ha sido tradicionalmente realizada como primer abordaje diagnóstico de la patología alérgica. La IgE forma parte de la respuesta inmunológica humoral. Su concentración sérica es mucho menor que la de otras inmunoglobulinas (G, A, M) y se expresa en Unidades Internacionales (UI) por mililitro (ml) o equivalente kilounidades (kU) por ml. La IgE circula en sangre como un monómero y se estima que el 50% de la IgE corporal total se encuentra en el torrente circulatorio y su vida media es corta, en torno a 1-5 días en comparación con otras inmunoglobulinas [Longo;2015]. Su determinación es frecuente en práctica clínica, y se ha establecido como cifra de normalidad típicamente 100 kU/L, pero es conveniente conocer la distribución poblacional de la IgE sérica de cada área en la que se pretende realizar un diagnóstico. Además, cuanto mayor es la IgE sérica total de un sujeto, mayor es la probabilidad de que el sujeto sea atópico, pero sin que existan concentraciones de IgE que permitan discriminar claramente atópicos de no atópicos a nivel individual [Longo,2015]. Cabe tener en cuenta la variabilidad estacional de los niveles de IgE sérica total en un mismo individuo atópico en función de la exposición al antígeno.

Debido a baja concentración en sangre, su determinación se realiza mediante inmunoensayos enzimáticos o los radioinmunoensayos, que son capaces de cuantificar esta inmunoglobulina. Entre las técnicas empleadas actualmente destacan los sistemas que usan marcadores enzimáticos (enzimoinmunoanálisis, ELISA). La IgE humana, que está fijada entre los anticuerpos de captura y de detección, es proporcional a la cantidad de señal emitida por unidades de fluorescencia o quimioluminiscencia.

La cuantificación aislada de la IgE total es poco específica y resulta de escasa utilidad en las consultas especializadas de alergología. De hecho, se sabe que hasta en un 20-30% de los pacientes con rinitis alérgica tienen valores de IgE total sérica dentro de rango. Sin embargo, en los últimos años se le está dando mucha importancia a la proporción de la IgE total que se dirige específicamente frente aun alérgeno y se expresa en forma de ratio sIgE /IgE total [Pascal et al., 2021].

Determinación de IgE específica

La IgE forma parte de la respuesta inmunológica humoral, y la función específica de una molécula de IgE la determina la unión de sus zonas hipervariables con los epítomos antigénicos. Por tanto, la respuesta alérgica dependerá de diferentes factores que podemos medir como son su concentración sérica, clonalidad (especificidad por un antígeno), afinidad y actividad específica (ratio de concentración de IgE total con sIgE).

Se puede medir la concentración de sIgE, que actualmente implica la utilización de alérgenos purificados (en los que se utilizan moléculas de fuentes naturales) o de alérgenos recombinantes (producidas con ADN recombinante). Esto aporta importante información adicional sobre los cuadros de hipersensibilidad mediados por IgE y la clonalidad de las IgE de un individuo [Longo,2015]: permite identificar cuáles son los alérgenos más relevantes dentro de una fuente alérgica para una población determinada (alérgenos mayores y menores, en función de la prevalencia de reconocimiento en la población alérgica) y también permite realizar estudios de reactividad cruzada en grupos de pacientes.

Para la determinación de sIgE frente a los componentes moleculares existen dos posibles aproximaciones analíticas [Hamilton&Kleine-Tebbe,2022]:

Cuantificación de sIgE de forma individual para cada alérgeno seleccionado.

Existen varias plataformas para realizar este tipo de diagnóstico en función de que el alérgeno se encuentre en fase sólida o líquida. El método más ampliamente utilizado y que ha sido el elegido para el presente estudio es el ImmunoCAP® del laboratorio ThermoFisher®.

Consiste en un método de inmunoensayo basado en fluorescencia enzimática y en la unión de anticuerpos específicos presentes en el suero frente a los alérgenos concretos que se desean estudiar. Con esta plataforma, la determinación de moléculas alérgicas se realiza en función de la historia clínica del paciente.

En esta técnica, una mezcla equilibrada de alérgenos inhalantes relevantes, unida covalentemente a la esponja de celulosa del ImmunoCAP®, reacciona con la sIgE en la muestra de suero del paciente. Tras un lavado se elimina la IgE no específica. Se añaden al medio anticuerpos marcados con un enzima contra la IgE y forman un complejo. Tras la incubación, la anti-IgE que no está unida al enzima es eliminada por un segundo lavado y el complejo formado por la IgE unida, de un lado al alérgeno y de otro a la anti-IgE marcada enzimáticamente se incuban con la solución de desarrollo. Para su cuantificación, se añade una anti-IgE conjugado con beta-galactosidasa que provoca una señal fluorescente, proporcional a la cantidad de anticuerpo presente en el suero

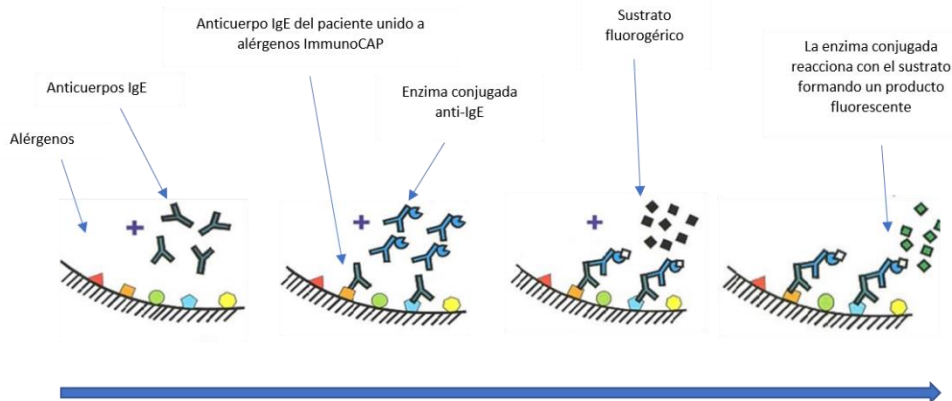


Figura 5. Representación gráfica del sistema de inmunoensayo comercial ImmunoCAP®. Fuente: elaboración propia, usando como base la memoria del Proyecto PI07/90509 (C. Vidal, Evaluación de los métodos multialérgeno en el diagnóstico *in Vitro* de sensibilización alérgica).

Tras detener la reacción, se mide la fluorescencia del fluido. La respuesta de la muestra de suero se compara con el calibrador de sIgE (se considerará positivo un nivel de sIgE ≥ 0.1 kUA/L, aunque el punto de corte habitual en muchos estudios es de 0.35 kUA/L).

El ImmunoCAP® es una técnica cuantitativa de sIgE, con alta sensibilidad, precisión y reproducibilidad. Cada determinación precisa de 50 μ L de suero por lo que en función del número de alérgenos a medir así será la necesidad de volumen de suero del paciente. El diagnóstico ha de estar orientado previamente por la sospecha clínica puesto que cada alérgeno se ha de solicitar individualmente por lo que, caso de no existir sospecha, no se haría la determinación y no se llegaría al diagnóstico. El empleo indiscriminado de múltiples alérgenos en el ImmunoCAP® conllevaría un gasto muy elevado y no justificado.

Cuantificación de sIgE en placas multialérgeno de tipo array en el que se mide simultáneamente la sIgE frente a un número predeterminado y seleccionado de componentes moleculares.



En las plataformas multiplex la selección de las moléculas alérgicas está predeterminada. Actualmente están a disposición del clínico dos plataformas multiplex (ISAC y ALEX) que permiten la identificación de sIgE contra múltiples alérgenos, tanto

purificados como recombinantes, utilizando solo una mínima cantidad del suero del paciente. Se basan en un microchip en donde se fijan diferentes componentes moleculares y se bañan en el suero del paciente, permitiendo la fijación de los anticuerpos del paciente a los mismos. Posteriormente se detectan los anticuerpos anti IgE específicos frente a estos componentes, permitiendo definir con precisión el perfil de sensibilización del paciente.

La plataforma ISAC® (solid-phase Allergen Chip, ThermoFisher, Phadia) se encuentra disponible desde 2001. Se trata de una prueba de sIgE multiplex que combina una composición de 112 componentes de 51 fuentes de alérgenos diferentes a partir de 30 microlitros de suero o plasma, si bien la composición varía en el tiempo en función de las necesidades solicitadas por los especialistas. Esta técnica ha demostrado buena reproducibilidad y baja variación [Van Hage et al.,2017]. Los alérgenos se inmovilizan por triplicado en un portaobjetos y posteriormente se pipetea el suero o el plasma, se incuba y se aplica la anti-IgE humana marcada con fluoresceína; posteriormente se incuba y se escanea con un láser confocal. Los valores de medición de esta técnica se informan de forma semicuantitativa, divididos en cuatro categorías diferentes: los valores < 0,3 ISU-E se definen como negativos; los valores entre 0,3 y 1 ISU-E como positivos de bajo nivel; los valores entre 1 y 15 ISU-E como moderadamente altos y los valores > 15,0 ISU-E como positivos muy altos [Bojcukova et al.,2019].

Además, desde 2018 se dispone de la plataforma ALEX® (Allergy explorer®, Macroarray Diagnostics) (Heffler et al.,2018), que se trata de una prueba multiplex *in vitro* basada en ELISA que permite la cuantificación simultánea de hasta 295 alérgenos. El panel de alérgenos está compuesto por 117 extractos de alérgenos (que utiliza cuando los alérgenos moleculares no están bien caracterizados o son redundantes por el elevado grado de reactividad cruzada) y 178 alérgenos moleculares, además de la determinación de la IgE total. Los diferentes alérgenos y componentes se acoplan a nanopérlas de poliestireno y se depositan en una membrana de nitrocelulosa. Después, el chip ALEX® se incuba con 0.5 mL del suero problema. En particular, el diluyente del suero utilizado en esta plataforma contiene un inhibidor de determinantes carbohidratos con reactividad cruzada (CCD) y, finalmente, se añade una anti-IgE humana marcada con fosfatasa alcalina y se incuba. La intensidad de la reacción se mide en kUA/L y los valores se expresan por rangos.

Las determinaciones disponibles para el diagnóstico de alergia a los ácaros en ISAC® son: rDer f 1, rDer f 2, rDer p 1, rDer p 2, rDer p 10, rDer p 23, rBlo t 5, rLep d 2 mientras que en la plataforma ALEX® se puede medir rDer f 1, rDer f 2, rDer p 1, rDer p 2, rDer p 5, rDer p 7, rDer p 10, rDer p 11, rDer p 20, rDer p 21, rDer p 23) y ácaros de almacenamiento (rBlo t 5, rBlo t 10, rBlo t 21, rLep d 2, rTyr p 2 rGly d 2).

3. La inmunoterapia específica como modalidad terapéutica frente a los ácaros del polvo doméstico

El abordaje terapéutico de la enfermedad alérgica respiratoria se realiza en varios frentes en función de la intensidad de síntomas, duración y gravedad de los mismos. En primer lugar, se encuentra la evitación de exposición ambiental a los aeroalérgenos responsables de los síntomas y otros posibles desencadenantes mediante medidas de control ambiental. En este sentido, es fundamental conseguir minimizar la exposición al alérgeno responsable de los síntomas por parte del paciente a la mínima expresión [Platts-Mills et al.,1982], pero, en general, tanto para alérgenos de interior como de exterior, la reducción de la exposición ambiental es muy difícil. En relación al control de los ácaros del polvo doméstico algunas de las medidas se centran en la modificación de las condiciones que son favorables para el desarrollo y crecimiento de los ácaros como el control de la temperatura y humedad relativa puesto que los ácaros se desarrollan de forma óptima en temperaturas suaves y grado de humedad relativa elevado [Wilson&Platts-Mills, 2018]. Entre las medidas más recomendables se encuentran el eliminado de elementos que favorezcan el acúmulo de ácaros (alfombras, moquetas..); lavado de la ropa de cama semanalmente y al menos entre los 50-60°C de temperatura; mantener una humedad relativa inferior al 45% de forma mantenida a través de deshumidificadores; la limpieza del hogar a través del aspirado que debe realizarse con aspiradores que dispongan de filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air), que no mata a los ácaros pero si elimina los alérgenos de las partículas fecales; y las cubiertas anti-ácaros (con poros menores de 10 µm para colchones y almohadas, que permiten la transpiración pero no el paso de los alérgenos a través de ellas [Wise et al., 2023]. Existen estudios [Terreehorst et al.;2003, Custovic&Wijik,2005] acerca de estas medidas de evitación y reducción de alérgenos en los domicilios que demostraron ser eficaces para la reducción de niveles de alérgenos, pero que no necesariamente se traducían en la reducción de síntomas. Por este motivo, estas medidas constituyen solo una parte del tratamiento a establecer y se deben recurrir a otras opciones terapéuticas.

La mayoría de los pacientes precisan de tratamiento sintomático con antihistamínicos, corticoides tópicos o inhalados, broncodilatadores y/o antileucotrienos cuya frecuencia de uso dependerá del grado de control que se consigue con las medidas anteriores. En general, los pacientes alérgicos a los ácaros y en los que estos se consideran relevantes clínicamente, suelen precisar medicación de forma más o menos regular.

En aquellos casos en los que la intensidad de los síntomas es muy alta, se precisa medicación de forma mantenida de forma que se pueden llegar a presentar efectos adversos de la misma o se desea interferir en la evolución o historia natural de la enfermedad, está indicada la inmunoterapia específica [Paoletti et al.,2021; Platts-Mills et al.,2022]. La inmunoterapia específica consiste en la exposición gradual repetida de dosis de extracto alérgico en mayor dosis de la que habitualmente se expone el paciente con la finalidad de conseguir un estado de desensibilización o tolerancia que le permita una mejor calidad de vida a pesar de la exposición ambiental. Este tratamiento modifica la respuesta anómala del sistema inmunitario en forma de inducción de tolerancia al alérgeno, en lugar de producirse la inflamación típica de la exposición

alergológica. Las dos principales vías de administración de la inmunoterapia son la vía subcutánea (SCIT) y la vía sublingual (SLIT) [Halken et al., 2017]. La SCIT es la forma más extendida en nuestro país, si bien, gracias al registro farmacéutico de algunos productos en tabletas sublinguales, esta modalidad terapéutica está ganando adeptos. El principal problema de la SLIT es la necesidad de administración diaria y durante prolongados períodos de tiempo, mientras que al SCIT permite una posología más cómoda con inyecciones que se repiten con una periodicidad mensual o, incluso, bimensual. La duración total de la inmunoterapia específica con alérgenos se sitúa entre 3 y 5 años [Roberts et al.,2018].

Como ya se ha comentado, la inmunoterapia específica induce una serie de cambios inmunológicos que conducen al paciente a un estado de tolerancia o desensibilización. Se ha demostrado que la administración de altas dosis de alérgeno conduce a un primer incremento de la IgE que se sigue de una posterior disminución. De forma casi simultánea, se objetiva un aumento de la IgG1 en las primeras semanas [Shamji et al.,2012] y un incremento de la IgG4 específica de una forma más tardía hasta 3-4 años de tratamiento en las que se produce un descenso de sus niveles, explicada por la selección clonal de poblaciones específicas [Larche et al.,2006]. Además, se ha demostrado una reducción de los basófilos que tienen un receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) durante el inicio de la inmunoterapia [Novak et al.,2012], y en fases posteriores una disminución de eosinófilos, basófilos y mastocitos. Por otro lado, también se produce en el paciente que presenta un predominio de respuesta TH2, la aparición de linfocitos reguladores a nivel periférico que mediante la liberación de la IL10 se inhibe la producción de IgE y también el incremento de IgG; va a la par de una disminución de los linfocitos tipo 2. La inmunoterapia específica manejada por especialistas, en pacientes adecuadamente seleccionados, reduce los síntomas respiratorios, mejora el control de la enfermedad alérgica y disminuye la dependencia de los recursos sanitarios, incluyendo medicaciones, por lo que conduce a una progresiva disminución de los costes sanitarios [Malling,1999; Bousquet&Michel,1994].

Respecto a su seguridad, las reacciones adversas producidas por la inmunoterapia específica pueden clasificarse en locales o sistémicas [Cox et al.,2010], siendo más frecuente las primeras y tienden a remitir tras semanas de tratamiento. La incidencia de reacciones sistémicas depende entre otras cosas de la pauta de inicio, uso de premedicación, grado de sensibilización o presencia de cofactores; siendo menor en SLIT [Cox et al., 2016].

3.1. Tipos de extractos alérgicos disponibles para el tratamiento de la alergia a los ácaros del polvo doméstico

Para el uso de la inmunoterapia, de acuerdo tanto a guías nacionales como internacionales (EAACI) [Halken et al.,2017; Paoletti et al.,2021], se recomienda el uso de extractos estandarizados de inmunoterapia con alérgenos, dado que pueden variar de forma significativa con su actividad biológica. Para la administración de SCIT, se dispone de extractos de alérgenos nativos (en los que se incluyen la fuente alérgica completa y sin modificar) ya sea en forma acuosa o adsorbidos en un adyuvante (depot), y los extractos polimerizados o alergoides que contienen extractos nativos completos en

los que se ha atenuado su alergenicidad químicamente ya sea con formaldehído, glutaraldehído o alginato. En los alergoides, debido a que presentan menos epítomos reactivos de células B, tienen menor potencial de producir reacciones adversas pero sin ver su efecto inmunogénico alterado. Además, existen extractos que presentan una modificación física y química en las que se incluyen las vacunas modificadas con glutaraldehído y adsorbidas en tirosina, con formaldehído y adsorbidas en tirosina o vacunas polimerizadas con glutaraldehído y adsorbidas en hidróxido de aluminio.

3.2. Los ensayos clínicos como medida de evaluación de la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica

La eficacia de la inmunoterapia específica depende de correcta elección de un extracto, pues debe ser estandarizado y con eficacia demostrada en ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo. Existe evidencia demostrada para los ácaros del polvo entre otros alérgenos; sin embargo, la comparabilidad entre ensayos es difícil pues cada compañía utiliza unas unidades de estandarización diferentes.

3.2.1. Medidas de eficacia en la inmunoterapia específica

Prueba de exposición

La prueba de exposición controlada (PEC) tiene como objetivo confirmar o descartar el diagnóstico de un alérgeno como el responsable de una reacción alérgica. Para ello se administra de forma progresiva dosis única o concentraciones crecientes del alérgeno sospechoso de causar la reacción alérgica [Agache et al.,2015]. También se realiza para comprobar si se ha alcanzado la tolerancia al mismo tras una inmunoterapia o desensibilización; y además de en casos en los que existe discrepancia entre la clínica del paciente y el resultado de las pruebas complementarias obtenidas. En el caso de patología respiratoria, disponemos de varias vías para la realización de la PEC: vía intranasal, conjuntival o bronquial [Delgado&Quirce,2020; Santos et al.,2022]; siendo la provocación nasal la más utilizada en el diagnóstico de rinitis a pesar de no ser de uso rutinario. Se pueden realizar tanto de forma abierta, en la que tanto el médico como el paciente conocen el alérgeno que se administra; a simple ciego en donde solo el médico conoce la sustancia administrada en la PEC o a doble ciego, en donde tanto el médico como el paciente desconocen el alérgeno administrado. Esta prueba se debe realizar por personal entrenado y especializado en el tratamiento de reacciones alérgicas, ya que existe el riesgo de que se produzcan reacciones adversas con su realización, tanto locales como sistémicas.

La prueba se considera positiva en el momento en el que se objetivan unos síntomas y signos clínicos compatibles con una reacción alérgica [Chusakul et al.,2010]. En ese momento se administrará el tratamiento de la reacción pertinente, en función de la gravedad de los síntomas, y se mantendrá al paciente en observación hasta su remisión. La prueba cuando es negativa descarta que la sustancia estudiada sea la responsable de la reacción alérgica, por confirmarse tolerancia a la misma.

Existen contraindicaciones relativas como: tratamiento con β -bloqueantes, IECAS o Inmunosupresores. Evento cardiovascular reciente. Enfermedades crónicas reagudizadas (dermatitis, asma). Embarazo.

Calendario de síntomas y demanda de medicación

Esta herramienta permite conocer los síntomas que presenta el paciente y la época o estación en donde los manifiesta. Además, permite monitorizar la intensidad de los mismos, pues va en correlación con el consumo de medicación por parte del paciente según la interferencia de los mismos con su calidad de vida en las diferentes épocas del año o las diferentes exposiciones a las que se somete el paciente. En función de este calendario, podemos diferenciar también en un paciente polisensibilizado, el alérgeno que mayor repercusión clínica tiene en calidad de vida y en uso de medicación. Para ello se requiere la colaboración del paciente, en la que se le pide que mediante un calendario señale los días en los que presenta síntomas y la medicación a la que tiene que recurrir para el control sintomático.

Cuestionarios de calidad de vida y de control de rinitis y/o asma

Por otro lado, en la práctica clínica se dispone de escalas de calidad de vida y de síntomas que permiten monitorizar la evolución del paciente a lo largo del tiempo y la respuesta a las diferentes estrategias terapéuticas (tratamiento sintomático o tratamiento modificador de la enfermedad, inmunoterapia).

La calidad de vida relacionada con la salud ha adquirido progresivamente mayor relevancia en la atención sanitaria, pues permite conocer y medir los efectos que tienen las enfermedades crónicas en los pacientes y poder valorar la interferencia que tienen en su vida diaria. Entre estas escalas se encuentran la escala visual analógica (EVA), en donde los sujetos indican la percepción de su enfermedad con una cruz en una línea horizontal de 100mm, oscilando desde “ausencia de síntomas” (0) en extremo izquierdo hasta “síntomas muy graves” (100) en el derecho [Thomas et al.,2009]; y también el cuestionario de calidad de vida SQ5d (European Quality of life-5) de 5 ítems.

Por otro lado, existen tanto como para la rinitis como para el asma cuestionarios destinados a valorar la calidad de vida específica en una patología, como cuestionarios cuyo objetivo se centran en valorar en control de síntomas o evolutivo.

Respecto a la rinitis:

a. Cuestionarios de evaluación de calidad de vida específicos de rinitis como el **RQLQ** (*Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) o **RQLQ(S)** (*Standardised Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*).

El **RQLQ**, validado en español [Soler et al.,2004] se trata de un cuestionario de 28 ítems que valoran la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con rinitis crónica estacional o perenne. Consta de 28 preguntas en 7 dominios (limitación de la actividad, problemas de sueño, síntomas nasales, síntomas oculares, síntomas no nasales/oculares, problemas prácticos y función emocional). Hay 3 preguntas "específicas del sujeto" en el ámbito de la actividad que permiten a los sujetos seleccionar 3 actividades en las que se ven más limitados por su rinoconjuntivitis. Los sujetos recuerdan las molestias que les ha ocasionado la rinoconjuntivitis durante la semana anterior y responden a cada pregunta en una escala de 7 puntos (0 = ninguna

molestia - 6 = molestia grave). La puntuación global del RQLQ es la media de las 28 respuestas y las puntuaciones de cada ámbito son las medias de los ítems de esos ámbitos.

b. Cuestionarios de control de síntomas de rinitis como el **RCAT** (*rinitis control assessment test*) y **ESPRINT-15**.

El RCAT es uno de los cuestionarios que tradicionalmente se han utilizado más como herramienta de control de rinitis y ha sido recientemente validado al español [DelCuvillo et al.,2020]; consta de 6 ítems en los que se exponen diferentes síntomas de rinitis y su posible interferencia con actividades y control de síntomas; la puntuación oscila de 6 a 30 puntos, siendo más alta indicativa de mejor control. El ESPRINT-15 se trata de una versión reducida de 15 ítems, específico para rinitis alérgica y validado en población española adulta [Valero et al., 2013] y pediátrica.

Respecto al asma:

a. Cuestionarios de calidad de vida específicos de asma bronquial como **ACQ** (*Asthma Control Questionnaire*, cuestionario de control de asma) y **AQLQ** (Quality of life and asthma).

El **ACQ** [Juniper&OByrne1999], hace referencia a los síntomas de asma durante la última semana. Incluye preguntas relacionadas con el control de los síntomas y la medición del FEV1 (%). Consta de siete apartados puntuados de 0 a 6. La puntuación total resulta de la media de los 7 ítems. La pregunta número 6 se refiere al uso de tratamiento de rescate, y la número 7 a valores reales de la medición del porcentaje del FEV1. Según este cuestionario se clasifica el control del asma según el puntaje ACQ:

- $\leq 0,75$ indica una alta probabilidad de que el asma esté bien controlada;
- 0,75-1,5 indica una alta probabilidad de asma parcialmente controlada;
- $\geq 1,5$ indica una alta probabilidad de que el asma esté mal controlada.

El cuestionario **AQLQ** [Juniper&Buist1999] contiene 32 ítems correspondientes a 4 dimensiones de la salud: limitación de actividades habituales (11 ítems), síntomas (12 ítems), función emocional (5 ítems) y estímulos ambientales (4 ítems). Cada ítem dispone de una escala de 1 a 7 puntos, donde 1 = máxima limitación y 7 = ausencia de limitación. El cuestionario proporciona una puntuación global, que es la media para todos los ítems, y una puntuación para cada dimensión, que es la media de los ítems correspondientes. Existe una versión validada en español [Sanjuas et al.,1995].

Se considera la mínima diferencia clínicamente importante, que se define como “la mínima diferencia en una puntuación en una dimensión de interés que el paciente percibe como beneficiosa y que, en ausencia de efectos secundarios y/o excesivo coste, justificaría un cambio en el manejo clínico del paciente”. Para este cuestionario se ha establecido tanto para mejoras como para un deterioro en el estado de salud:

- Cambio clínico mínimamente importante: Una modificación media de 0.5 en la puntuación obtenida en cada pregunta, cada dimensión o en la totalidad del cuestionario.
- Cambio moderado: diferencias de aproximadamente 1.0
- Cambio grande: diferencias de >1.5 .

b. Cuestionarios de control de síntomas bronquiales en los pacientes asmáticos como el ACT (Asma control Test).

El **ACT** es un cuestionario validado para el control del asma [Schatz et al.,2006], cuyo objetivo trata de evaluar el control del asma a corto plazo, durante las cuatro semanas anteriores. Es corto, consta de 5 ítems en donde cuatro de ellas se refieren a síntomas o medicación de rescate y una de ellas a la autopercepción de control del paciente. Ha sido validado al español [Vega et al.,2007] y tanto la guía GINA como la GEMA recomiendan su uso para el control del asma. Cada pregunta se responde con un valor de 1 a 5, y la puntuación final oscila de 5 hasta 25, siendo mejor control cuanto mayor sea la puntuación:

- 5-15 puntos: asma mal controlada.
- 16-19 puntos: asma no bien controlada.
- 20-25 puntos: asma bien controlada.

3.2.2. Medidas de seguridad en la inmunoterapia específica: registro de reacciones adversas

La inmunoterapia alérgeno específica ha demostrado ser segura [Burks et al.,2013; Calderón et al.,2007; Calderón et al.,2016], sin embargo, tras su administración se pueden presentar tanto reacciones locales como sistémicas. Ambos tipos de reacciones se miden como parámetro de evaluación de seguridad y tolerancia en los estudios sobre inmunoterapia específica [CHMP 2006].

Las reacciones locales son el tipo de reacción más frecuente tras la administración de inmunoterapia, tanto vía subcutánea como sublingual. Se caracterizan por presentar prurito y edema y eritema en zona de la administración, y generalmente se producen en los primeros días de la administración en el caso de la sublingual o durante la pauta de inicio en la subcutánea, pudiendo aparecer tanto de forma inmediata como tardía. En el caso de reacciones molestas, puede ser necesaria la administración de premedicación para mejorar la tolerancia de la administración, si bien no es recomendable mantenerla durante mucho tiempo pues podría significar problemas posteriores con el tratamiento [Roberts et al.,2018].

Las reacciones sistémicas abarcan un amplio espectro de síntomas que se clasifican dependiendo del número de sistemas implicados y la gravedad de la reacción presentada. Se han utilizado diversas clasificaciones para identificar la gravedad de las reacciones sistémicas y no existe acuerdo unánime sobre ellas. Las 3 clasificaciones más utilizadas son las de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología Clínica [Epstein et al.,2014], la de la Organización Mundial de Alergia [Cox et al., 2010], y de la EAACI [Álvarez-Cuesta et al.,2006], siendo esta última la que se suele utilizar en los ensayos clínicos de inmunoterapia realizados en Europa. En Las Tablas 2, 3 y 4 se detallan las características de estas 3 clasificaciones.

Se ha descrito una incidencia de reacciones sistémicas de 2.1%, siendo de 2.4% para inmunoterapia con administración vía subcutánea como del 1.1% para inmunoterapia con administración vía sublingual [Calderón et al.,2016]. Dentro de las reacciones sistémicas, se han descrito como más frecuentes las de intensidad leve, las reportadas pasados los 30 minutos de la administración y principalmente durante la fase de incremento de dosis [Calderón et al.,2016; Vidal et al., 2019].

Tabla 2. Clasificación de las reacciones sistémicas secundarias a inmunoterapia frente aeroalérgenos de acuerdo a la clasificación de la WAO2010 [Cox et al.,2010].

