

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud



TESIS DOCTORAL

Aproximación diagnóstica a los diferentes fenotipos de rinitis de causa alérgica

Almudena Testera Montes

Directores:

Carmen Rondón Segovia


Ibon Eguíluz Gracia

2021



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Almudena Testera Montes

 <https://orcid.org/0000-0002-3067-0406>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

Tesis Doctoral

**“Aproximación diagnóstica a los diferentes fenotipos
de rinitis de causa alérgica”**

Almudena Testera Montes



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña ALMUDENA TESTERA MONTES

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LOS DIFERENTES FENOTIPOS DE RINITIS DE CAUSA ALÉRGICA

Realizada bajo la tutorización de MARÍA JOSÉ TORRES JAÉN y dirección de CARMEN MILAGROS RONDÓN SEGOVIA E IBON EGUÍLUZ GRACIA (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 29 de ABRIL de 2021



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



ANDALUCÍA TECH
Campus de Excelencia Internacional

Escuela de Doctorado



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Edificio Pabellón de Gobierno Campus El Ejido -
29071
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10
E-mail: doctorado@uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Doña **Carmen Milagros Rondón Segovia**, Doctora en Medicina.

Certifica:

Que el trabajo que presenta Doña **Almudena Testera Montes**, con el título **“Aproximación diagnóstica a los diferentes fenotipos de rinitis de causa alérgica”** ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido a juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Málaga a 20 de abril de 2021.

Fdo.: Dra. Carmen Milagros Rondón Segovia



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Don **Ibon Eguíluz Gracia**, Doctor en Medicina.

Certifica:

Que el trabajo que presenta Doña **Almudena Testera Montes**, con el título “**Aproximación diagnóstica a los diferentes fenotipos de rinitis de causa alérgica**” ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido a juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Málaga a 20 de abril de 2021.





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Doña **María José Torres Jaén**, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga.

Certifica:

Que el trabajo que presenta Doña **Almudena Testera Montes**, con el título “**Aproximación diagnóstica a los diferentes fenotipos de rinitis de causa alérgica**” ha sido realizado bajo mi tutela y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido a juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Málaga a 20 de abril de 2021.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Yo, **Almudena Testera Montes**, declaro que soy autora del presente trabajo de investigación cuyo título es "**Aproximación diagnóstica a los diferentes fenotipos de rinitis de causa alérgica**", que ha sido realizado bajo la codirección de la **Dra. Carmen Milagros Rondón Segoviay** el **Dr. Ibon Eguíluz Gracia**, y de la tutela de la **Dra. María José Torres Jaén**

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Málaga a 20 de abril de 2021.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores, Carmen e Ibon, por su trabajo, esfuerzo y tiempo dedicado en esta tesis doctoral. Sin vuestra ayuda e infinita paciencia no hubiese sido posible llevarla a cabo.

También quiero agradecer a mi tutora, Pepa, por confiar en mí y darme la oportunidad de iniciarme en la investigación desde el primer momento que llegué como residente al Servicio de Alergología.

Por supuesto, a Natalia, María, Inma, Paqui, Gádor, Tere y a la que siempre será mi “R pequeña”, Rocío, por ayudarme cada vez que lo he necesitado, por vuestros sabios consejos y por los grandes momentos que nos da la sala de trabajo. Es un placer trabajar con gente como vosotras.

No puedo olvidarme de Lina, Jose, Rubén, Francis, Raquel, Miguel, Adri y el resto de los compañeros del Laboratorio de Alergología, siempre dispuestos a ayudarme, guiarme y aconsejarme. Nuestro trabajo “arriba” no sería posible sin vosotros.

A mis amigas Ana y Pili, por estar siempre ahí cuando las necesito, por su apoyo y las videollamadas eternas que consiguen que la distancia desaparezca en un segundo. Y al resto de mis amigos por acompañarme en esta aventura.

A Cris, porque desde que te conocí no has dejado de sorprenderme ¡Qué suerte que la vida te pusiera en mi camino!

A mis tíos, Mariano y María, a mi primo Isma y a mi abuela por vuestro cariño y ánimo desde siempre.

A Juampe, mi otra mitad, y si el Covid19 nos deja, mi marido dentro de unos meses. Jamás podre agradecerte todo lo que día tras día haces por mí. Gracias por tus consejos, tu paciencia y por confiar en mí incluso cuando yo no lo hago. Esta tesis no hubiera sido posible sin ti. Eres el mejor compañero de viaje que se puede tener.

Por último, quiero dar las gracias a mis padres por su apoyo incondicional, por tener siempre las palabras adecuadas para motivarme y por no soltarme la mano jamás. Sois mi ejemplo a seguir. Sin vosotros no hubiera llegado hasta aquí. Os quiero infinito.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A mis padres



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

	Índice
Relación de figuras y tablas	5
Abreviaturas	7
Introducción	11
1. Anatomía y fisiología de las fosas nasales	12
1.1 Anatomía de las fosas nasales	12
1.2 Fisiología de las fosas nasales	15
2. Definición y clasificación de rinitis	16
3. Importancia epidemiológica de la rinitis de causa alérgica	22
4. Endofenotipos de rinitis de causa alérgica	27
4.1 Rinitis alérgica	27
4.1.1 Definición	27
4.1.2 Clasificación	28
4.1.3 Factores de riesgo	30
4.1.4. Fisiopatología	33
4.2 Rinitis alérgica local	42
4.2.1 Definición	42
4.2.2 Historia natural	42
4.2.3 Clasificación y características clínicas	43
4.2.4 Fisiopatología	43
4.3 Rinitis alérgica dual	45
4.3.1 Definición	45
4.3.2 Fisiopatología	45
4.4 Rinitis mixta	46

	Índice
4.4.1 Definición	46
4.4.2 Fisiopatología	46
5. Enfermedades que se asocian a la rinitis de causa alérgica y concepto de vía aérea única	47
5.1 Enfermedades que se asocian con la rinitis de causa alérgica	47
5.2 Concepto de vía aérea única	51
6. Métodos diagnósticos en rinitis de causa alérgica	53
6.1 Historia clínica	54
6.2 Exploración física	55
6.3 Métodos complementarios in vivo	56
6.3.1 Pruebas cutáneas intraepidérmicas	56
6.3.2 Test de provocación nasal con alérgenos	58
6.4 Métodos complementarios in vitro	67
6.4.1 Nivel local	67
6.4.1.1 Citología nasal	67
6.4.1.2 Medición de IgE y mediadores en lavado nasal	67
6.4.1.3 Fracción nasal de óxido nítrico	68
6.4.2 Nivel periférico	70
6.4.2.1 Medición de Ig E específica en suero	70
6.4.2.2. Test de activación de basófilos	72
7. Tratamiento de la rinitis de causa alérgica	74
7.1 Medidas de evitación	74
7.2 Tratamiento farmacológico	75
7.2.1 Antihistamínicos antagonistas del receptor H1	75
7.2.1.1 Antihistamínicos antagonistas del receptor H1 orales	75

7.2.1.2 Antihistamínicos antagonistas del receptor H1 nasales	77
7.2.2 Corticosteroides	77
7.2.2.1 Corticosteroides nasales	77
7.2.2.2. Corticosteroides sistémicos	78
7.2.2.3 Combinación corticosteroide + antihistamínico Tópico	79
7.2.3 Descongestionantes	79
7.2.3.1 Descongestionantes nasales	79
7.2.3.2 Descongestionantes orales	79
7.2.4 Anticolinérgicos	80
7.2.5 Antagonistas de receptores de los leucotrienos	80
7.2.6 Anticuerpos monoclonales	80
7.3 Inmunoterapia con alérgenos	81
7.3.1 Rinitis alérgica	81
7.3.2 Rinitis alérgica local	85
8. Peculiaridades de la rinitis de causa alérgica en las edades extremas de vida	88
8.1 Rinitis de causa alérgica en la edad pediátrica	88
8.2 Rinitis de causa alérgica en la senectud	90
Justificación	93
Objetivos	97
Artículos	99
Artículo 1	101
Artículo 2	112
Artículo 3	118
Discusión	129

Conclusiones	143
Anexos	146
Bibliografía	158

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de rinitis crónica.

Figura 2. Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan.

Figura 3. Modelo de activación de basófilos.

Figura 4. Análisis por citometría de flujo de las diferentes poblaciones celulares.

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos inductores de rinitis.

Tabla 2. Enfermedades sistémicas causantes de rinitis.

Tabla 3. Estudios epidemiológicos sobre RAL.

Tabla 4. Clasificación RA de acuerdo con indicaciones Guía ARIA.

Tabla 5. Familias y especies de alérgenos ambientales más frecuentes en nuestro medio.

Tabla 6. Listado de alérgenos para pruebas intraepidérmicas en pacientes europeos.

Tabla 7. Contraindicaciones para realizar TPNA.

Tabla 8. Medicación que debe suprimirse antes del TPNA.

Tabla 9. Escala de síntomas de Lebel.

Tabla 10. Escala de síntomas de Linder.

Tabla 11. Criterios de positividad TPNA propuestos por la EAACI.

Tabla 12. Efecto de los antihistamínicos en los síntomas de rinitis.

Tabla 13. Indicaciones de ITA.

Tabla 14. Estudios realizados para valorar eficacia de ITA en RAL.

Tabla 15. Hallazgos físicos en niños con rinitis alérgica.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADCCP: Aleatorizado doble ciego controlado con placebo.

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

AntiH1: Antihistamínicos antagonistas del receptor H1.

AntiH2: Antihistamínicos antagonistas del receptor H2.

AT: Áreas transversas.

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro (del inglés *brain-derived neurotrophic factor*).

CCR: Quimiocina receptora.

CD: Antígenos de diferenciación (del inglés *Cluster of differentiation*).

Df: *Dermatophagoides farinae*.

DLM: días libres de medicación.

Dp: *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Df: *Dermatophagoides farinae*.

EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (del inglés *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*).

ECP: Proteína catiónica del eosinófilo (del inglés *Eosinophil cationic protein*).

ESPRINT: Cuestionario ESPAñol de calidad de vida en RINiTis.

EVA: Escala visual analógica.

FcεRI: Receptor de alta afinidad de la región Fc de la inmunoglobulina E.

FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico.

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (del inglés *Forced Expiratory Volume*).

FnNO: Fracción nasal de óxido nítrico.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (del inglés *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor*).

GWAS: Estudios de asociación de genoma completo (del inglés *Genome-wide association study*).

HLA: Antígeno leucocitario humano (del inglés *Human leukocyte antigen*).

HRN: Hiperreactividad nasal.

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IFN γ : Interferón gamma.

Ig: Inmunoglobulina.

IgEe: Inmunoglobulina E específica.

IL: Interleuquina.

ILC2: Células linfoides innatas de tipo 2 (del inglés *type 2 innate lymphoid cells*).

ISAAC: *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*.

ITA: Inmunoterapia con alérgenos.

ITSC: Inmunoterapia subcutánea.

ITSL: Inmunoterapia sublingual.

LT: Leucotrienos.

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad (del inglés *major histocompatibility complex*).

MMP: Metaloproteinasas de la matriz.

NARES: Síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia (del inglés *Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome*).

NK: Células citóxicas naturales (del inglés *natural killer*).

NO: Óxido nítrico.

NO₂: Dióxido de nitrógeno.

PAF: factor activador de plaquetas (del inglés *platelet-activating factor*).

PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos (del inglés *Pathogen-associated molecular pattern*).

PC: pruebas cutáneas.

PFIN: Pico de flujo inspiratorio nasal.

PG: Prostaglandinas.

PHI: Péptido histidina isoleucina.

RA: Rinitis alérgica.

RAC: Rinometría acústica.

RAD: Rinitis alérgica dual.

RAL: Rinitis alérgica local.

RAST: Prueba de radioalergoabsorbencia (del inglés *Radio Allergo Sorbent Test*).

RI: Rinitis idiopática.

RM: Rinitis mixta.

RMAA: Rinomanometría anterior activa.

RNA: Rinitis no alérgica.

RQLQ: cuestionario calidad de vida rinoconjuntivitis (del inglés *Rhinitis Quality of Life Questionnaire*).

RSCcPN: Rinosinusitis crónica con pólipos nasales.

SCMS: score combinado medicación sintomática.

SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.

SM: score medicación.

SNAP: Sistema nervioso autónomo parasimpático.