Graduación	Síntomas
Grado 1	Afectación de un solo órgano con alguno de estos síntomas en una reacción de gravedad leve: angioedema, eritema, eritema generalizado, prurito generalizado, urticaria, rubefacción, tos, disfonía, rinitis, mareo, síncope, cefalea, disminución de la presión arterial (sensación subjetiva), fatiga, sensación de cuerpo extraño, náuseas, disfagia, taquicardia.
Grado 2	Siempre que 2 órganos afectados con reacción de gravedad leve; o, si alguno de los siguientes solo con gravedad leve: asma, broncoespasmo, molestias en el pecho, opresión torácica, sibilancias, disnea, vómitos, dolor abdominal o diarrea.
Grado 3	Si alguno de los siguientes síntomas por sí solo con gravedad moderada: asma, molestias en el pecho, opresión torácica, disnea o sibilancias; o, si edema laríngeo con gravedad leve.
Grado 4	Si alguno de los siguientes sólo con afectación grave: asma, broncoespasmo, molestias torácicas, opresión torácica, disnea o sibilancias; o, si solo alguno de los siguientes independientemente de la gravedad: hipotensión o pérdida de conocimiento.
Grado 5	Muerte

Tabla 3. Clasificación de las reacciones sistémicas secundarias a inmunoterapia frente aeroalérgenos de acuerdo a la clasificación de la AAAAI [Epstein et al.,2014]

Graduación	Síntomas
Grado 1	Si la gravedad es leve, 1 o más de los siguientes: eritema generalizado, prurito generalizado, rubor, rinitis, conjuntivitis, eritema, eritema generalizado, urticaria, molestias torácicas, opresión torácica, angioedema, edema laríngeo.
Grado 2	Si alguna de las siguientes con gravedad leve o moderada: asma, broncoespasmo, disnea, sibilancias; o, cuando gravedad moderada si alguna de las siguientes: rinitis, tos, disfonía, urticaria, dolor abdominal, diarrea, disfagia, náuseas, vómitos, molestias en el pecho, opresión torácica.
Grado 3	Si cualquiera de las siguientes junto con una presentación grave: asma, broncoespasmo, disnea, sibilancias; o, cualquiera de las siguientes independientemente de la gravedad de la reacción: hipotensión, pérdida de conocimiento.

Tabla 4. Clasificación de las reacciones sistémicas secundarias a inmunoterapia frente aeroalérgenos de acuerdo a la clasificación de la EAACI2006 [Álvarez-Cuesta et al.,2006].

Graduación	Síntomas
Grado 0	Independientemente de la gravedad, si está presente alguno de los siguientes síntomas inespecíficos: disminución de la presión arterial (sensación), sensación de cuerpo extraño, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mareo o taquicardia.
Grado 1	Independientemente de la gravedad si está presente alguno de los siguientes: dolor abdominal, molestias en el pecho, opresión torácica, diarrea, disfagia; o, si está presente alguno de los siguientes y gravedad leve: asma, broncoespasmo, tos, disnea, eritema, rinitis, urticaria, sibilancias o conjuntivitis.
Grado 2	Cualquiera de estos síntomas cuando la gravedad es moderada y el inicio es de 15 min o más tarde: asma, broncoespasmo, disnea, eritema generalizado, prurito generalizado, rinitis, urticaria, sibilancias, conjuntivitis, edema laríngeo.
Grado 3	Cualquiera de estos síntomas cuando la intensidad es moderada y el inicio es anterior a 15 min: eritema generalizado, prurito generalizado, urticaria, angioedema/edema laríngeo y sibilancias; o cualquiera de los siguientes independientemente del inicio si la intensidad es grave: asma, angioedema, broncoespasmo, disnea, eritema generalizado, prurito generalizado, urticaria, rubor, sibilancias.
Grado 4	Cuando hay hipotensión o pérdida de conciencia.

En el estudio EASSI (European Survey on Adverse Systemic reactions in allergen Immunotherapy) se identificaron una serie de factores relacionados con el paciente, el producto y el procedimiento que conviene destacar [Calderón et al.,2016; Vidal et al., 2019]:

- Tipo de extracto: se ha descrito una mayor frecuencia de reacciones sistémicas en los extractos nativos (no modificados) respecto a los alergoides [Calderón et al.,2016] cuya baja incidencia de reacciones ya se había comunicado previamente [Pfaar et al.,2014].
- Pauta y vía de administración: Como se ha señalado anteriormente, se ha objetivado una mayor frecuencia de reacciones sistémicas en vía de administración subcutánea respecto a la administración sublingual. Además, las pautas rush parecen más seguras respecto a pautas más lentas como las clúster o convencionales [Brehler et al.,2010], si bien esta información se puede ver interferida por el hecho de que las pautas rush se suelen realizar con extractos alergoides lo que actuaría como un factor de confusión [Calderón et al.,2016; Vidal et al., 2019].

- Sensibilizaciones: la sensibilización a epitelio animal o polen, independientemente de estar o no presentes en el extracto de la inmunoterapia, se ha asociado a un mayor riesgo de reacciones sistémicas [Calderón et al.,2016].
- Paciente: el diagnóstico previo de asma bronquial se asocia a un mayor riesgo de reacciones sistémicas con la inmunoterapia con independencia del resto de variables analizadas, además de la toma de medicación sintomática concomitante y el parcial control clínico del paciente [Calderón et al.,2016; Abramson et al.,2010].

JUSTIFICACIÓN

Los ácaros del polvo doméstico son los principales alérgenos responsables de la patología respiratoria alérgica en nuestra Comunidad Autónoma [Boquete et al.,2006]. Estudios previos realizados por nuestro grupo ya demostraban una prevalencia de sensibilización a los mismos en la población general muy elevada [Vidal et al.,1997; Vidal et al.,2004; Vidal et al.,2016]. Dado que las características climatológicas e, incluso, las condiciones de las viviendas pudieron haber cambiado, se planteó la posibilidad de repetir el estudio epidemiológico realizado en el municipio de A Estrada, 20 años después para comprobar si los perfiles de sensibilización habían cambiado o no.

Los ácaros, como fuente alérgica, contienen un elevado número de componentes moleculares tal y como ya se ha comentado. No todos estos componentes son igualmente relevantes en términos de sensibilización o en relevancia clínica. Los primeros componentes identificados fueron Der p 1 y Der p 2 pero, con posterioridad, se han sumado otros. Der p 23 parece ser uno de los alérgenos que podría comportarse como mayoritario en términos de prevalencia de sensibilización, si bien la implicación de este componente específico en las manifestaciones clínicas alérgicas está aún por definir por lo que parecía pertinente realizar un estudio sobre el mismo.

Por último, la inmunoterapia específica con alérgenos se considera como la única modalidad terapéutica capaz de modificar el curso de la enfermedad alérgica y tratar su causa. En un contexto en el que los productos de inmunoterapia son considerados como fórmulas magistrales al no disponer de productos registrados, se planteó la posibilidad de comprobar la tolerancia y eficacia de una mezcla de los dos ácaros del polvo doméstico más representativos en el área: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* y comprobar mediante seguimiento de síntomas y consumo de medicación el efecto de su administración en una población alérgica bien definida.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

De los resultados del análisis de la revisión realizada y recogida en la Introducción, se resalta el papel relevante de los ácaros del polvo doméstico como alérgenos en la sensibilización alérgica, su complejidad molecular y los posibles métodos diagnósticos disponibles así como el papel de la inmunoterapia específica como medida para mejorar la sintomatología y calidad de vida de los pacientes. De acuerdo con todo ello, los Objetivos e Hipótesis de los diferentes sub-estudios de estas tesis son los siguientes:

En la población general:

Estudio de la prevalencia de sensibilización a ácaros del polvo doméstico en la población general: estudio epidemiológico en A Estrada.

El objetivo principal de este estudio fue el de (1) estudiar la prevalencia de sensibilización a los dos ácaros principales, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* en una población general no seleccionada, tratando de identificar los factores demográficos y/o ambientales relacionados con dicha sensibilización e (2) identificar la presencia de síntomas compatibles con rinoconjuntivitis y/o asma bronquial en esta población para tratar de comprobar si la sensibilización alérgica se asocia o no a una mayor prevalencia de sintomatología. Como objetivo secundario se plantea el análisis de la mayor o menor presencia de síntomas en función del número de sensibilizaciones alérgicas.

Hipótesis: Con los datos de un estudio previo realizado en la misma área geográfica 20 años antes, se presume que los ácaros del polvo doméstico seguirán siendo la principal fuente alérgica responsable de sensibilización, esperando encontrar una relación entre dicha sensibilización y determinadas características de exposición que lo favorezcan. La presencia de sensibilización alérgica debería asociarse a una mayor prevalencia de sintomatología respiratoria compatible: rinoconjuntivitis y/o asma bronquial.

En una población de pacientes con síntomas respiratorios y sensibilización a ácaros del polvo doméstico:

Sensibilización a Der p 23 en los pacientes con alergia a los ácaros del polvo doméstico: prevalencia y expresión clínica.

El objetivo principal de este estudio es el de valorar la prevalencia de sensibilización a Der p 23 en los pacientes con alergia demostrada y clínicamente relevante a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Como objetivos secundarios: (1) se tratará de comprobar la relevancia clínica de esta sensibilización en el diagnóstico confirmado de asma bronquial y su relación con la gravedad de la enfermedad y (2) la correlación de la sIgE frente a Der p 23 con Der p 1, Der p 2 y *Lepidoglyphus destructor*.

Hipótesis: Der p 23 es un componente molecular de *Dermatophagoides pteronyssinus* identificado con posterioridad a Der p 1 y Der p 2, considerados como los alérgenos mayores y más importantes en la sensibilización a este ácaro. Dada la elevada exposición a ácaros que existe en el área a estudio y la bien conocida relación entre una mayor exposición a fuentes alérgicas y la posibilidad de reconocer un mayor número

de componentes moleculares relevantes en las mismas, es de esperar una prevalencia de sensibilización alta frente a Der p 23. Teniendo en cuenta que podría existir una mayor prevalencia de síntomas e incluso una mayor gravedad de los mismos en sujetos con un mayor reconocimiento de sIgE tanto en número de alérgenos como en cuantificación de IgE, es de esperar que los pacientes que presenten sIgE frente a más alérgenos puedan tener más síntomas y de mayor gravedad.

En pacientes con alergia respiratoria por sensibilización a ácaros diferentes e indicación de inmunoterapia específica:

Seguridad y eficacia de la inmunoterapia con un extracto alergoide con Dermatophagoides pteronyssinus y Lepidoglyphus destructor.

El objetivo principal de este sub-estudio fue el de valorar la (1) eficacia y (2) seguridad de una vacuna compuesta por los dos ácaros principales responsables de sensibilización alérgica en forma de alergoides. Entre los objetivos de eficacia se engloban la mejora en la sintomatología y en la calidad de vida de los pacientes. Entre los objetivos de seguridad, comprobar la frecuencia de presentación de efectos adversos locales y sistémicos durante la administración del mismo. Como objetivo secundario se plantea el análisis de los parámetros inmunológicos: sIgE e IgG4 específica como marcadores de eficacia.

Hipótesis: La inmunoterapia con alérgenos es una modalidad terapéutica cuya capacidad de reducir síntomas en sujetos alérgicos está bien demostrada. Sin embargo, los estudios con mezclas de alérgenos son escasos y su eficacia podría venir limitada por la reducción de la cantidad de alérgeno contenida en el producto final cuando se incluye más de un alérgeno en la composición de la vacuna. Teniendo en cuenta que se pretende utilizar un alergoide, cuya tasa de reacciones adversas es más reducida por la modificación en la alergenidad y que la vacuna propuesta contendría la dosis eficaz de los dos alérgenos incluidos, el estudio trabaja con la hipótesis de conseguir una buena tolerancia del producto de inmunoterapia que alcance los objetivos terapéuticos al contener las dosis eficaces estimadas tanto para *Dermatophagoides pteronyssinus* como para *Lepidoglyphus destructor*.

Sub-estudio 1

Prevalencia de sensibilización a los ácaros del polvo doméstico en la población general

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudiar la prevalencia de sensibilización a ácaros del polvo doméstico en la población general: *estudio epidemiológico en A Estrada*, investigando:

1. La relación entre la sensibilización cutánea a ácaros y factores demográficos.
2. La relación entre la sensibilización mediante prueba cutánea y la presencia de síntomas de rinoconjuntivitis y/o asma bronquial.
3. Como objetivo secundario, búsqueda de relación entre el número de sensibilizaciones alérgicas con independencia de que sea por ácaros u otros alérgenos y la presencia de síntomas.

2. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio transversal que se desarrolló en el municipio de A-Estrada (España, localización 42°41'21"N, 8°29'14"W), tal y como se ha descrito previamente [Alende-Castro et al., 2019]. El A-Estrada Glycation and Inflammation Study (AEGIS) está disponible en www.clinicaltrials.gov, código NCT01796184.

El municipio de A Estrada contaba con una población adulta (sujetos ≥ 18 años) en el momento del diseño del estudio global en el año 2012, de 18474. Se extrajo del registro del Sistema Nacional Público de Salud, que incluye al 95% de la población, una muestra estratificada por edad aleatoria. En este registro se accede al nombre, fecha de nacimiento y dirección postal de las personas vinculadas al Centro de Salud de A Estrada. La muestra se estratificó por grupos de edad en: 18 a 29 años; 30 a 39 años; 40 a 49 años; 50 a 59 años; 60 a 69 años; 70 a 79 años; y de 80 años en adelante. Un programa informático generó la muestra aleatoria de 500 sujetos en cada grupo de edad de forma que el cómputo total de sujetos inicialmente seleccionado fue de 3500 de los que 2230 se consideraron elegibles al no presentar ninguno de los criterios de exclusión que se recogen en la Figura 1.1. El flujo de entrada de los sujetos en el estudio se muestra en la Figura 1.1.

La tasa de participación fue del 68% (1516 sujetos que aceptaron participar en el estudio; 44.7% hombres; mediana de edad 52 años, rango 18-91 años). Todos los participantes eran caucásicos. No hubo diferencias relevantes en relación a la edad o lugar de residencia entre los sujetos que, finalmente, participaron y los que no aceptaron formar parte del estudio.

Se contactó a los sujetos de forma escalonada entre noviembre de 2012 y marzo de 2015 para que asistieran al centro de salud en donde se les pasaba la información en un cuestionario estructurado cumplimentado por el personal sanitario entrenado para el estudio (Cuaderno de Recogida de Datos, CRD, Anexo 1). Posteriormente se realizaron los estudios correspondientes que se detallan a continuación.

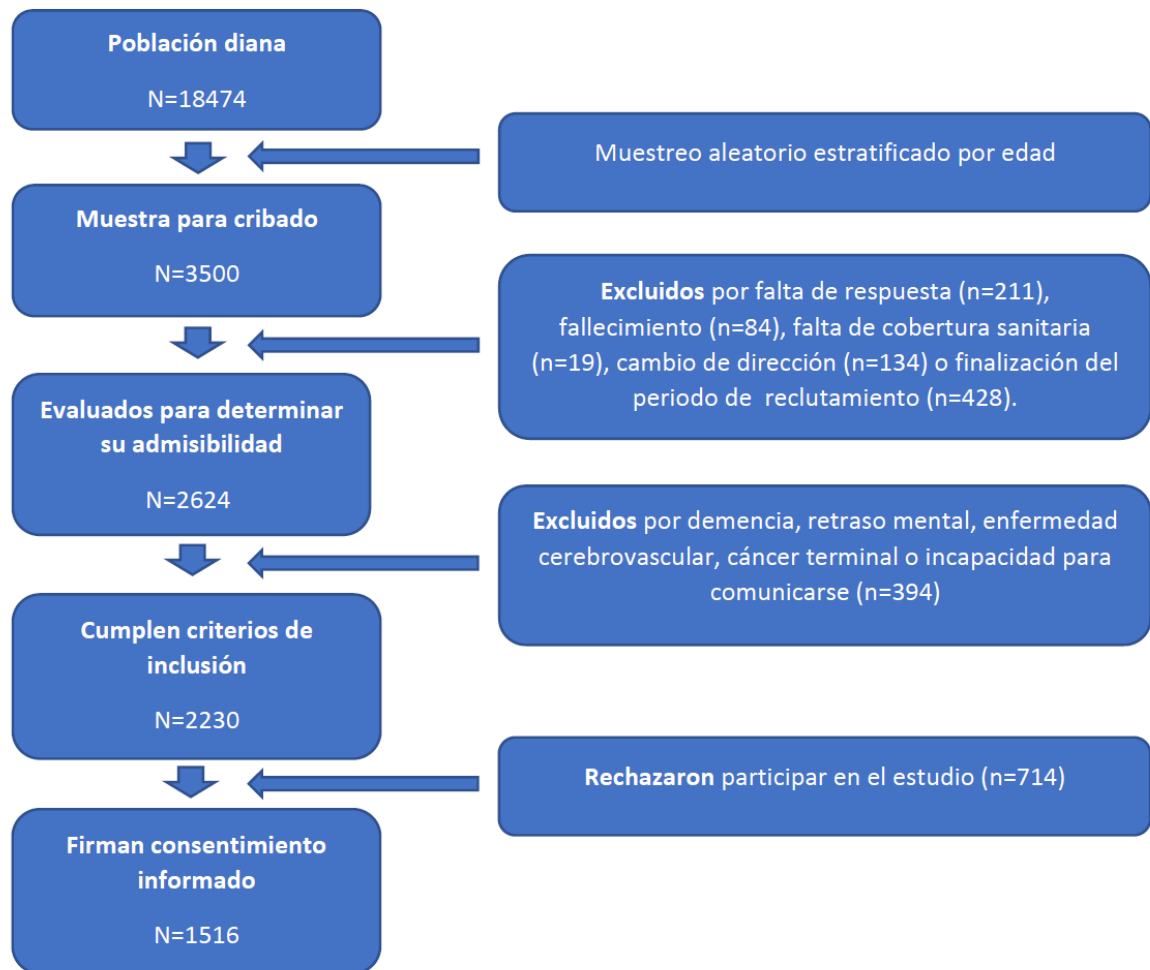


Figura 1.1. Diagrama de flujo del estudio. Fuente: elaboración propia.

2.2. Evaluación de los pacientes incluidos en el estudio

Evaluación del tabaquismo

Se consideraron fumadores los consumidores de, al menos, un cigarrillo al día. Los individuos que habían dejado de fumar durante el año anterior se seguían considerando fumadores, mientras que los que habían dejado de fumar más de 1 año antes del estudio se consideraron exfumadores.

Evaluación del consumo de alcohol

La evaluación del consumo de alcohol se realizó en unidades de bebida estándar [Gual et al.,1999], esto es sumando el número de vasos de vino (una unidad, ~10 g), botellas de cerveza (una unidad, ~10 g) y licores (dos unidades, ~20 g) consumidos regularmente a la semana. Los sujetos se categorizaron en función del consumo de alcohol en: abstemios o bebedores ocasionales cuando consumían menos de 9 g a la semana; bebedores ligeros los que consumían entre 10 y 139 g a la semana; bebedores moderados, los que consumían entre 140 y 279 g a la semana y bebedores excesivos aquellos con un consumo superior a 280 g a la semana.

Evaluación de la actividad física

Todos los participantes en el estudio cumplimentaron el Cuestionario Internacional de Actividad Física (versión corta). El cuestionario está disponible gratuitamente en <https://sites.google.com/site/theipaq/home> y ha sido validado en España [Román-Viñas et al.,2013]. El cuestionario permite calcular los Equivalentes Metabólicos de Tarea (MET) y para estratificar la actividad física habitual como inactivo, activo y altamente activo, como se ha descrito previamente [Alende-Castro et al,2019].

Evaluación del nivel de educación y ocupación relacionada con exposición a ácaros

El nivel de educación se categorizó en: grupo 1, sin estudios; grupo 2, escuela primaria y secundaria; grupo 3, bachillerato y formación profesional; y grupo 4, estudios universitarios.

En cuanto a la ocupación que supone una exposición potencial a ácaros se consideró de riesgo el trabajo relacionado con: graneros, animales de labor y almacenaje de todo tipo.

Evaluación de las condiciones de la vivienda habitual

La residencia habitual se categorizó en función de la presencia de calefacción en el domicilio, vivienda aislada o piso, antigüedad de la vivienda y presencia de animales domésticos, de labor y graneros en la proximidad al domicilio.

Evaluación de la presencia de síntomas nasales o bronquiales

Los sujetos fueron interrogados específicamente sobre la presencia de síntomas nasales o bronquiales y clasificados como asintomáticos, síntomas nasales, síntomas bronquiales o síntomas nasales y bronquiales.

2.3. Determinaciones del estudio

Pruebas cutáneas intraepidérmicas

Se realizó un panel de pruebas cutáneas intraepidérmicas frente a aeroalérgenos relevantes en la zona a todos los participantes (Anexo II). El panel incluía ácaros del polvo doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor*), pólenes (*Phleum pratense*, *Plantago lanceolata*, *Betula alba* y *Parietaria judaica*), panalérgenos vegetales (profilina y proteína de transferencia lipídica [LTP] del melocotón), mohos (*Alternaria alternata* y *Aspergillus* spp), y caspa animal (perro y gato) (ALK-Abelló, España). La prueba cutánea incluía 10 mg/mL de histamina como control positivo y solución salina como control negativo. Se siguieron los procedimientos estándar [Haahtela;1993]. Se consideraron positivos los habones con un diámetro medio superior a 3 mm en la lectura realizada a los 15 minutos. La presencia de al menos una prueba positiva se consideró indicativa de sensibilización alérgica o atopia [Johansson, et al;2001].

Determinación de IgE sérica total

La determinación de IgE total se realizó con el ensayo ADVIA Centaur Total IgE (Siemens Healthcare Diagnostics®, EE.UU.), técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia directa. El intervalo de medición analítico del ensayo es de 1.5-3000 kU/L. Las muestras

de suero con niveles de IgE superiores a 3000 IU/mL se diluyeron y se volvieron a analizar para obtener resultados precisos.

2.4 Análisis estadístico

Para tener en cuenta el método de selección de los individuos, estratificado por décadas de la vida, se ha realizado un análisis basado en este diseño. Los procedimientos de muestreo usados han asignado un tamaño muestral a cada grupo de edad que no se corresponde a la población de referencia. Por tanto, se han establecido ponderaciones que permitan una mejor estimación tanto de las prevalencias como de las *odds ratios* (OR) y de sus intervalos de confianza al 95%. Con este propósito se ha utilizado el programa STATA/SE v.17 (Stata Corp, College Station, TX). Las variables continuas se expresan en medianas y rango intercuartílico. Para verificar la existencia de asociación entre variables cualitativas se ha utilizado la prueba Chi cuadrado, para contrastar diferencias en una variable continua entre dos niveles de un factor se usó la prueba U de Mann-Whitney, mientras que en caso de más de dos niveles se empleó la prueba de Kruskal-Wallis.

Para el análisis multivariado, regresión logística, la edad en años se introdujo en el modelo como una variable cuantitativa. Para las variables categóricas con más de dos categorías se crearon variables *dummy*. Se consideraron significativos aquellos valores de P menores a 0.05.

2.5 Aspectos éticos y financiación


El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de Galicia (código 2010-315) (Anexo III). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

El estudio contó con el apoyo de subvenciones del Instituto de Salud Carlos III (Instituto de Salud Carlos III, PI16/01404 y PI16/01395), la Red Española de Trastornos Adictivos (Red de Trastornos Adictivos, RD16/0017/0018, Ministerio de Sanidad español) la Red Española de Actividad Preventiva y de Promoción de la Salud en Atención Primaria (Red de Actividades Preventivas y de Promoción de Salud en Atención Primaria (RD16/0007/0006) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

3. RESULTADOS

Prevalencia de sensibilización a alérgenos en la población general

Del resultado de las pruebas cutáneas realizadas a la población general, se observa que la prevalencia de atopia disminuye con la edad y esa disminución empieza a ser evidente a partir del tramo de los 40 a los 49 años. Aun así, en este grupo de edad, cerca del 26% de la población tiene alguna prueba positiva. En el siguiente tramo de edad, el descenso en la prevalencia es de un 50% puesto que solo el 13.2% de los sujetos tienen alguna prueba positiva (Tabla 1.1). La prevalencia global se sitúa en el 21.9%.

 En lo que se refiere a la prevalencia para cada alérgeno completo y para todas las edades, los ácaros del polvo doméstico son los que, con más frecuencia, provocan un resultado positivo, afectando entre un 14-15% de la población en su totalidad. Entre

los dos ácaros estudiados, la sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* parece ser más prevalente. De forma similar a lo que pasaba con la atopia en general, es en los grupos de edad comprendidos entre los 18 y los 39 años cuando la sensibilización alérgica alcanza su máximo valor, siendo la prueba cutánea frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* positiva en más del 30% de los pacientes. La sensibilización a *Lepidoglyphus destructor*, si bien ocupa el segundo lugar, no es a mucha distancia de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Tabla 1.1).

El segundo grupo de alérgenos en frecuencia de positividad en esta población general, es el del polen de las gramíneas representado por el polen de *Phleum pratense*. Al igual que sucede con los ácaros o la atopia en general, es más prevalente entre los grupos de edad de 20 a 29 años y de 30 a 39 años. La sensibilización a *profilina*, que es un alérgeno común en los pólenes y relacionado con síntomas de prurito en la cavidad oral al comer ciertos vegetales, es relativamente baja puesto que no llega al 3% en ninguno de los grupos de edad. Respecto al resto de pólenes testados, destaca el de *Betula verrucosa*, aunque su prevalencia de sensibilización está a mucha distancia de la del polen de las gramíneas.

Es anecdótica la sensibilización a hongos y a polen de *Parietaria*. Por último, respecto a los epitelios, se observa que el epitelio de gato es el alérgeno más prevalente, superando el 9% en la franja de edad comprendida entre 30 y 39 años de edad. Apenas detectamos sensibilización al epitelio de perro a excepción del grupo de 30 a 39 años.

La sensibilización detectada por prueba cutánea en el grupo de edad por encima de 70 años es realmente muy baja para todos los alérgenos.

La IgE total como marcador de atopia y el papel de la ingesta de alcohol

En la Tabla 1.1 se presenta la distribución de los niveles de IgE total en los distintos grupos de edad analizados en el estudio. De forma similar a lo que sucede con la atopia, los niveles de IgE total disminuyen con la edad, siendo en el grupo de edad comprendido entre los 18 y 29 años el que presenta los niveles de IgE total más elevados.

Siguiendo la línea de investigación de nuestro grupo sobre el papel de la ingesta de alcohol sobre los niveles en sangre de IgE total y tras dividir a los individuos en función de la ingesta de alcohol, se observa que, al aumentar la ingesta de alcohol, aumenta de forma muy marcada la IgE total, superando en aquellos bebedores excesivos con más de 280 g de alcohol a la semana, el valor de la IgE total del conjunto de la muestra o en cualquier rango de edad. Así, la IgE para aquellos sujetos abstemios, es de 29 (10-99) UI/mL, aumentado a 40 (15-115) UI/mL, 46 (16-125) UI/mL y 70 (24-221) UI/mL para los sujetos que ingieren entre 10-139 g de alcohol a la semana, 140-279 g de alcohol a la semana y más de 280 g de alcohol a la semana, respectivamente ($p < 0.001$, Kruskal-Wallis).

Tabla 1.1. Prevalencia de sensibilización de los diferentes aeroalérgenos de acuerdo a estratos de edad y niveles de IgE total por grupos de edad

	18-29 años	30-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años	Todas las edades
IgE total (UI/mL)	59 (16-180)	48 (13-171)	33 (12-84)	36 (12-99)	38 (15-141)	37 (13-94)	40 (13-119)
<i>Atopia</i>	43.2 (35.9-50.8)	42.9 (36.6-49.4)	25.6 (20.8-31.1)	13.2 (9.6-17.9)	11.2 (8-15.5)	8.2 (5.6-11.9)	21.9 (19.9-24.1)
<i>Phleum pratense</i>	16.5 (11.6-22.9)	18.5 (14.0-24.1)	8.9 (6.1-12.9)	3.7 (2.0-6.8)	2.1 (0.9%-4.7)	0.9 (0.3-3.0)	7.5 (6.2-8.9)
<i>Parietaria judaica</i>	1.7 (0.5-5.3)	1.3 (0.1-2.8)	0.7 (0.1-2.8)	0.3 (0.05-2.6)	0.7 (0.1-2.8)	0	0.7 (0.4-1.3)
<i>Betula verrucosa</i>	4.1 (1.9-8.4)	4.4 (2.3-8.0)	1.4 (0.5-3.7)	0.7 (0.1-2.9)	2.8 (1.4-5.6)	0.6 (0.1-2.6)	2.1 (1.5-3.0)
<i>Profilina</i>	2.9 (1.2- 6.9)	2.2 (0.8-6.1)	1.4 (0.5-3.7)	0.3 (0.05-2.6)	0.7 (0.1-2.8)	0	1.1 (0.6-1.7)
<i>LTP melocotón</i>	2.3 (0.8-6.1)	2.2 (0.9-5.2)	1.0 (0.3-3.2)	0	0	0.6 (0.1-2.6)	0.9 (0.5-1.5)
<i>D. pteronyssinus</i>	31.9 (25.3-39.3)	33.6 (27.7-40.0)	15.1 (11.3-19.8)	9.0 (6.1-13.2)	7.6 (5.0-11.3)	3.9 (2.2-6.8)	15.1 (13.3-17.0)
<i>L. destructor</i>	28.4 (22.1-35.6)	27.8 (22.4-34.0)	16.1 (12.3-20.9)	7.9 (5.2-11.8)	7.6 (5.0-11.3)	3.3 (1.7-6.0)	13.7 (12.0-15.5)
<i>Alternaria alternata</i>	1.7 (0.5-5.3)	1.7 (0.6-4.6)	1.7 (0.7-4.2)	0.3 (0.05-2.6)	0.7 (0.1-2.8)	0.3 (0.04-2.3)	1.0 (0.6-1.7)
<i>Aspergillus spp</i>	0	0.45 (0.06-3.0)	0	0	0.3 (0.05-2.5)	0.6 (0.1-2.6)	0.2 (0.09-0.7)
<i>Epitelio perro</i>	1.7 (0.5-5.3)	6.1 (3.7-10.1)	2.1 (0.9-4.7)	2.2 (1.0-4.9)	0	0	1.9 (1.3-2.7)
<i>Epitelio gato</i>	7.6 (4.5-12.8)	9.2 (6.1-13.8)	3.2 (1.6-6.1)	1.5 (0.5-3.9)	1.4 (0.5-3.7)	0	3.3 (2.5-4.4)

Intervalo de confianza del 95%. Atopia: con al menos una positividad en el SPT

Rasgos diferenciales epidemiológicos de la sensibilización a ácaros del polvo doméstico respecto a pacientes no sensibilizados

En la Tabla 1.2 se muestran las características de los pacientes con sensibilización a los ácaros del polvo doméstico con respecto a los pacientes que no muestran esta sensibilización.