SNAS: Sistema nervioso autónomo simpático.

SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido (del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*).

SSB: score síntomas bronquiales.

SSN: score síntomas nasales.

SSRC: Score síntomas rinoconjuntivitis.

TAB: Test de activación de basófilos.

TCR: Receptor de células T (del inglés *T cell receptor*).

Tfh: Linfocitos T foliculares colaboradores (del inglés, *T follicular helper*).

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta (del inglés *transforming growth factor beta*).

Th: Linfocitos T colaboradores (del inglés *T helper*).

TLR: Receptores tipo Toll (del inglés *Toll-like receptor*).

TNA: Tolerancia nasal al alérgeno.

TNF: Factor de necrosis tumoral alfa (del inglés *tumor necrosis factor*).

TPNA: Test de provocación nasal con alérgenos.

TSLP: Linfopoyetina tímica estromal (del inglés *Thymic Stromal Lymphopoietin*).

VIP: Péptido intestinal vasoactivo.

INTRODUCCIÓN

1. Anatomía y fisiología de las fosas nasales

1.1 Anatomía de las fosas nasales

Las fosas nasales son dos cavidades separadas por un tabique sagital, que se sitúan superiormente a la cavidad bucal, inferiormente a la cavidad craneal y medialmente a las cavidades orbitarias. Constituyen el inicio del aparato respiratorio. Se pueden dividir en tres partes: las narinas, que son los orificios que van a comunicar con el exterior; el vestíbulo nasal, situado detrás de cada una de las narinas y donde se van a localizar las vibrisas (pelos gruesos); y finalmente, las coanas, que van a comunicar en la parte posterior con la rinofaringe. Éstas van a estar en estrecho contacto con numerosas cavidades neumáticas situadas a nivel lateral y superior, denominadas senos paranasales (1).

Desde el punto de vista anatómico, están formadas por un esqueleto óseo, una estructura cartilaginosa y un recubrimiento mucoso.

Estructuralmente constan de cuatro paredes: lateral o externa, superior o techo, inferior o suelo y medial o tabique nasal.

Pared lateral o externa: está formada por varios huesos articulados entre sí: etmoides, lagrimal, maxilar, esfenoides (parte superior de su lámina), palatino y hueso cornete inferior. En ella se sitúan los cornetes y meatos nasales. Los cornetes nasales son tres: inferior, medio y superior. El cornete inferior constituye un hueso propio en sí, siendo el más largo de todos los cornetes. Los cornetes medio y superior forman parte del hueso etmoides.

Entre la pared nasal y los cornetes se localizan los meatos. Se identifican el mismo número de meatos que de cornetes, denominados también superior, medio e inferior. En el meato inferior drena el conducto nasolacrimal; en el medio lo hacen el seno frontal, maxilar y las celdillas etmoidales, y en el superior desembocan el seno esfenoidal y el etmoidal posterior (1).

Pared superior o techo de las fosas nasales: canal anteroposterior de unos 4 mm, más estrecho en la parte media. Se divide en cuatro segmentos: anterior frontonasal,

etmoidal, esfenoidal anterior y esfenoidal inferior. Los nervios olfatorios acceden a la glándula pituitaria por medio de la lámina etmoidal o cribosa situada en esta pared.

Pared inferior o suelo: está formado por la apófisis palatina del hueso maxilar y el orificio que va a formar el conducto incisivo.

Pared medial o tabique nasal: formado por la lámina perpendicular del etmoides, el cartílago nasal y el vómer.

La estructura ósea de las fosas nasales se puede dividir en 3 zonas: el vestíbulo, el segmento respiratorio y el segmento olfatorio. Estas estructuras están recubiertas por la mucosa nasal. La mucosa, a su vez, podrá ser respiratoria u olfatoria dependiendo del área en el que se sitúe (2).

El vestíbulo comunica por la parte anterior con el exterior. Está formado por un epitelio plano estratificado, pelos rígidos y glándulas sebáceas. Se puede considerar un tejido de transición entre la piel y la mucosa respiratoria. Por la parte de atrás, se acaba transformando en epitelio pseudoestratificado, como el de la mucosa nasal.

El epitelio pseudoestratificado que constituye la parte superficial de la mucosa nasal está formado por cinco tipos celulares distintos: células ciliadas, células caliciformes, células en cepillo, células de gránulos pequeños y células basales. Este epitelio es igual que el que tapiza el resto de la vía aérea (3). Una membrana basal separa el epitelio nasal de la lámina propia subyacente. La mayoría de los procesos inflamatorios nasales van a tener lugar en la lámina propia del epitelio respiratorio.

Por último, el segmento olfatorio se sitúa en parte del techo de la cavidad nasal. Éste se encuentra tapizado por mucosa olfatoria, de coloración amarillenta. Al igual que el epitelio nasal, es pseudoestratificado y contiene células en cepillo; sin embargo, no contiene células caliciformes y se compone de otros tres tipos celulares: células olfatorias (neuronas bipolares), células de sostén y células basales madre (4).

La vascularización de las fosas nasales y de los senos paranasales depende de ramas de la arteria carótida interna y externa. Las ramas terminales de la arteria maxilar (procedente de la carótida externa) suministran el flujo a la arteria esfenopalatina, que a su vez es la encargada de la irrigación de la pared lateral y medial. El aporte vascular

de la arteria carótida interna se produce a través de las arterias etmoidales anteriores y posteriores y de la arteria oftálmica, que van a ser las encargadas de la irrigación nasal de la parte anterior. El vestíbulo nasal y la porción anterior del septo dependen de pequeñas ramificaciones arteriales procedentes de la arteria facial (5).

Desde el punto de vista microvascular, podemos distinguir tres elementos esenciales que van a permitir que la mucosa nasal responda ante estímulos nerviosos, químicos, térmicos y/o mecánicos (6): una abundante red de capilares subepiteliales, que se encarga de proporcionar nutrientes al epitelio y las glándulas; las anastomosis arteriovenosas, que permiten el paso rápido de la sangre al epitelio, y los vasos de capacitancia, que bloquean la luz nasal cuando se distienden y la abren cuando se vacían.

La mucosa nasal y nasosinusal presenta inervación sensitiva y autónoma. La inervación sensitiva o aferente depende de la primera y segunda rama del nervio trigémino (ramas oftálmica y maxilar, respectivamente). Las dos primeras ramas del nervio trigémino van a ser las responsables de recoger los estímulos nerviosos del tacto, picor, temperatura, dolor y percepción del flujo aéreo. Las fibras sensoriales de este nervio van a contener sustancia P, neuroquinina A y péptido relacionado con el gen de la calcitonina que parecen participar en la vasodilatación, inflamación e interacción con el sistema inmunológico (6, 7). Por su parte, el nervio olfatorio es el encargado del sentido del olfato y participa activamente también en el sentido del gusto. Estos nervios, también denominados no-adrenérgicos no-colinérgicos, son los responsables de la generación de estornudos y secreción nasal.

La inervación autónoma o eferente va a estar realizada por el sistema nervioso autónomo simpático (SNAS) y parasimpático (SNAP). La inervación simpática se controla en los núcleos hipotalámicos y áreas del tronco del encéfalo. Sus fibras se distribuyen en los vasos y glándulas de la mucosa nasal. Su estimulación causa vasoconstricción nasal. El principal neurotransmisor simpático es la noradrenalina y el neuropéptido Y.

Por su parte, el SNAP se encarga de inducir la secreción glandular y la vasodilatación por medio de sus neurotransmisores. El principal neurotransmisor parasimpático es la acetilcolina, aunque péptido intestinal vasoactivo (VIP, de sus siglas en inglés), el péptido

histidina isoleucina (PHI) y el óxido nítrico presentan cierta actividad parasimpática nasal (8).

1.2 Fisiología de las fosas nasales

Las fosas nasales constituyen un órgano respiratorio y sensorial. No obstante, también participa en funciones de defensa y en funciones fonatorias que permiten la elaboración del lenguaje, entre otros. Se distinguen las siguientes funciones principales en las que las fosas nasales participan:

Función respiratoria: la respiración nasal permite acondicionar el aire para su llegada en condiciones óptimas a los pulmones. De hecho, la respiración nasal exclusiva se mantiene en humanos hasta los 6 meses de edad. Un adulto sano inspira unos 14.000 L de aire al día que deben ser humidificados y calentados, proceso que consume aproximadamente entre 400 y 500 kcal (9). El aire inspirado se va a calentar en la mucosa nasal pasando de unos 20°C a unos 30°C cuando alcanza la faringe. La entrada de flujo de aire turbulento favorece que se aumente el contacto entre el aire inspirado y la mucosa nasal favoreciendo que se produzca el calentamiento (10).

Función aerodinámica: el aire que atraviesa las fosas nasales se encuentra condicionado por la anatomía nasal y la movilidad de las válvulas y ventanas nasales. El aire inspirado penetra formando un ángulo de 60º y se divide en distintos flujos en la zona de los meatos. Entra a unos 2m/s para horizontalizar su trayectoria en la zona del vestíbulo debido a la estrechez de la vía y alcanzar los 12 m/s. Posteriormente, se vuelve de nuevo más lento en la zona de los cornetes (11, 12). Estos cambios favorecen que el flujo y la velocidad del aire sean óptimos cuando acceden a las vías respiratorias inferiores.

Función olfatoria: el área olfatoria en la cavidad nasal se localiza en el techo de ésta, tercio superior del septo y en la parte superior del cornete superior (en la cara lateral de la nariz). El extremo de las células olfativas va a actuar como un grueso axón que perfora la membrana basal hasta agruparse y formar el nervio olfatorio cuyo recorrido concluye en el bulbo olfativo (5).

Función defensiva: la mucosa nasal es la primera línea defensiva de la vía respiratoria superior (13). La mayor parte de las partículas superiores a 10 micrómetros que se inspiran quedarán atrapadas en la mucosa nasal, que por medio de la acción mucociliar

se transportarán hasta la faringe donde serán deglutidas. La mucosa nasal también juega un importante papel en la inmunidad humoral y celular. Las secreciones mucosas generadas son ricas en IgA, IgD e IgG suponiendo entre el 25-70% del contenido proteico de las mismas. Además, en el epitelio nasal existen células presentadoras de antígenos como células dendríticas y monocitos, así como macrófagos residentes y linfocitos T y B. Por otra parte, la mucosa nasal junto con el resto del epitelio respiratorio es muy rica en células plasmáticas productoras de IgA e IgE (14).

Función fonatoria: intervienen en la formación del lenguaje. La rinolalia (resonancia nasal debida a obstrucción) se presenta en pacientes con patología nasal.

Función refleja: existen gran cantidad de reflejos con origen nasal. Se pueden clasificar en dos grupos: aquellos originados en el sentido del olfato y los que se inician en las terminaciones nerviosas del nervio trigémino. Reflejos digestivos como la salivación, y la secreción gástrica y pancreática están estrechamente relacionados con el olfato. Reflejos relacionados con las vías respiratorias bajas, la ventilación y los estornudos se inician en las terminaciones nerviosas trigeminales.

2. Definición y clasificación de rinitis

La rinitis se define como una inflamación de la mucosa nasal caracterizada por síntomas como rinorrea anterior o posterior, estornudos, congestión y/o prurito nasal (15). La rinitis se clasifica por su duración y etiología. Desde el punto de vista de la duración se clasifica en aguda, si dura menos de 12 semanas, o crónica, si por el contrario dura 12 semanas o más (16). De acuerdo con la etiología se puede dividir en infecciosa, alérgica o no alérgica no infecciosa (abreviado como RNA). Además, la rinitis de causa alérgica puede coexistir con la RNA en un mismo paciente, cuadro que se conoce como rinitis mixta (RM) (17).

Clasificación de la rinitis según etiología

Rinitis de causa alérgica

La rinitis de causa alérgica es una rinitis crónica caracterizada por una inflamación eosinofílica de la mucosa nasal derivada de una respuesta inmunológica local mediada por inmunoglobulina E (IgE) frente a alérgenos ambientales tales como pólenes, hongos,

animales y ácaros del polvo (18). Dentro de la rinitis de causa alérgica, se engloban tres fenotipos diferenciados: rinitis alérgica clásica, con atopia o sistémica (RA), rinitis alérgica local sin atopia (RAL), y rinitis alérgica dual donde coexisten las dos anteriores en el mismo paciente (RAD).

Rinitis infecciosa

La mayoría de la rinitis aguda tiene etiología infecciosa, siendo los principales causantes los virus, aunque también puede estar producida por bacterias y hongos. Las rinitis víricas suelen durar 7-10 días y por lo general no revisten complicaciones (15, 19).

Los pacientes inmunosuprimidos pueden sufrir también de rinitis de causa bacteriana, cuadro que tiende a prolongarse más en el tiempo (16). Las bacterias más frecuentemente involucradas son el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y, en pacientes con fibrosis quística, *Pseudomona aeruginosa*. Además, en estos individuos puede aparecer también rinitis fúngica crónica, entidad en la que son comunes las complicaciones graves como la invasión orbitaria o la sinusitis infecciosa recalcitrante (15) (20).

Rinitis no alérgica no infecciosa

La RNA engloba un grupo muy heterogéneo de patologías que sólo comparten la ausencia de infección, de atopia y de reactividad nasal específica a alérgenos:

Síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES): descrito por primera vez en 1980 (21). Se define por la presencia de eosinofilia nasal (cuantificable mediante citología nasal, por ejemplo) en pacientes no atópicos y con test de provocación nasal negativo. Los estímulos que inducen el reclutamiento de eosinófilos a la mucosa nasal en pacientes con NARES son desconocidos actualmente. Debido al similar patrón clínico e inflamatorio, el estudio alergológico es crucial para el diagnóstico diferencial entre NARES y rinitis de causa alérgica. Debido a la infiltración eosinofílica de la mucosa nasal, este fenotipo responde bien al tratamiento con corticosteroides intranasales.

Rinitis hormonal: diversas situaciones relacionadas con alteraciones hormonales se asocian con la aparición de rinitis, siendo las más relevantes: la pubertad, el embarazo, la menstruación, la menopausia y patologías como el hipotiroidismo y la acromegalia

(22-24). En mujeres gestantes la rinitis es especialmente frecuente durante el tercer trimestre, lo que se considera relacionado con la elevación de los niveles de estrógenos (25). Por otro lado, en paciente con rinitis crónica de base de cualquier etiología, la alteraciones hormonales fisiológicas (embarazo, pubertad, etc.) pueden inducir una mejoría o empeoramiento de los síntomas nasales, siendo actualmente desconocido los motivos de este fenómeno (24).

Rinitis gustatoria: este tipo de rinitis recidivante está inducida por la ingesta de alimentos muy calientes o picantes. Los síntomas nasales derivan en este caso de la estimulación de las terminaciones nerviosas de la mucosa nasal, con la consiguiente síntesis y liberación de neuropéptidos con efecto vasoactivo (26). Estos mediadores son los responsables últimos de la obstrucción nasal y la rinorrea que experimentan estos pacientes. El tratamiento en este caso es evitar los desencadenantes alimentarios.

Rinitis ocupacional: está inducida por agentes aerotransportados presentes en el ámbito laboral. Entre ellos, se encuentran los epitelios de animales, las semillas, las maderas, el látex, distintas sustancias químicas, etc. (27). En ocasiones la rinitis ocupacional está producida por un mecanismo puramente alérgico (por ejemplo, rinitis por sensibilización a trigo en panaderos), mientras que otros casos está causada por agentes de bajo peso molecular no inmunógenos (polvos orgánicos o inorgánicos) que producen una inflamación mediada por la inmunidad innata sin participación de la memoria inmunológica (28, 29). En cualquier caso, dadas las repercusiones socio-laborales del diagnóstico, la rinitis ocupacional suele clasificarse por separado englobando ambos tipos de mecanismo. En la mayoría de los casos, el único tratamiento es la protección frente o la evitación de los desencadenantes, llegando a ser frecuentemente necesaria la reubicación laboral. En los casos de causa alérgica, los corticosteroides intranasales y los antihistamínicos orales e intranasales suelen ser efectivos, y excepcionalmente puede existir opción de inmunoterapia con alérgenos (por ejemplo veterinarios alérgicos a epitelios de animales) (30, 31).

Rinitis senil: aparece en pacientes mayores de 65 años y se caracteriza por rinorrea acuosa (hidrorrea), en ausencia de obstrucción nasal, prurito y estornudos (15). Está producida por un mecanismo neurogénico consistente en un desequilibrio vegetativo que lleva a la atrofia de las glándulas nasales y a la sequedad de la mucosa. Puede

asociarse a sobrecrecimiento bacteriano y cacosmia. Debido al aumento del tono colinérgico en la mucosa respiratoria durante la senectud, el bromuro de ipratropio intranasal es un tratamiento efectivo para este fenotipo (17).

Rinitis inducida por fármacos: dentro de este fenotipo se distinguen dos grupos diferenciados: la rinitis medicamentosa y la rinitis inducida por otros fármacos o por el consumo de drogas de abuso intranasales.

La rinitis medicamentosa se produce por el abuso de vasoconstrictores tópicos intranasales durante largos periodos de tiempo (17). Tras su metabolización, estos fármacos producen un efecto rebote consistente en un importante edema de la mucosa nasal con intensa sensación de obstrucción (32-34). De hecho, estos fármacos no están recomendados para la rinitis crónica, aunque pueden usarse de forma segura en la rinitis aguda infecciosa.

Diferentes grupos farmacológicos pueden ser causa de rinitis inducida por fármacos., entre los más relevantes se encuentran los parasimpaticomiméticos, antihipertensivos, betabloqueantes, antidepresivos, anticonceptivos, y la aspirina, entre otros. Los más frecuentemente implicados en la aparición de rinitis crónica se describen en la Tabla 1. Por su parte, algunas drogas de abuso como la cocaína pueden producir alteraciones vasomotoras en la mucosa del tabique nasal causando la aparición de síntomas nasales compatibles con rinitis (15, 35).

El único tratamiento eficaz en todos los casos es la evitación del fármaco responsable.

Fármacos inductores de rinitis:

- Parasimpaticomiméticos: metacolina, carbacol, metanecol, pilocarpina.
- Antihipertensivos: IECAs, hidroclorotizida, hidralazina, metildopa, reserpina, etc.
- Betabloqueantes.
- Antidepresivos y antipsicóticos: amitriptilina, alprazolam, clorpromazina, etc.
- Anticonceptivos hormonales.
- AINE
- Otros: antibióticos, nebulizadores, conservantes, etc.

Tabla 1. Fármacos inductores de rinitis (36).

Rinitis en el contexto de enfermedades sistémicas: en ocasiones la rinitis aparece como una manifestación asociada a un síndrome sistémico (Tabla 2). En la mayoría de los casos, la evolución de la rinitis depende del tratamiento de la enfermedad de base.

<p>Enfermedades autoinmunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Sjögren - Lupus eritematoso sistémico - Policondritis - Síndrome de Churg-Strauss
<p>Otras enfermedades:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrosis quística - Síndrome Kartagener y otras alteraciones de la función ciliar - Sarcoidosis - Inmunodeficiencias - Amiloidosis

Tabla 2. Enfermedades sistémicas causantes de rinitis (36).

Rinitis idiopática: bajo esta definición se engloban los pacientes no atópicos con clínica de rinitis de causa desconocida, en los que se descarta la rinitis infecciosa, los desencadenantes conocidos de RNA (rinitis gustatoria, por fármacos, hormonal, senil), la sensibilización local (RAL) y la inflamación eosinofílica (NARES) (6). Clínicamente, en estos pacientes predomina la rinorrea acuosa y la obstrucción nasal sobre el prurito nasal y los estornudos. Predomina con una relación 2:1 en mujeres y la enfermedad suele aparecer más tardíamente que otros fenotipos. Los síntomas suelen ser perennes y persistentes, aunque la gravedad suele ser menor que en la rinitis de causa alérgica. Varios estudios señalan que puede representar hasta el >70% de los casos de RNA (15, 37).

Estudios recientes relacionan la rinitis idiopática (RI) con una alteración de la inervación de la mucosa nasal consistente en una hiperactividad del sistema no-adrenérgico no-colinérgico con una sobreexpresión de receptores vaniloides (TRPM8, TRPA1 y TRPV1) en sus fibras nerviosas. De este modo se disminuye el umbral de activación de los receptores y se desencadena la liberación de neurotransmisores ante estímulos inespecíficos como olores intensos o cambios de presión y temperatura. Los

neurotransmisores tienen en muchos casos efectos vasoactivos desencadenando edema y rinorrea. Por este motivo, en ocasiones se le denomina “rinitis vasomotora” aunque en Europa se prefiere el término “idiopática”. Una de las características de la RI es la alta frecuencia de hiperreactividad nasal, que está relacionada con la fisiopatología de la propia enfermedad. No obstante, la hiperreactividad nasal no es exclusiva de la RI y puede aparecer en otros fenotipos de rinitis alérgica y no alérgica (15, 38, 39).

La capsaicina, uno de los más potentes agonistas del TRPV1, administrada intranasalmente ha demostrado ser un tratamiento eficaz para este fenotipo ya que produce la hiperactivación de los receptores y la posterior apoptosis temporal de las fibras nerviosas con aumento asociado de su umbral de activación.

Rinitis mixta: se denomina rinitis mixta (RM) a la situación clínica en la que cualquiera de los fenotipos de rinitis de causa alérgica coexiste con cualquiera de los fenotipos de RNA, en el mismo individuo. Estos casos suponen un importante reto diagnóstico y terapéutico para el clínico.

Hiperreactividad nasal: cualquiera de los fenotipos de rinitis aguda y crónica puede coexistir con hiperreactividad nasal (HRN), definida como la aparición de síntomas nasales antes estímulos inespecíficos (cambios bruscos de humedad o temperatura, exposición a la luz intensa o a olores irritantes, etc.) (40). No obstante, la HRN es más habitual en algunos fenotipos que en otros, predominando en aquellos mediados por alteraciones neurológicas como la RI y la rinitis gustatoria. Es importante señalar que los mecanismos de HRN son diferentes en cada fenotipo de rinitis y habitualmente el tratamiento específico de cada uno de ellos mejora también la HRN (41). Existen algunos métodos específicos para diagnosticar la HRN como la provocación nasal con histamina, adenosina o aire frío seco.

Este trabajo se centrará en los fenotipos de rinitis donde los mecanismos alérgicos estén total o parcialmente involucrados: RA, RAL, RAD y RM.

3. Importancia epidemiológica de la rinitis de causa alérgica:

Prevalencia de la rinitis de causa alérgica

El estudio Alergológica 2015 que evalúa las características de los pacientes derivados a los Servicios de Alergología españoles reveló que la rinoconjuntivitis fue el motivo de consulta en más de la mitad de los casos (52,5%) (Estudio Alergológica, 2015) (42).

La RA ha sido considerada hasta fechas recientes como el único fenotipo de rinitis de causa alérgica, y por ello a día de hoy es el más estudiado desde el punto de vista epidemiológico. Se estima que existen 500 millones de personas con RA en todo el mundo, lo que representa un 20% de la población total (15, 43, 44). No obstante, la prevalencia de RA presenta una marcada variabilidad entre distintos países, siendo significativamente más elevada en los países occidentales u occidentalizados.

Por otra parte, los primeros estudios que investigaron el fenotipo de RAL establecieron una prevalencia del 54% en pacientes caucásicos previamente diagnosticados de RNA, que ascendía hasta el 62% en aquellos individuos con diagnóstico inicial de NARES (45, 46). Un estudio posterior incluyendo 428 pacientes españoles que acudían por primera vez a consulta de Alergología con síntomas nasales, determinó una prevalencia de RAL del 25,7% (47). Otro trabajo realizado en 621 pacientes polacos con rinitis diagnosticó a 109 de ellos (17,6%) de RAL (48). En los últimos años varios estudios realizados en población asiática han comunicado una prevalencia marcadamente inferior que la identificada en pacientes caucásicos. Un estudio surcoreano del año 2017 sobre 304 pacientes estableció una prevalencia de RAL del 4 % (49) y posteriormente en un trabajo chino realizado con 194 pacientes con rinitis, la prevalencia de RAL fue del 7,7 % (50). No obstante, otro estudio sobre 62 pacientes indicó que la prevalencia de RAL por *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) en Tailandia era del 24,2% (51). Además de factores relacionados con el método diagnóstico y de posibles factores demográficos, la marcada heterogeneidad de las poblaciones de referencia en las que se estudia la presencia de RAL (cualquier paciente no atópico vs pacientes con historia sugestiva de alergia, pacientes derivados a Alergología vs derivados a Otorrinolaringología, pacientes previamente diagnosticados de RNA vs de NARES, etc.) probablemente expliquen, siquiera parcialmente, estas diferencias encontradas. Además, no se puede descartar la existencia de variabilidad interracial, como ocurre con otras patologías nasosinusales

eosinofílicas (rinosinusitis crónica con pólipos nasales). Finalmente, una reciente revisión sistemática indicó que la probabilidad global de que un paciente adulto no atópico con rinitis presentara un TPNA positivo era del 24,7%. Los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha sobre RAL se recogen en la Tabla 3.