Considerando en global la población, 275 sujetos sobre 1515 (1 dato perdido), presentan a prueba positiva a uno de los ácaros o a ambos. En general, no se observan rasgos que sean peculiares de los pacientes sensibilizados a ácaros con respecto al resto de atópicos salvo en la edad que parece ser menor en los que tienen una sensibilización a los ácaros. No obstante, aunque significativa en términos estadísticos, la diferencia en la edad es pequeña y podría no ser clínicamente relevante. No se detectan diferencias en el resto de características demográficas: exposición laboral, tipo de vivienda, presencia de animales domésticos, de labor o presencia de granero en la proximidad de los domicilios.

Cuando se comparan las características demográficas del total de individuos con sensibilización a los ácaros (una sola sensibilización o ambas) y se compara al resto de la población, incluyendo tanto los que no son atópicos como los que tienen una sensibilización distinta a la de los ácaros (en este caso referido a 57 pacientes atópicos pero no sensibilizados a ácaros), se encuentran marcadas diferencias como una edad menor, un porcentaje más elevado de hombres (Tabla 1.3). En relación con el nivel de estudios, la sensibilización a *Lepidoglyphus destructor* alcanza el valor más alto (55%) en el grupo de sujetos con estudios obligatorios (*Grupo 2: graduado escolar y ESO*), y la menor frente a este mismo ácaro en el grupo de sujetos con estudios superiores (*Grupo 4: diplomado, licenciado, doctorado*); lo que podría tener relación con la profesión frente a la que se han preparado. De hecho, la sensibilización a *Lepidoglyphus destructor* es mucho más frecuente entre el personal que hemos considerado como laboral de riesgo y que incluye exposición en ámbitos de almacenamiento, contacto con graneros y animales de labor, así como almacenaje de todo tipo.

Se observa una diferencia de la presencia o no de sensibilización a ácaros en relación al nivel de actividad física. Entre los sujetos no sensibilizados a ácaros se encuentran aquellos con menor actividad física recogida por cuestionario (42%), mientras que la sensibilización a *Lepidoglyphus destructor* es más frecuente entre los que tienen una actividad física intermedia.

En relación al hábito tabáquico presente o pasado, se observa que es más frecuente entre los sujetos sensibilizados a los ácaros.

Tabla 1.2. Características demográficas de los pacientes atópicos con y sin sensibilización a los ácaros del polvo doméstico.

	Atópicos sin ácaros	Atópicos con ácaros	<i>p</i> -valor
N	57	275	
Edad (años)	47.5 ± 18.1	41.3 ± 15.2	0.018
Hombres	35 (61.4%)	149 (54.2%)	0.318
Exposición laboral riesgo	12 (21.1%)	42 (15.3%)	0.287
Actividad física			0.595
<i>Inactivo</i>	22 (38.6%)	87 (31.6%)	
<i>activo</i>	19 (33.3%)	102 (37.1%)	
<i>Altamente activo</i>	16 (28.1%)	86 (31.3%)	
Hábito tabáquico			0.242
<i>No fumador</i>	21 (36.8%)	133 (48.4%)	
<i>Exfumador</i>	18 (31.6%)	64 (23.3%)	
<i>Fumador</i>	18 (31.6%)	78 (28.4%)	
Consumo alcohol			0.947
<i>0-9 gr/semana</i>	18 (31.6%)	92 (33.5%)	
<i>10-139 gr/semana</i>	25 (43.9%)	125 (45.5%)	
<i>140-279 gr/semana</i>	9 (15.8%)	36 (13.1%)	
<i>280 y más</i>	5 (8.8%)	22 (8.0%)	
Vivienda			0.211
<i>Casa</i>	34 (59.6)	139 (50.5)	
Antigüedad (años)	33.4 ± 33	35.6 ± 36	0.681
Calefacción	44 (77.2%)	204 (74.2)	0.634
Animales domésticos	30 (52.6%)	135 (49.1)	0.627
Animales de labor	19 (33.3%)	106 (38.5%)	0.460
Presencia de granero	18 (31.6%)	88 (32.0%)	0.951

Tabla 1.3. Características de los sujetos con sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Lepidoglyphus destructor* o ambos ácaros comparado al resto de la muestra.

	Ninguna	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Ambas sensibilizaciones	p-valor
N	1240	67	46	162	
<i>Edad (años)</i>	54.9 (54.3-55.6)	40.3 (36.5-44.0)	43.4 (37.8-49.1)	38.6 (36.5-40.7)	0.000
<i>Hombres</i>	42.1 (39.3-45.0)	48.6 (36.7-60.6)	55.0 (40.3-68.9)	56.1 (48.2-63.6)	0.004
<i>Nivel educacional</i>					0.000
Grupo 1	27.2 (24.9-29.4)	7.1 (3.2-15.0)	9.1 (3.3-22.7)	6.2 (3.4-11.0)	
Grupo 2	41.5 (38.8-44.3)	29.0 (19.3-41.0)	55.0 (40.3-68.9)	31.3 (24.6-38.9)	
Grupo 3	21.1 (19.1-23.4)	33.2 (22.8-45.5)	30.9 (19.1-45.8)	41.0 (33.6-48.9)	
Grupo 4	10.3 (8.7-12.1)	30.8 (20.6-43.1)	5.0 (1.2-17.7)	21.5 (15.7-28.6)	
<i>Exposición laboral riesgo</i>	28.2 (25.8-30.7)	15.2 (8.4-25.8)	30.6 (18.8-45.6)	10.0 (6.2-15.6)	0.000
<i>Actividad física</i>					0.008
Inactivo	42.0 (39.2-44.9)	34.0 (23.6-46.1)	23.7 (13.7-37.8)	30.5 (23.9-38.0)	
Activo	35.3 (32.6-38.1)	37.7 (26.7-50.0)	41.3 (27.7-56.2)	36.5 (29.3-44.4)	
Altamente activo	22.6 (20.4-25.1)	28.3 (18.6-40.6)	35.0 (22.5-50.0)	33.0 (26.0-40.7)	
<i>Hábito tabáquico</i>					0.001
No fumador	56.9 (54.1-59.6)	45.0 (33.4-57.2)	40.6 (27.2-55.5)	51.7 (43.9-59.5)	
Exfumador	25.4 (23.1-28.0)	23.9 (15.2-35.5)	32.5 (20.3-47.5)	19.3 (13.9-26.2)	
Fumador	17.7 (15.7-19.8)	31.0 (20.9-43.3)	26.9 (15.9-41.9)	28.9 (22.4-36.5)	
<i>Consumo alcohol</i>					0.124
0-9 gr/semana	36.6 (33.8-39.4)	25.0 (16.0-37.0)	26.2 (15.3-40.9)	37.9 (30.7-45.7)	
10-139 gr/semana	39.1 (36.3-41.9)	50.3 (38.3-62.2)	52.1 (37.6-66.2)	45.1 (37.5-53.0)	
140-279 gr/semana	16.1 (14.2-18.3)	19.4 (11.7-30.4)	12.8 (5.6-26.3)	9.7 (5.9-15.4)	
280 y más	8.2 (6.8-9.9)	5.3 (2.0-13.5)	9.0 (3.7-20.1)	7.3 (4.2-12.2)	
<i>Vivienda</i>					
Casa	67.7 (65.0-70.2)	42.4 (31.1-54.5)	60.3 (45.3-73.6)	48.2 (40.5-56.0)	0.000
<i>Antigüedad (años)</i>	43.5 (41.4-45.7)	30.2 (23.7-36.6)	37.1 (27.8-46.5)	35.3 (29.3-41.3)	0.000
<i>Calefacción</i>	70.5 (67.8-73.1)	83.5 (72.9-90.5)	68.2 (53.4-80.1)	73.5 (66.1-79.8)	0.117
<i>Animales domésticos</i>	57.8 (55.0-60.6)	52.9 (40.8-64.7)	58.4 (43.3-72.0)	42.5 (35.0-50.5)	0.004
<i>Animales de labor</i>	51.7 (49.0-54.5)	32.9 (22.7-45.0)	51.7 (37.2-66.0)	34.3 (27.4-41.9)	0.000
<i>Presencia de granero</i>	44.3 (41.5-47.1)	29.9 (20.2-41.9)	33.0 (20.9-47.7)	29.2 (22.8-36.6)	0.000

Porcentaje de sujetos (intervalo de confianza del 95%). Atopia: con al menos una positividad en el SPT. Intervalo de confianza del 95%.

El análisis multivariante en el que se introdujeron las variables que mostraban alguna significación en el análisis univariante, solo muestra la edad y el género como factores que influyen en la sensibilización a los ácaros (edad más joven, OR 0.95 (0.94,0.96), $p < 0.001$ y género masculino, OR 1.61 (1.71-2.22), $p = 0.003$).

Presencia de síntomas en los pacientes atópicos

Los síntomas respiratorios se agruparon como síntomas bronquiales y/o síntomas nasales, observando una prevalencia del 33.6% de la población no atópica, mientras que entre la población atópica alcanza el 53.4% ($p < 0.001$) lo que sugiere que la atopia aumenta la prevalencia de sintomatología respiratoria.

Cuando se analiza entre los pacientes atópicos, es decir, con alguna sensibilización, el porcentaje de los pacientes que con alguna prueba positiva a los ácaros presenta sintomatología respiratoria, observamos que el 55.8% de ellos se

encuentran afectados frente al 41.7% de los atópicos no sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico ($p=0.046$).

Al analizar la presencia síntomas respiratorios en función del número de sensibilizaciones obtenidas en la prueba cutánea, se observa que la ausencia de síntomas es más frecuente en los pacientes que tienen una única sensibilización pero, a medida que aumenta el número de sensibilizaciones, también lo hace el porcentaje de pacientes con síntomas ($p<0.001$) (Figura 1.2).

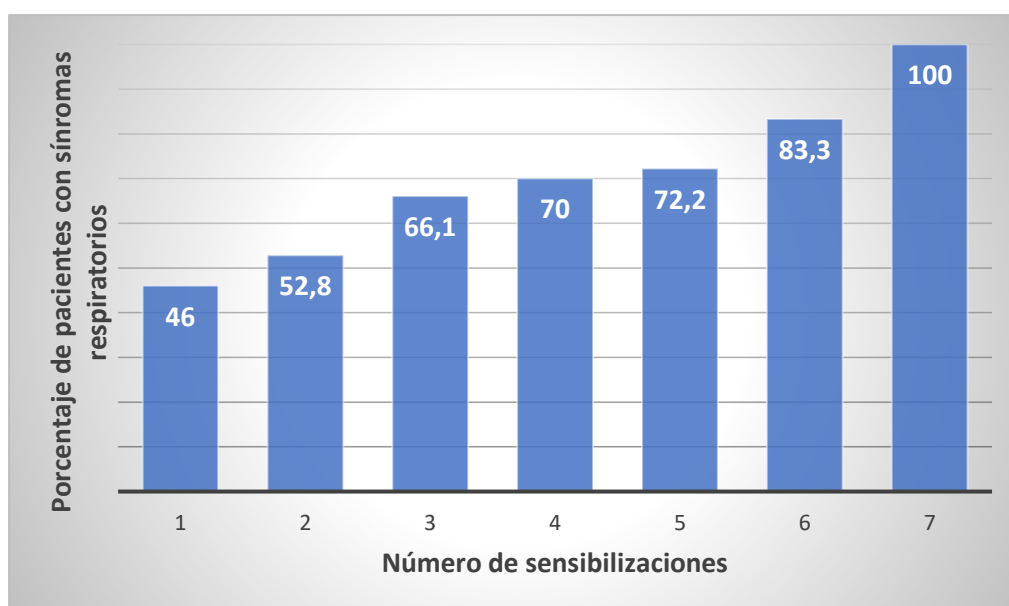


Figura 1.2. Porcentaje de pacientes con síntomas respiratorios en función del número de pruebas cutáneas positivas a distintos alérgenos

El desglose de síntomas nasales y bronquiales se presenta en la Tabla 1.4 y en la Figura 1.3.

Tabla 1.4. Prevalencia de síntomas respiratorios en función del número de sensibilizaciones

Número de sensibilizaciones en prueba cutánea	Asintomáticos	Síntomas nasales	Síntomas bronquiales	Síntomas nasales o bronquiales	Total
1	70 (53.8%)	27 (20.8%)	19 (14.6%)	14 (10.8%)	130
2	43 (39.8%)	23 (21.3%)	16 (14.8%)	26 (24.1%)	108
3	17 (28.8%)	10 (16.9%)	8 (13.6%)	24 (40.7%)	59
4	8 (26.7%)	6 (20%)	5 (16.7%)	11 (36.7%)	30
5	4 (23.5%)	2 (11.8%)	4 (23.5%)	7 (41.2%)	17
6	0	1 (16.7%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)	6
7	0	0	0	2 (100%)	2

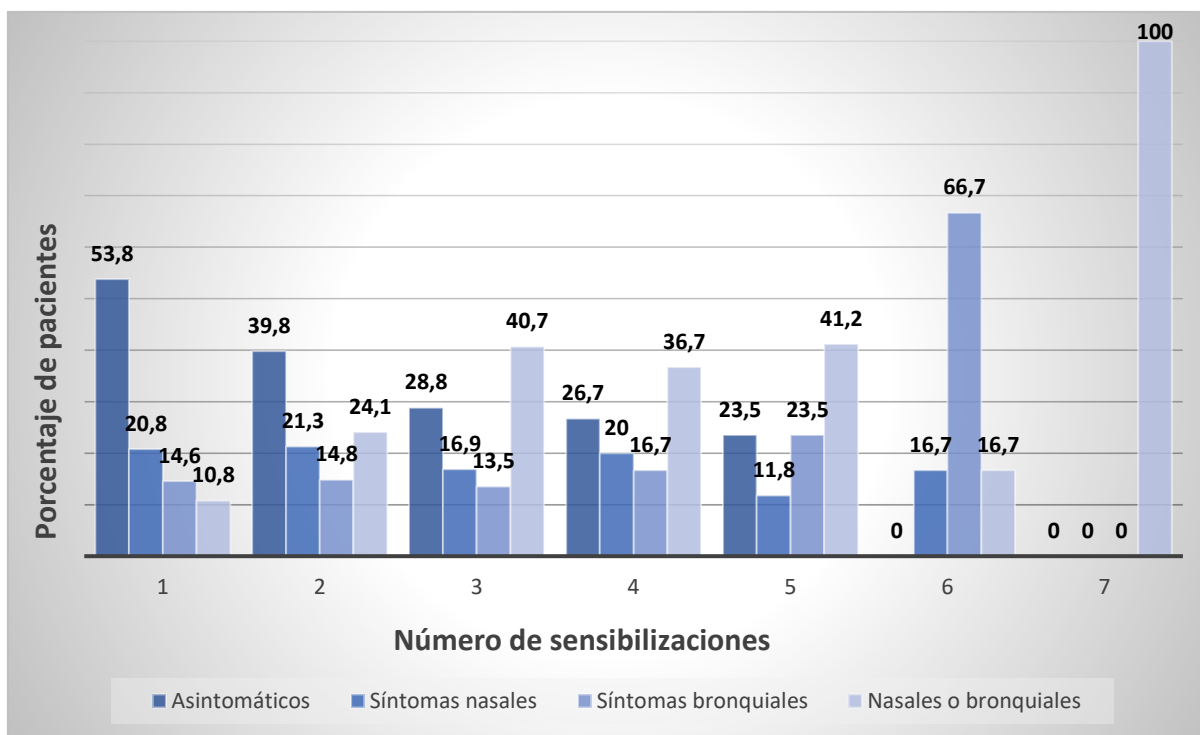


Figura 1.3. Porcentaje de pacientes con síntomas nasales y/o bronquiales en función del número de sensibilizaciones a aeroalérgenos por prueba cutánea

Por último, se revisó la prevalencia de síntomas oculares en los pacientes con sensibilización a *Lepidoglyphus destructor* en relación con la presencia de los mismos síntomas en los pacientes con sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* para comprobar si los pacientes con sensibilización al primero presentaban, con mayor frecuencia, síntomas oculares que los sensibilizados al segundo, observación tomada de la práctica clínica pero no demostrada por ningún autor. Para este propósito se comparó, únicamente, a los monosensibles frente a *Lepidoglyphus destructor* y los monosensibles a *Dermatophagoides pteronyssinus* pues la cosensibilización a ambos no permitiría aclarar este punto. Como se puede ver en la Tabla 1.6, no se encontraron diferencias e, incluso, los monosensibles a *Dermatophagoides* presentaron síntomas oculares en una mayor proporción.

Tabla 1.5. Prevalencia de síntomas oculares en los pacientes monosensibles a *Lepidoglyphus destructor* frente a los monosensibles a *Dermatophagoides pteronyssinus*.

	Monosensibles a <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Monosensibles a <i>Lepidoglyphus destructor</i>
N	45	42
Prurito ocular	37.8%	26.2%
Eritema ocular	28.9%	14.5%

4. DISCUSIÓN

Tras definir atopía como la presencia de, al menos, una prueba cutánea positiva frente a uno de los aeroalérgenos testados, comprobamos, como era de esperar, que la prevalencia de sensibilización disminuye con la edad, siendo más evidente a partir de los 40 años. Estos datos concuerdan con el conocimiento general de que la atopía es más frecuente en las edades más tempranas de la vida [Pawankar et al.,2013] y así, de hecho, en el primer grupo de edad analizado se alcanza una prevalencia del 43.2%, que es muy superior a la estimada globalmente de alrededor de un 20-25% [Pawankar et al.;2013].

En la población analizada, los ácaros del polvo suponen el alérgeno más relevante lo que concuerda con los estudios previos realizados en el mismo estudio, años atrás [Vidal et al., 2004], y con los datos de estudios de prevalencia global realizados por la SEAIC en Alergológica 2015 [Ojeda et al.,2018]. Se trata de cifras de prevalencia mucho más elevadas que las comunicadas por otros autores incluso para exposición en medio rural [Gislason & Gislason,1999].

Los pólenes de gramíneas ocupan la primera posición tras los ácaros en la sensibilización alérgica en esta población gallega. A mucha distancia de otros pólenes, incluido el polen de malezas como la *Parietaria spp* que es más propia de zonas costeras [Vidal et al.,2001], o el polen de abedul. No tenemos información sobre lugares donde la población a estudio haya vivido con anterioridad a A Estrada lo que podría explicar la prevalencia de más del doble de sensibilización a polen del abedul con respecto a otros pólenes diferentes a las gramíneas, dado el carácter migratorio que en los años 60 y 70 tuvo la población de esta Comunidad Autónoma.

La sensibilización a profilina es muy baja con respecto a la sensibilización global a polen de las gramíneas, pero este dato concuerda con los obtenidos en Alergológica [Ojeda et al.,2018].

Un dato relevante que se vuelve a confirmar por nuestro grupo es la relación entre la IgE total y la ingesta de alcohol [Vidal C et al.,1994; González-Quintela et al.,1995; González-Quintela et al.,2004; Linneberg et al.,2010; Coutinho et al.,2011; Alonso M et al.,2012; Alvela-Suarez et al.,2019]. Es conocido el valor que se le da a la elevación de la IgE total como marcador de atopía pero, al realizar esta valoración, se debe tener en cuenta la ingesta de alcohol del sujeto a estudio. De acuerdo con esto, en la población estudiada, a mayor ingesta de alcohol, más elevados son los títulos de IgE total y esto es independiente de la edad de los sujetos. Por último y en relación a los hábitos tóxicos, los sensibilizados a ácaros parecen fumar más que los no sensibilizados. Sin embargo, en el análisis multivariante se pierde esta significación pues parece que podría ser consecuencia del efecto de la edad: los más jóvenes fuman más.

Centrándonos ya en la sensibilización a ácaros, sigue el patrón general de forma que las prevalencias son más altas en los grupos de edad más jóvenes y desciende a partir de los 40 años, aunque más marcadamente a partir de los 50 años.

Dentro del conjunto de los atópicos, los sujetos con sensibilización a ácaros tienen una edad menor que los sensibilizados a otros aeroalérgenos. Al contrario de lo que se podría pensar por la detección de IgE frente a *Lepidoglyphus destructor*, ácaro considerado de almacenamiento y, por tanto, relacionado con exposición laboral, no hemos detectado diferencias dentro del conjunto de los atópicos con el hecho de que tengan o no sensibilización a los ácaros. Sin embargo, si se analizan los sujetos sensibilizados a ácaros en función del ácaro responsable si se detecta que aquellos sensibilizados a *Lepidoglyphus destructor* presentan con una frecuencia superior al doble de la de los sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Hay una relación directa entre el nivel educacional y la sensibilización a este ácaro de depósito, de forma que, a mayor nivel educacional, la sensibilización a *Lepidoglyphus destructor* es menor. Esto se podría explicar, una vez más, por la exposición en medio laboral puesto que a mayor nivel de estudios menor es la probabilidad de trabajo manual en ambiente con exposición favorable a *Lepidoglyphus destructor*. Al mismo tiempo nos llama la atención la mayor sensibilización a *Lepidoglyphus destructor* en los sujetos con una mayor actividad física. En los cuestionarios utilizados se preguntaba expresamente por la actividad física, considerando actividades moderadas y vigorosas las que requieren un esfuerzo físico moderado y elevado, y pueden conllevar alguna limitación al respirar. Esta actividad física estaba dirigida a la evaluación de la vida diaria de los pacientes y no se refería expresamente a la realización de ejercicio o deporte, que también estaba incluido, pero tenía en cuenta la actividad que se realiza como parte del trabajo. Parece lógico pensar que actividades agrícolas o ganaderas propias del medio rural y con alta exposición a estos ácaros sean consideradas por el propio paciente como actividades físicas moderadas o vigorosas.

Es bien conocido el papel de la humedad intradomiciliaria en la sensibilización a los ácaros [Vidal-Quist et al.,2015], por lo que valorar las características de la vivienda resulta relevante en este contexto. Los parámetros que se han evaluado en este estudio incluyen el tipo de vivienda (piso o unifamiliar), la presencia o no de calefacción, animales y la antigüedad. Se observa que entre los pacientes con sensibilización predominante a *Lepidoglyphus destructor*, la vivienda unifamiliar es más frecuente que en los sensibilizados a ácaros. Sin embargo, este dato es difícil de interpretar porque para el global de la población y particularmente el de los pacientes no atópicos, la vivienda unifamiliar es la predominante. De hecho, incluso dentro de los atópicos no hay diferencias en cuanto al tipo de vivienda que ocupan. No es posible por tanto extraer una conclusión clara sobre el papel de la vivienda en el tipo de sensibilización y habría que buscar otros factores que expliquen el por qué unos pacientes se sensibilizan a ácaros y otros no más aún cuando, en el análisis multivariante esta información no parece ser determinante.

Un aspecto relevante es la presencia de síntomas. El estudio se ha realizado sobre población general y las respuestas a las preguntas referentes a síntomas sugestivos de alergia se han obtenido en cuestionario cumplimentado por el personal sanitario. Los sujetos tenían la oportunidad de preguntar al personal sanitario en caso de alguna duda en relación a cualquiera de las preguntas de los cuestionarios, pero cabe la posibilidad de que estén sobre o infra estimados pues no se basan en ningún dato objetivo sino los

recogidos en una entrevista por anamnesis. Las preguntas relacionadas con la alergia respiratoria incluían síntomas nasales, oculares y bronquiales, pero adicionalmente se añadían preguntas sobre lesiones cutáneas, reacciones con picaduras y posibles parasitosis. Hemos considerado la presencia de síntomas cuando aparecían al menos dos de los síntomas nasoculares o específicamente la pregunta referida a la posible existencia de asma bronquial. De esta forma, la atopia aparece relacionada con sintomatología en cerca del 60% de los individuos, pero no parece existir ninguna diferencia relevante en función de la presencia de unos u otros síntomas en función de que el paciente tenga prueba cutánea positiva a los ácaros u a otros alérgenos. Es importante destacar que, como es habitual entre los atópicos, sea frecuente la sensibilización a más de un alérgeno, y se observa que cuanto mayor es el número de pruebas cutáneas positivas existe una tendencia a presentar más síntomas.

5.LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Limitaciones del estudio

Las limitaciones de todo estudio pueden referirse a su validez interna (sesgos de confusión, de selección, de medición-clasificación o de especificación) o a su validez externa (posibilidad de generalización de los resultados).

Problemas de confusión

El fenómeno de la confusión (distorsión de la asociación causal entre una variable de exposición y un efecto por una tercera variable que se asocia con la exposición y, causalmente, con el efecto) es una constante en los estudios observacionales y puede considerarse un sesgo cuando se investigan factores asociados como en este caso a la sensibilización alérgica. El fenómeno de la confusión puede controlarse en el análisis si se han recogido las variables necesarias. En el presente estudio se han recogido datos de exposición como el tipo de vivienda, la presencia o no de calefacción como dato indirecto de la humedad del domicilio o la presencia de animales tanto domésticos como de labor y sus consiguientes estructuras (graneros, corrales, etc..). Es posible que alguna variable no haya sido controlada o que, al tratarse de una respuesta a un cuestionario, se le haya dado un valor distinto por parte de uno y otro encuestado (lo que podría guardar relación, también, a un error en la clasificación como se indicará más adelante). En cualquier caso, esta limitación se ha podido solventar con el análisis multivariante en el que todas las variables con significación en el análisis univariante han sido analizadas.

Sesgos de selección

El estudio se ha realizado en una población de una municipalidad concreta, A Estrada, aunque de forma aleatoria y estratificada por la edad. Aunque la participación no ha sido universal, el porcentaje de sujetos que se han incluido es bueno para este tipo de estudios. No se han encontrado diferencias en lo que a variables básicas se refiere, como la edad o el género, entre la población que finalmente ha participado y la que ha rechazado la participación en el estudio. El criterio para la selección de sujetos ha sido a través de la tarjeta sanitaria que dejaría fuera a, aproximadamente, un 5% de la población por lo que parece poco probable que los resultados obtenidos no sean representativos de la población global. Como ya se ha comentado, el estudio se ha realizado estratificado por décadas de la vida por lo que el peso de cada sujeto podría ser diferente en función del grupo de edad al que pertenece y su representatividad en la población general. Este problema se ha solventado gracias al modelo estadístico elegido que ha ponderado los resultados. Por último, es posible que, como en estudios similares realizados en la población general, los sujetos con síntomas estén más dispuestos a participar que los sujetos asintomáticos. Esto podría sobreestimar la población general que tiene síntomas pero no influiría entre los que son atópicos a presentar una u otra sensibilización por lo que el objetivo de analizar la prevalencia de sensibilización a los ácaros no se vería afectada para el conjunto de los atópicos. Por otra parte, en la carta de invitación a participar no se especificaba la realización de estudios de alergia, tan solo la relación entre enfermedades crónicas y los estilos de vida.

Sesgos de medición (clasificación)

Las variables de efecto, pruebas cutáneas con extracto alergénicos, fueron realizadas con los extractos comerciales estándar, adecuadamente validados y siguiendo los patrones de referencia para su valoración en cuanto a tamaño de la prueba y su relación con los controles tanto positivo como negativo, por lo que es poco probable que en este aspecto hayan existido problemas de medición o clasificación. No ocurre lo mismo con las respuestas a los cuestionarios. Los cuestionarios, aunque no son herramientas perfectas, son el instrumento habitual de medida en estudios de este tipo. En este caso, se ha tratado de cuestionarios administrados por el personal sanitario que, en caso de duda, puede explicar conceptos a los sujetos; sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente, algunos de los apartados de los cuestionarios pueden tener un error de medida como el hecho de evaluar la antigüedad de una vivienda o la intensidad de una actividad física, por ejemplo.

Sesgos de especificación

Suelen denominarse de esta manera a los errores sistemáticos por el uso de herramientas estadísticas inadecuadas. La estadística del presente estudio ha sido sencilla y poco expuesta a este tipo de problemas. Se realizaron análisis ponderados y se comprobaron los requerimientos de los modelos en todos los casos.

Limitaciones a la validez externa

El estudio se ha realizado en una población concreta y habría que pensar en la posibilidad de que los resultados obtenidos se pudiesen extrapolar a otras poblaciones diferentes. La población analizada era toda de raza caucásica por lo que podría no ser extrapolable a otras etnias dada la influencia de los genes en la sensibilización alérgica; sin embargo, la alergia y la atopia son entidades complejas con una importante interacción con el medio ambiente y no hay razón para pensar que una población caucásica expuesta a condiciones similares no pudiera presentar un patrón de sensibilización similar y, por tanto, no invalidaría estos resultados.

Fortalezas del estudio

Algunas de las posibles fortalezas del estudio ya se han comentado de forma paralela a las limitaciones en los párrafos anteriores. El estudio se adaptó a la directriz STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) como se presenta en el Anexo VI. Es de destacar el elevado número de sujetos participantes, la homogeneidad en la recolección de la información y la selección aleatoria de los sujetos que participaron de forma voluntaria en el estudio.

Sub-estudio 2

Sensibilización a Der p 23 en los pacientes con alergia a los ácaros del polvo doméstico: prevalencia y expresión clínica

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudiar la prevalencia de sensibilización a Der p 23 en los pacientes con rinoconjuntivitis y/o asma bronquial por alergia a *Dermatophagoides pteronyssinus*, investigando:

1. La relación entre la presencia de sensibilización a este alérgeno y los síntomas de asma bronquial.
2. La relación de dicha sensibilización con la gravedad de la patología respiratoria.
3. La relación de la presencia de IgE a Der p 23 con parámetros epidemiológicos y con la sensibilización a otros alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus* y a *Lepidoglyphus destructor*.

2. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio observacional, transversal en el que se incluyeron a un total de 891 pacientes (edad mediana, 29 años [rango, 4–69 años]; 43.4% varones) que había sido remitidos al Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago por presentar patología respiratoria, y en los que se había demostrado una sensibilización en prueba cutánea a *Dermatophagoides pteronyssinus* el día de la primera consulta. El estudio se realizó en los pacientes remitidos por los Servicios de Atención Primaria en el área de influencia de la EOXI de Santiago y Barbanza y por los Servicios de Otorrinolaringología y Neumología del centro sanitario entre enero de 2019 y diciembre de 2020. El Servicio de Alergología, referencia para la EOXI de Santiago y Barbanza cubre un área sanitaria de, aproximadamente, 500.000 habitantes, la mayoría de los cuales viven en un entorno rural.