Por otro parte, la prevalencia de RAD es actualmente desconocida. Un estudio reciente de nuestro grupo identificó la presencia de RAD en 41 de 48 (85,4%) pacientes con rinitis perenne exclusivamente sensibilizados a alérgenos estacionales (52). No obstante, este estudio incluye a un grupo altamente seleccionado, y escasamente representativo de la población general. Además, a los sujetos con RA, RAL y RAD habría que sumar los pacientes con RM para tener una visión global de la relevancia de los mecanismos alérgicos en rinitis. De manera similar a lo que ocurría con la RNA y la RAL, es esperable que muchos pacientes con RAD estén erróneamente diagnosticados de RM. De este modo, la identificación de la RAD se produciría a expensas de una reclasificación de los pacientes con RM, sin aumentar la prevalencia global de rinitis de causa alérgica. En este sentido, en nuestro estudio previamente señalado, sólo el 15,6% de los pacientes con rinitis perenne sensibilizados a alérgenos estacionales exclusivamente tenían RM. En cualquier caso, para poder establecer la prevalencia *bona fide* de RAL, RAD y RM es necesaria la realización de un estudio poblacional, similar a los realizados en RA. Hasta que se disponga de esos datos es razonable pensar que la prevalencia real de estos fenotipos está infravalorada, ya que muchos pacientes con formas leves no llegan a buscar asistencia sanitaria o son manejados exclusivamente en Atención Primaria sin llegar nunca a un diagnóstico etiológico. Colectivamente, estos datos ilustran el problema global de salud pública que representa la rinitis de causa alérgica.

Autor	Año	País	Grupo de estudio	Grupo de edad	Alérgenos	Respuesta positiva a TPNA (%)
Carney et al (45).	2002	Reino Unido	21 RI (perenne)	Adultos	Dp/Df, epitelios, gramíneas	13 (61,9%)
Wedback et al (53).	2005	Suecia	15 IR (estacional)	Adultos	Abedul, gramíneas	7 (46,7%)
Rondón et al (46).	2007	España	50 RI (perenne)	Adultos	Dp	27 (54%)
Rondón et al (54).	2008	España	32 RI (estacional)	Adultos	Gramíneas, olivo	21 (65,6%)
Cruz Niesvaara et al (55).	2012	España	30 RI (perenne)	Adultos	Dp	19 (63,3%)
Rondón et al (56).	2012	España	158 RI (perenne/estacional)	Adultos	Dp, alternaria, pólenes, epitelios	110 (69,6%)
Fuiano et al (57).	2012	Italia	36 RNA (perenne)	4-18 años	Alternaria	23 (64%)
Cheng et al (58).	2013	China	147 RI (perenne)	Adultos	Df	12 (8,1%)
Chang et al (59).	2014	Corea del Sur	62 RI (perenne)	Adultos	Dp	22 (35,5%)
Bozek et al (60).	2015	Polonia	131 RI (perenne)	Adultos >65 años	Dp, pólenes,	46 (35,1%)

					hongos, gato	
Klimek et al (61).	2015	Alemania	2 RI (perenne)	Adultos	Alternaria	2 casos
Jang et al (62).	2015	Corea del Sur	110 RI (perenne)	Adultos	Dp	12 (10,9%)
Refaat et al (63).	2015	Egipto	40 RI (perenne)	Adultos	Dp	25 (62,5%)
Adinoff et al (64).	2015	EEUU	30 RI (estacional/perenne)	Adultos y niños	Pólenes, gato	11 (36,7%)
Buntarickporpan et al (65).	2015	Tailandia	25 RNA (perenne)	8-18	Dp	2 (3,7%)
Blanca-López et al (66).	2016	España	52 RNA (estacional)	Adultos	Phleum spp.	25 (53,8%)
Duman et al (67).	2016	Turquía	28 RNA (estacional/perenne)	5-16	Dp, Df, gramíneas	7 (25%)
Zicari et al (68).	2016	Italia	18 RNA (perenne)	6-12	Dp, Df, lolium	12 (66,6%)
Prieto et al (69).	2016	España	45 RNA (perenne)	10-20	Ácaros, pólenes, epitelios	30 (66%)
Krajewska-Wojtys et al (70).	2016	Polonia	121 RNA (estacional)	12-18	Phleum, artemisia, abedul	73 (60,3%)

Blanca-López et al (66).	2016	España	9 (Estacional)	RNA	7-18	Phleum spp.	4 (44,4%)
Jung et al (49).	2017	Corea del Sur	81 (perenne)	RNA	Adultos	Dp, alternaria, gato	6 (7,4%)
Venegas-Díaz (71).	2017	España	80 (estacional/perenne)	RNA	Adultos	Dp, salsola, ciprés	21 (26,25%)
Krajewska-Wojtys et al (72).	2017	Polonia	84 (perenne)	RNA	Adultos	Dp, alternaria, gato	21 (25%)
Ha et al (73).	2017	Corea del Sur	64 (perenne)	RNA	1-18	Dp	5 (7,8%)
Tao et al (50).	2018	China	79 (estacional/perenne)	RNA	Adultos	Polen/Dp	15 (18,9%) Determinación con Ig E local, no TPNA
Tantilipikorn, et al (51).	2019	Tailandia	62 (perenne)	RNA	Adultos	Dp	15 (24,2%)
Bozek et al (48).	2019	Polonia	621 perenne	RNA	>5 años	Dp, Phleum, artemisia, abedul, gato	360 (57,97%)

Tabla 3. Estudios epidemiológicos sobre RAL.

Calidad de vida e impacto económico de la rinitis de causa alérgica

Diversos estudios han demostrado que la RA produce alteraciones significativas en el ciclo vigilia-sueño y afecta el estado anímico, capacidad cognitiva, interacción social y

sexualidad de los pacientes. Actualmente existen diversos cuestionarios de calidad de vida que permiten evaluar de una forma objetiva el impacto de la RA sobre la vida de los individuos que la padecen. En 1997 se publicó el cuestionario de Juniper (74), del que existen varias actualizaciones posteriores, pero no una versión validada en español. Más recientemente se desarrolló el cuestionario ESPRINT (Cuestionario ESPAñol de calidad de vida en RINIiTis) (75), validado para su uso en español, y que permitió identificar la congestión nasal, la rinorrea, los estornudos y la afectación del sueño como las alteraciones con mayor impacto sobre la calidad de vida en pacientes con RA(42). Por otra parte, el estudio FERIN (FarmacoEconomía de la RINIiTis) de 2017 estimó que el coste medio de la RA en España era de 2.326,70 euros por paciente/año, de los que 553,80 euros derivaban de costes directos (uso de recursos sanitarios) y 1.772,90 euros derivaban de costes indirectos (especialmente, el absentismo laboral). El coste total era mayor para pacientes con RA persistente que para RA intermitente (2.655,86 euros vs 1.484,98 euros). Además, este estudio sólo analiza la rinitis y no evalúa los costes asociados a sus comorbilidades (asma, conjuntivitis, etc.) (76). Por tanto, el coste real asociado al tratamiento de los pacientes con rinitis probablemente sea muy superior.

Actualmente no se disponen de datos específicos que analicen el impacto de la RAL, RAD o RM sobre la vida de los individuos. No obstante, el progresivo agravamiento de la rinitis durante los años posteriores al inicio de la RAL, y la necesidad creciente de consumo de medicación sintomática para controlarla permite suponer que esta patología lleva aparejados un trastorno en la vida y unos costes directos e indirectos similares a los de la RA.

4. Endofenotipos de rinitis de causa alérgica

4.1 Rinitis alérgica

4.1.1 Definición

La RA es un trastorno nasal inducido por la exposición a alérgenos en individuos previamente sensibilizados (presencia de IgE específica de alérgeno, IgEe) y caracterizada por una inflamación eosinofílica de la mucosa nasal. La RA aparece en pacientes atópicos (positividad de la prueba cutánea intraepidérmica con/sin la IgEe en suero) y se trata de la forma más común de rinitis crónica no infecciosa. Los síntomas

característicos son la rinorrea anterior y posterior, los estornudos, la obstrucción y el prurito nasal (15). Estos síntomas persisten mientras continúa la exposición al alérgeno, aunque pueden reducirse con medicación antiinflamatoria.

4.1.2 Clasificación

Clásicamente, la RA se diferenciaba en estacional (mayormente inducida por pólenes) o perenne (inducida por el resto de los alérgenos), dependiendo de la permanencia natural del alérgeno responsable en el aire inhalado. Sin embargo, esta clasificación no se ajusta adecuadamente a la variabilidad clínica real de la rinitis por numerosos motivos: en muchas áreas geográficas existen pólenes que son prácticamente perennes (por ejemplo la *Parietaria judaica* en la zona Mediterránea), algunos alérgenos considerados perennes presentan variaciones cuantitativas estacionales muy importantes en el aire inhalado (por ejemplo los ácaros), la mayoría de los pacientes con rinitis alérgica están polisensibilizados y los periodos de polinización de las especies alérgicas se pueden suceder sin solución de continuidad. Además, el cambio climático y el calentamiento global están alargando la estación polínica de muchas especies y modificando los patrones de crecimiento de ácaros y hongos. Por otra parte, algunos pacientes viajan frecuentemente a zonas con diferentes exposoma y muchos sujetos con RA presentan HRN inducida por irritantes inespecíficos siendo difícil identificar el agente desencadenante en cada caso. Por estos motivos, la guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; primera edición en 2001 y sus posteriores actualizaciones (6, 15) introdujo los términos RA intermitente y RA persistente (los cuales no son intercambiables por perenne y estacional) para adecuarse mejor a las características temporales de los síntomas nasales de los pacientes. Se habla de RA intermitente cuando los síntomas están presentes menos de 4 días a la semana o menos de 4 semanas consecutivas. Por el contrario, se define como RA persistente, aquella que está presente más de 4 días a la semana y por más de 4 semanas consecutivas (15).

Atendiendo a la gravedad de los síntomas nasales se puede distinguir entre RA leve y RA moderada-grave. Se dice que la RA es leve cuando ninguno de los siguientes ítems está presente: alteración del sueño, deterioro de las actividades diarias de ocio/deportivas, deterioro en las actividades escolares, presencia de síntomas, pero no molestos. Si, por

el contrario, uno o más de los ítems anteriores están presentes, la RA se considera moderada/grave (Tabla 4).

En los últimos años diversos autores han señalado la necesidad de distinguir entre rinitis moderada y rinitis grave para una mejor estratificación de los pacientes (77). Fruto de esta controversia Valero propuso clasificar a los pacientes en leves (si no presentaban afectación de ningún ítem de mencionados), moderados (si presentaban entre 1-3 ítems afectos) o graves (si presentaban los 4 ítems afectos) (78).

<p>Intermitente</p> <p>Los síntomas están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <4 días a la semana - O menos de <4 semanas consecutivas
<p>Persistente</p> <p>Los síntomas están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Más de 4 días a la semana - Y más de 4 semanas consecutivas
<p>Leve</p> <p>Los siguientes ítems no están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteración del sueño - Deterioro de las actividades diarias de ocio/deportivas - Deterioro en las actividades escolares - Presencia de síntomas, pero no molestos.
<p>Moderada/severa</p> <p>Uno o más de los siguientes ítems están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteración del sueño - Deterioro de las actividades diarias de ocio/deportivas - Deterioro en las actividades escolares - Los síntomas son molestos.

Tabla 4. Clasificación RA de acuerdo con indicaciones Guía ARIA (15).