Criterios de inclusión

Pacientes que acudieron por primera vez al Servicio de Alergología durante el período del estudio por síntomas respiratorios y cumplieron los dos siguientes criterios:

1. Fueron diagnosticados de patología respiratoria alérgica por sensibilización en prueba cutánea a *Dermatophagoides pteronyssinus*.
2. Se les solicitó y se les realizó, como parte de su estudio alergológico habitual, una determinación de IgE frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* y sus componentes moleculares.

2.2. Evaluación de los pacientes incluidos en el estudio: primera consulta

Pruebas cutáneas en prick o intraepidérmicas

Las pruebas cutáneas en *prick* se realizaron con una batería de extractos comerciales, de acuerdo con la práctica clínica habitual en el Servicio, que incluyó polen de *Phleum pratense*, *Phragmites communis*, *Cynodon dactylon*, *Plantago lanceolata*, *Parietaria judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Betula alba*, *Alnus glutinosa*, *Olea europea*, *Fraxinus*

excelsior, *Quercus robur*, *Platanus acerifolia*, *Cupressus sempervirens*, profilina, polcalcina, LTP de melocotón, látex, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, epitelio de perro y epitelio de gato (ALK-Abelló, Madrid). Como es habitual, se empleó un control positivo (histamina) y un control negativo (solución salina). Las pruebas se realizaron en la cara anterior de los antebrazos y se consideró positiva cualquier prueba igual o mayor que el control de histamina tras 15 minutos de espera. Estas pruebas fueron clasificadas de forma dicotómica como positivas-negativas.

Espirometría basal

A todos los pacientes con sintomatología sugestiva de asma bronquial y algunos que, con clínica de rinitis, refiriesen disnea en alguna circunstancia, se les realizó una espirometría basal con prueba broncodilatadora para confirmar o descartar asma bronquial. El espirómetro empleado fue el Vintus® (Vitalograph®, Jaeger, Hospital Hispania) y se controlaron las variables atmosféricas (temperatura ambiental y presión atmosférica) e individuales (peso, altura y género) para el control de los valores de referencia. En los análisis que incluyen los valores espirométricos se utilizó el porcentaje del FEV1 como valor de referencia puesto que los valores absolutos no son comparables.

Diagnóstico de rinitis, asma bronquial y su gravedad

El asma se diagnosticó basándose en las directrices GEMA 4.4 y se requirió un aumento del FEV1 superior al 12% y 200 ml tras 4 inhalaciones sucesivas de 100 µg de un inhalador de salbutamol con cámara espaciadora en pacientes con síntomas típicos.

Para la clasificación de gravedad del asma se siguió la guía GEMA 5.0. que clasifica la gravedad de asma en función del tratamiento requerido para su control.

Para el diagnóstico y clasificación de la rinitis se siguieron las recomendaciones diagnósticas reflejadas en la guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [Brozek et al., 2017].

2.3. Determinaciones del estudio

En todos los pacientes con una prueba cutánea positiva se realizó la determinación de IgE total y específica.

Para la medida de la IgE total se utilizó el analizador Centaur XP System® (Siemens®) basado en el método de quimioluminiscencia. Los resultados de la IgE total se expresaron como UI/mL donde 1 UI/mL equivale a 2.4 ng/mL.

La sIgE frente a alérgenos se midió con el sistema ImmunoCAP-250® (Thermo Fisher Scientific®) e incluyó sIgE frente a *Dermatophagoides pteronyssinus*, nDer p 1, rDer p 2 y rDer p 23. En 807 pacientes que tuvieron una prueba cutánea positiva a *Lepidoglyphus destructor*, se añadió la determinación de IgE frente al mismo. Los resultados de la sIgE se expresaron en kUA/L. De acuerdo con las instrucciones del fabricante, los niveles de sIgE ≥ 0.1 kUA/L se consideraron positivos, aunque para la mayoría de los análisis se utilizó el nivel umbral clásico de 0.35 kUA/L.

Cuaderno de recogida de datos

Se recogió la información en el cuaderno de recogida de datos (CRD) de forma pseudoanonimizada en una base de datos, identificando a los pacientes mediante un código alfanumérico, sin datos personales. Los datos recogidos en el CRD fueron:

- **Variables epidemiológicas:** (a) sociodemográficas (edad, sexo), (b) hábitat (rural o urbano [se consideran urbanos los que viven en la ciudad de Santiago de Compostela y rurales el resto]), (c) consumo de tabaco y alcohol alcohol [en gramos de alcohol a la semana].

- **Variables clínicas:** (a) diagnóstico de rinoconjuntivitis (según la guía ARIA), (b) diagnóstico de asma según GEMA, (c) gravedad de asma según GEMA, (d) tiempo de evolución de los síntomas, (e) valor del FEV1 (% respecto a la referencia) en los pacientes en los que el dato estuviera disponible y (f) resultados de la analítica de IgE total y específica.

El CRD está codificado, protegiendo la identidad del paciente. Solo el equipo investigador y las autoridades sanitarias tuvieron acceso a los datos recogidos en el estudio, sin transmitir información a terceros. Los datos fueron destruidos una vez finalizado el estudio.

2.4. Análisis estadístico

Las prevalencias se calcularon como proporciones con su intervalo de confianza del 95%. Para los análisis se empleó estadística no paramétrica debido a la distribución no-normal de las variables numéricas, concretamente, los niveles de sIgE. La prueba de Mann-Whitney para comparar variables numéricas entre pares de grupos independientes. La prueba de Jonckheere-Terpstra se utilizó para analizar la tendencia entre variables independientes ordinales y variables dependientes numéricas. La prueba de rangos de Spearman se utilizó para evaluar correlaciones. La prueba chi-cuadrado (con análisis de tendencias, cuando procedía) se utilizó para comparar proporciones. Los valores p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Los pacientes con valores perdidos no fueron eliminados del estudio por lo que, en las tablas, se especifica sobre cuántos pacientes se ha realizado cada determinación en función de la disponibilidad del dato.

Estimación del tamaño muestral

Se calculó que para un período de un año se podrían disponer de datos de 500 pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Dicho tamaño muestral permitiría, en el estudio de prevalencia, una precisión del 5% en la estimación de una proporción para una variable de máxima dispersión ($p=q=0.5$), con una confianza del 95% ($\alpha=0.05$). Para períodos de estudio superiores se realizará un cálculo proporcional.

Asimismo, asumiendo por experiencias previas, una proporción de asmático/no asmáticos de 1:1, el tamaño muestral otorgaría una potencia ($1-\beta$) del 80% para detectar una diferencia del 10% en la prevalencia de sensibilización a un determinado componente molecular entre los pacientes con asma y sin asma, siendo la prevalencia en el grupo menor del 50% con un riesgo α de 0.05.

2.5. Aspectos éticos y financiación

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia (Sección Santiago-Lugo) con el código 2018/434 (Anexo III).

El Proyecto se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y la ratificación de las siguientes asambleas, la Orden SCO/256/2007, por la que se establecen los Principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica, el Convenio relativo a los derechos humanos y a la Biomedicina (Oviedo, 1997), la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal y Derechos Digitales, la Ley 41/2002 (Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica), la Ley 3/2001 (Reguladora del Consentimiento Informado y de la Historia Clínica de los Pacientes), la Ley 3/2005 de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009, por el que se regula el Acceso a la Historia Clínica Electrónica. Se solicitó y se le concedió la exención de solicitud del consentimiento informado a los pacientes por tratarse a) de un estudio observacional; b) sin riesgo para los pacientes pues solo implica la revisión de sus historiales; c) se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos que son datos de la práctica rutinaria; d) no incluye el manejo ni almacenamiento de muestras biológicas; e) no incluye datos genéticos; f) se trata de un estudio con carácter retrospectivo que abarca un período largo de tiempo, resultando prácticamente imposible obtener los consentimientos informados de todos los potenciales sujetos del estudio y g) no incluye intereses comerciales.

Para la financiación del estudio se utilizaron fondos del Servicio de Alergología provenientes de ensayos clínicos realizados en el Servicio e ingresados en la Fundación del Instituto de Investigaciones Sanitarias.

3. RESULTADOS

Se incluyeron de forma consecutiva un total de 891 pacientes con diagnóstico de rinitis y/o asma alérgica a *Dermatophagoides pteronyssinus*. La mediana de edad fue de 29 años [intervalo, 4-69 años] y el 43,4% varones. Del total de los pacientes, 607 (68.1%) presentaron además sensibilizaciones a otros alérgenos diferentes a ácaros del polvo como polen, epitelios, hongos y/o alimentos, pero los síntomas no estaban directamente relacionados con ellos.

Más de la mitad de los pacientes (456/891, 51.2%) se diagnosticaron de asma bronquial. De ellos, y de acuerdo al criterio de gravedad, un 37.7% (172/456) se dividieron en asma leve intermitente, 20.4% (93/456) como leve persistente, 33.5% (153/456) como moderada y 8.3% (38/456) como grave. Sólo 125 pacientes (14.0%) eran fumadores. El género, el tabaquismo actual o la exposición al medio rural no estaban relacionados con la gravedad del asma. Sin embargo, los pacientes de más edad fueron diagnosticados con mayor frecuencia de asma grave (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Factores asociados con la gravedad del asma en los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico.

Factor	No asma (n=435)	Asma (n=456)				Valor de P (tendencia)
		Grado 1 (n=172)	Grado 2 (n=93)	Grado 3 (n=153)	Grado 4 (n=38)	
Edad (años)	27 (19-38)	27 (19-37)	31 (20-41)	31 (22-40)	40 (29-44)	<0.001
Género (H)	202 (46.4)	65 (27.8)	44 (47.3)	62 (40.5)	14 (36.8)	0.174
Fumador	54 (12.5)	24 (14.0)	18 (19.4)	23 (15.0)	6 (15.8)	0.209
Hábitat (rural)	254 (58.4)	98 (57.0)	55 (59.1)	82 (56.3)	21 (55.3)	0.381

La edad se presenta en mediana y rango intercuartílico (entre paréntesis). El resto de los datos son valores absolutos y su porcentaje (entre paréntesis). La información sobre el consumo de tabaco no estuvo disponible en 2 pacientes. (H), género masculino.

Prevalencia de sensibilización y niveles de sIgE en la población estudiada

Se detectó sIgE frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* en la mayoría de los pacientes (850/882 muestras disponibles, 96.4%). El porcentaje de pacientes con sIgE frente a Der p 23 fue mayor (746/891, 83.7%) que el de los que reaccionaron frente a Der p 2 (698/885, 78.9%) y Der p 1 (639/888, 72.0%). Sin embargo, los niveles de sIgE a Der p 2 y Der p 1 fueron superiores a los de Der p 23 (Tabla 2.2). Además, el 79.3% (640/807) de los pacientes presentaron sIgE a *Lepidoglyphus destructor*, lo que confirma la elevada prevalencia de este ácaro en la región. De los pacientes estudiados con sIgE a *Dermatophagoides pteronyssinus* y sus componentes moleculares, 73/882 fueron monosensibles a Der p 23, lo que representa el 8.2% de la muestra.

En cuanto a la edad, los niveles de sIgE a *Dermatophagoides pteronyssinus* y sus componentes moleculares (Der p 1, Der p 2 y Der p 23) fueron significativamente más elevados entre los pacientes más jóvenes (157 niños y/o adolescentes <18 años) que entre los adultos, siguiendo un patrón similar al de la IgE total (mediana 341 UI/mL [143-784 UI/mL] frente a mediana 179 UI/mL [77-400 UI/mL]), ($p < 0,001$). Por el contrario, no se encontraron diferencias en la sIgE a *Lepidoglyphus destructor* entre los pacientes de más edad y los más jóvenes (Tabla 2.2). Por último, los niveles de sIgE frente a *Lepidoglyphus destructor* fueron mayores entre los pacientes que vivían en zonas rurales ($p < 0,001$), pero el entorno no parece influir en los niveles de sIgE frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* o sus componentes moleculares (Tabla 2.2).

La monosensibilización a Der p 23 no pareció estar relacionada con la edad, el sexo, el hábito tabáquico, la ingesta de alcohol, el asma concomitante o el hecho de vivir en un entorno rural (datos no mostrados). Los pacientes monosensibilizados a Der p 23 presentaron niveles más bajos tanto de IgE total como de sIgE a *Dermatophagoides*

pteronyssinus que los pacientes con otras sensibilizaciones IgE a *Dermatophagoides pteronyssinus* [123 (48-271) UI/mL frente a 210 (83-463), $p=0,001$, para IgE total y 1,84 (0.76-4.54) kUa/L frente a 25.8 (8.36-56.9), $p<0.001$ para *Dermatophagoides pteronyssinus*, respectivamente].

Se halló una correlación significativa entre la sIgE frente a Der p 23 y la sIgE frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* ($\rho=0.769$, $p<0.001$), Der p 1 ($\rho=0,644$, $p<0.001$) y la sIgE total ($\rho=0.628$, $p<0.001$). Se encontró una correlación menor pero significativa entre la sIgE frente a Der p 23 y Der p 2 ($\rho=0.593$, $p<0.001$) y *Lepidoglyphus destructor* ($\rho=0.345$, $p<0.001$).

IgE total y específica en pacientes con asma

Los niveles de IgE total y sIgE frente a los alérgenos *Dermatophagoides pteronyssinus*, Der p 1, Der p 2, Der p 23 y *Lepidoglyphus destructor* fueron significativamente superiores en los pacientes con asma que en los pacientes que sólo padecían rinitis (Figura 2.1). Se observó una tendencia al aumento tanto de la IgE total como de la sIgE en relación con la gravedad del asma, desde el asma leve intermitente hasta el asma moderado persistente. Sin embargo, se detectó un descenso sustancial de la IgE total y la sIgE en los asmáticos más graves (Figura 2.1).

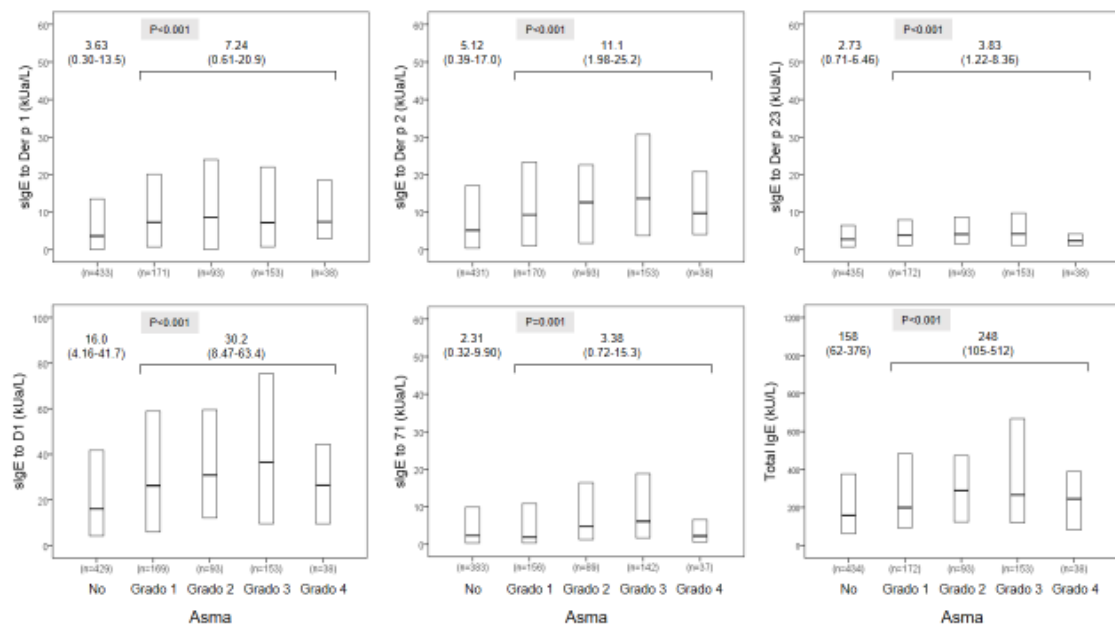


Figura 2.1. Concentraciones séricas de IgE específicas e IgE totales en pacientes con alergia a los ácaros del polvo doméstico, estratificadas según la presencia de asma y la gravedad del asma. Tanto las barras como los números representan medianas y rangos intercuartílicos.

Tabla 2.2. IgE específica a ácaros y sus componentes alergénicos, e IgE sérica total a ácaros en pacientes alérgicos.

Factor	Total (n=891)	Edad			Sexo			Hábitat		
		<18 y (n=157)	≥18 y (n=734)	P-valor	Mujer (n=504)	Hombre (n=387)	P-valor	Urbano (n=381)	Rural (n=510)	P-valor
sgE a D1, kUA/L	21.7 (5.65-53.6)	38.8 (10.8-78.5)	19.2 (5.21-47.4)	<0.001	19.6 (5.22-52.2)	25.2 (6.12-55.3)	0.159	21.0 (5.42-52.6)	22.4 (5.79-55.0)	0.724
sgE a Der p 1, kUA/L	5.19 (0.10-17.9)	12.1 (0.05-29.8)	4.86 (0.13-15.3)	0.002	4.89 (0.06-17.9)	5.74 (0.15-17.6)	0.368	5.68 (0.53-17.9)	4.90 (0.04-17.8)	0.187
sgE a Der p 2, kUA/L	7.82 (0.99-21.4)	15.8 (1.55-33.6)	6.81 (0.90-19.3)	<0.001	6.96 (0.70-20.6)	8.81 (1.33-24.0)	0.068	7.15 (0.86-19.5)	8.23 (1.21-23.3)	0.270
sgE a Der p 23, kUA/L	3.19 (0.94-7.45)	6.10 (2.46-11.6)	2.86 (0.81-6.40)	<0.001	3.10 (0.88-7.35)	3.36 (1.04-7.93)	0.421	3.11 (0.93-7.14)	3.21 (0.95-7.91)	0.509
sgE a D71, kUA/L	2.73 (0.54-12.2)	2.40 (0.63-10.6)	2.74 (0.52-12.4)	0.800	2.73 (0.46-11.8)	2.71 (0.67-12.7)	0.381	2.06 (0.45-8.50)	4.16 (0.64-16.9)	<0.001
IgE total, kU/L	198 (83-447)	341 (143-784)	179 (77-400)	<0.001	180 (76-383)	240 (100-531)	<0.001	169 (72-404)	222 (95-469)	0.019

Las cifras se muestran como mediana (IQR). Se consideró que los casos con sgE por encima del límite analítico (100 kUA/L) tenían 100 kUA/L. No se dispuso de sgE para d1, Der p 1, Der p 2, d71 e IgE total en 9, 3, 6, 84 y 1 pacientes, respectivamente. sgE, IgE específica; D1, *Dermatophagoides pteronissinus*; D71, *Lepidoglyphus destructor*. Los valores se expresan en kUA/L.

El riesgo de padecer asma mostró una tendencia a ser mayor en aquellos pacientes que presentaban una IgE positiva a un mayor número de alérgenos, es decir, a mayor número de determinaciones de IgE positivas, mayor riesgo de padecer asma (Figura 2.2). En esta línea, el asma se diagnosticó con mayor frecuencia en pacientes con IgE positiva frente a Der p 23 (52,8% vs 42,8%, $p=0,027$). Por último, se realizó una espirometría forzada en 495 pacientes (456 pacientes asmáticos y 39 con rinitis), pero no se observaron diferencias en los valores de FEV1 ni en los de FEV1/FVC en función del perfil de sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* (Figura 2.3).

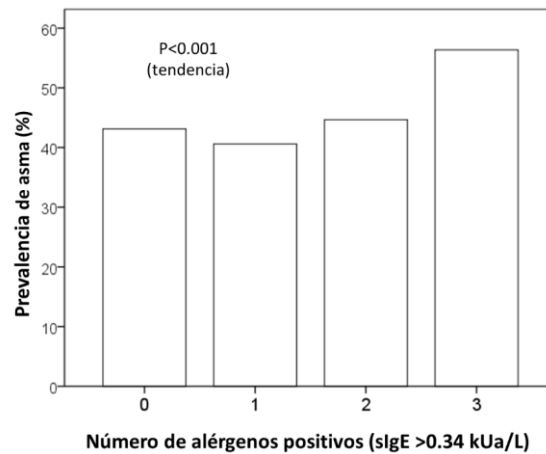


Figura 2.2. Prevalencia de asma en aquellos pacientes con número de alérgenos positivos de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1, Der p 2, Der p 23). Se observa un incremento de prevalencia de asma a mayor reconocimiento de alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*.

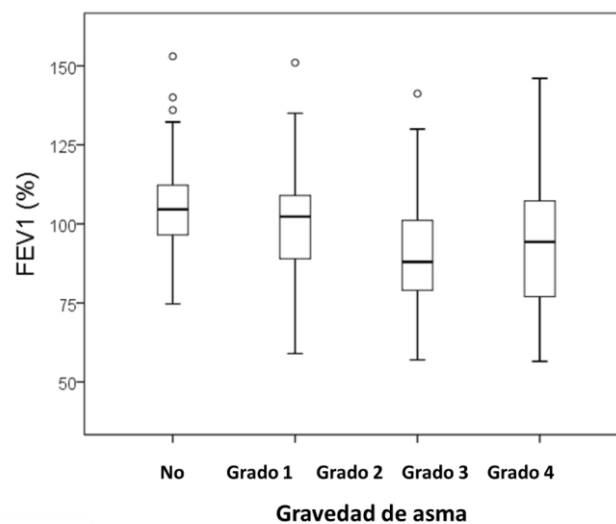


Figura 2.3. Valor del FEV1 en espirometrías de pacientes con asma alérgico a *Dermatophagoides pteronyssinus*.

4. DISCUSIÓN

Los ácaros del polvo doméstico son una de las principales causas de rinitis y/o de asma bronquial en todo el mundo. Der p 23, una peritrofina de origen intestinal presente en la membrana externa de las heces de los ácaros, ha sido reconocido como uno de los principales alérgenos [Weghofer et al.,2013; Celi et al.,2019; Limao et al.,2021]

Aunque las plataformas de sIgE-array han incluido un amplio espectro de alérgenos de ácaros [Lopez-Rodriguez et al.,2022; Jimenez-Feijoo et al.,2020], actualmente sólo se dispone de Der p 1, Der p 2, Der p 23 y Der p 10 (tropomiosina) para el diagnóstico por componentes de la alergia a *Dermatophagoides pteronyssinus* en ImmunoCAP®. Nuestros resultados, utilizando esta técnica en la muestra más amplia publicada hasta la fecha, son similares a los previamente publicados en cuanto a la prevalencia de la sensibilización [González-Perez et al.,2020; Jimenez-Feijoo et al.,2021; Kowal et al.,2020; Limao et al.,2021], pero se ha observado una alta tasa de monosensibilización a Der p 23 [González-Perez et al.,2020; Jimenez-Feijoo et al.,2021; Kowal et al.,2020; Eder et al.,2020]. Hasta la fecha, la relevancia clínica de Der p 23 está sólo parcialmente definida cuando coexiste con la sensibilización a otros componentes moleculares, así como la relevancia de la monosensibilización a este alérgeno. En nuestra población, los pacientes monosensibilizados a Der p 23 eran similares a los demás pacientes en cuanto a edad, sexo, hábito tabáquico, entorno rural o urbano y prevalencia de rinitis o asma. Sin embargo, cuando la sensibilización a Der p 23 se acompaña de sensibilización a otros alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1 o Der p 2), el riesgo de asma parece aumentar. Todos nuestros pacientes presentaron una prueba cutánea positiva a *Dermatophagoides pteronyssinus* y en la mayoría de ellos esta sensibilización se confirmó mediante la determinación de sIgE sérica frente a este ácaro en extracto completo. Todos los pacientes monosensibles a Der p 23 presentaron sIgE positiva a extracto completo de *Dermatophagoides pteronyssinus* pero con niveles más bajos tanto de IgE total y sIgE frente a *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Los niveles de sIgE descienden con la edad [González-Pérez et al.,2020; Eder et al.,2020]. En nuestra población, IgE total y sIgE frente a *Dermatophagoides pteronyssinus*, Der p 1, Der p 2 y Der p 23 también fueron menores en adultos en comparación con adolescentes y niños. Sin embargo, sIgE frente a *Lepidoglyphus destructor* parece seguir un patrón diferente pues no objetivamos modificaciones de acuerdo a la edad de los pacientes. La media de sIgE frente a los alérgenos Der p 2 y Der p 1 fueron superiores a los de Der p 23 en términos de cantidad en todos los grupos de edad, pero con una estrecha correlación entre ellos y el extracto completo de *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Teniendo en cuenta la expresión clínica de la patología alérgica (rinitis con o sin asma bronquial), en el riesgo de padecer asma se observa una tendencia a incrementarse con el número de alérgenos reconocidos por los pacientes, lo que se correlaciona con anteriores resultados [Zidarn et al.,2019; Muddaluru et al.,2021; Posa et al.,2017]. Letran y colaboradores, en una reciente publicación, no han encontrado ninguna rela-

ción entre la sensibilización a Der p 23 y asma. Además, mostraron una menor prevalencia de asma cuando la sensibilización a Der p 23 estaba presente [Leitrán et al.,2021]. En nuestra muestra, el asma estaba presente con mayor frecuencia en pacientes con sIgE positiva frente a Der p 23 que en pacientes sin esta sensibilización, lo que confiere a Der p 23 un papel en el desarrollo de asma cuando se acompaña de Der p 1 y Der p 2. Se observó también una tendencia similar en relación con la gravedad del asma. Sin embargo, cuando se analizan los niveles de sIgE, la interpretación cambia. Mientras que en los pacientes con asma leve intermitente a asma moderada se detectaron niveles más elevados de IgE total y sIgE frente a todos los alérgenos, en el nivel de asma más grave se detectó un descenso significativo de todas estas determinaciones de IgE. Si bien es cierto, los asmáticos más graves eran también los de mayor edad, pero el pequeño tamaño de este grupo no permite asegurar si el efecto de este descenso de IgE se debe a la edad o a la gravedad del asma. No se han descrito resultados similares en otros estudios. La gravedad del asma podría estar probablemente relacionada con la remodelación bronquial o con una patología en la que la alergia es menos relevante, pero se necesitan más estudios para definir esta causa.

5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Limitaciones del estudio

Se analizan las limitaciones del presente estudio tanto en su validez interna (sesgos de confusión, de selección, de medición-clasificación o de especificación) o a su validez externa (posibilidad de generalización de los resultados).

Problemas de confusión

Aunque la amplia muestra de pacientes descrita en nuestro estudio hace que nuestros resultados sean sólidos, tiene algunas limitaciones que nos gustaría destacar. En primer lugar, nos basamos en datos retrospectivos, por lo que no podemos extraer conclusiones predictivas al no disponer de información de seguimiento. Los pacientes fueron seleccionados de las bases de datos del Servicio de Alergología en función de la presencia de una prueba cutánea positiva y síntomas compatibles. Aunque se dispuso de un CRD para la recopilación de la información, no todas las variables estaban disponibles en todos los pacientes a través de las historias clínicas electrónicas y son datos en vida real por lo que algunas de las variables pueden no haber sido controladas.

Sesgos de selección

Los pacientes entraron en el estudio cuando, tras tener una prueba cutánea positiva, presentaban síntomas compatibles. Los pacientes sensibilizados pero asintomáticos no fueron analizados por lo que no es posible saber si la sensibilización a Der p 23 es o no relevante en sujetos asintomáticos. No se realizaron pruebas de provocación nasal en pacientes con una prueba cutánea negativa, por lo que un cierto número de pacientes con rinitis alérgica local podrían quedar excluidos del estudio.

Sesgos de medición (clasificación)

Las variables de efecto, determinación de sIgE frente a las fuentes alergénicas completas, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor*, y los componentes moleculares Der p 1, Der p 2 y Der p 23 fueron determinadas con técnicas comerciales estándar, adecuadamente validadas y con controles de calidad, por lo que es poco probable que en este aspecto hayan existido problemas de medición o clasificación. Sin embargo, el término monosensibilización se aplicó exclusivamente a los alérgenos analizados. Se utilizó el punto de corte clásico de 0,35 kU/L para la positividad de sIgE por lo que, teniendo en cuenta que la mediana del nivel de sIgE en Der p 23 en los pacientes monosensibles fue de 0,27, es posible que algunos de estos pacientes no fueran detectados con el punto de corte utilizado.

La clasificación de la gravedad del asma se realizó de acuerdo con las recomendaciones de las guías. En concreto, para diagnóstico de asma se siguió la guía GEMA 4.4 que era la vigente en el momento en que se estudiaron los pacientes y se les hizo el diagnóstico de asma bronquial. Para el análisis de gravedad realizado en el estudio, se siguieron las recomendaciones de la guía GEMA 5.0 que clasifica la gravedad del asma de los pacientes en función de las necesidades de tratamiento. Esta manera de clasificar la gravedad del asma tiene importantes limitaciones pues no considera datos objetivos como el valor del FEV1 y sí el tratamiento indicado por el médico. Cabe la posibilidad de que algunos pacientes se hayan clasificado en una modalidad de gravedad que no sea la real ya por haber sido infratratados o sobretatados. En cualquier caso, esta es la metodología que se emplea en la actualidad para clasificar el asma y los pacientes incluidos proceden todos del mismo servicio en donde los médicos utilizan criterios similares para la indicación del tratamiento.

Sesgos de especificación

Suelen denominarse de esta manera a los errores sistemáticos por el uso de herramientas estadísticas inadecuadas. La estadística del presente estudio ha sido sencilla y poco expuesta a este tipo de problemas.

Limitaciones a la validez externa

El estudio se ha realizado en una población concreta y habría que pensar en la posibilidad de que los resultados obtenidos se pudiesen extrapolar a otras poblaciones diferentes. Los estudios publicados por otros grupos en una línea similar sugieren que los resultados obtenidos en este estudio podrían ser perfectamente extrapolables a otras poblaciones sensibilizadas a los ácaros, si bien es conocido en el campo de la alergia que el nivel de exposición a la fuente alergénica puede determinar una distinta prevalencia de sensibilización a distintos componentes moleculares.

Fortalezas del estudio

Algunas de las posibles fortalezas del estudio ya se han comentado de forma paralela a las limitaciones en los párrafos anteriores. El estudio se adaptó a la directriz STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) como se presenta en el Anexo VI. Es de destacar el elevado número de sujetos participantes y la homogeneidad de las determinaciones analíticas realizadas. El hecho de que se trate de un estudio en vida real con resultados extrapolables en la práctica clínica habitual más que una limitación, se considera una fortaleza del estudio.

Sub-estudio 3

Seguridad y eficacia de diferentes mezclas no diluidas de extractos de ácaros despigmentados y polimerizados para el tratamiento de pacientes con rinitis o rinoconjuntivitis alérgica y asma alérgica controlada: Un ensayo clínico de fase IIb

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

El principal objetivo de este estudio fue el de comprobar la eficacia de un tratamiento con un extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* en forma de alérgoide y ambos a dosis plenas para mejorar la sintomatología de los pacientes alérgicos a ambos ácaros, comprobando:

1. El efecto sobre la sintomatología nasal, ocular y bronquial y el impacto sobre el consumo de medicación.
2. El efecto de la vacuna por vía subcutánea con ambos ácaros en la calidad de vida de los pacientes alérgicos.
3. Los efectos secundarios a la administración de un producto que contiene ambos alérgenos a dosis plena, mediante el registro de reacciones adversas tanto locales como específicas.
4. Los cambios inmunológicos inducidos por el extracto.

2. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo clínico fase IIb, abierto, no controlado, no aleatorizado y multicéntrico, en tres hospitales de España: Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife; Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela; y Hospital *Lucus-Augusti*, Lugo. El período de inclusión del estudio fue entre septiembre de 2014 y mayo de 2018, con un seguimiento a 24 meses.

2.1. Pacientes

Criterios de inclusión

Pacientes adultos (entre 18 y 70 años) diagnosticados de rinitis o rinoconjuntivitis alérgica por sensibilización a ácaros con intensidad moderada a grave de, al menos, un año de duración y asma bronquial controlada (según las directrices GINA de 2014) que reúnan los siguientes criterios:

1. Consentimiento informado para su participación en el estudio.
2. Valor de FEV1 en visita 1 o 2 mayor del 80% respecto al predictivo para su edad y género.
3. Sensibilización mediada por IgE confirmada por historia clínica sugestiva en paciente con sIgE positiva (≥ 0.7 kU/L) frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis* o frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* y prueba intraepidérmica positiva frente a los mismos alérgenos (se considerará positiva aquella prueba que alcance un diámetro mayor de, al menos, 3 mm).
4. Asma bronquial estable en los 3 meses previos a la visita 1 con una dosis estable de corticoides inhalados en las 6 semanas previas a la visita 1 y durante todo el estudio.
5. En caso de sensibilización a pólenes o epitelios, los pacientes solo podrán participar en el estudio si se confirma que no son relevantes clínicamente.
6. En caso de mujeres en edad fértil se deberá asegurar el empleo de un método anticonceptivo efectivo durante el estudio.

Criterios de exclusión

1. Antecedente de anafilaxia por cualquier causa.
2. Hospitalización por agudización asmática en el año previo a la visita 1.
3. Asma no controlada según directriz GINA 2014.
4. Conjuntivitis infecciosa aguda o crónica.
5. Enfermedad inflamatoria o infecciosa aguda de las vías respiratorias.
6. Enfermedad estructural en ojos, nariz o pulmón.
7. Diagnóstico de enfermedad autoinflamatoria, autoinmune o inmunodeficiencia.
8. Enfermedad que prohíba el uso de adrenalina (por ejemplo, hipertiroidismo).
9. Enfermedad grave no controlada (cardiológica, pulmonar, hepática, endocrina, renal o hematológica) o diagnóstico de cáncer y abuso de alcohol o drogas.
10. Sujetos con urticaria crónica o dermatitis atópica moderada-grave.
11. Alteración analítica significativa o alteración de los signos vitales que pudiera aumentar el riesgo para el sujeto del estudio.
12. Haber sido tratado previamente con inmunoterapia frente a los ácaros o estar recibiendo inmunoterapia específica con otros alérgenos durante el estudio.
13. Empleo sistémico o tópico de fármacos beta-bloqueantes en la semana anterior a la visita 2.
14. Empleo de fármacos antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos o IMAO en el plazo de un mes antes de la visita 1. No se permite el empleo de fármacos psicotrópicos en el estudio.
15. Uso de corticoides sistémicos en los 3 meses previos a la visita 1.
16. Inmunización con vacunas profilácticas bacterianas o víricas en los 7 días previos a la visita 1 y en los 7 días previos a la visita 2.

2.2. Inmunoterapia específica

Los pacientes recibieron inmunoterapia específica subcutánea con mezclas no diluidas de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis* (Dpt/Bt) o *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* (Dpt/Ld) (LETI Pharma, S.L. U.), en función de su sensibilización. Concretamente,

- DP/MG/14-1 *D. pteronyssinus* / *B. tropicalis* (100/1000 DPP/mL)
- DP/MG/14-2 *D. pteronyssinus* / *L. destructor* (100/100 DPP/mL)

La inmunoterapia se administró en dos fases: i) Fase de inicio el primer día de administración en forma de dos inyecciones de 0.2 mL y 0.3 mL con un intervalo de 30 minutos entre ellas, en brazos alternos y ii) Fase de mantenimiento a partir del segundo día de administración (cuatro semanas después de la fase inicial de aumento rápido), en la que el paciente recibe inyecciones mensuales de 0.5 mL, según el régimen recomendado por el fabricante, durante un total de 24 meses.

2.3. Tratamiento de rescate

Se permitió el empleo de medicación de rescate durante el estudio de acuerdo con el siguiente esquema:

1. En caso de síntomas oculares: empleo de colirio de levocabastatina 1 o 2 gotas en cada ojo una vez al día y/o antihistamínico oral (loratadina 10 mg al día).

2. En caso de síntomas nasales: antihistamínico oral (loratadina 10 mg al día) y, si no es suficiente, se añade budesonida tópica nasal (64 µg en cada fosa nasal) una o dos veces al día.
3. En caso de síntomas intensos no controlados con la medicación anterior se podrá añadir metilprednisolona 16 mg al día hasta un máximo de 4 días consecutivos.
4. En caso de síntomas bronquiales a pesar del tratamiento de base permitido durante todo el estudio, el paciente podrá utilizar salbutamol inhalado. De no ser suficiente se podrá doblar la dosis de la medicación de base o añadir un ciclo de corticoides orales en forma de metilprednisolona 32-40 mg al día.

Cada paciente dispondrá de una tarjeta en donde se explica el empleo de la medicación de rescate así como su registro.

2.4. Seguimiento de la inmunoterapia

Se programaron ocho visitas, divididas en la visita de cribado (V1), el periodo de seguridad y el periodo de seguimiento de la eficacia. El periodo de seguridad incluyó la administración de la dosis de inicio (V2) dos semanas después de la V1; la primera administración de mantenimiento (V3) cuatro semanas después de la V2; y la visita final de seguimiento de seguridad (V4) una semana después de la V3. A continuación se realizaron cuatro visitas de seguimiento de eficacia, 6 meses (visita 5, V5), 12 meses (V6), 18 meses (V7) y 24 meses (V8) después de V2 (Tabla 3.1).

De forma detallada:

V1. El paciente firma el consentimiento y se revisa que cumple los criterios de inclusión y no presenta criterios de exclusión. Se especifican: i) Registro de los antecedentes médicos de los pacientes; ii) Pruebas cutáneas y determinación de IgE frente a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis* y/o *Lepidoglyphus destructor*; iii) hemograma y bioquímica básica. Se cita al paciente para la V2 que se realiza 2 semanas después.

V2. Se revisan, de nuevo, los criterios de inclusión y exclusión. Se verifica la normalidad de la analítica basal y se hace una medición del pico-flujo y examen físico completo con prueba de embarazo si la paciente es mujer en edad fértil. En caso de que todo sea correcto se administra la fase de inicio de la inmunoterapia. El seguimiento de una posible reacción tardía se realiza con control telefónico a las 24 horas de la administración. Se cita al paciente para la V3 en la semana 4 respecto a V2.

V3. Se repiten las evaluaciones de la V2 y se administra la primera dosis de mantenimiento de 0.5 mL y control telefónico de posible reacción adversa a las 24 horas.

V4. Visita programada 1 semana después de V3 como informe de seguridad y toma de muestra para parámetros inmunológicos. Registro de eventos adversos y examen físico.

Tras la V4 el paciente realiza visitas mensuales a la Unidad de Inmunoterapia para la administración de las sucesivas dosis de mantenimiento con registro de reacciones adversas, si las hubiera.

V5-V6-V7. Visitas programadas a las 24, 48 y 72 semanas (duración total de esta fase, 23 meses). En estas visitas se realiza: i) control clínico con escala visual analógica;

ii) control de síntomas y consumo de medicación mediante cartilla entregada a los pacientes con registro diario domiciliario en períodos de 15 días de duración; iii) cuestionarios de calidad de vida y de control de asma; iv) medida del pico-flujo; v) repetición de las pruebas de embarazo; vi) registro de efectos adversos y vii) repetición de parámetros inmunológicos en V6.

V8. Visita final del estudio a la 96 semana en donde se realiza estudio completo con registro analítico y valoración clínica final.

Los cuestionarios empleados en el estudio se recogen en el Anexo V. Las reacciones adversas se clasificaron según los criterios de la EAACI de 2006.

2.5. Análisis estadístico y cálculo del tamaño muestral

Las variables continuas se presentaron con el número de observaciones, la media y la desviación estándar (DE), o la mediana y el rango intercuartílico (IQR) (Q1, Q3) o el rango (min, max), cuando no se pudo asumir la normalidad. Las variables categóricas se presentaron con frecuencias y porcentajes.

Para el criterio de valoración primario de seguridad, se utilizó la prueba exacta binomial para el análisis de interferencia para comparar proporciones. Se utilizó la prueba t emparejada con una significación bilateral del 5% para los datos distribuidos normalmente, y la prueba no paramétrica de Wilcoxon cuando no se pudo asumir la normalidad.

Para determinar el tamaño de la muestra, se utilizó la metodología de diseño óptimo en dos etapas de Simon (con un error de tipo I de 0.5 y una potencia estadística del 90%). En ambos grupos de inmunoterapia, si el número de pacientes con reacciones sistémicas de grado 2 o superior (según la clasificación EAACI) no superaba un límite predefinido (≥ 4) en los 18 sujetos iniciales, se preveía continuar el estudio con la inclusión de 16 pacientes adicionales hasta un total de 34 sujetos. Por el contrario, si en estos 18 sujetos iniciales, el número de sujetos con reacciones sistémicas superaba el límite predefinido, el estudio finalizaría prematuramente. Este tamaño de muestra equivalía a una potencia estadística del 85% para detectar un descenso de 2 puntos en el calendario de síntomas y consumo de medicación, suponiendo una desviación estándar de 5, y utilizando una prueba t pareada con una significación bilateral del 5%.

Para el análisis de seguridad, se utilizó la población de seguridad, definida como todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquiera de las inmunoterapias. Para el análisis de eficacia, se utilizó la población por protocolo, que englobaba a todos los pacientes incluidos en el estudio y sin desviaciones importantes del protocolo que recibieron todas las dosis de inmunoterapia y presentaron al menos una evaluación válida para el cuaderno de síntomas y consumo de medicación.

Los pacientes con valores perdidos no fueron eliminados del estudio por lo que, en las tablas, se especifica sobre cuántos pacientes se ha realizado cada determinación en función de la disponibilidad del dato.

Tabla 3.1. Cronograma de visitas del estudio

Período	Visita de inclusión	Período de seguridad					Período de seguimiento		Visita final o salida temprana	Visitas no programadas
		V2	TLF	V3	TLF	V4	Visita mensual administración Cada 4 semanas	V5, V6 Y V7 24, 48 y 72		
Visita	V1									
Semana	-2	0	0	4	4	5			96	-
Consentimiento informado (CI)	X									
CI para recogida de muestras	X									
Medicación de rescate	X									
Criterios inclusión/exclusión	X	X								
Cuestionario gravedad de rinitis	X									
Datos demográficos	X									
Prueba función pulmonar (Peak flow)	X	X		X				X	X	X
Historia clínica	X									
Prueba cutánea	X									
Determinación de IgE	X									
Test de embarazo	X	X		X				X	X	X
Exploración física	X	X		X		X		X	X	X
Signos vitales	X	X		X		X		X	X	X
Parámetros de laboratorio	X					X		X (V6)	X	
Parámetros inmunoserológicos	X					X		X (V6)	X	
Diario paciente (síntomas- medicación)	X							X	X	
Seguimiento del diario del sujeto	X							X	X	
Administración de inmunoterapia		X		X			X	X		
Acontecimientos adversos	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Llamada telefónica			X		X					
Cuestionario de control de asma (ACQ)	X							X	X	
Escala VAS	X							X	X	
Cuestionario de calidad de vida (AQLQ y RQLQ)	X							X	X	

2.6. Aspectos éticos y financiación

El estudio fue aprobado por el comité ético independiente del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria y por el Comité Ético de Investigación de Galicia y, consecuentemente, por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (Anexo III). El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se preservó la confidencialidad de los datos de los pacientes y se aseguró su disociación, informando debidamente a los sujetos participantes según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, y en el Real Decreto 1720/2007,22 que son conformes con la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de octubre de 1995. Los candidatos dieron su consentimiento informado por escrito.

3. RESULTADOS

Características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio

De los 40 pacientes reclutados para el estudio, 7 fueron asignados al brazo Dpt/Bt y 33 al brazo Dpt/Ld, en función de su perfil de sensibilización (Figura 3.1). En la tabla 3.2 se resumen las características basales de la cohorte. En ambos grupos, la mayoría de los pacientes eran mujeres no fumadoras.

Tabla 3.2. Características clínicas y demográficas de los participantes en el estudio.

	Total (n=40)	Dpt/Bt (n=7)	Dpt/Ld (n=33)
Género			
Mujer	26 (65.0)	6 (85.7)	20 (60.6)
Hombre	14 (35.0)	1 (14.3)	13 (39.4)
Edad (años), mediana [rango]	26.5 [18, 62]	29.0 [18, 55]	26.4 [18, 62]
BMI (kg/m ²), media (SD)	25.2 (4.9)	24.3 (4.5)	25.3 (5.0)
Antecedente de consumo de tabaco			
Nunca	25 (62.5)	4 (57.1)	21 (63.6)
Ex-fumador (≥ 1 año)	7 (17.5)	3 (42.9)	4 (12.1)
Ex-fumador (< 1 año)	4 (10.0)	0 (0)	4 (12.1)
Fumador activo	4 (10.0)	0 (0)	4 (12.1)
Edad presentación alergia respiratoria (años), mediana [rango]			
Asma	10.0 [1, 51]	10.0 [3, 51]	10.0 [1, 46]
Rinoconjuntivitis	13.0 [1, 46]	5.0 [3, 40]	13.0 [1, 46]
Dermatitis atópica	7 (17.5)	2 (28.6)	5 (15.2)
Alergia a los alimentos	5 (12.5)	2 (28.6)	3 (9.1)
Antecedentes familiares de atopia			
Madre	4 (10.0)	2 (28.6)	2 (6.1)
Padre ^a	8 (20.5)	2 (33.3)	6 (18.2)
Hermanos ^a	13 (33.3)	1 (16.7)	12 (36.4)

Dpt/Bt: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*; Dpt/Ld: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor*. ^aFalta el dato en un paciente del grupo Dpt/Bt. BMI: Body mass index (índice de masa corporal). SD: Desviación estándar. Resultados en números absolutos y porcentaje (%) salvo que se indique otra medida.

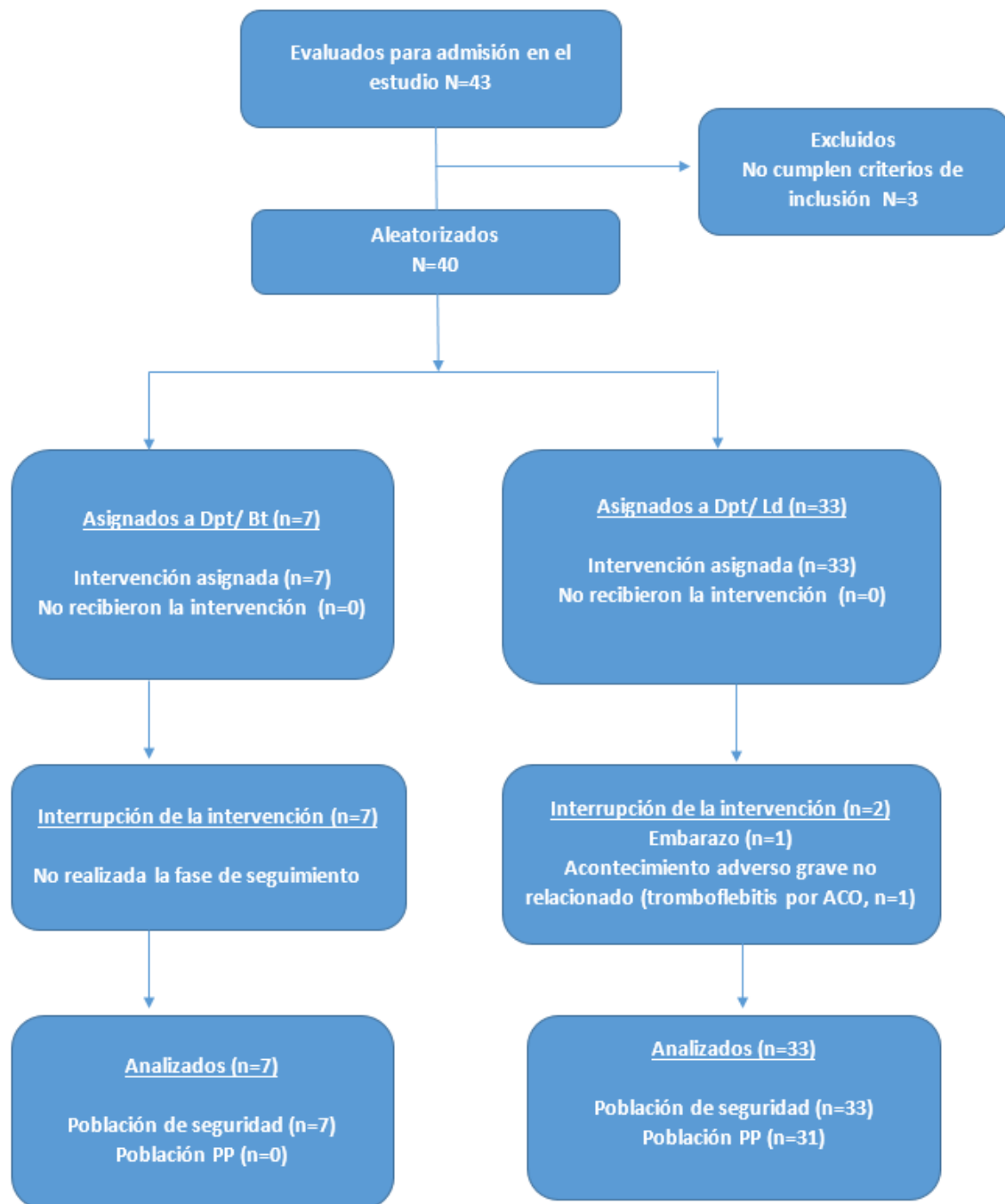


Figura 3.1. Diagrama de flujo de reclutamiento y seguimiento de los pacientes. Fuente: elaboración propia.

3.1. Análisis de seguridad

El grado de exposición en el periodo de seguridad fue el siguiente: en el grupo Dpt/Bt, tres pacientes (43%) recibieron cinco administraciones, tres (43%) cuatro administraciones y uno (14%) tres administraciones; en el grupo Dpt/Ld, 31 pacientes (94%) recibieron seis administraciones, uno (3%) cuatro administraciones y uno (3%) tres administraciones. Un total de 40 pacientes de ambos brazos (7 en el grupo Dpt/Bt y 33 en el grupo Dpt/Ld) se consideraron la población de seguridad. Ninguno de los 40 sujetos experimentó reacciones sistémicas inmediatas o retardadas de grado ≥ 2 (clasificación EAACI) independientemente de la inmunoterapia recibida. Ningún sujeto se retiró del estudio por reacciones locales o sistémicas relativas a inmunoterapia, sin embargo 2 sujetos se retiraron del estudio por eventos adversos no relacionados con la inmunoterapia: un paciente perdió el seguimiento en V3 y reportó embarazo en V6, y otra paciente un episodio tromboflebitis por medicación concomitante con anticonceptivos orales, no relacionada con el tratamiento administrado. Ningún sujeto falleció durante el periodo de estudio.

Reacciones sistémicas y locales registradas durante dos años de inmunoterapia

En total, 6 pacientes experimentaron algún tipo de reacción sistémica, siendo 8 el número total de reacciones sistémicas padecidas. La proporción de pacientes con reacciones sistémicas fue similar en los dos grupos de tratamiento. No se registró ninguna reacción grave, pero 4 reacciones en el grupo Dpt/Ld fueron tardías (Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Reacciones locales y sistémicas registradas durante el estudio de acuerdo con la clasificación de la EAACI.

	Total (n=40)	Dpt/Bt (n=7)	Dpt/Ld (n=33)
Reacciones sistémicas			
Número de pacientes	6 (15%)	1 (14%)	5 (15%)
Número de reacciones ^a	8	–	7
Inmediata	3	–	3
Tardía	4	–	4
Grado 0	2 (25%)	1 (100%)	1 (14%)
Grado I: leve	6 (75%)	0 (0%)	6 (86%)
Reacciones locales			
Número de pacientes	10 (25%)	3 (43%)	7 (21%)
Número de reacciones	14	5	9
Inmediata	4	3	1
Tardía	10	2	2
Tamaño del habón en la reacción inmediata			
Leve (0-5 cm)	4 (100%)	3 (100%)	1 (100%)
Tamaño del habón en la reacción tardía			
Leve (0-10 cm)	8 (80%)	2 (100%)	6 (75%)
Moderada (10.1-15cm)	2 (20%)	0 (0%)	2 (25%)

Se indica el número absoluto y el porcentaje (%). EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology

En cuanto a las reacciones locales, se registraron un total de 14 reacciones en 10 pacientes (Tabla 3.3). No se retiró a ningún paciente del estudio debido a reacciones sistémicas o locales. Al margen de las reacciones descritas, dos pacientes interrumpieron la inmunoterapia de forma permanente debido a tromboflebitis, en un caso, y embarazo, en el otro.

En relación a la clasificación MedDRA de reacciones adversas que agrupa síntomas con conjunto de órganos afectados (SOC), la distribución de las reacciones se presentan la Tabla 3.4. Como se puede ver, predominan las manifestaciones en la piel y las manifestaciones respiratorias fueron muy poco frecuentes.

Tabla 3.4. Efectos adversos recogidos por SOC (System Organ Class) según MedDRA e intensidad.

	Total (n _{ADR} =22)	Leve (n _{ADR} =20)	Moderada (n _{ADR} =2)
Manifestaciones cutáneas y tejido subcutáneo:	11 (50.0)	9 (45.0)	2 (100)
Prurito	4 (18.2)	4 (20.0)	0 (0)
Erupción en la piel	3 (13.6)	1 (5.0)	2 (100)
Eritema	2 (9.1)	2 (10.0)	0 (0)
Edema o induración de la piel	1 (4.5)	1 (5.0)	0 (0)
Urticaria	1 (4.5)	1 (5.0)	0 (0)
Molestias generales y en zona de la administración:	6 (27.3)	6 (30.0)	0 (0)
Reacción local	3 (13.6)	3 (15.0)	0 (0)
Prurito en zona inyección	2 (9.1)	2 (10.0)	0 (0)
Fatiga	1 (4.5)	1 (5.0)	0 (0)
Manifestaciones respiratorias:	3 (13.6)	3 (15.0)	0 (0)
Asma	2 (9.1)	2 (10.0)	0 (0)
Disnea	1 (4.5)	1 (5.0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones	1 (4.5)	1 (5.0)	0 (0)
Rinitis	1 (4.5)	1 (5.0)	0 (0)
Descenso FEV1	1 (4.5)	1 (5.0)	0 (0)

No se registraron reacciones graves. ADR: Adverse drug event (efectos adversos). nADR, intensidad en (%).

3.2. Análisis de eficacia

Se presentan los resultados del grupo de pacientes en tratamiento con Dpt/Ld al tratarse de los pacientes incluidos en nuestra Comunidad Autónoma (aunque algunos pacientes pertenecían al área sanitaria de Lugo, todos los pacientes fueron seguidos por personal del Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago).

Puntuación combinada de síntomas y medicación de rescate

La mediana de la combinación de síntomas y consumo de medicación disminuyó gradualmente a lo largo del estudio, con diferencias significativas en V6 ($p=0,005$), V7 ($p<0,001$) y V8 ($p<0,001$) en comparación con el valor basal (Figura 3.2). El número de pacientes con mejoría clínica respecto a la situación basal aumentó gradualmente desde V5 ($n=20$, 63%) hasta V8 ($n=26$, 84%).

Puntuaciones de los síntomas nasales, oculares y bronquiales

Se observó una disminución gradual entre el valor basal y durante el período de seguimiento (de V5 a V8, es decir de 6 a 24 meses) en todas las puntuaciones de los síntomas. En la Figuras 3.3, 3.4 y 3.5 se muestra la evolución de síntomas nasales, oculares y bronquiales, respectivamente. En la última visita de seguimiento, todas las puntuaciones de síntomas mostraron una disminución significativa en comparación con el valor basal.

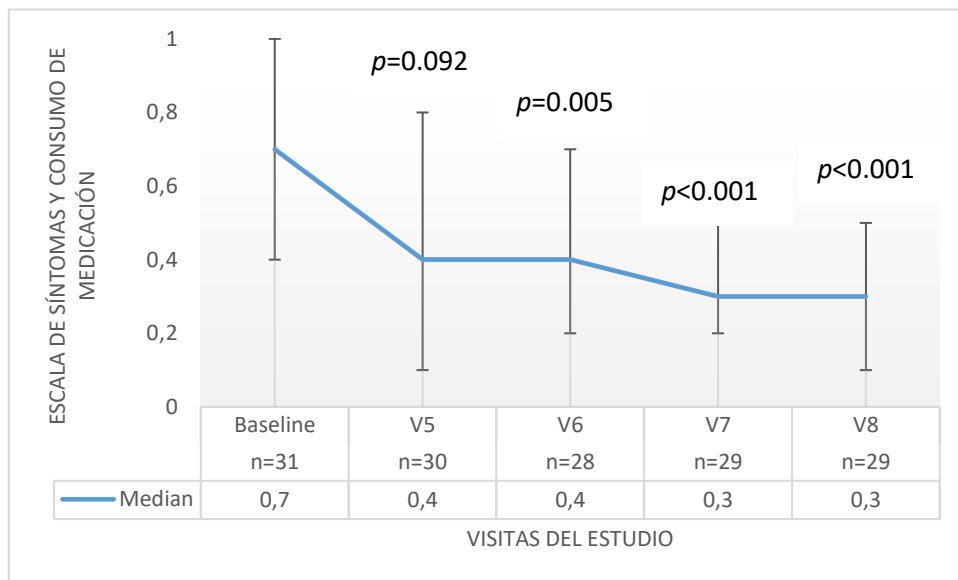


Figura 3.2. Evolución de la combinación de síntomas y consumo de medicación en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio. Median, mediana; Baseline, situación basal al inicio del estudio.