4.1.3 Factores de riesgo:

- Factores genéticos e historia familiar: la transmisión genética de la RA se ha estimado en el 70-80% (39), por lo que la presencia de RA en los familiares de primer grado se considera el predictor independiente más relevante de la enfermedad (15, 79). Además, los gemelos monocigóticos presentan una mayor concordancia de RA que los gemelos dicigóticos. En cualquier caso, la transmisión no parece monogénica, ya que no se ha identificado ningún gen que por sí solo induzca el desarrollo de RA. Por el contrario, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) indican que es un conjunto específico de variantes alélicas y polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en distintos genes lo que propicia la aparición de RA (39). Una de las asociaciones más repetidas en los estudios GWAS es la que afecta al gen que codifica para las proteínas con repeticiones ricas en leucina (LRRC32). Distintas variantes alélicas de este gen se han relacionado con la aparición de RA, asma y eccema. La proteína LRRC32 regula la proliferación de células T, la secreción de algunas citoquinas y la activación TGF- β . Otros SNP relacionados con RA se han identificado en genes involucrados en la presentación antigénica (por ejemplo, HLA-DQA1), con el toll-like receptor (TLR)-2, TLR-7 y TLR-8, y con la señalización intracelular inducida por IL-13, IL-18 y linfopoyetina tímica estromal (TSLP, de sus siglas en inglés). Más recientemente, se han implicado en la patogénesis de la RA algunas variantes alélicas en el gen que codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, de sus siglas en inglés) (80). Recientemente se ha publicado un metaanálisis sobre 16.531.985 marcadores genéticos de 18 estudios identificando 42 loci relacionados con la RA de los que 21 se habían relacionado previamente con RA u otras alergias (81).

Globalmente, la predisposición genética a padecer RA parece relacionarse con genes reguladores de células T e inmunidad innata.

- Factores de riesgo relacionados con la gestación y el parto: estudios iniciales identificaron la edad materna baja, la prematuridad, la multiparidad o el bajo peso al nacer como factores protectores de RA (82). No obstante, este efecto no fue confirmado en estudios posteriores (83-85). En este sentido, la existencia de

algún factor de confusión (por ejemplo, asociación preferencial de multiparidad con algún grupo étnico o exposoma concreto) podría explicar la inconsistencia de los resultados.

- Grupo étnico: un estudio retrospectivo llevado a cabo en Reino Unido concluyó que los pacientes de trasfondo étnico inglés presentaban un riesgo menor de RA que aquellos de origen hindú o de otras zonas de Asia (86). Sin embargo, en otro estudio posterior con un diseño de mayor calidad, la prevalencia de RA en los pacientes originarios de países en vías de desarrollo tendía a igualarse a la de pacientes italianos tras unos años de residencia en Milán. Este dato indicaría que el estilo de vida de los países industrializados y su exposoma asociado, determinan de forma más relevante que el trasfondo étnico el riesgo de RA (87).

- Componentes del Exposoma

Alérgenos: la RA se caracteriza por una pérdida de tolerancia inmunológica y clínica a alérgenos ambientales, por lo que la exposición alérgica es condición indispensable para el desarrollo de esta patología. La mayoría de los estudios publicados se centran en el efecto de la exposición a alérgenos durante las edades tempranas de la vida, ya que la capacidad del exposoma para modular las respuestas inmunes parece más prominente en este rango etario.

Respecto a los ácaros, la mayoría de los trabajos publicados no han identificado una asociación robusta entre exposición perinatal y riesgo de RA a partir de la edad escolar. En este sentido, un estudio de 2007 concluyó que una exposición temprana a ácaros no era ni factor de riesgo ni factor protector para RA (88). No obstante, trabajos anteriores sí habían relacionado la exposición en edades posteriores de la vida con un incremento de la prevalencia de RA (89). Hasta el momento sólo dos estudios han investigado el efecto de la exposición a pólenes durante la infancia sobre el riesgo de RA. Curiosamente, cada uno de ellos ha encontrado efectos opuestos, lo cual podría deberse a diferencias metodológicas o a factores diferenciales entre pólenes de distintas especies (90, 91). Del mismo modo, no está clara la influencia de la exposición a epitelios de animales, especialmente en el caso de perro o el caballo. No obstante, un estudio con un diseño de calidad demostró que la exposición perinatal a epitelio de gato aumentaba el riesgo de desarrollar rinitis y asma alérgica durante la infancia (92).

Por otra parte, la mayoría de los trabajos publicados coinciden en que la exposición temprana a hongos de interior es un factor de riesgo de RA (93, 94). *Contaminantes*: a diferencia del asma donde existe una clara asociación entre exposición perinatal y desarrollo posterior de la enfermedad (95), el efecto de la contaminación sobre la RA es menos claro. Lui *et al* señalaron que la exposición perinatal a NO₂ se relacionaba con la aparición de RA a partir de la edad escolar (96, 97). Los trabajos de Chung *et al* y Kim *et al* también han asociado la exposición a CO con el desarrollo de RA (98, 99). Sin embargo, otros estudios no han encontrado una asociación positiva con estos mismos contaminantes (100, 101). Por tanto, se necesitan más estudios para aclarar este aspecto.

Humo de tabaco: la exposición pasiva al humo de tabaco se ha relacionado con el desarrollo de RA. En este sentido, el humo del tabaco podría dañar la integridad de la mucosa nasal y producir alteraciones epigenéticas en las células epiteliales, lo que favorecería la penetración de los alérgenos ambientales. Por otra parte, varios estudios han comunicado que el tabaquismo activo protege de la aparición de RA, sin que hoy en día esté establecido el mecanismo de este efecto ni sus diferencias respecto al de la exposición pasiva.

- Factores socio-económicos: en el siglo XIX varios estudios pusieron de manifiesto que la RA se desarrollaba preferentemente en las clases sociales media-altas. La “teoría de la higiene” recogió posteriormente esta observación y propuso como factores protectores principales de RA y asma la frecuencia y gravedad de las infecciones durante la infancia. Actualmente, se considera que la exposición temprana a una microbiota abundante y diversa, y no las infecciones, es lo que protege del desarrollo de atopia y alergia. Una diversidad microbiana como la que existe en las granjas con animales domésticos favorecería una maduración adecuada del sistema inmune. Actualmente las tasas más altas de RA y asma se encuentran en la población pediátrica de los barrios menos favorecidos de las grandes ciudades del mundo occidental. La pobreza de la microbiota de estos ecosistemas urbanos, combinada con la escasa capacidad de sus habitantes para acceder a zonas rurales o al medio natural, explican probablemente esta alta prevalencia. Un estudio reciente realizado en Dinamarca en pacientes nacidos entre 1994-2006 también encontró una asociación entre la RA y un nivel

educativo bajo de los progenitores (102). Por tanto, en este caso también, el efecto de los factores socio-económicos sobre la RA parece mediado por las diferencias en el exposoma.

4.1.4 Fisiopatología

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria que deriva de la interacción entre los aeroalérgenos y las células de la mucosa nasal del paciente. Estas últimas pueden ser tanto células inmunes residentes (por ejemplo, mastocitos) o reclutadas (por ejemplo, linfocitos y eosinófilos), como células del estroma de la mucosa nasal (por ejemplo, células epiteliales o fibroblastos). La inflamación nasal en los pacientes con RA tiene un marcado perfil de tipo 2.

Los aeroalérgenos como inductores de rinitis alérgica

La mucosa nasal está constantemente expuesta a agentes ambientales, incluidos miles de bioaerosoles que contienen proteínas procedentes de especies vegetales y animales. No obstante, sólo un grupo relativamente pequeño de estas proteínas tienen capacidad de comportarse como aeroalérgenos, es decir, de inducir respuestas inmunes de tipo IgE en pacientes predispuestos.

Más allá de la existencia de epítomos T y B (capaces de unirse al TCR y a la inmunoglobulina de membrana, respectivamente) en su estructura, no se han identificado características comunes a las distintas proteínas alergénicas. En algunos casos, como los ácaros del polvo doméstico, los alérgenos son moléculas bioquímicamente activas con función catalítica (proteasas) y capaces de romper las uniones estrechas entre las células del epitelio respiratorio. De este modo, los alérgenos de los ácaros pueden acceder a capas más profundas de la mucosa e inducir respuestas inmunes. Otros alérgenos como los del hongo *Alternaria alternata* son capaces de activar de forma especialmente potente las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), favoreciendo así un contexto inflamatorio de tipo 2. Además de sus características intrínsecas, diversos factores ambientales pueden aumentar la alergenicidad de estas moléculas. De este modo, la contaminación atmosférica puede favorecer la nitración de algunos alérgenos de pólenes, aumentando así su inmunogenicidad (95, 103).

En cualquier caso, las fuentes alergénicas más frecuentemente implicadas en la RA son los ácaros, los pólenes, los epitelios de animales, los hongos y en menor frecuencia insectos distintos a los ácaros (por ejemplo, la cucaracha). Los aeroalérgenos más frecuentes se recogen en la Tabla 5.

Aeroalérgenos	Familia y Especies
Ácaros	Acaridae: - <i>Acarus siro</i> - <i>Tyrophagus putrescentiae</i>
	Pyroglyphidae: - <i>Dermatophagoides petonyssinus</i> - <i>Dermatophagoides farinae</i> - <i>Hirstia domicola</i> - <i>Euroglyphus maynei</i>
	Glyciphagidae: - <i>Lepidoglyphus destructor</i> - <i>Glyciphagus domesticus</i> - <i>Gohiera fusca</i> - <i>Blomia tropicalis</i>
Pólenes	Gramineae o Poaceae: - <i>Phleum pratense</i> - <i>Lolium perenne</i> - <i>Dactylis glomerata</i> - <i>Cynodon dactylon</i> - <i>Festuca arundinacea</i> , etc. Compositae: - <i>Artemisia vulgaris</i> - <i>Ambrosia artemisiifolia</i> , etc. Urticaceae: - <i>Parietaria judaica</i>

	<p><i>Chenopodiaceae:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Chenopodium spp.</i> - <i>Salsola Kali</i> <p><i>Oleaceae:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Olea europea</i> - <i>Fraxinus excelsior</i> <p><i>Cupresaceae:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cupressus arizonica</i> <p><i>Platanaceae:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Platanus acerifolia</i> <p><i>Betulaceae:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Betula verrucosa</i> - <i>Corylus avellana, etc.</i>
Hongos	<p>Hongos atmosféricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Cladosporium spp.</i> - <i>Alternaria alternata.</i> <p>Hongos domésticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Aspergillus fumigatus</i> - <i>Penicillium notatum</i> <p>Levaduras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Candida albicans</i> - <i>Saccaromyces cerevisiae</i> - <i>Pytirosporum spp.</i>
Epitelios	<ul style="list-style-type: none"> - Gato - Perro - Hamster - Caballo - Conejo, etc.

Tabla 5. Familias y especies de alérgenos ambientales más frecuentes en nuestro medio (6).

Cada una de estas fuentes alergénicas cuenta con varias proteínas individuales que se comportan como alérgenos. Cuando una de estas proteínas individuales es capaz de inducir respuestas inmunes de tipo IgE en más de la mitad de los pacientes sensibilizados a la fuente alergénica de la que procede, se denomina alérgeno mayor o mayoritario. En caso contrario, se llamará alérgeno menor o minoritario. Algunos alérgenos son específicos de una fuente alergénica concreta, mientras que otros alérgenos presentan un alto grado de homología con proteínas de similar función presentes en otras fuentes alergénicas. Estas últimas moléculas se denominan panalérgenos y pueden ser responsables de fenómenos de reactividad cruzada entre distintas especies.

Fases de la inflamación en rinitis alérgica

- Fase de sensibilización:

Respuesta innata

Los alérgenos son capaces de activar las células del epitelio de la mucosa nasal, especialmente en pacientes genéticamente predispuestos. El reconocimiento se realiza a través de receptores de la inmunidad innata como los toll-like receptors (TLR), especializados en identificar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, de sus siglas en inglés) y en iniciar respuestas innatas antimicrobianas. En este sentido, algunos alérgenos presentan una secuencia proteica similar a los PAMP, siendo capaces de activar los TLR mediante un proceso de mimetismo molecular (104). En otras ocasiones, los alérgenos se inhalan conjugados químicamente con PAMP (por ejemplo, con lipopolisacárido) o contaminantes, de forma que la molécula resultante es capaz de activar los receptores epiteliales. Las células epiteliales interpretan la estimulación de los TLR como una señal de peligro y liberan mediadores inflamatorios como la IL-25, la IL-33 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, de sus siglas en inglés), conjuntamente denominados alarminas (105). La IL-25 y la IL-33 activan a su vez a las ILC2 residentes en la mucosa nasal que liberan grandes cantidades IL-5, IL-9 e IL-13. Estas citoquinas y la TSLP derivada del epitelio activan a las células dendríticas residentes en la lámina propia de la mucosa nasal, especialmente las células dendríticas mieloides CD1c+. Una vez activadas, estas células presentadoras de antígeno captan el alérgeno, que ha accedido previamente a lámina propia mediante la disrupción de las uniones estrechas entre

células epiteliales, entre otros mecanismos. La captación del alérgeno acelera la maduración de las células dendríticas que procesan el alérgeno intracelularmente y aumentan su expresión de membrana de CCR7, lo que les permite migrar hasta los tejidos linfoides secundarios (ganglios linfáticos o tejido linfoide asociado a mucosas) (106).