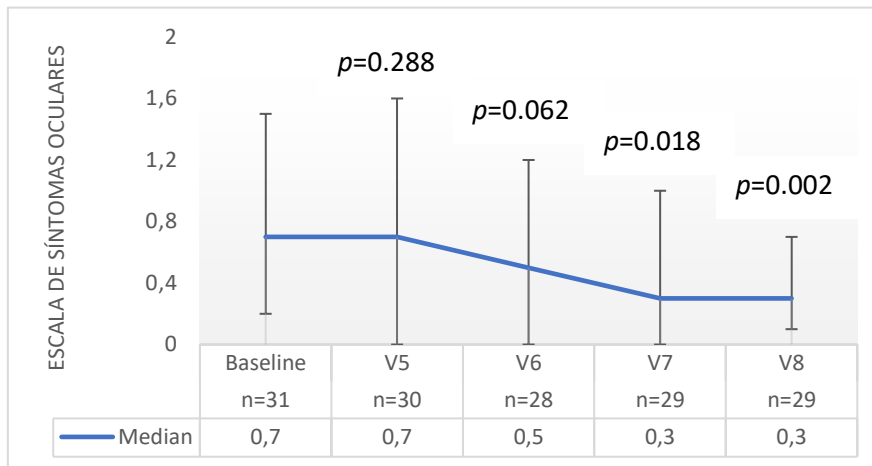


Figura 3.3. Evolución de los síntomas oculares en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio. Median, mediana; Baseline, situación basal al inicio del estudio

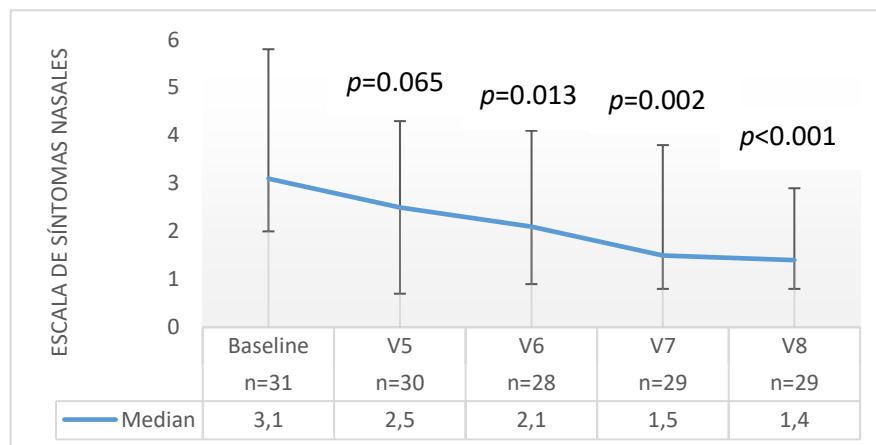


Figura 3.4. Evolución de los síntomas nasales en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio. Median, mediana; Baseline, situación basal al inicio del estudio

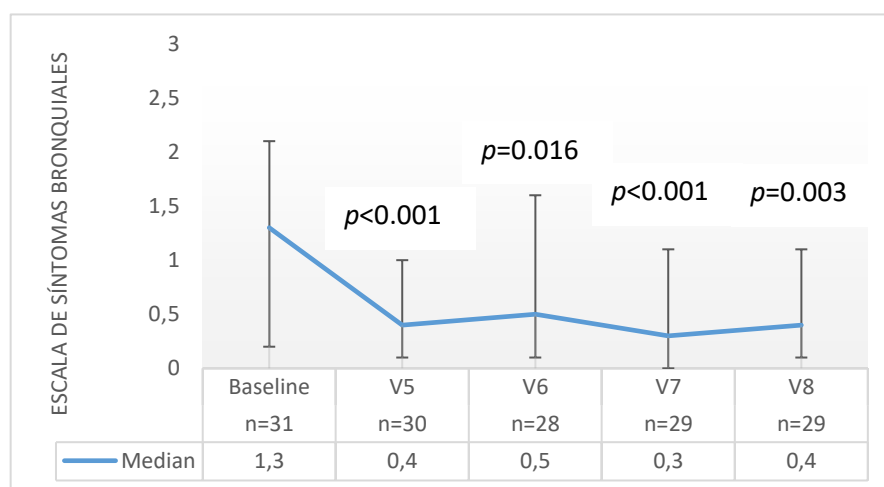


Figura 3.5. Evolución de los síntomas bronquiales en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio. Median, mediana; Baseline, situación basal al inicio del estudio

Resultados de los cuestionarios de calidad de vida, escala visual analógica y cuestionario de control del asma (ACQ)

Como se representa en las Figuras 3.6, 3.7 y 3.8 los pacientes experimentaron una mejoría en su calidad de vida. Los cuestionarios empleados, específicamente diseñados para el asma (AQLQ), la rinitis (RQLQ) y la escala visual analógica muestran cambios relevantes a lo largo de las visitas del estudio. Por el contrario, en el cuestionario específico de la rinitis (RQLQ) solo se observa mejoría al final del período con cambios poco marcados en las primeras visitas. Respecto a la escala visual analógica que calificaba la percepción de gravedad de la enfermedad por parte de los sujetos, disminuyeron significativamente y gradualmente a lo largo de las visitas de seguimiento.

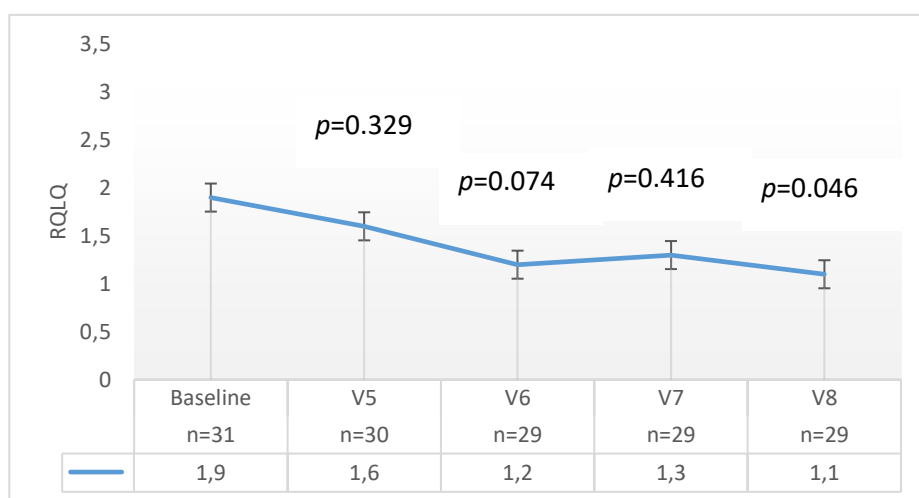


Figura 3.6. Evolución de la valoración de la calidad de vida con el cuestionario específico para rinitis (RQLQ) en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio. En azul el valor de la mediana; Baseline, situación basal al inicio del estudio.

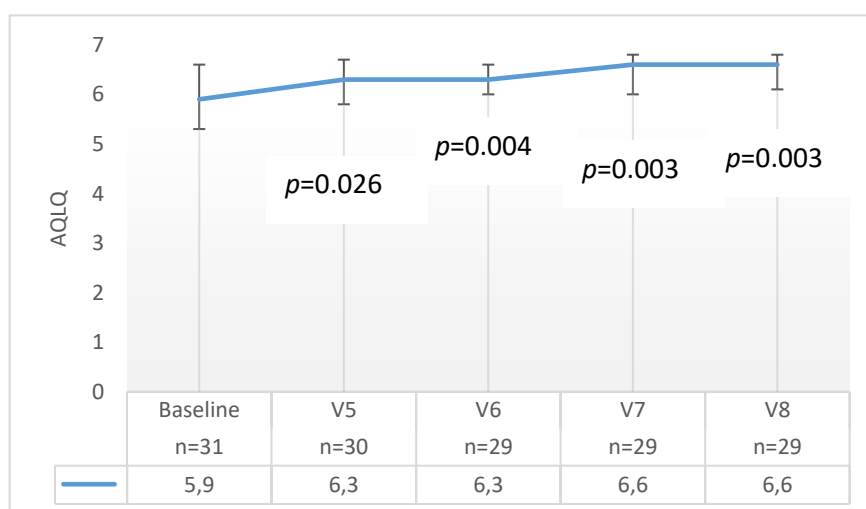


Figura 3.7. Evolución de la valoración de la calidad de vida con el cuestionario específico para el asma bronquial (AQLQ) en los pacientes que reciben inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio. En azul el valor de la mediana; Baseline, situación basal al inicio del estudio.

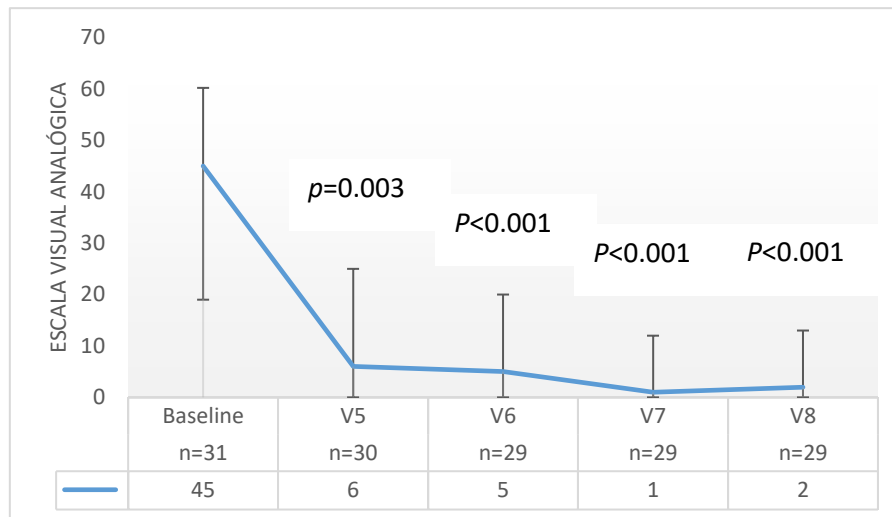


Figura 3.8. Evolución de la valoración del impacto de la inmunoterapia con Dpt/Ld a lo largo del estudio mediante escala visual analógica. En azul el valor de la mediana; Baseline, situación basal al inicio del estudio.

Por último, en relación al control del asma, se observó una mejoría respecto al valor basal en la V8 (paso de 0.571 a 0.286, $p<0.001$).

Parámetros inmunológicos

Los niveles de sIgE frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* permanecieron inalterados durante todo el estudio, mientras que los de *Lepidoglyphus destructor* experimentaron un aumento significativo en V4 ($p=0.021$). Los niveles de sIgG4 frente a ambos alérgenos aumentaron significativamente con respecto al valor basal a lo largo del período de seguimiento (V4, V6 y V8), (Tabla 3.5).

Tabla 3.5. Evolución de los niveles de IgE e IgG4 en las visitas 4, 6 y 8 respecto al valor basal en el grupo de pacientes con vacuna de Dpt/Ld

	Basal (n=31)	Visita 4 (n=31)	Visita 6 (n=29)	Visita 8 (n=30)
Dpt IgE (KU/L)	36.6 [1, 154]	45.6 [1, 100]	37.0 [1, 100]	30.2 [1, 100]
Valor de P	NA	0.088	0.438	0.360
Ld IgE (KU/L)	15.7 [1, 100]	18.1 [1, 100]	13.9 [1, 100]	15.3 [1, 100]
Valor de P	NA	0.021	0.681	0.110
Dpt IgG4 (mg/L)	0.3 [0, 3]	0.7 [0, 6]	1.3 [0, 8]	1.1 [0, 6]
Valor de P	NA	<0.001	<0.001	<0.001
Ld IgG4 (mg/L)	0.1 [0, 1]	0.1 [0, 1]	0.4 [0, 2]	0.3 [0, 3]
Valor de P	NA	0.002	<0.001	<0.001

Dpt: *Dermatophagoides pteronyssinus*; Ld: *Lepidoglyphus destructor*. Los valores de las determinaciones de IgE e IgG4 se presentan con sus medianas y [rango]

4. DISCUSIÓN

El empleo de una mezcla de los dos ácaros relevantes en nuestra Comunidad Autónoma, *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor*, ambos administrados a dosis eficaz en el mismo extracto demuestran un efecto positivo en la mejoría de los síntomas nasales, oculares y bronquiales de los pacientes tratados. El perfil de seguridad del extracto es bueno pues apenas se registraron efectos adversos relevantes y ninguno de los 40 sujetos experimentó reacciones sistémicas inmediatas o retardadas de grado ≥ 2 independientemente de la inmunoterapia recibida. La clasificación de gravedad empleada fue la que se recomienda habitualmente en los ensayos de inmunoterapia, propuesta por la EAACI [Álvarez-Cuesta et al.,2006]; sin embargo, esta clasificación cataloga las reacciones producidas después de los primeros 15 minutos como tardías. Esto es lo que lleva a haber clasificado como tardías algunas de las reacciones que presentaron los pacientes si bien todas ocurrieron durante el período de observación en nuestra Unidad de Inmunoterapia, antes de 60 minutos. Ningún sujeto se retiró del estudio por reacciones locales o sistémicas relativas a inmunoterapia, sin embargo 2 sujetos se retiraron del estudio por eventos adversos no relacionados con la inmunoterapia siendo un embarazo notificado a pesar del compromiso de la paciente de mantener su evitación durante el estudio y otra paciente presentó un episodio tromboflebitis relacionada con tratamiento anticonceptivo oral que realizaba y que se recuperó tras su tratamiento.

El extracto empleado es un aleroide lo que permite aumentar la dosis del alérgeno incluido en el producto sin un aumento de las reacciones adversas. Este tipo de mezclas se está imponiendo en el mercado farmacéutico en el tratamiento de la patología respiratoria alérgica pero son escasos los estudios realizados para comprobar la eficacia de esta medida. El estudio tiene una limitación importante y es el hecho de no haber incluido un grupo placebo puesto que el efecto del placebo es bien conocido en la inmunoterapia así como en otros tratamientos [Pfaar et al.,2021]. En nuestro estudio se realizó una comparativa entre la situación basal y la presencia de síntomas y consumo de medicación hasta 2 años después del inicio del tratamiento lo que contrasta con otros estudios que suelen tener una duración inferior [Dhami et al.,2017]. En general se considera que la inmunoterapia se debe mantener durante períodos de hasta 3 años y una posible extensión a 2 años más de seguimiento sin tratamiento [Roberts et al.,2018].. Sin embargo, en la evolución de los pacientes se considera que la mejoría tras un año de tratamiento es capaz de marcar la respuesta a más largo plazo por lo que dos años parece un período de tiempo suficiente para valorar parámetros de eficacia clínica.

Así, los síntomas de los pacientes mejoraron gradualmente, con diferencias significativas respecto a los valores iniciales tras 12 a 18 meses de tratamiento para los síntomas nasales y oculares respectivamente. En particular, los síntomas bronquiales mostraron una mejoría ya a los seis meses de recibir las inyecciones de inmunoterapia y, al cabo de dos años, la mayoría de los pacientes mostraron una disminución de todos los síntomas. Nuestros resultados coincidieron con algunos estudios previos sobre SCIT [García-Robaina et al.,2006; Jutel et al.,2018], destacando sus beneficios para el paciente. Del mismo modo, la calidad de vida de los pacientes con rinoconjuntivitis mejoró tras dos años de tratamiento, lo que también concordaba con informes previos [Dhami

et al.,2017]. Es importante destacar que la percepción de los pacientes sobre su enfermedad mejoró a partir de los seis meses del inicio de la inmunoterapia. Cabe destacar que los pacientes iniciaron el estudio con una calidad de vida gravemente deteriorada que afectaba a su vida laboral y social, y su mejora, conseguida con el tratamiento con inmunoterapia, también podría tener un impacto en la adherencia, como se ha demostrado en otros estudios [Lemberg, 2016].

La mayoría de los pacientes que entraron en el estudio se mantuvieron hasta el final. Es bien conocida la baja adherencia a la inmunoterapia en la vida real, especialmente en la inmunoterapia sublingual. El hecho de que la vacuna se administre por vía subcutánea aumenta el seguimiento del tratamiento. En este sentido, el estudio se realizó en la Unidad de Inmunoterapia de los hospitales implicados en donde habitualmente se administran las dosis a los pacientes en práctica clínica habitual. Se espera que los pacientes englobados en un ensayo clínico tengan una tasa de adherencia mayor por lo que las cifras de seguimiento no extrañan, sin embargo, el estudio se trató de aproximar lo máximo posible a esa práctica clínica habitual para tratar de disminuir, en lo posible, el efecto placebo del seguimiento.

Por último y respecto al mecanismo de acción de la inmunoterapia, como ya se ha comentado en la Introducción, implica un aumento transitorio de los niveles de la sIgE tras el inicio del tratamiento y un descenso posterior durante la fase de mantenimiento. Al mismo tiempo, en los tratamientos eficaces con inmunoterapia se suele detectar un aumento de los anticuerpos de la subclase IgG4, que tienen el potencial de influir en la respuesta clínica al alérgeno modulando la respuesta inmunitaria, ya que actúan como anticuerpos bloqueantes [Jutel et al.,2011; Jutel et al.,2016]. Estos resultados demuestran que la mezcla Dpt/Ld sin diluir tiene una respuesta inmunológica, ya que los niveles de sIgG4 frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* aumentaron a partir de las cinco semanas después de la fase de inicio, si bien los niveles de sIgE permanecieron estables a lo largo del estudio.

La mezcla de diferentes alérgenos para la inmunoterapia es controvertida, ya que algunos autores afirman su relevancia clínica [Nelson et al.,2011], mientras que otros desconfían del efecto de dilución y de la posible degradación del alérgeno [Gotua et al.,2019]. De hecho, la Agencia Europea del Medicamento ha recomendado únicamente mezclar alérgenos, representados por sus fuentes, de grupos homólogos [EMA2007, EMA2006]. En este sentido, el extracto elegido cumple esta normativa.

En conclusión, el estudio muestra que una mezcla de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor*, ambos a dosis plena, consigue una mejoría significativa de síntomas nasales, oculares y bronquiales sin efectos adversos reseñables.

5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Limitaciones del estudio

Se analizan las limitaciones del presente estudio tanto en su validez interna (sesgos de confusión, de selección, de medición-clasificación o de especificación) o a su validez externa (posibilidad de generalización de los resultados).

Problemas de confusión

Al tratarse de un ensayo clínico en fase IIb sin comparativo de placebo, se considera como estudio cuasi-experimental. Este diseño, al no contar con un comparador, debe tener en cuenta que algunos de los resultados obtenidos se puedan ver interferidos por el efecto placebo o efecto Hawthorne (sesgo del observado). Los pacientes incluidos en el estudio padecían rinoconjuntivitis pudiendo estar acompañados de asma bronquial por lo que, en estos casos, se realizaba un control de espirometría y la medición del pico-flujo nasal como medida de seguridad pero no en términos de eficacia. Los criterios recomendados para la valoración de la eficacia en los ensayos clínicos con inmunoterapia incluyen cuestionarios de síntomas y consumo de medicación así como cuestionarios de calidad de vida pero se sabe que estos se pueden ver influenciados por el efecto mencionado. Como datos objetivos de seguimiento que no son influenciados se encuentran las determinaciones de IgE e IgG4 específicas a lo largo del tiempo.

Sesgos de selección

Los pacientes que participan en estudios con medicamentos se rigen siempre por una serie de criterios de inclusión y de exclusión que, en ocasiones, se alejan de la práctica clínica habitual. Se trata de una discusión sobre si los pacientes presentan un sesgo de selección o simplemente son pacientes muy seleccionados. En el caso de los pacientes incluidos en el brazo de *Dermatophagoides/Lepidoglyphus* se puede concluir que se trata de pacientes similares al perfil al que se le propondría esta opción terapéutica en la vida real. De hecho, aunque no se constata en el estudio, no hubo casos de pacientes a los que se les hubiese ofrecido el estudio y hubiesen rechazado el tratamiento por lo que este sesgo de selección podría haber sido controlado.

Sesgos de medición (clasificación)

Los pacientes fueron incluidos en el estudio siempre que presentasen unos niveles de sIgE determinados. Estas determinaciones se han realizado mediante técnicas comerciales estándar, adecuadamente validadas y con controles de calidad, por lo que es poco probable que en este aspecto hayan existido problemas de medición o clasificación en el momento de su preselección. Las analíticas fueron, posteriormente, confirmadas en los análisis específicos del estudio y ningún paciente preseleccionado fue eliminado del estudio por este motivo por lo que las determinaciones fueron consistentes. Los cuestionarios que se utilizaron en el estudio se encuentran validados y los registros de consumo de medicación y recogida de síntomas son los aceptados por la EMA para la realización de este tipo de estudios permitiendo clasificar a los pacientes en función del efecto. En relación a la clasificación de los posibles efectos adversos, se siguió la recomendada por la EAACI, con unos parámetros bien establecidos para su clasificación de gravedad.

Sesgos de especificación

Suelen denominarse de esta manera a los errores sistemáticos por el uso de herramientas estadísticas inadecuadas. La estadística del presente estudio ha sido sencilla y poco expuesta a este tipo de problemas.

Limitaciones a la validez externa

El estudio se ha realizado en tres centros distintos, si bien el análisis de eficacia se corresponde a los pacientes incluidos en los servicios de alergología de Lugo y Santiago de Compostela, lugares en los que la prevalencia de sensibilización a ambos ácaros es similar. No hay razones para pensar que los resultados no se podrían extrapolar a otros lugares en los que la prevalencia de sensibilización a ambos ácaros sea similar.

Fortalezas del estudio

En primer lugar, se trata de un estudio que no se había realizado con anterioridad. Los perfiles de sensibilización de los pacientes alérgicos son muy diversos y no es frecuente encontrar estudios de eficacia y seguridad con mezclas de alérgenos a dosis plenas como es el caso. Ha demostrado su seguridad en términos de tolerancia a la administración de dos alérgenos ambos a dosis plenas y los enfermos incluidos en el estudio se corresponden a perfiles tanto de sensibilización como de posibles limitaciones (criterios de exclusión) con perfecta aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

DISCUSIÓN GENERAL

Conclusiones comentadas

Conclusiones comentadas

En la población general estudiada:

1. Los ácaros del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* son los principales alérgenos responsables de sensibilización alérgica.

La prevalencia de atopia en la población general estudiada se sitúa entre el 21.9% y se corresponde con las cifras que habitualmente se manejan para la prevalencia de esta sensibilización en población general. De la misma forma, se observó un descenso en la prevalencia de la atopia con la edad, reforzando la hipótesis ya conocida de que la atopia es más frecuente en edades tempranas, si bien, en general, al hablar de edad temprana se hace referencia a la edad pediátrica [Pawankar et al.,2013] y el estudio se realizó en población adulta. En estos individuos, la sensibilización a ácaros es la más frecuente observada, afectando a un 14-15% de la población estudiada en su totalidad y teniendo en cuenta todas las edades. Esta prevalencia de sensibilización es similar a la detectada en la misma área geográfica en el estudio previo realizado por nuestro grupo hace 20 años [Vidal et al.,2004] y a los datos de prevalencia global comunicados en Alergológica [Ojeda et al.,2018]. No obstante, existen marcadas diferencias entre una y otra población. En el estudio Alergológica, se analizan pacientes que son remitidos a las consultas de alergología para estudio y, por tanto, encontrar esa prevalencia de sensibilización es normal; pero el estudio que aquí se presenta y el realizado en 2004, se refiere a la población general, no seleccionada. Es de esperar que la prevalencia entre pacientes remitidos por patología respiratoria a los servicios de alergología sea mucho mayor como, también, fue descrito por nuestro grupo [Vidal et al.,1997] pero, tratándose de una población general, las cifras son muy elevadas.

2. La sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* se presenta con más frecuencia en la edad joven y en los hombres

El ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* se observó como la sensibilización más prevalente, seguido del *Lepidoglyphus destructor*, especialmente en los individuos entre los 18 y 39 años alcanzando una prevalencia del 30% y 28%, respectivamente. En este sentido, la elevada presencia de sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus* en la población estudiada guarda relación con la mayoritaria presencia de este ácaro en los domicilios de nuestra Comunidad Autónoma [Boquete et al.,2006] pero no tenemos datos concretos en la población estudiada de la carga alérgica presente en los domicilios de los participantes puesto que no se realizaron intervenciones para conocer este dato. Una manera indirecta de sospechar la presencia de ácaros en los domicilios es mediante el análisis de las condiciones de la vivienda pues los ácaros del polvo crecen y se multiplican más cuando las condiciones de humedad y temperatura son favorables [Wilson&Platts-Mills, 2018]. Al comparar las características demográficas analizadas en individuos sensibilizados a ácaros respecto a otros individuos atópicos en lo que a características de la vivienda se refiere, aunque el análisis univariante sí parece que muestra diferencias entre unos sujetos y otros, el análisis multivariante hace desaparecer toda significación estadística (salvo la relacionada con la edad y el género). Esto se puede

explicar, obviamente, porque se trata de una población distribuida en zonas muy rurales con viviendas unifamiliares y animales de labor con sus respectivos establos y graneros y otras zonas semi-rurales con pisos pero todas ellas con unas condiciones meteorológicas similares en relación a humedad y temperatura. Al no existir grandes diferencias en estas características del medio en el que viven atópicos sensibles a ácaros, atópicos no sensibilizados a ácaros y no atópicos, es normal que no podamos detectar diferencias que puedan explicar una asociación entre la sensibilización y la exposición.

Un detalle que sí podría ser relevante se deriva del análisis del ácaro responsable de la sensibilización. Curiosamente, los sujetos con sensibilización a *Lepidoglyphus destructor* se asocian a un mayor nivel de actividad física y un menor nivel de estudios. Nuestros datos son transversales y, por tanto, no de seguimiento pero se podría explicar como una mayor actividad en labores del campo y ganaderas que implican menor nivel de estudios y un mayor esfuerzo físico. En cualquier caso, se trata de una especulación pues no es posible extraer una conclusión con relación de causalidad con el diseño aplicado.

3. Los sujetos atópicos refieren con más frecuencia síntomas respiratorios y su prevalencia aumenta al hacerlo el número de sensibilizaciones

Es un hecho conocido que la atopia es un factor de riesgo para el desarrollo de rinitis [Tang, 2020] y de asma bronquial [Calderon et al., 2015; Miller, 2019, Celedón et al., 2007] y, en esta población general en la que los síntomas se han recogido a través de un cuestionario, se confirma una mayor prevalencia de síntomas respiratorios entre los sujetos con alguna prueba cutánea positiva respecto al conjunto de sujetos no atópicos o con todas las pruebas negativas. De hecho, cerca del 60% de los atópicos refieren algún síntoma. Con el advenimiento del diagnóstico molecular se han ido realizando estudios en los que se comprobaba que a mayor reconocimiento de sIgE frente a los distintos componentes moleculares, mayor es la prevalencia de rinitis y/o asma bronquial [Zidarn et al., 2019; Muddaluru et al., 2021; Posa et al., 2017]. De hecho, en el segundo estudio de esta tesis doctoral se comprueba que a mayor número de sensibilizaciones a los componentes de *Dermatophagoides pteronyssinis*, mayor es la prevalencia de asma. En este caso, no estamos discutiendo sobre distintos componentes de una misma fuente alérgica y sí, de reconocimiento de IgE frente a fuentes alérgicas diferentes. En este sentido, se postula que a mayor número de sensibilizaciones, mayor es el riesgo de reacción [López-Freire et al., 2020] e, incluso, se ha llegado a explicar el hecho de que los pacientes presenten o no síntomas en función de alcanzar un determinado límite de exposición [Portnoy, 2004]. En nuestra población se observa una clara tendencia a presentar más síntomas cuando el número de sensibilizaciones aumenta. Un problema que se puede plantear en el análisis de este resultado, ya comentado en el apartado de Limitaciones y fortalezas, es si realmente un cuestionario sencillo como el aquí utilizado permite o no discernir la presencia de estos síntomas en los sujetos. Las preguntas que se han incluido en el cuestionario son preguntas validadas y extraídas de otros cuestionarios ampliamente utilizados [Roman-Viñas et al., 2013; Gual et al., 1999] por lo que se trata de cuestionarios validados para este fin.

4. La ingesta de alcohol se asocia a elevación de los niveles de IgE total

Este hallazgo colateral viene a confirmar los resultados previos de nuestro grupo, demostrando que la ingesta moderada o excesiva de alcohol se asocia con una elevación de la IgE sérica total previos [Vidal C et al.,1994; González-Quintela et al.,1995; González-Quintela et al.,2004; Linneberg et al.,2010; Coutinho et al.,2011; Alonso M et al.,2012; Alvela-Suarez et al.,2019]. El resultado es muy consistente con una elevación gradual a medida que aumenta la ingesta y con los resultados previos. En la actualidad al empleo de la IgE total como marcador de atopia no se le da tanto valor como a los resultados de las pruebas cutáneas y la importancia de esta determinación es relativa en comparación con los valores de IgE específica frente a las fuentes alérgicas que se estudian y así se habla de la ratio sIgE/IgE total [Pascal et al., 2021], pero este aspecto no ha sido analizado en el presente estudio.

En la población de los pacientes alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* con síntomas respiratorios:

1. Der p 23 es el componente molecular de *Dermatophagoides pteronyssinus* más prevalente, pudiendo ser considerado como alérgeno mayor aunque los niveles de sIgE son, en general, menores que los de se detectan frente a Der p 1 y Der p 2.

En el 96.4% de los pacientes con una prueba cutánea positiva frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* y síntomas respiratorios presentan sIgE frente a esta fuente alérgica. De entre los componentes moleculares estudiados, la sIgE frente a Der p 23 fue la más prevalente lo que le da a este alérgeno un importante valor diagnóstico al ser reconocida por casi el 84% de los pacientes. Estudios realizados por otros autores, en otras regiones aunque con un número sensiblemente menor de pacientes, arrojan una prevalencia discretamente menor [González-Perez et al., 2020; Jimenez-Feijoo et al., 2021; Kowal et al., 2020; Limao et al.,2021], salvo en el caso de una cohorte de pacientes en Sudáfrica en donde se incluyeron tan solo 41 pacientes y en donde supera el 86% [Muddaluru et al.,2020]. El trabajo publicado por Muddaluru y su grupo incluye un total de 685 sujetos pero de diversas regiones: Canadá, europa, Sudáfrica y Estados Unidos, y la prevalencia global de sensibilización a Der p 23 para el total de la muestra baja hasta el 64% salvo lo ya comentado de Sudáfrica en donde las cifras de prevalencia de disparan [Muddaluru et al., 2020]. La correlación entre la sIgE frente a la fuente alérgica global y los componentes Der p 1, Der p 2 y Der p 23 es muy buena en todos los estudios y en el nuestro lo que apunta a que estos 3 alérgenos están íntimamente relacionados, si bien, como en nuestro caso, los niveles de sIgE suelen ser más bajos frente a Der p 23 [González-Perez et al., 2020; Muddaluru et al.,2020; Jimenez-Feijoo et al.,2021; Kowal et al.,2020; Limao et al.,2021]. No es posible comparar los niveles encontrados por unos y otros autores porque los métodos de reconocimiento de la sIgE son distintos. Así, mientras algunos emplean plataformas multialérgeno como el ISAC cuyas mediciones

son semi-cuantitativas [González-Perez et al., 2020; Muddaluru et al.,2020], otros emplean el ImmunoCAP® [Kowal et al.,2020; Limao et al.,2021]. En el estudio de Jimenez-Feijoo emplea ambas plataformas pero no ofrece datos comparativos entre ambas [Jimenez-Feijoo et al., 2021]. La cifra de pacientes monosensibles a Der p 23 en nuestro estudio es la más alta reportada pues alcanza el 8.2 % de los pacientes frente a valores que oscilan entre el 2 y el 3% en los otros estudios [González-Perez et al., 2020; Muddaluru et al.,2020; Jimenez-Feijoo et al.,2021; Kowal et al.,2020; Limao et al.,2021].

2. A mayor número de sensibilización a alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, mayor riesgo de presentar asma bronquial y, concretamente, la sensibilización a Der p 23 se asocia con una mayor gravedad de asma.