Generación de memoria inmunológica T

Las células dendríticas migran hasta la corteza T de los órganos linfoides secundarios, donde entran en contacto con los linfocitos T CD4⁺ colaboradores (Th) o foliculares colaboradores (Tfh) vírgenes. La célula dendrítica presenta en su membrana péptidos alérgicos unidos a moléculas de MHC-II. Este complejo péptido/MHC-II va a ser reconocido exclusivamente por células T vírgenes que expresen un TCR específico de ese péptido antigénico. El reconocimiento péptido/MHC-II/TCR representa la primera señal en esta sinapsis inmunológica, mientras que la unión de moléculas coestimuladoras expresadas en la membrana del linfocito T (CD40L, CD28, CD52) y de la célula dendrítica (CD40, CD80-CD86) representa la segunda señal. En el caso de las respuestas de tipo 2 la tercera señal es la IL-4 proporcionada por los basófilos o las células natural killer (NK)-T presentes en el tejido linfoide secundario. Esta IL-4 favorece que los linfocitos Th y Tfh vírgenes específicos del péptido alérgico se diferencien a linfocitos Th2 y Tfh2 productores de IL-4, IL-5 e IL-13 (107, 108). Aunque los alérgenos inducen predominantemente respuestas de tipo 2, también se genera un número menor de linfocitos Th1 y Tfh1 específicos, en este caso con la IL-12 segregada por las células dendríticas actuando como tercera señal. Como resultado de la sinapsis inmunológica en la corteza T del tejido linfoide secundario se produce por tanto la proliferación de linfocitos Th2 y Tfh2, y en menor medida de linfocitos Th1 y Tfh1. Los linfocitos Th2 y Th1 se diferencian a células de memoria que expresan receptores de quimioquinas típicas de la mucosa nasal y persisten circulantes o en los órganos linfoides secundarios hasta la nueva exposición al alérgeno (109).

Generación de memoria inmunológica B

Por su parte los linfocitos Tfh2 y Tfh1 migran hasta la zona oscura de los centros germinales del tejido linfoide secundario donde residen los linfocitos B vírgenes que

expresan IgM de membrana (110). A través de los vasos linfáticos, el alérgeno migra desde la mucosa nasal hasta los centros germinales donde será captado por los linfocitos B vírgenes IgM⁺ específicos del alérgeno. Estos linfocitos B procesarán el alérgeno intracelularmente y lo presentarán a los linfocitos Tfh2 y Tfh1 específicos, mediante interacciones péptido/MHC-II/TCR y de moléculas coestimuladoras. La ligación del TCR de linfocitos Tfh2 media la liberación de IL-4 que a su vez induce la recombinación de cambio de clase directa a IgE (de IgM a IgE) en el linfocito B activado (reacción de centro germinal) (14, 111). Por su parte los linfocitos Tfh1 proporcionan IFN γ que media la recombinación de cambio de clase a IgG en los linfocitos B IgM⁺. Después de realizar el cambio de clase a IgE o IgG, el linfocito B experimenta el proceso de hipermutación somática por el que se producen reemplazos de un único nucleótido en los genes que codifican para la porción variable de las cadenas ligeras y pesadas de la inmunoglobulina. De este modo se pretende aumentar la afinidad de las inmunoglobulinas por su antígeno, garantizando así respuestas inmunes eficientes.

Para comprobar si estas mutaciones somáticas han aumentado la afinidad de su inmunoglobulina, las células B que expresan IgG migran a la zona clara del centro germinal, donde interactúan con células dendríticas foliculares que portan en su membrana antígenos completos. De este modo, los linfocitos B se exponen de nuevo a su antígeno correspondiente y aquellos que hayan experimentado un aumento de afinidad tras la hipermutación somática continuarán su maduración a linfocitos B de memoria o células plasmáticas productoras de IgG, con capacidad de migrar a la mucosa nasal si se produce la re-exposición al alérgeno. En caso contrario, los linfocitos B mutados morirán por apoptosis en la zona clara del centro germinal. No obstante, este proceso general no es eficiente en el caso de los linfocitos B IgE⁺. Tras la hipermutación somática, la mayoría de estas células no son capaces de migrar hasta la zona clara del centro germinal, y quedan retenidas en la zona oscura donde mueren por apoptosis. Por tanto, sólo unos pocos linfocitos B que expresan IgE procedente de un cambio de clase directo terminan su maduración en el centro germinal y son capaces de producir IgE de alta afinidad (112, 113).

- Fase efectora o de re-exposición

Respuesta inmediata

Cuando un paciente sensibilizado (con células Th2 de memoria específicas de alérgeno) se re-expone al alérgeno por vía nasal, se produce de nuevo una activación de la inmunidad innata mediada por el epitelio respiratorio. De este modo se liberan quimioquinas que activan a su vez las células endoteliales de los vasos de la lámina propia. Así, se reclutan a la mucosa nasal linfocitos Th2 y B IgG+ de memoria específicos del alérgeno, así como monocitos y basófilos circulantes (114). Una vez reclutados los monocitos se transforman en monocitos inflamatorios que captan al alérgeno y lo presentan a linfocitos Th2 de memoria en la propia mucosa nasal. Los linfocitos Th2 de memoria una vez reactivados y los basófilos previamente reclutados liberan IL-4 que actúa sobre los linfocitos B IgG+ induciendo una recombinación de cambio de clase secuencial a IgE (de IgM a IgG y de IgG a IgE) en la mucosa nasal. La célula B de memoria pronto se transforma en una célula plasmática productora de IgE de alta afinidad (la afinidad previamente conseguida mediante la hipermutación somática de la célula B IgG+) (14, 115). Esta IgE producida a nivel de la mucosa nasal va a sensibilizar a los mastocitos residentes y basófilos reclutados que expresan la forma tetramérica del receptor de alta afinidad de la IgE (FcεRI). Este receptor puede alojar a una única molécula de IgE, y el entrecruzamiento de dos complejos IgE/FcεRI mediante una molécula de alérgeno polivalente en superficie induce una fuerte activación de mastocitos y basófilos (14, 116). Los mastocitos liberan de forma inmediata (segundos) los mediadores preformados de sus gránulos incluyendo aminas (histamina), serín-proteasas (triptasa) y proteoglucanos (heparina). Los basófilos por su parte también liberan aminas, pero no serín-proteasas ni proteoglucanos. Estos mediadores inmediatos inducen una vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular con edema de la mucosa nasal y producción de secreciones asociados, y que se traduce clínicamente en rinorrea acuosa. La histamina también funciona como un neurotransmisor estimulando las fibras nerviosas amielínicas C de la mucosa e induciendo prurito nasal y estornudos. Tras esta liberación inmediata, los mastocitos y basófilos comienzan de forma rápida (minutos) a sintetizar *de novo* y a segregar prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y factor activador de plaquetas (PAF), usando como sustrato el ácido araquidónico de su membrana celular. Las PG, como la PGD₂, ejercen funciones auto- y paracrinas intensificando la activación de ILC2, linfocitos Th2 y B IgE+, mastocitos y basófilos. Los LT inducen una potente constricción de las fibras de

músculo liso bronquial, y a nivel nasal pueden contribuir a la sensación de obstrucción. La síntesis y segregación de mediadores lipídicos por mastocitos y basófilos activados se continúa finalmente por la activación de factores de transcripción que origina la síntesis *de novo* y la liberación tardía (horas) de citoquinas y quimioquinas (IL-4, IL-6, TNF α , CCL2, GM-CSF), que mediarán el paso de la fase efectora inmediata a la tardía en la inflamación de la RA (117-119).

Respuesta tardía

La IgE producida por las células plasmáticas presentes en la mucosa nasal también se puede unir a la forma trimérica de Fc ϵ RI expresada en la membrana de los monocitos inflamatorios. De este modo, estas células presentadoras captan el alérgeno a través de sus complejos IgE/Fc ϵ RI de membrana de una forma 100 veces más eficiente que en ausencia de IgE (presentación antigénica facilitada por IgE). Los linfocitos B por su parte expresan CD23 (receptor de baja afinidad, pero alta avidéz para IgE), que también puede captar el alérgeno y mediar presentación antigénica facilitada por IgE, con independencia de que la inmunoglobulina de membrana que exprese el linfocito B sea específica del alérgeno. Todos estos fenómenos se traducen en una reactivación local mucho más potente y rápida de los linfocitos Th2 de memoria que la observada durante la respuesta inmediata (14, 119, 120).

Las citoquinas y quimioquinas masivamente liberadas por los linfocitos Th2 reactivados (IL-4, IL-5, IL-13), los mastocitos y los basófilos activados (IL-4, IL-6, TNF α , CCL2 y GM-CSF), las ILC2 activadas (IL-5, IL-9, IL-13) y los monocitos inflamatorios (CCL13, CCL17, CCL18, CCL24) inducen el reclutamiento de células inmunes circulantes que expresen CCR3, CCR4 y CCR8 y su inmediata activación en la mucosa nasal (121-124). Este infiltrado inflamatorio es en gran medida responsable la sensación de obstrucción nasal que aparece durante la fase efectora tardía de la RA. Entre las células reclutadas destacan las células dendríticas mieloides CD1c⁺ o las células dendríticas plasmocitoides, que colaboran en reactivación tardía de células Th2 de memoria. No obstante, el tipo celular más abundante en esta fase son los eosinófilos, cuya proliferación y supervivencia se encuentra garantizada por la abundancia de IL-5 en el medio. Una vez activados, los eosinófilos liberan las proteínas citotóxicas preformadas y contenidas en sus gránulos tales como la proteína catiónica del eosinófilo (ECP, de sus

siglas en inglés), la proteína principal básica, la peroxidasa del eosinófilo o la neurotoxina derivada del eosinófilo (125). Estos mediadores pueden liberarse bruscamente por citolisis o de forma más paulatina por exocitosis, y en cualquier caso originan un importante daño tisular tanto a nivel del epitelio como de la lámina propia. Este remodelado tisular se traduce en la activación de los fibroblastos del estroma y la consiguiente liberación de TGF β y metaloproteinasas de la matriz (MMP). En un intento de reparar el tejido dañado, el TGF β , la IL-13 y las MMP acaban siendo responsables del remodelado tisular asociado a la exposición crónica a alérgenos en RA, y caracterizado por la metaplasia de células caliciformes en el epitelio, el engrosamiento de la membrana basal y la fibrosis del tejido intercelular de la lámina propia (126). Cuando la exposición al alérgeno se mantiene en el tiempo, la mucosa nasal se encuentra progresivamente más infiltrada de células inflamatorias, y existe más IgE a nivel local capaz de mediar la activación de las células efectoras. Este fenómeno se denomina “priming de la mucosa”, y explica la razón por la que la concentración umbral de alérgeno ambiental capaz de desencadenar síntomas nasales disminuye notablemente al final de la estación polínica en pacientes con RA (127).

Implicaciones para rinitis alérgica de la inmunobiología de la IgE

La afinidad de Fc ϵ RI por su ligando (IgE) es extremadamente alta ($K_d=1^{-10}$) y, en cualquier caso, superior a la de cualquier otro receptor Fc de inmunoglobulinas. Aunque el receptor CD23 tiene una menor afinidad, si corregimos por el factor avidéz (tres lugares de unión a IgE en lugar de uno), la propensión de CD23 a estar ocupado es sólo ligeramente menor que la de Fc ϵ RI. Esto implica que, en condiciones normales, todo el sistema de receptores Fc ϵ RI y CD23 de un organismo vivo tenga que estar saturado para poder encontrar IgE libre en fluidos biológicos (120). Este hecho es radicalmente opuesto a lo que ocurre con los otros isotipos finales (IgG e IgA), y explica el motivo por el que la concentración de IgE en suero es varios órdenes de magnitud menor que la de las otras inmunoglobulinas. Estos factores inmunobiológicos implican que la IgE que se genera a nivel de la mucosa nasal en pacientes con RA se va a unir primero a los receptores expresados en células inmunes residentes. Una vez saturados estos receptores, la IgE viajará a través de los vasos linfáticos hasta el torrente sanguíneo donde sensibilizará primero a basófilos circulantes, y posteriormente se distribuirá por

todo el organismo para unirse al FcεRI expresado en la membrana de mastocitos residentes, incluidos los de la piel. Una vez sensibilizados los mastocitos periféricos, el remanente de IgE quedará en estado libre en el suero o en otros fluidos biológicos (secreciones nasales) de pacientes con RA (119).

4.2 Rinitis alérgica local

4.2.1 Definición

La RAL se define por la presencia de síntomas típicos de rinitis alérgica en un paciente no atópico (pruebas cutáneas e IgE sérica negativas) que presenta un test de provocación nasal con alérgenos (TPNA) positivo (46, 47, 54, 128). Por tanto, la RAL se debe a una respuesta alérgica de la mucosa nasal (“local”) que no repercute sistémicamente.

En 1975 Huggins y Brostoff propusieron por primera vez la existencia de producción local de IgE en pacientes no atópicos con rinitis y TPNA positivo (129). En 2003 Powe propuso el término “entopia” para designar la presencia de células IgE+ con unión específica a gramíneas en la mucosa nasal de pacientes no atópicos, en los que al no haber realizado TPNA no se pudo demostrar alergia local (130). Sin embargo, en estos estudios iniciales no se correlacionaba la presencia de IgE local con la reactividad nasal específica de alérgeno del paciente, ni se estudiaba la especificidad de la IgE identificada. Trabajos de nuestro grupo y de otros demostraron posteriormente que un porcentaje significativo de pacientes no atópicos con rinitis presentaban una respuesta clínica e inmunológica al TPNA con presencia de IgE y un patrón inflamatorio eosinofílico en las muestras nasales (46, 54, 131). De este modo quedó establecida la definición clásica de RAL, que aún la respuesta alérgica localizada, con la demostración de la reactividad nasal específica de alérgeno en individuos no atópicos.

4.2.2 Historia natural

La duda respecto a si la RAL constituía un estadio inicial de la RA, o si por el contrario se trataba de un fenotipo diferenciado y estable, constituyó una de las principales controversias en los años inmediatamente posteriores a la descripción de la

enfermedad. Un estudio retrospectivo de 2015 que incluía sólo 19 pacientes con rinitis con pruebas cutáneas negativas a la batería completa de aeroalergenos, pero no un grupo control, comunicó una tasa de desarrollo de atopia del 21% en un periodo de 7 años para los sujetos con RAL (132). Por otra parte, nuestro grupo publicó en 2018 un estudio de seguimiento prospectivo a 10 años incluyendo 291 individuos y demostrando una tasa de desarrollo de atopia similar entre pacientes con RAL (9,7%) y sujetos sanos no atópicos (7,8%) (133). Además, en este estudio se observó que la RAL era una patología que tendía de manera natural a la gravedad, a la progresiva dificultad para alcanzar el control con la terapéutica convencional y a la asociación de comorbilidades como el asma y la conjuntivitis. Interesantemente, se observó que este agravamiento se producía de manera más rápida durante los primeros 5 años tras la aparición de la enfermedad, con progresión más lenta durante el periodo subsiguiente. Por todo lo anterior, la RAL se considera actualmente un fenotipo estable y diferenciado de rinitis de causa alérgica, con una tendencia natural hacia el agravamiento.

4.2.3 Clasificación y características clínicas

De forma similar a la RA, la RAL se puede clasificar en función de la temporalidad en estacional-perenne e intermitente-persistente y en función de la gravedad en leve-moderada-grave. Además, se han identificado una serie de factores clínicos y epidemiológicos que aparecen con más frecuencia en pacientes con RAL respecto a sujetos con RNA: sexo femenino, debut a menor edad, ausencia de hábito tabáquico, historia familiar de atopia, identificación de alérgenos como desencadenante de síntomas nasales y presencia de conjuntivitis y asma. Al igual que ocurre con la RA, los ácaros y los pólenes son los alérgenos más frecuentemente involucrados en RAL. No obstante, se observan diferencias entre fenotipos para otros alérgenos, siendo la sensibilización a *Alternaria alternata* más frecuente en pacientes con RAL, y la sensibilización a epitelios de animales más común en individuos con RA (47).

4.2.4 Fisiopatología

Al igual que ocurre con la RA, los pacientes con RAL presentan una inflamación nasal eosinofílica (de tipo 2). Estudios de nuestro grupo demuestran que tras una TPNA positiva, la triptasa aumenta y disminuye rápidamente (pico a los 15 minutos) en las

secreciones nasales de pacientes con RAL (46, 47). La ECP nasal por su parte comienza a aumentar de forma más lenta pero progresiva durante las 24 horas posteriores a la administración del alérgeno. Estos hechos demuestran que la inflamación en RAL se asocia con las fases clásicas (inmediata y tardía) de la respuesta efectora de la inflamación alérgica (46, 47, 134).

El análisis conjunto de un grupo de pacientes con RAL demostró que la IgEe en secreciones nasales también aumenta de forma progresiva durante las 24 horas posteriores a un TPNA positivo (134, 135). Aunque también se ha detectado IgEe en las secreciones nasales de pacientes con RAL fuera de la estación polínica, el rendimiento de esta medición aumenta significativamente durante la estación polínica o tras un TPNA positivo (46, 134, 135). No obstante, los valores de IgEe en secreciones nasales detectados en sujetos con RAL son globalmente muy bajos, y no en todos los pacientes se encuentran determinaciones positivas incluso tras la exposición al alérgeno. Aunque este hecho puede deberse parcialmente a un efecto dilucional, no se puede descartar que los pacientes con RAL no tengan IgEe en las secreciones nasales, dado que por definición tampoco la tienen en suero, y estos dos fluidos biológicos están conectados a través de los vasos linfáticos. Por otra parte, un estudio reciente que utiliza un dispositivo que se ajusta perfectamente a las paredes de la fosa nasal y que arrastra un número significativo de células de la mucosa al ser retirado, demostró que >90% de los pacientes con RAL tienen IgEe nasal detectable. Además de su presencia en la mucosa, alrededor del 50% de los sujetos con RAL tienen IgEe unida a la superficie de los basófilos circulantes demostrable mediante test de activación de basófilos (TAB) (136).

El análisis conjunto de estos datos indica que, al igual que ocurre en la RA, la síntesis de IgEe en los sujetos con RAL se induce por la exposición al alérgeno y se produce mayoritariamente a nivel de la mucosa nasal a través de una recombinación de cambio de clase secuencial a IgE de los linfocitos B IgG+ de memoria específicos de alérgeno generados durante la fase de sensibilización previa. Esta IgEe nasal sintetizada sensibiliza primero a los mastocitos residentes y basófilos reclutados, lo que explica la positividad del TPNA en estos pacientes, así como la presencia en las secreciones nasales de los mediadores de las fases inmediata y tardía de la respuesta alérgica. En algunos individuos con RAL, la IgEe sintetizada sólo es suficiente para sensibilizar células

efectoras nasales, mientras que en otros la IgEe puede acceder a los basófilos circulantes a través de los vasos linfáticos. Sin embargo, los individuos con RAL en ningún caso tendrían suficiente IgEe para dar respuestas positivas de las pruebas cutáneas o para detectar IgEe libre en suero (119).

4.3 Rinitis alérgica dual

4.3.1 Definición

Recientemente se ha descrito un nuevo fenotipo de rinitis en el que coexiste reactividad nasal específica de alérgenos con y sin prueba cutánea positiva/IgEe sérica detectable en el mismo individuo (coexistencia de RA y RAL). Este fenotipo se ha identificado en pacientes con síntomas nasales perennes con exacerbación primaveral y en los que las pruebas cutáneas y/o determinación de IgEe sérica solo muestran sensibilización a pólenes de gramíneas y/o olivo. Al someter a pacientes de estas características clínicas a un TPNA con alérgenos perennes (ácaros y/o *Alternaria alternata*), se encontró un resultado positivo en el 85% de los casos (52, 137). No obstante, a día de hoy es desconocido si se trata de un fenotipo temporal con posterior desarrollo de atopia para los alérgenos perennes también, o si se trata de un fenotipo estable e independiente como la RAL.

4.3.2 Fisiopatología

La fisiopatología diferencial de la RAD respecto a la RA y la RAL es desconocida. No obstante, al igual que ocurre con los otros fenotipos alérgicos, un TPNA positivo induce un aumento progresivo de la ECP en las secreciones nasales de los sujetos con RAD, con independencia de la existencia de atopia para el alérgeno correspondiente. Por tanto, la RAD se asocia a una inflamación eosinofílica de la mucosa nasal. Por otra parte, la mayoría de los pacientes con RAD tienen un BAT positivo para los alérgenos frente a los que presentan reactividad nasal específica, con independencia de la presencia de atopia para el alérgeno correspondiente. Este dato podría indicar, que la síntesis de IgEe en sujetos con RAD también se produce en la mucosa nasal tras la exposición al alérgeno.

4.4. Rinitis mixta

4.4.1 Definición

Clásicamente la RM se definía como la coexistencia en un mismo paciente de RA y RNA (138, 139). Su prevalencia en estudios publicados en 2003 y 2007 entre los pacientes atópicos con rinitis se ha estimado en el 44-87%, afectando sólo en EEUU a 13-52 millones de personas (37, 140). No obstante, estos estudios son previos a la definición de RAL y RAD por lo que no realizaban un diagnóstico diferencial con éstas, y por tanto la prevalencia real podría ser significativamente menor. En este sentido, un estudio de nuestro grupo identificó una prevalencia de RM del 15% entre los pacientes con rinitis perenne que estaban sólo sensibilizados a alérgenos estacionales. Por otra parte, la definición de RAL como fenotipo estable y diferenciado plantea la posibilidad de su coexistencia con RNA en el mismo paciente, lo que ampliaría la definición de RM a la coexistencia de cualquier fenotipo de rinitis de causa alérgica con cualquier fenotipo de RNA.

Al igual que la RAD, la RM se presenta en pacientes cuyos síntomas nasales no se explican adecuadamente por las positividades identificadas en las pruebas cutáneas o IgEe sérica. Su diagnóstico diferencial con la RAD requiere la realización de un TPNA (con alérgenos perennes en la mayoría de los casos). El estudio de nuestro grupo mencionado anteriormente identificó que los pacientes con RM presentaban síntomas perennes desde el inicio de su enfermedad de manera significativamente más frecuente que los sujetos con RAD, que solían evolucionar a una rinitis perenne desde una rinitis estacional inicial. Además, los individuos con RM identificaban con mayor frecuencia los desencadenantes relacionados con la HRN (olores intensos y cambios de temperatura) como los factores inductores de sus síntomas nasales. Estos factores clínicos pueden ayudar a seleccionar pacientes candidatos a TPNA entre aquellos que refieran rinitis perenne persistente y sólo estén sensibilizados a alérgenos estacionales.

4.4.2 Fisiopatología

Este fenotipo deriva de la interconexión en la mucosa nasal de un individuo de cualquiera de los mecanismos de rinitis de causa alérgica, con cualquiera de los mecanismos de RNA previamente desarrollados (141, 142).