Los niveles de IgE total y sIgE frente a los alérgenos *Dermatophagoides pteronyssinus*, Der p 1, Der p 2, Der p 23 y *Lepidoglyphus destructor* fueron significativamente superiores en los pacientes con asma que en los pacientes que sólo padecían rinitis. De forma similar, Limao describió, en su población de Portugal, un mayor nivel de sIgE a estos alérgenos en pacientes con rinitis y asma concurrentes frente a los que solo padecían rinitis, pero sus resultados no fueron significativos [Limao et al.,2021]. Nuestra población incluyó mayoritariamente población adulta pero hasta 157 pacientes eran niños o adolescentes menores de 18 años y, en ellos, los niveles de sIgE fueron más altos que en la población adulta, siguiendo un patrón similar al de la IgE total; sin embargo, el nivel de sIgE no parece ser tan determinante como el número de sensibilizaciones frente a los distintos ácaros y frente a los distintos componentes moleculares de *Dermatophagoides spp.* Así, a mayor número de alérgenos reconocidos por parte de los pacientes, mayor riesgo presentaban de presentar asma bronquial. La relación entre el número de sensibilizaciones y la mayor frecuencia y gravedad de síntomas parece la regla en todos los estudios tanto en población adulta [González-Perez et al., 2020; Muddaluru et al.,2020; Kowal et al.,2020; Limao et al.,2021] como en niños [Jimenez-Feijoo et al.,2021] y se relaciona con los resultados encontrados en la población general aunque referido a fuentes alergénicas diferentes. Cuando la sensibilización a Der p 23 se acompaña de sensibilización a otros alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 1 o Der p 2), el riesgo de asma aumenta [Zidarn et al.,2019; Muddaluru et al.,2021; Posa et al.,2017]. Además, Jimenez-Feijoo observó en su población pediátrica que pacientes con asma persistente moderada-grave estaban más sensibilizados a Der p 23 que aquellos con asma intermitente o persistente leve.

Un buen modelo para estudiar el papel real de la sensibilización a Der p 23 en la expresión clínica sería el estudio de los pacientes monosensibles pero, en nuestra población, los pacientes monosensibilizados a Der p 23 eran similares a los demás en relación a la prevalencia de rinitis o asma y tampoco encontramos diferencias en relación a datos demográficos como edad, sexo, hábito tabáquico, vivienda o exposición en un entorno rural o urbano.

En pacientes con alergia respiratoria por sensibilización a ácaros diferentes e indicación de inmunoterapia específica:

1. El empleo de un extracto alérgico de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* a dosis eficaz para ambos alérgenos es bien tolerado y no se asocia a efectos adversos sistémicos

La inmunoterapia específica con alérgenos es una modalidad terapéutica capaz de mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes alérgicos pero que, desde siempre se ha visto limitada, por los posibles efectos adversos [Moreno et al.,2004]. Esto ha llevado a muchos grupos de trabajo y sociedades científicas a elaborar documentos en los que se valora la seguridad de la inmunoterapia con alérgenos y a diseñar clasificaciones para registrar correctamente las reacciones tanto locales como sistémicas [Moreno et al.,2004; Álvarez-Cuesta et al.,2006; Cox et al.,2010; Epstein et al.,2014]. El advenimiento de los alérgenos como extractos modificados que garantizan una mayor seguridad es una muestra de esto. En este sentido, la vacuna empleada en el presente estudio consiste en una mezcla de dos alérgenos, cada uno de ellos aportando su propio riesgo de reacción adversa por lo que detectar una buena tolerancia a la misma es fundamental para asegurar un tratamiento sin riesgos a pacientes sensibilizados a ambos alérgenos. Apenas registramos reacciones locales y respecto a las reacciones sistémicas, en este grupo de 33 pacientes, cinco pacientes registraron algún tipo de reacción, siete en total, tres inmediatas y cuatro tardías, siendo una de ellas de grado 0 y el resto de grado 1 según la clasificación de la EAACI [Álvarez-Cuesta.,2006]. No se retiró a ningún paciente del estudio por reacciones adversas relacionadas con la inmunoterapia administrada, pero sí se retiraron dos pacientes por eventos adversos no relacionados con la misma como son embarazo y tromboflebitis secundaria al tratamiento con anticonceptivos orales que se recuperó tras su tratamiento. En el estudio EASSI en el que se incluyeron un elevado número de pacientes tratados en España, los extractos alérgicos ya se mostraban como más seguros incluso con pautas de ascenso de tipo rush [Vidal et al.,2019]. Uno de los factores asociados a una mayor frecuencia de reacciones era la presencia de asma pero no se comprobó tal relación en este estudio, posiblemente por el bajo número de pacientes incluido.

2. El empleo de un extracto alérgico de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* a dosis eficaz para ambos alérgenos consigue mejorar los síntomas de los pacientes y su calidad de vida

En los pacientes que recibieron inmunoterapia con extracto Dpt/Ld se observó una disminución gradual a lo largo del estudio con respecto a la combinación de síntomas y consumo de medicación. Esta reducción fue significativa desde la visita 6 hasta la visita 8 (24 meses). Además, se observó una reducción gradual en todas las puntuaciones de los síntomas registrados (nasales, oculares y bronquiales), de forma individual en las distintas visitas respecto a la visita basal. Así, los síntomas de los pacientes mejoraron gradualmente, con diferencias significativas respecto a los valores iniciales tras 12 a 18 meses de tratamiento para los síntomas nasales y oculares, respectivamente. Para los síntomas bronquiales, se objetivó una mejoría ya a los seis meses de recibir las

inyecciones de inmunoterapia y, al cabo de dos años, la mayoría de los pacientes mostraron una disminución significativa de todos los síntomas respecto a la visita basal. Nuestros resultados coinciden con algunos estudios previos sobre SCIT [García-Robaina et al.,2006; Jutel et al.,2018], en donde destacan los beneficios para los pacientes tras reducir los síntomas y el consumo de medicación. En relación al impacto o relevancia de la mejoría, los pacientes reportaron una mejoría significativa en su calidad de vida medida por cuestionarios específicos y en la EVA. En relación con la EVA, es bien conocida su utilidad en la evaluación del impacto de la intervención en la vida del paciente. La mejoría en las puntuaciones de esta escala, sugieren que los pacientes percibían su enfermedad como menos grave después de recibir el tratamiento.

De acuerdo a la normativa de la EMA, entre los criterios recomendados para valoración de eficacia de la inmunoterapia, se incluyen los cuestionarios empleados así como una prueba de provocación tanto nasal como bronquial, además de medición de función pulmonar [EMA2006]. Los datos obtenidos como valoración de eficacia de este estudio se han centrado en el uso de cuestionario de síntomas y consumo de medicación, así como en cuestionarios de calidad de vida tanto para rinitis como para asma, pero no se han realizado pruebas de provocación ni mediciones de función pulmonar para el análisis de eficacia (sí para seguridad) que puedan apoyar en datos objetivos estos resultados. Así, observamos una mejoría de la puntuación combinada de síntomas y medicación de rescate respecto al nivel basal del 62,5% en la visita 5 y del 83,9% en la visita 8. En un cálculo aproximado comparando los síntomas iniciales y finales se estima una mejoría de síntomas oculares, nasales y bronquiales del 42.8, 45.1 y 30.7%, respectivamente. Llama la atención la elevada mejora de respuesta respecto al consumo de medicación, pues son valores muy relevantes en relación al efecto que podría enmascarar un placebo. En este sentido, y también debido a la ausencia de un grupo comparativo con placebo, estos resultados deben analizarse teniendo en cuenta los posibles sesgos; ya que en estudios recientes sobre inmunoterapia frente a aeroalérgenos se han observado efecto placebo un valor medio del 30-40% en relación con la referencia [Pfaar et al 2021]. Como se ha comentado, uno de los principales objetivos del presente estudio era comparar una buena tolerancia a dosis máxima de dos alérgenos, y de forma secundaria evaluar la eficacia de los mismos, y por este motivo no se ha incluido un grupo comparativo de placebo.

Respecto a la concentración de los alérgenos empleados en la inmunoterapia testada en el estudio, se ha expresado en DPP/mL como unidad de concentración de los mismos. Un DPP es el resultante de polimerizar y despigmentar 1 HEP (*histamine equivalent in prick* o equivalente de histamina en pruebas cutáneas) de *Dermatophagoides pteronyssinus* o *Lepidoglyphus destructor*. Además, de acuerdo con la guía farmacoterapéutica de la SEAIC, se define que la “actividad de un extracto es 10 HEP por ml cuando produce una reacción cutánea del mismo tamaño que la que produce una solución positiva de referencia, constituida por histamina 54,3mmol/l (dihidroclorhidrato de histamina a 10 mg/ml), cuando ambas soluciones se administran usando la misma técnica (prick test) en un mínimo de 20 individuos clínicamente alérgicos frente al extracto aler-

génico correspondiente” [información obtenida de: <https://www.vacunasalergia.es/vademecum.php>]. Cabe destacar que estas unidades empleadas en el estudio son las mismas que se ha expresado concentración con la que se han realizado los estudios clínicos de eficacia/seguridad [Pfaar et al.,2010; Mahler et al.,2017]. Se expresa en estos valores y no en microgramos como ocurre en extractos nativos debido a que se trata de una vacuna polimerizada, y la medición de la concentración en las mismas solo se puede hacer con el extracto nativo y por tanto antes de su polimerización [García-Robaina et al.,2006].

Cabe tener en cuenta además, como datos objetivos mostrados, el análisis inmunológico en el que se objetivó un incremento de los niveles de sIgG4 frente a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* a partir de las 5 semanas después de la fase de inicio respecto a su nivel basal. En este sentido, en los tratamientos eficaces con inmunoterapia se suele detectar un aumento de los anticuerpos de la subclase IgG4, que tienen el potencial de influir en la respuesta clínica al alérgeno modulando la respuesta inmunitaria, ya que actúan como anticuerpos bloqueantes [Jutel et al.,2011; Jutel et al.,2016] si bien no existe una relación directa de estos con la mejoría clínica.

CONCLUSIONES

En la población general estudiada:

1. Los ácaros del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* son los principales alérgenos responsables de sensibilización alérgica.
2. La sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* se presenta con más frecuencia en la edad joven y en los hombres.
3. Los sujetos atópicos refieren con más frecuencia síntomas respiratorios y su prevalencia aumenta al hacerlo el número de sensibilizaciones.
4. La ingesta de alcohol se asocia a elevación de los niveles de IgE total.

En la población de los pacientes alérgicos a *Dermatophagoides pteronyssinus* con síntomas respiratorios:

1. Der p 23 es el componente molecular de *Dermatophagoides pteronyssinus* más prevalente, pudiendo ser considerado como alérgeno mayor aunque los niveles de sIgE son, en general, menores que los de se detectan frente a Der p 1 y Der p 2.
2. El empleo de un extracto alérgico de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* a dosis eficaz para ambos alérgenos consigue mejorar los síntomas de los pacientes y su calidad de vida.
3. A mayor número de sensibilización a alérgenos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, mayor riesgo de presentar asma bronquial y, concretamente, la sensibilización a Der p 23 se asocia con una mayor gravedad de asma.

En pacientes con alergia respiratoria por sensibilización a ácaros diferentes e indicación de inmunoterapia específica:

1. El empleo de un extracto alérgico de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* a dosis eficaz para ambos alérgenos es bien tolerado y no se asocia a efectos adversos sistémicos.
2. El empleo de un extracto alérgico de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor* a dosis eficaz para ambos alérgenos consigue mejorar los síntomas de los pacientes y su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD001186.

Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019;74:855-873.

Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases--allergen provocation tests. *Allergy* 2015;70:355-365.

Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vázquez-Temprano N, Tuñez C, Rey D, García-Iglesias C, et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: New evidence for an old test. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16816.

Alonso M, Gomez-Rial J, Gude F, Vidal C, Gonzalez-Quintela A. Influence of experimental alcohol administration on serum immunoglobulin levels: contrasting effects on IgE and other immunoglobulin classes. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:645-655.

Álvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, immunotherapy task force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 82:1-20.

Alvela-Suarez L, Campos J, Carballo I, Gomez-Rial J, Vidal C, Lombardero M, et al. False-positive results of serological tests for allergy in alcoholic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:213-221.

Amat F, Vial A, Pereira B, Petit I, Labbe A, Just J. Predicting the long-term course of asthma in wheezing infants is still a challenge. *ISRN Allergy* 2011;27:493624.

Armentia A, Tapias J, Barber D, Martin J, de la Fuente R, Sánchez P, et al. Sensitization to the storage mite *Lepidoglyphus destructor* in wheat flour respiratory allergy. *Ann Allergy* 1992;68:398-403.

Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, Aguinagua Ontoso I, González Díaz C, Morales Suárez-Varela M, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 6-7 años de ocho áreas españolas, según el ISAAC. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:229-236.

Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-743.

Barber D, Arias J, Boquete M, Cardona V, Carrillo T, Gala G, et al. Analysis of mite allergic patients in a diverse territory by improved diagnostic tools. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1129-1138.

Barber D, Escribese MM, Sanz ML. Aspectos básicos de la inmunología en relación con las enfermedades alérgicas. En Dávila et al. (eds). *Tratado de Alergología*. España; 2015; 48-58.

Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-764.

Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.

Bojcukova J, Vlas T, Forstenlechner P, Panzner P. Comparison of two multiplex arrays in the diagnostics of allergy. *Clin Transl Allergy* 2019;9:31.

Boquete M, Iraola V, Fernández-Caldas E, Arenas Villaroel L, Carballada FJ, González de la Cuesta C, et al. House dust mite species and allergen levels in Galicia, Spain: a cross-sectional, multicenter, comparative study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:169-176.

Boulet LP, Turcotte H, Laprise C, Lavertu C, Bédard PM, Lavoie A, et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:52-59.

Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1-11.

Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:147-334.

Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. World health organization collaborating center for asthma and rhinitis. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049-1062.

Bożek A, Zalejska Fiolka J, Czuba Z, Miodońska M, Kozłowska R. Allergy to Der p 23 influences the cytokine profile in patients with allergic asthma - a preliminary study. *J Asthma* 2022;59:2491-2494.

Brehler R, Klimek L, Pfaar O, Hauswald B, Worm M, Bieber T. Safety of a rush immunotherapy build-up schedule with depigmented polymerized allergen extracts. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:31-38.

Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-958.

Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American academy of allergy, asthma & immunology/european academy of allergy and clinical immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-1296.

Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007:CD001936.

Calderón MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy*. 2011;66:1345-1359.

Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:38-48.

Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et al. European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017;72:462-472.

Carrillo T, Verdeguer O. La alergia al polvo: los ácaros ¿qué son y cómo evitarlos?. En: Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas 2021:95-102

Castillo Vizueté JA, Mullol Miret J. Comorbilidad de rinitis y asma en España (estudio RINAIR). *Arch Bronconeumol* 2008;44:597-603.

Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TA, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144-149.

Celi G, Brusca I, Scala E, Villalta D, Pastorello E, Farioli L, et al. House dust mite allergy in Italy-Diagnostic and clinical relevance of Der p 23 (and of minor allergens): A real-life, multicenter study. *Allergy* 2019;74:1787-1789.

Chiriac AM, Bousquet J, Demoly P. Principios del diagnóstico de alergia. Middleton alergología esencial. Allergy. Elsevier Inc; 2017.p.117.

Chusakul S, Phannaso C, Sangsarsri S, Aeumjaturapat S, Snidvongs K. House-dust mite nasal provocation: a diagnostic tool in perennial rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:133-136.

Colloff MJ. Taxonomy and identification of dust mites. *Allergy* 1998;53:7-12.

Coutinho V, Vidal C, Vizcaino L, Gonzalez-Quintela A. Effect of alcohol consumption and cessation on serum total immunoglobulin E concentrations. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:327-329.

Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-574.

Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World allergy organization systemic allergic reaction grading system: Is a modification needed? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:58-62.

Coombs RR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En: Gell PG, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford University Press; 1976. p. 575.

Cui L, Yin J. Association of serum specific IgE levels with asthma in autumn pollen-induced allergic rhinitis: A retrospective analysis. *J Asthma* 2019;56:505-511.

Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005;60:1112-1115.

Del Cuavillo A, Sastre J, Colás C, Navarro AM, Mullol J, Valero A. Adaptation to Spanish and validation of the rhinitis control assessment test questionnaire. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:175-181.

Delgado Romero J, Quirce Gancedo S. *Patología alérgica de las vías respiratorias*. 1.ª ed. Zaragoza: Neumología y Salud; 2020.

Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825-1848.

Dumez ME, Herman J, Campizi V, Galleni M, Jacquet A, Chevigné A. Orchestration of an uncommon maturation cascade of the house dust mite protease allergen quartet. *Front Immunol* 2014;5:138.

Eder K, Becker S, Gellrich D, Ziegelmayer P, Gröger M. The role of Der p 23 sensitization: An analysis of 474 patients sensitized to mite. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:689-698.

Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berent K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-167.

European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007.

European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic disease. CHMP/EWP/18504/2006.

Fernández-Távora L, Justicia JL, Moreno C, Tabar AI, Vidal C. Safety evaluation of rapid build-up schedules with IR-standardized allergen extracts for subcutaneous immunotherapy of allergic respiratory diseases. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:947-955.

García-Robaina JC, Sánchez I, de la Torre F, Fernández-Caldas E, Casanovas M. 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;118:1026-1032.

García-Robaina E, Rodríguez Plata G, Hernández Santana E. Técnicas diagnósticas in vivo. En Dávila et al. (eds). *Tratado de Alergología*. Segunda ed. España; 2015. p. 151-160.

Guía Española para el manejo del asma 4.2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica. 2017; Available from: www.gemasma.com

Guía Española para el manejo del asma 5.0. Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica. 2020; Available from: www.gemasma.com

Guía española para el manejo del asma GEMA 5.2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica. 2022; Available from: www.gemasma.com

Gislason D, Gislason T. IgE-mediated allergy to *Lepidoglyphus destructor* in an urban population--an epidemiologic study. *Allergy* 1999;54:878-883.

González-Pérez R, Pineda F, Poza-Guedes P, Castillo M, Matheu V, Sánchez-Machín I. Molecular allergen profiling of dual mite sensitization in severe allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:421-429.

González-Quintela A, Vidal C, Gude F, Tomé S, Lojo S, Lorenzo MJ, et al. Increased serum IgE in alcohol abusers. *Clin Exp Allergy* 1995;25:756-764.

Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Gude F. Alcohol, IgE and allergy. *Addict Biol* 2004;9:195-204.

Gotua M, Gamkrelidze A, Rukhadze M, Abramidze T, Bochorishvili E, Shengelidze G, et al. 2020 ARIA care pathways for allergic rhinitis-Georgia. *Georgian Med News* 2019;297:108-117.

Gual A, Martos AR, Lligoña A, Llopis JJ. Does the concept of a standard drink apply to viticultural societies? *Alcohol Alcohol* 1999;34:153-160.

Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-425.

Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma. 2019 [cited 2022 Apr 25]; Available from: www.ginasthma.org.

Haahtela T. Skin tests used for epidemiological studies. *Allergy* 1993;48: 76-80.

Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:728-745.

Hamilton RG, Kleine Tebbe J. Methods for IgE antibody testing: Singleplex and multiplex immunoassays. *Molecular allergology user's guide 2.0*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2022:51-70.

He SH, Zhang HY, Zeng XN, Chen D, Yang PC. Mast cells and basophils are essential for allergies: mechanisms of allergic inflammation and a proposed procedure for diagnosis. *Acta Pharmacol Sin* 2013;34:1270-1283.

Heffler E, Puggioni F, Peveri S, Montagni M, Canonica GW, Melioli G. Extended IgE profile based on an allergen microarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis. *World Allergy Organ J* 2018;11:7.

Herman J, Thelen N, Smargiasso N, Mailleux AC, Luxen A, Cloes M, et al. Der p 1 is the primary activator of Der p 3, Der p 6 and Der p 9 the proteolytic allergens produced by the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840:1117-1124.

Ibáñez MD, Valero AL, Montoro J, Jauregui I, Ferrer M, Dávila I, et al. Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:678-684.

Iraola V, Fernandez-Caldas E. *Mapa Acarológico de España*. Barcelona. 2009. Elsevier España

Longo Areso JMQ. Abordaje diagnóstico de la elevación de la IgE. In: Ergon, editor. *Tratado de Alergología*. segunda ed. España; 2015. p. 1353–1354

Ishizaka K, Ishizaka T. Human reaginic antibodies and immunoglobulin E. *J Allergy* 1968;42:330-363.

Jiménez-Feijoo R, Pascal M, Moya R, Riggioni C, Domínguez O, Lózano J, et al. Molecular diagnosis in house dust mite-allergic patients suggests that Der p 23 is clinically relevant in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020;30:127-132.

Johansson SG, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967;13:381-394.

Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.

Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-1270.

Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-907.

Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011;66:725-732.

Jutel M, Kosowska A, Smolinska S. Allergen Immunotherapy: Past, Present, and Future. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:191-197.

Jutel M, Rudert M, Kreimendahl F, Kuna P. Efficacy and tolerability of a house dust mite allergoid in allergic bronchial asthma: a randomized dose-ranging trial. *Immunotherapy* 2018;10:1149-1161

Koch L, Laipold K, Arzt-Gradwohl L, Čerpes U, Sturm EM, Aberer W, et al. IgE multiplex testing in house dust mite allergy is utile, and sensitivity is comparable to extract-based singleplex testing. *Allergy* 2020;75:2091-2094.

Kowal K, Pampuch A, Siergiejkó G, Siergiejkó Z, Swiebocka E, Schlachter CR, et al. Sensitization to major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergens in house dust mite allergic patients from North Eastern Poland developing rhinitis or asthma. *Adv Med Sci* 2020;65:304-309.

Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6:761-771.

Lemberg ML, Eberle P, Shah-Hosseini K. Importance of quality of life for adherence to sublingual immunotherapy. *Biomed Res Int* 2016;2016:5186765.

Letrán A, García I, Espinazo-Romeu M, Moreno-Aguilar C, Moreno F. Cut-off value of *D. pteronyssinus* specific IgE in double negative patients Der p 1 and Der p 2 and its clinical repercussion. *Sci Rep* 2021;11:23585.

Limão R, Spínola Santos A, Araújo L, Cosme J, Inácio F, Tomaz E, et al. Molecular profile of sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* dust mite in Portugal. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;32:33-39.

Linneberg A, Friedrich N, Husemoen LL, Thuesen B, González-Quintela A, Vidal C, et al. Incidence and remission of specific IgE aeroallergen sensitization from age of 40 to 60 years, and association with alcohol consumption. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:142-148.

Liu XY, Yang KY, Wang MQ, Kwok JS, Zeng X, Yang Z, et al. High-quality assembly of *Dermatophagoides pteronyssinus* genome and transcriptome reveals a wide range of novel allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2268-2271.

Longo Areso JMQ. Abordaje diagnóstico de la elevación de la IgE. En Dávila et al. (eds). *Tratado de Alergología*. segunda ed. España; 2015. p. 1353–1354

López-Rodríguez R, Rial MJ, Esteban-Gorgojo I, Veleiro Pérez B, López-Araújo GA, Pérez-Quintero O, et al. Serodominance profile in a dust mite complex region. *Int Arch Allergy Immunol* 2022;183:843-851.

López-Freire S, Méndez-Brea P, González-Fernández T, Gude F, Vidal C. Interference of *Dermatophagoides pteronyssinus* sensitization in grass pollen allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53:185-190.

Mahler V, Klein C, Sager A, Zimmermann J. House dust mite-specific immunotherapy with two licensed vaccines: Outcome under clinical routine conditions. *Immun Inflamm Dis* 2017;5(2):132-140. doi: 10.1002/iid3.141. Epub 2017 Mar 5. PMID: 28474505; PMCID: PMC5418138. Malling HJ. Allergen-specific immunotherapy in the management of allergic rhinitis. *Allergy* 1999;56:35-36.

Matos Semedo F, Dorofeeva Y, Pires AP, Tomaz E, Taborda Barata L, Inácio F, et al. Der p 23: clinical relevance of molecular monosensitization in house dust mite allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:314-316.

McKay A, Leung B, McInnes I, Thomson C, Liew F. A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J Immunol* 2004;172:2903–2908.

Miller JD. The Role of Dust Mites in Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:312-329.

Moral del Gregorio A, Carretero P, Mateo Borrega MB, Zapata Yébenes J. Principales alérgenos de interior. En Dávila et al. (eds). *Tratado de alergología*. Segunda ed. España; 2015. P.283-306.

Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Távora L, Alvarez-Cuesta E; Immunotherapy Committee, et al. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-531.

Muddaluru V, Valenta R, Vrtala S, Schleder T, Hindley J, Hickey P, et al. Comparison of house dust mite sensitization profiles in allergic adults from Canada, Europe, South Africa and USA. *Allergy* 2021;76:2177-2188.

Mueller GA, Gosavi RA, Krahn JM, Edwards LL, Cuneo MJ, Glesner J, et al. Der p 5 crystal structure provides insight into the group 5 dust mite allergens. *J Biol Chem* 2010;285:25394-25401.

Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the european academy of allergy and clinical immunology. *Allergy* 2014;69:1026-1045.

Nelson HS. To mix or not to mix in allergy immunotherapy vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021;21:583-589.

Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1153-1158.

Paoletti G, Di Bona D, Chu DK, Firinu D, Heffler E, Agache I, et al. Allergen immunotherapy: The growing role of observational and randomized trial "Real-World Evidence". *Allergy* 2021;76:2663-2672.

Pascal M, Moreno C, Dávila I, Tabar AI, Bartra J, Labrador M, et al. Integration of in vitro allergy test results and ratio analysis for the diagnosis and treatment of allergic patients (INTEGRA). *Clin Transl Allergy* 2021;11:e12052.

Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. Allergic disease as a global public health issue. En: Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW, Lockey RF, Blaiss MS (eds). *WAO white book on allergy: update 2013*:1-9.

Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;23:282-319.

Pfaar O, Klimek L, Sager A, Bräutigam M. Safety of a depigmented, polymerized vaccine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:220-225.

Pfaar O, Agache I, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Creticos PS, et al. Placebo effects in allergen immunotherapy-An EAACI task force position paper. *Allergy* 2021;76:629-647.

Platts-Mills T, Tovey E, Mitchell E, Moszoro H, Nock P, Wilkins S. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;2:675-678.

Platts-Mills T, Vervloet D, Thomas WR, Aaberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the third international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: S2-24.

Platts-Mills T, Carballo L, Jacquet A, Zakzuk J. Dust mite allergy. Molecular allergology user's guide 2.0. European academy of allergy and clinical immunology 2022;213-226.

Portnoy J. World Allergy Organization. Milwaukee, WI: World allergy Organization; 2004. Available from: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/allergen-avoidance>.

Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. J Allergy Clin Immunol 2017;139:541-549.

Reginald K, Chew FT. The major allergen Der p 2 is a cholesterol binding protein. Sci Rep 2019;9:1556.

Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018;73:765-798.

Roman-Viñas B, Ribas-Barba L, Ngo J, Serra Majem L. Validación en población catalana del cuestionario internacional de actividad física. Gac Sanit. 2013;27:254-257.

Salib RJ, Drake-Lee A, Howarth PH. Allergic rhinitis: past, present and the future. Clin Otolaryngol Allied Sci 2003;28:291-303.

Sanjuàns C, Alonso J, Sanchís J, Casan P, Broquetas JM, Ferrie PJ, et al. Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma: la versión española del asthma quality of life questionnaire. Arch Bronconeumol 1995;31:219-226.

Santos AF, Korosec P, Vecillas L, Douladiris N, Ballmer-Weber. In vivo testing. Molecular allergology user's guide 2.0. European academy of allergy and clinical immunology. 2020:90-94

Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma control test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol 2006;117:549-556.

Shamji MH, Ljørring C, Francis JN, Calderon MA, Larché M, Kimber I, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. Allergy 2012;67:217-226.

Soler R, de la Hoz B, Badia X, Mercadal J, Lozano R, Benavides A, et al. Validación de la versión española del cuestionario de calidad de vida para pacientes con rinoconjuntivitis (RQLQ)]. Rev Clin Esp 2004;204:131-138.

Tan KW, Jobichen C, Ong TC, Gao YF, Tiong YS, Wong KN, et al. Crystal structure of Der f 7, a dust mite allergen from *Dermatophagoides farinae*. PLoS One 2012;7:e44850.

Tang RB. House dust mite-specific immunotherapy alters the natural course of atopic march. J Chin Med Assoc 2020;83:109-112.

Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. N Engl J Med 2003;349:237-246.

Thomas WR, Hales BJ, Smith WA. Structural biology of allergens. Curr Allergy Asthma Rep 2005;5:388-393.

Thomas M, Gruffydd-Jones K, Stonham C, Ward S, Macfarlane TV. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. Prim Care Respir J 2009;18:83-88.

Valero A, Pereira C, Loureiro C, Martínez-Cóccera C, Murio C, Rico P, et al. Interrelationship between skin sensitization, rhinitis, and asthma in patients with allergic rhinitis: a study of Spain and Portugal. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:167-172.

U Valero A, Izquierdo I, Sastre J, Navarro AM, Baró E, Martí-Guadaño E, et al. EPRINT-15 questionnaire (Spanish version): reference values according to disease severity using both the original and the modified ARIA classifications. J Investig Allergol Clin Immunol 2013;23:14-19.

- Van Hage M, Schmid-Grendelmeier P, Skevaki C, Plebani M, Canonica W, Kleine-Tebbe J, et al. Performance evaluation of ImmunoCAP® ISAC 112: a multi-site study. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:571-577.
- Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguíbel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma* 2007;44:867-72.
- Vidal C, Quintela AG, Millán I, Gude F, Cuervas-Mons V. Serum IgE levels in liver cirrhosis. Contrasting results in alcoholic and non-alcoholic patients. *Clin Exp Allergy* 1994;24:540-548.
- Vidal C, Chomón B, Pérez-Carral C, González-Quintela A. Sensitization to *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Acarus siro* in patients allergic to house dust mites (*Dermatophagoides spp.*). *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:716-718.
- Vidal C, Boquete O, Gude F, Rey J, Meijide LM, Fernández-Merino MC, et al. High prevalence of storage mite sensitization in a general adult population. *Allergy* 2004;59:401-405.
- Vidal C, Tabar AI, Figueroa J, Navarro JA, Sánchez C, Orovitg A, et al. Assessment of short-term changes induced by a *Dermatophagoides pteronyssinus* extract on asthmatic patients. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Drug Deliv* 2011;8:152-158.
- Vidal C, Lojo S, Juangorena M, Gonzalez-Quintela A. Association between asthma and sensitization to allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:304-309.
- Vidal C, Rodríguez Del Río P, Gude F, Casale T, Cox L, Just J, et al. Comparison of international systemic adverse reactions due to allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1298-1305.
- Von Pirquet C. Allergie. *Munch Med Wochenschr* 1906;30:1457-1458.
- Wang JY. The innate immune response in house dust mite-induced allergic inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:68-74.
- Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol* 2013;190:3059-3067.
- Wilson JM, Platts-Mills TAE. Home environmental interventions for house dust mite. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1-7.
- Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023;13:293-859.
- Zidarn M, Robič M, Krivec A, Šilar M, Resch-Marat Y, Vrtala S, et al. Clinical and immunological differences between asymptomatic HDM-sensitized and HDM-allergic rhinitis patients. *Clin Exp Allergy* 2019;49:808-818.
- Zubeldia JM. El Sistema inmunitario y la alergia. En: Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Senent CJ. Libro de las enfermedades alérgicas 2021:51-59.

Anexo I

Cuaderno de recogida de datos del estudio de A Estrada (Alergia)

INFLAMACIÓN Y GLICACIÓN EN ENFERMEDADES PREVALENTES

ESTUDIO A ESTRADA

CUESTIONARIO

Este es un estudio diseñado con la finalidad de obtener datos sobre el estado de salud y factores de riesgo en relación con la inflamación y la glicación. Estos procesos están relacionados con enfermedades que aparecen frecuentemente en la población, tales como la alergia, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. La importancia de estas enfermedades y la posibilidad de obtener una información valiosa a través de la realización este estudio nos impulsan a solicitar su colaboración de forma voluntaria.

Por favor, lea cada pregunta detenidamente antes de contestarlas. Si no está seguro de cómo contestar una pregunta, responda lo mejor que pueda. Recuerde que no hay respuestas correctas ni incorrectas. Las respuestas a este cuestionario se mantendrán confidenciales y se usarán sólo para fines de investigación. La información que dé se combinará con las respuestas de otros pacientes que completen el cuestionario y usted no será identificado de ninguna manera.

Código Sujeto

Fecha:

DATOS DEMOGRÁFICOS

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro de cómo responder a una pregunta, por favor responda lo mejor que pueda.

EC: Estado Civil

1. Casado/a
2. Unión libre
3. Viudo/a
4. Divorciado/a
5. Separado/a
6. Soltero/a (nunca casado/a)

NE: Nivel de Estudios más alto que completó

1. No sabe leer ni escribir
2. No completó estudios de Graduado Escolar (EGB)
3. Graduado Escolar
4. ESO
5. Bachillerato
6. Formación Profesional
7. Diplomado/Ingeniero Técnico
8. Licenciado/Ingeniero/Grado
9. Doctorado

HL: Historia Laboral

HL1. ¿Ha trabajado durante un año o más, en los que haya percibido salario?

1. Sí
0. No

HL2. ¿Cuál es su situación laboral actual?

1. Trabajador
2. Baja laboral
3. Desempleado
4. Tareas del hogar
5. Jubilado
6. Estudiante
7. Otras

HL3. Profesión: _____

VIV: Vivienda

VIV1. Tipo:

1. Vive en un piso
2. Vive en una casa

VIV2. Calefacción:

1. Sí
0. No

VIV3 Antigüedad de la vivienda en años: _____

VIV4. ¿Tiene animales domésticos con pelo en casa (como perro, gato, cobaya, conejo)?

1. Sí
0. No

VIV5. ¿Tiene animales de labor (vacas, cerdos, gallinas,...)?

1. Sí
0. No

VIV6. ¿Tiene un lugar para almacenar hierba fresca o grano?

1. Sí
0. No

ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

AF1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?
_____ **días por semana**



Ninguna actividad física vigorosa



Pase a la pregunta AF3

AF2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

AF3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

_____ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada → **Pase a la pregunta AF5**

AF4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

AF5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

_____ **días por semana**

No caminó → **Pase a la pregunta AF 7**

AF6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo empleó usted en uno de esos días **caminando**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión.

AF7. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

_____ **horas por día**

_____ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

ALCOHOL Y TABACO

Estas preguntas son sobre el **consumo de alcohol y tabaco**. Por favor responda lo mejor que pueda y recuerde que no hay respuestas correctas o incorrectas.

Consumo de tabaco

Conteste a las siguientes cuestiones, haciendo referencia a toda su vida.

TAB1. ¿Ha fumado alguna vez?

1. No, no he fumado nunca
2. Sí, he fumado sólo en alguna ocasión
3. Sí, actualmente fumo
4. Sí, pero ya no fumo

TAB2. ¿Qué edad tenía cuando empezó a fumar? _____ años

TAB3. ¿Qué edad tenía cuando dejó de fumar? _____ años

TAB4. En promedio, ¿cuántos cigarrillos fuma o fumaba?

_____ por Día Semana Mes Año

Consumo de alcohol

Conteste a las siguientes cuestiones, haciendo referencia a toda su vida.

ALC1. ¿Con qué frecuencia bebe algún tipo de bebida alcohólica?

1. No he bebido ni bebo ningún tipo de bebida alcohólica
2. Sí, pero de forma ocasional, en celebraciones y fiestas
3. Bebía de forma habitual en el pasado, y lo dejé hace _____ meses/años
4. Bebo habitualmente los fines de semana
5. Bebo habitualmente todos los días
6. Bebo habitualmente todos los días y más los fines de semana

ALC2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar un día de consumo normal?

Caña, botellín de cerveza (número de cervezas al día)

Vasos de vino (número de vasos al día)

Copas licor, aguardiente (número de copas al día)

ALC3. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar un día de fin de semana?

Caña, botellín de cerveza (número de cervezas al día)

Vasos de vino (número de vasos al día)

Copas licor, aguardiente (número de copas al día)

ALC4. ¿Qué edad tenía cuando comenzó a beber bebidas alcohólicas? _____ años

ALC5. ¿Qué edad tenía cuando dejó de beber bebidas alcohólicas? _____ años

ALERGIA

ALE1: ¿Se le tapa la nariz con frecuencia sin tener catarro? 1.Sí 0.No

ALE2: ¿Le pica la nariz y estornuda cuando hay polvo o si sale al campo en primavera? 1.Sí 0.No

ALE3: ¿Suele tener agüilla en la nariz? 1.Sí 0.No

ALE4: ¿Le pican con frecuencia los ojos? 1.Sí 0.No

ALE5: ¿Se le ponen rojos y le lloran? 1.Sí 0.No

ALE6: ¿Le pican los oídos o el cielo de la boca? 1.Sí 0.No

ALE7: ¿Ha tenido alguna vez dificultad para respirar en el pecho con ruidos como pitos? 1.Sí 0.No

- ALE8:** ¿Tiene eccemas en la piel: piel roja, que pica (señalar flexuras)? 1.SÍ 0.No
- ALE9:** ¿Ha tenido últimamente parásitos en el intestino como tienen los niños? 1.SÍ 0.No
- ALE10:** ¿Le ha picado alguna vez una abeja/avispa? 1.SÍ 0.No
- ALE11:** ¿Cuánto tiempo ha transcurrido desde la última picadura? _____ meses
- ALE12:** ¿Le ha picado alguna vez una garrapata? 1.SÍ 0.No
- ALE13:** ¿Cuánto tiempo ha transcurrido desde la última picadura? _____ meses

Comentarios:

¡Muchas gracias por su tiempo! Por favor, no olvide entregarle este cuestionario cubierto al técnico encargado del estudio en el Centro de Salud de A Estrada

Anexo II

Pruebas cutáneas de alergia del estudio de A Estrada

Skin Prick Test: Estudio A Estrada

Código Sujeto:

Fecha:

SPT1. *Phleum Pratense* (CL)

SPT2. *Parietaria Judaica* (CL)

SPT3. *Betula Verrucosa*

SPT4. *Profilina*

SPT5. LTP melocotón

SPT6. *Dermatophagoides pteronyssinus*

SPT7. *Lepidoglyphus destructor*

SPT8. *Alternaria Alternata*

SPT9. *Aspergillus fumigatus*

SPT10. *Epitelio de perro*

SPT11. *Epitelio de gato*



SPT12. *Suero Salino*

SPT13. *Histamina*

Anexo III

Autorizaciones del CEICG y de la AEMPS



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Dña. Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 21/12/2010 el estudio:

Título: Marcadores de inflamación y su relación con enfermedades frecuentes en la población general adulta

Promotor: Arturo González Quintela

Version:

Código do Promotor:

Código de Registro CEIC de Galicia: 2010/315

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principales
C.H. Universitario de Santiago	Arturo González Quintela

En Santiago de Compostela a 03 de enero de 2011
 La Secretaria



Paula M. López Vázquez

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Cristina Márquez Riveras, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 25/10/18 el estudio:

Título: Perfil molecular de la sensibilización a Dermatophagoides pteronyssinus en los pacientes alérgicos del área sanitaria de Santiago

Versión: v.01 de 09 de Octubre de 2018

Promotor/a: Carmen Vidal Pan

Investigador/a: Carmen Vidal Pan

Código de Registro: 2018/434

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.



Documento firmado digitalmente por:
Márquez Riveras, Cristina: 30/10/2018 16:00
SAOC-Q4G4-BOAH-OFMY-X215-4091-1640-727



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO
Área de Ensayos Clínicos

DESTINATARIO

TRIAL FORM SUPPORT S.L
Consell de Cent, 334-336 4ª
08009 Barcelona (España)

REFERENCIA: MUH/AEC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EUDRACT 2014-000172-26 CON MEDICAMENTOS CON CALIFICACIÓN DE PEI (NºS DE PEI14-041, 14-042)

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado **Ensayo clínico de fase IIb, multicéntrico y abierto, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de los extractos alergénicos despigmentados modificados DP/MG/14-1 Dermatophagoides pteronyssinus / Blomia tropicalis y DP/MG/14-2 Dermatophagoides pteronyssinus / Lepidoglyphus destructor a 200 DPP/ml, en pacientes con rinitis o rinoconjuntivitis alérgica y asma alérgica controlada, Nº EudraCT: 2014-000172-26.**

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Localizador: 79CVELO189
Fecha de la firma: 26/06/2014

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO
smhaem@aemps.es

Página 1 de 4

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043





Único.- Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables.

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el artículo 23 del Real Decreto 223/2004.

Asimismo, el artículo 24 del Real Decreto 223/2004, establece que cuando se autorice un ensayo con medicamentos en investigación, se hará constar en la autorización del mismo la calificación de dicho medicamento como producto en fase de investigación clínica.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico con número EudraCT 2014-000172-26.

2º.- CALIFICAR el medicamento DP/MG/14-1 Dermatophagoides pteronyssinus / Blomia tropicalis como producto en fase de investigación clínica, asignándole el N° de PEI 14-041 con la indicación Rinitis o rinoconjuntivitis alérgica con asma alérgica controlada, por sensibilización a Dermatophagoides pteronyssinus / Blomia tropicalis, el medicamento DP/MG/14-2 Dermatophagoides pteronyssinus / Lepidoglyphus destructor como producto en fase de investigación clínica, asignándole el N° de PEI 14-042 con la indicación Rinitis o rinoconjuntivitis alérgica con asma alérgica controlada, por sensibilización Dermatophagoides pteronyssinus / Lepidoglyphus destructor

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: 79CVELO189

Fecha de la firma: 26/06/2014

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 3 de 4

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID
Tel.: 918225073
Fax: 918225043

smhaem@aemps.es



Anexo IV

Cuaderno de recogida de datos del Sub-estudio 2

	<p>Perfil molecular de sensibilización a <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> en los pacientes alérgicos del área sanitaria de Santiago</p> <p>CVP-SDP-2018-01</p>
	<p>CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS</p>
<p>Código Sujeto</p>	<p>Fecha:</p>



Código del sujeto

Código número: _____

Datos epidemiológicos

Edad (en años): _____

Sexo: 0. Mujer 1. Varón

Hábitat: 0. Urbano 1. Rural

***Nota:** urbano sólo se considera Santiago de Compostela ciudad, el resto rural.

Consumo de cigarrillos al día: **paquetes/años:**

Consumo de gramos de alcohol a la semana:

Datos clínicos

DC 1: Rinitis/Conjuntivitis/ Rinoconjuntivitis	0. Ausente/Desconocida 1. Presente
DC2: Asma	0. Ausente/Desconocida 1. Presente
DC 3: Gravedad (si asma)	0. Leve intermitente 1. Leve persistente 2. Moderada 3. Grave
DC 3: Tiempo de evolución del asma (en años)	
DC 4: Otras pruebas cutáneas positivas distintas a <i>D. pteronyssinus</i>)	0. No 1. Sí

Datos serológicos

	Valor medido (kU _A /L)
DS1: IgE total	
DS2: IgE específica frente a D1	
DS3: IgE específica frente a Der p 1	
DS4: IgE específica frente a Der p 2	
DS6: IgE específica frente a Der p 23	
DS7: IgE específica frente a <i>Lepidoglyphus destructor</i> (D 71)	

Datos espirométricos

	Valor medido (%)
DE1: %FEV1 teórico	
DE2: FEV1/FVC	

Anexo V

Cuestionarios empleados en el seguimiento del Sub-estudio 3

Cuestionario de control del asma (ACQ)

Le rogamos responda a las preguntas 1 a 6

Rodee con un círculo el número correspondiente a la respuesta que mejor describa cómo se ha encontrado a lo largo de la última semana

1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia **se despertó por la noche** debido al asma?

0. No tuvo síntomas
1. Síntomas muy ligeros
2. Síntomas ligeros
3. Síntomas moderados
4. Síntomas bastante graves
5. Síntomas graves
6. Síntomas muy graves

2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de **graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse** por la mañana?

0. No tuvo síntomas
1. Síntomas muy ligeros
2. Síntomas ligeros
3. Síntomas moderados
4. Síntomas bastante graves
5. Síntomas graves
6. Síntomas muy graves

3. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le **limitó en sus actividades**?

0. No tuvo síntomas
1. Síntomas muy ligeros
2. Síntomas ligeros
3. Síntomas moderados
4. Síntomas bastante graves
5. Síntomas graves
6. Síntomas muy graves

4. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto **notó que le faltaba el aire** debido al asma?

0. No tuvo síntomas
1. Síntomas muy ligeros
2. Síntomas ligeros
3. Síntomas moderados
4. Síntomas bastante graves
5. Síntomas graves
6. Síntomas muy graves

5. En general, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo **silbidos o pitidos** al respirar?

0. No tuvo síntomas
1. Síntomas muy ligeros
2. Síntomas ligeros
3. Síntomas moderados
4. Síntomas bastante graves
5. Síntomas graves
6. Síntomas muy graves

6. En promedio, durante la última semana ¿cuántas **inhalaciones de la medicación que usa para aliviar rápidamente los síntomas** (Ventolin, Terbasmin o Butoasma) utilizó al día? (Si no está seguro de cómo responder a esta pregunta, le rogamos pida ayuda para hacerlo)

0. No tuvo síntomas
1. Síntomas muy ligeros
2. Síntomas ligeros
3. Síntomas moderados
4. Síntomas bastante graves
5. Síntomas graves
6. Síntomas muy graves

A rellenar por el investigador

7. FEV1 pre-broncodilatador:

FEV1 de referencia:

%FEV1 del valor de referencia (Anote los valores reales en la línea de puntos, y puntúe el %FEV1 del valor de referencia en la siguiente columna)

0. >95% del valor de referencia
1. 95-90%
2. 89-80%
3. 79-70%
4. 69-60%
5. 59-50%
6. < 50% del valor de referencia

CUESTIONARIO DE CONTROL DEL ASMA - Versión con actividades estandarizadas (AQLQ-S)

Le rogamos responda a todas las preguntas señalando con un círculo la respuesta que mejor describa cómo se ha encontrado durante las dos últimas semanas, debido al asma

¿HASTA QUE PUNTO EL ASMA LE HA LIMITADO PARA HACER ACTIVIDADES DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Totalmente limitado	Extremadamente limitado	Muy limitado	Moderadamente limitado	Algo limitado	Poco limitado	Nada limitado
1. ESFUERZOS INTENSOS (como darse prisa, hacer ejercicio, subir escaleras corriendo, hacer deporte)	1	2	3	4	5	6	7
2. ESFUERZOS MODERADOS (como caminar, hacer las tareas del hogar, trabajar en el jardín o en el huerto, hacer la compra, subir escaleras sin correr)	1	2	3	4	5	6	7
3. ACTIVIDADES SOCIALES (como hablar, jugar con niños/animales domésticos, visitar a amigos/familiares)	1	2	3	4	5	6	7
4. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON SU TRABAJO (tareas que tiene que hacer en su trabajo o en la mayoría de sus días)	1	2	3	4	5	6	7
5. DORMIR	1	2	3	4	5	6	7

¿CUÁNTO MALESTAR O AGOBIO HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Muchísimo malestar o agobio	Mucho malestar o agobio	Bastante malestar o agobio	Moderado malestar o agobio	Algo de malestar o agobio	Muy poco malestar o agobio	Nada de malestar o agobio
6. ¿Cuánto malestar o agobio ha sentido debido a LA OPRESIÓN EN EL PECHO durante las 2 últimas semanas?	1	2	3	4	5	6	7

EN GENERAL, ¿CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS:

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
7. Se ha sentido PREOCUPADO POR TENER ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
8. NOTÓ QUE LE FALTABA EL AIRE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
9. Tuvo síntomas de asma POR HABER ESTADO EXPUESTO AL HUMO DE TABACO?	1	2	3	4	5	6	7
10. Sintió SILBIDOS O PITOS en el pecho?	1	2	3	4	5	6	7
11. Sintió que TENIA EVITAR UNA SITUACIÓN DEBIDO AL HUMO DE TABACO	1	2	3	4	5	6	7

¿CUÁNTO MALESTAR O AGOBIO HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Muchísimo malestar o agobio	Mucho malestar o agobio	Bastante malestar o agobio	Moderado malestar o agobio	Algo de malestar o agobio	Muy poco malestar o agobio	Nada de malestar o agobio
12. ¿Cuánto malestar o agobio ha sentido durante las 2 últimas semanas?	1	2	3	4	5	6	7

EN GENERAL, ¿CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS:

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
13. Se sintió FRUSTRADO O IRRITADO debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
14. Notó AHOGO?	1	2	3	4	5	6	7
15. Se sintió PREOCUPADO POR TENER QUE TOMAR MEDICACIÓN debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7

16. Sintió la necesidad de CARRASPEAR O ACLARARSE LA GARGANTA?	1	2	3	4	5	6	7
17. Tuvo síntomas de asma POR ESTAR EN LUGARES DONDE HABÍA POLVO?	1	2	3	4	5	6	7
18. Notó DIFICULTAD PARA SACAR EL AIRE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
19. Sintió que TENÍA QUE EVITAR UNA SITUACIÓN O UN LUGAR DEBIDO AL POLVO?	1	2	3	4	5	6	7
20. SE DESPERTÓ POR LA MAÑANA CON SÍNTOMAS DE ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
21. TUVO MIEDO DE NO TENER A MANO SU MEDICACIÓN PARA EL ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
22. Sintió molestias por TENER LA RESPIRACIÓN PESADA Y PROFUNDA?	1	2	3	4	5	6	7

EN GENERAL, ¿CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS:

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
23. Tuvo síntomas de asma DEBIDO AL TIEMPO O A LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA?	1	2	3	4	5	6	7
24. SE HA DESPERTADO POR LA NOCHE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
25. HA TENIDO QUE DEJAR DE SALIR DE CASA O HA SALIDO MENOS DEBIDO AL TIEMPO O A LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA?	1	2	3	4	5	6	7
26. Tuvo síntomas de asma DEBIDO A OLORES FUERTES O PERFUMES?	1	2	3	4	5	6	7

27. Tuvo MIEDO DE QUEDARSE SIN RESPIRACIÓN?	1	2	3	4	5	6	7
28. Sintió que TENÍA QUE EVITAR UNA SITUACIÓN O LUGAR DEBIDO A OLORES FUERTES O PERFUMES?	1	2	3	4	5	6	7
29. TUVO PROBLEMAS PARA DORMIR POR LA NOCHE debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7
30. Notó que TENÍA QUE HACER UN GRAN ESFUERZO PARA PODER RESPIRAR?	1	2	3	4	5	6	7

¿EN QUÉ MEDIDA HA ESTADO LIMITADO DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS>?

	No pudo hacer casi ninguna actividad	Muchas	No pude hacer varias cosas	Pocas	No pude hacer muy pocas cosas	Casi ninguna	Pude hacer todo lo que quise)
31. Piense en TODAS LAS ACTIVIDADES O COSAS que le hubiera gustado hacer durante las 2 últimas semanas. ¿Cuántas de estas actividades o cosas no ha podido hacer debido al asma?	1	2	3	4	5	6	7

	Totalmente limitada	Extremadamente limitado	Muy limitado	Moderadamente limitado	Algo limitado	Poco limitado	Nada limitado
24. En general, ¿en qué medida el asma le ha limitado en TODAS LAS ACTIVIDADES O COSAS que ha hecho durante las 2 últimas semanas?	1	2	3	4	5	6	7

CLAVE DE LAS DIMENSIONES
 Síntomas: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30
 Limitación de actividades: 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32
 Función emocional: 7, 13, 15, 21, 27
 Estímulos ambientales: 9, 17, 23, 28

Cuestionario de calidad de vida para pacientes con rinoconjuntivitis en actividades estandarizadas - RQLQ(S)

Por favor, conteste a todas las preguntas marcando con un círculo el número que mejor describa cuánto le han molestado durante **la última semana sus síntomas de nariz/ojos**.

ACTIVIDADES

¿Cuánto le han molestado cada una de estas actividades durante la última semana debido a sus síntomas de nariz/ojos?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
1. ACTIVIDADES HABITUALES EN EL TRABAJO Y EN CASA (su trabajo o tareas que tiene que realizar regularmente en casa)	0	1	2	3	4	5	6
2. ACTIVIDADES SOCIALES (p ej, actividades con la familia y amigos, jugar con niños y animales de compañía, tener relaciones sexuales, aficiones)	0	1	2	3	4	5	6
3. ACTIVIDADES AL AIRE LIBRE (p ej, ocuparse del jardín, cortar el césped, sentarse fuera, practicar deporte, dar un paseo).	0	1	2	3	4	5	6

SUEÑO

¿Cuánto le han molestado cada uno de estos problemas de sueño durante la última semana debido a sus síntomas de nariz/ojos?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
4. Dificultad para dormirse	0	1	2	3	4	5	6
5. Despertarse durante la noche	0	1	2	3	4	5	6
6. No dormir bien por la noche	0	1	2	3	4	5	6

SÍNTOMAS GENERALES

¿Cuánto le han molestado durante la última semana cada uno de estos síntomas?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
7. Fatiga, falta de energía	0	1	2	3	4	5	6
8. Sed	0	1	2	3	4	5	6
9. Rendir menor	0	1	2	3	4	5	6
10. Cansancio	0	1	2	3	4	5	6
11. Falta de concentración	0	1	2	3	4	5	6
12. Dolor de cabeza	0	1	2	3	4	5	6
13. Agotamiento	0	1	2	3	4	5	6

PROBLEMAS PRÁCTICOS

¿Cuánto le han molestado cada uno de estos problemas durante la última semana debido a sus síntomas?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
14. Incomodidad de tener que llevar pañuelo o pañuelos de papel	0	1	2	3	4	5	6
15. Tener que frotarse la nariz/ojos	0	1	2	3	4	5	6
16. Tener que sonarse la nariz muchas veces	0	1	2	3	4	5	6

SÍNTOMAS DE LA NARIZ

¿Cuánto le han molestado cada uno de estos síntomas durante la última semana?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
17. Nariz tapada o congestionada	0	1	2	3	4	5	6
18. Mucosidad	0	1	2	3	4	5	6
19. Estornudos	0	1	2	3	4	5	6
20. Goteo desde la nariz a la garganta	0	1	2	3	4	5	6

SÍNTOMAS DE LOS OJOS

¿Cuánto le han molestado cada uno de estos síntomas durante la última semana?

	No me ha molestado nada	Casi no me ha molestado nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
21. Picor en los ojos	0	1	2	3	4	5	6
22. Lagrimeo	0	1	2	3	4	5	6
23. Ojos doloridos	0	1	2	3	4	5	6
24. Ojos hinchados	0	1	2	3	4	5	6

EMOCIONAL

¿Con qué frecuencia durante la última semana le han molestado los siguientes sentimientos debido a sus síntomas de nariz/ojos?

	Nunca	Casi nunca	Poco tiempo	Parte del tiempo	Gran parte del tiempo	Casi siempre	Siempre
25. Frustrado/a	0	1	2	3	4	5	6
26. Impaciente o inquieto/a	0	1	2	3	4	5	6
27. Irritable	0	1	2	3	4	5	6
24. Avergonzado por sus síntomas	0	1	2	3	4	5	6

SÍNTOMAS NASALES

<p>INTENSIDAD DEL PICOR</p> <p>0 Nada</p> <p>1 Leve</p> <p>2 Moderado</p> <p>3 Grave</p>		<p>FRECUENCIA DE ESTORNUDOS</p> <p>0 Ninguno</p> <p>1 1-2 veces</p> <p>2 3-5 veces</p> <p>Más de 5 veces</p>
<p>INTENSIDAD DE LA RINORREA</p> <p>0 Nada</p> <p>1 Leve</p> <p>2 Moderado</p> <p>3 Grave</p>		<p>INTENSIDAD DE LA OBSTRUCCIÓN</p> <p>0 Nada</p> <p>1 Leve</p> <p>2 Moderado</p> <p>3 Grave</p>
<p>INTENSIDAD PICOR, SENSACIÓN ARENOSA Y ENROJECIMIENTO</p> <p>0 Nada</p> <p>1 Leve</p> <p>2 Moderado</p> <p>3 Grave</p>		<p>INTENSIDAD DEL LAGRIMEO</p> <p>0 Nada</p> <p>1 Leve</p> <p>2 Moderado</p> <p>3 Grave</p>



Intensidad del picor

- 0** Nada
- 1** Leve
- 2** Moderado
- 3** Severo



Frecuencia de estornudos

- 0** Ninguno
- 1** 1 - 2 veces
- 2** 3 – 5 veces
- 3** Más de 5 veces



Intensidad de la rinorrea

- 0** Nada
- 1** Leve
- 2** Moderada
- 3** Severa



Intensidad de la obstrucción

- 0** Nada
- 1** Leve
- 2** Moderada
- 3** Severa

Síntomas oculares



Intensidad picor, sensación arenosa y enrojecimiento

- 0** Nada
- 1** Leve
- 2** Moderada
- 3** Severa



Intensidad del lagrimeo

- 0** Nada
- 1** Leve
- 2** Moderada
- 3** Severa

Anexo VI

Listado de verificación STROBE

Sí/No/NA		página
Título y resumen		
Si	Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio	35, 39, 57, 72
Si	Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.	1
Introducción		
Si	Indique el fundamento científico de la Investigación que se comunica	39,
Objetivos		
Si	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada	34,39,57,72
Material y métodos		
Diseño del estudio		
Si	Presente los elementos clave del diseño del estudio	39,57,72
Contexto		
Si	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.	39,57,72
Participantes		
NA	Para estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento	NA
NA	Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles.	NA
Si	Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes	39,57-58,72-73
NA	Estudios de cohortes apareados. Proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición	NA
NA	Estudios de casos y controles apareados. Proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso	NA
Variables		
Si	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos	40-41, 57-58, 72,76
Fuentes de datos/medidas		
Si	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida).	40-41,58.59,72
Si	Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida	42,59
Sesgos		
Si	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo	42,66
Tamaño muestral		
Si	Explique cómo se determinó el tamaño muestral	39,59
Variables cuantitativas		
Si	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique cómo se categorizaron y por qué	42,59
Métodos estadísticos		
Si	Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión	42,59
Si	Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones	42,59
Si	Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)	59, 74

NA	Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento	NA
NA	Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles	NA
Si	Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo	42,75
NA	Describa los análisis de sensibilidad	NA
Resultados		
Participantes		
Si	Número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados	39-40, 57,78
Si	Razones de la pérdida de participantes en cada fase	39-40,78
Si	Considere el uso de un diagrama de flujo	40,78
Datos descriptivos		
Si	Características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión	39,60,77
Si	Número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés	45,60,78
NA	Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)	NA
Datos de las variables de resultado		
NA	Estudios de cohortes: describa el número de eventos del efecto, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo	NA
NA	Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición	NA
Si	Estudios transversales: describa el número de eventos del efecto, o bien proporcione medidas resumen	42-49, 59, 77-80
Resultados principales		
Si	Proporcione estimaciones crudas (no ajustadas) y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos	42-49, 60-62, 77-80
NA	Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante	NA
Otros análisis		
NA	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)	NA
Discusión		
Resultados clave		
Si	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio	50, 60-62, 81-84.
Limitaciones		
Si	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	52-54, 66-68, 86-88
Interpretación		
Si	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	50-51, 65-66,85-86
Generabilidad		
Si	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)	52-54, 66-68,86-88
Financiación		
Si	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente trabajo	39,60,77



Los ácaros del polvo son importantes alérgenos responsables de la patología respiratoria alérgica. La presente tesis doctoral profundiza en el estudio de la prevalencia de sensibilización a estos ácaros en la población general, el perfil de sensibilización de los pacientes con patología respiratoria (rinitis y asma) y el tratamiento específico de la misma.