5. Enfermedades que se asocian a la rinitis de causa alérgica y concepto de vía aérea única

5.1 Enfermedades que se asocian con la rinitis de causa alérgica.

Comorbilidades (otras manifestaciones del síndrome *enfermedad respiratoria alérgica* o derivadas del mismo):

- *Conjuntivitis*: la conjuntivitis es la comorbilidad más frecuentemente de la rinitis de causa alérgica. El estudio ISAAC (Fase I, 1997) (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) indicó que el 33-50% de los niños con RA padecían conjuntivitis alérgica (143). Trabajos posteriores comunicaron una prevalencia de conjuntivitis en el 35-74% de los adultos con RA. Por su parte hasta el 90% de los individuos con conjuntivitis alérgica presentan síntomas de rinitis (144-147). Interesantemente, los síntomas conjuntivales son más prevalentes en sujetos alérgicos a pólenes que en individuos alérgicos a otras fuentes alergénicas. La conjuntivitis alérgica ocasiona una afectación de la calidad de vida igual o superior a la de la RA. Clínicamente la enfermedad se caracteriza por epifora, prurito nasal e inyección conjuntival. Su fisiopatología no está clara, existiendo actualmente tres hipótesis principales. La primera sugiere que los síntomas conjuntivales en pacientes con RA derivan de la activación del reflejo óculo-nasal que ocasiona edema conjuntival y epifora sin participación de células del sistema inmune (148). La segunda hipótesis plantea que los mediadores inflamatorios (incluida la IgE) migran desde las fosas nasales a través del conducto lacrimal, sensibilizando así a los mastocitos residentes, que al activarse inducirían el reclutamiento de células inmunes inflamatorias (149). De forma paralela a lo descrito para la RA, el reclutamiento de linfocitos T y B de memoria y la síntesis conjuntival de IgE constituiría la tercera hipótesis (150). La existencia de un infiltrado eosinofílico y de mediadores inflamatorios en las lágrimas de pacientes con conjuntivitis alérgica sugieren la participación de la segunda y tercera hipótesis en la fisiopatología de la enfermedad. No obstante, no es descartable que los tres mecanismos puedan coexistir en el mismo paciente. Diversos estudios han puesto de manifiesto que más de la mitad de los pacientes con RAL presentan síntomas conjuntivales. Además, durante los diez primeros

años de evolución de la enfermedad los casos de conjuntivitis aumentaron del 52,3% al 61,9% (133). Por otra parte, los ensayos de inmunoterapia con alérgenos demostraron que este tratamiento es capaz de controlar los síntomas conjuntivales en pacientes con RAL. No obstante, a día de hoy es desconocido si existe un correlato ocular de la RAL y qué mecanismos pueden estar involucrados en los síntomas conjuntivales de estos pacientes.

- *Asma*: la presencia de rinitis es un factor de riesgo para el desarrollo de asma con independencia de la existencia de atopia. No obstante, la asociación entre rinitis y asma es especialmente intensa en individuos alérgicos (151-154). Alrededor del 80% de los pacientes asmáticos de cualquier fenotipo presentan rinitis y el 40% de los sujetos con RA tienen también asma alérgica (15). La asociación entre los distintos fenotipos de rinitis de causa alérgica y asma se desarrollará con más detalle en el apartado “Concepto de vía aérea única”.
- *Alergia alimentaria por reactividad cruzada con aeroalérgenos*: la sensibilización a algunos panalérgenos de pólenes como la profilina de gramíneas o las proteínas PR-10 de abedul puede ocasionar alergia a alimentos vegetales. En el caso de la profilina, este fenómeno aparece habitualmente en pacientes con RA grave y de larga evolución que han desarrollado sensibilización a múltiples alérgenos de la misma fuente alergénica. En este caso, la alergia alimentaria deriva de la alta homología entre los panalérgenos de distintas especies vegetales, y por lo general es una enfermedad leve y restringida a la cavidad oral (síndrome de alergia oral). Este hecho se debe a que los panalérgenos vegetales son moléculas lábiles que pierden rápidamente su estructura terciaria con la digestión enzimática o el cocinado. Hasta el 70% de los pacientes con RA por sensibilización a polen de abedul presenta síntomas con la ingesta de manzana, apio o avellana (155-158). En el caso de otros pólenes, el porcentaje es sensiblemente menor (5%). No obstante, los individuos que presentan reactividad cruzada a alimentos vegetales por una sensibilización primaria a profilina de gramíneas experimentan reacciones sistémicas en el 10% de los casos, y anafilaxia en el 1-2% (159, 160). A día de hoy es desconocido si los pacientes con formas locales de alergia respiratoria también pueden padecer estos fenómenos.

Complicaciones:

- *Rinosinusitis aguda*: en pacientes con rinitis de causa alérgica crónicamente expuestos a aeroalérgenos, el edema y engrosamiento de la mucosa nasal puede originar el cierre de los ostios de drenaje de los senos paranasales. Este fenómeno ocasiona la acumulación de secreciones en el interior y el consiguiente sobrecrecimiento bacteriano. Clínicamente, la rinosinusitis aguda en pacientes con rinitis de causa alérgica se caracteriza por el agravamiento brusco de la congestión nasal, el viraje de la rinorrea desde acuosa hasta espesa blanquecina-verdosa, el dolor a la presión en la zona frontal o maxilar, la cefalea y la hiposmia y disgeusia temporal. Además, puede asociar fiebre (161-163). También se ha propuesto que la inflamación alérgica pudiera modificar las características fisiológicas de las secreciones sinusales, favoreciendo las infecciones de repetición (164). Aunque la rinosinusitis aguda puede aparecer en cualquier fenotipo de rinitis, es más frecuente en la rinitis de causa alérgica dada su mayor gravedad basal.
- *Hipertrofia adenoidea*: la hipertrofia del tejido adenoideo del anillo de Waldeyer es más frecuente en individuos con fenotipos alérgicos de rinitis que en sujetos sanos (165). Un estudio incluyendo 566 niños con RA demostró una prevalencia de hipertrofia adenoidea del 21,2% (166), que estaba frecuente asociada a alteraciones de la respiración nasal y el sueño. La propensión a esta patología en rinitis de causa alérgica se explica porque los fenómenos inmunológicos implicados en la sensibilización a aeroalérgenos ocurren mayoritariamente el tejido linfóide secundario de las adenoides, lo que ocasiona la inflamación e hipertrofia de éstas.
- *Hipertrofia turbinal*: la inflamación crónica nasal puede originar el edema de la mucosa que recubre los cornetes inferior y medio y la pérdida de la permeabilidad de la fosa con imposibilidad para la respiración nasal. De forma similar a la rinosinusitis aguda, esta complicación puede aparecer en cualquier fenotipo de rinitis, pero es más frecuente en la rinitis de causa alérgica. En ocasiones el colapso de la fosa nasal se debe a alteraciones anatómicas como la desviación septal o la existencia de unos cornetes óseos

desproporcionadamente grandes. Por este motivo siempre es necesario hacer un buen diagnóstico diferencial de la obstrucción nasal, con independencia de que el paciente padezca rinitis de causa alérgica.

- *Disfunción de la trompa de Eustaquio*: los pacientes con rinitis de causa alérgica experimentan con frecuencia presión auditiva, otalgia, acúfenos o disminución de la audición debido al insuficiente drenaje de la trompa de Eustaquio, secundario a la inflamación alérgica de las vías aéreas superiores (167). Este drenaje insuficiente también podría ser la causa de la mayor prevalencia de otitis media (tanto serosa como infecciosa) que algunos autores sugieren para los pacientes con rinitis de causa alérgica (168, 169).

Otras enfermedades frecuentemente asociadas que pudieran estar relacionadas fisiopatológicamente:

- *Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)*: en sujetos de raza caucásica esta enfermedad se caracteriza por una grave inflamación eosinofílica de la mucosa nasal y paranasal y la aparición de tejido polipoideo eosinofílico, especialmente en los meatos medio y superior. La mucosa nasal de los pacientes con RSCcPN está frecuentemente colonizada por *Staphylococcus aureus* cuyas enterotoxinas inducen una síntesis policlonal a nivel nasal de grandes cantidades de IgE de muy diversa especificidad y afinidad. Clínicamente, la RSCcPN se caracteriza por una gran obstrucción nasal, rinorrea espesa blanquecina, cefalea, dolor facial, y anosmia y ageusia mantenidas, siendo una de las enfermedades de las vías aéreas que más deterioran la calidad de vida. Aunque la RSCcPN y la rinitis de causa alérgica se consideran patologías diferenciadas, ambas entidades comparten un mismo patrón inflamatorio eosinofílico. Además, es muy frecuente que los pacientes con RSCcPN sean atópicos y tengan sensibilización clínicamente relevante a aeroalérgenos. También se ha descrito la presencia de IgE nasal funcional en pacientes no atópicos con RSCcPN. No está claro si esta IgE de los pacientes con RSCcPN deriva de una auténtica reacción de centro germinal inducida por el microambiente nasal inflamatorio (RSCcPN como factor de riesgo de RA o RAL), o si deriva de la síntesis policlonal mediada por enterotoxinas (RA o RAL como complicación de RSCcPN).

- *Dermatitis atópica*: esta enfermedad constituye la manifestación inicial de la marcha atópica continuada habitualmente por la alergia a alimentos (leche y huevo), y a partir de la edad escolar por la rinitis y el asma alérgica. El estudio ISAAC demostró una asociación entre la gravedad de la dermatitis y el desarrollo de RA. En este sentido, Mortz et al. indicaron que el riesgo de RA es el doble en paciente con dermatitis atópica que en aquellos sin patología cutánea (170). No obstante, la prevalencia reportada de RA en pacientes con dermatitis atópica varía mucho entre los diferentes estudios (entre 15-61%) (171-173). Al igual que ocurre con la alergia a alimentos, se ha sugerido que la alteración de la función barrera de la piel asociada a la dermatitis atópica favorecería la sensibilización cutánea a aeroalérgenos. No obstante, los datos que relacionan la vía cutánea con la RA son significativamente más escasos que los que la relacionan con la alergia a alimentos, por lo que la asociación entre dermatitis atópica y RA pudiera justificarse simplemente por la existencia de un trasfondo atópico que predispusiera de forma independiente a padecer ambas patologías. A día de hoy se desconoce la relación entre la dermatitis atópica y los otros fenotipos de rinitis de causa alérgica.

5.2 Concepto de vía aérea única

Además de una continuidad anatómica, las vías respiratorias superiores e inferiores presentan potentes vínculos funcionales, histológicos e inmunológicos. La mucosa que recubre las fosas nasales y los bronquios está tapizada por un epitelio pseudoestratificado que cuenta con una lámina propia poblada por células hematopoyéticas. Aunque la capa de músculo liso está mucho más desarrollada en el bronquio, también se encuentran fibras musculares a nivel nasal. Además de las similitudes histológicas, existe una comunicación neuroendocrina entre ambas mucosas, mediada por abundantes reflejos nerviosos (39). Estos reflejos permiten la coordinación de los mecanismos que regulan la homeostasis y que median la inflamación a nivel de ambas mucosas. Todos estos aspectos llevaron hace más de 20 años al desarrollo del concepto de “vía aérea única”. Aunque los vínculos fisiopatológicos están presentes en todos los fenotipos de enfermedad respiratoria crónica, la conexión nasal-bronquial es especialmente evidente en los fenotipos de

causa alérgica. Una endoscopia nasal en pacientes con asma alérgica sin rinitis casi siempre revela signos inflamatorios nasales, y un test de provocación nasal con alérgenos en pacientes con RA sin asma induce un infiltrado inflamatorio en el lavado broncoalveolar. En este sentido, la inflamación nasal inducida por el alérgeno activa el reflejo naso-bronquial que media la expresión de quimioquinas (CCL13, CCL14, CCL27 y CCL28) en las células endoteliales de los vasos de la lámina propia de la mucosa bronquial. Por otra parte, la inflamación nasal también tiene una repercusión sistémica reflejada en la liberación de la IL-5 y otras citoquinas al torrente sanguíneo. La IL-5 activa la eosinofilo-poyesis en la médula ósea, con el consiguiente aumento de eosinófilos maduros (positivos para CCR3 y CCR4) en la sangre, que tienen la capacidad de migrar a la mucosa bronquial a través del endotelio previamente activado (174-176). Los vínculos nasales y bronquiales no sólo se restringen al infiltrado inflamatorio. Una de las características fundamentales del asma evolucionada es el remodelado de la mucosa bronquial: metaplasia de células caliciformes, engrosamiento de la membrana basal del epitelio, fibrosis subepitelial e hiperplasia de músculo liso bronquial. En este sentido también se han descrito el engrosamiento de la membrana basal y la fibrosis subepitelial en pacientes con RA de larga evolución (177).

Los vínculos entre la rinitis y el asma están especialmente estudiados en el caso de los pacientes atópicos. Está bien establecido que la presencia de RA es el principal factor de riesgo para el desarrollo de asma. Por otra parte, la relación del asma con el resto de los fenotipos de rinitis de causa alérgica es mucho más desconocida. No obstante, los estudios existentes también sugieren que la alergia local participa en el concepto de vía aérea única. Un trabajo de nuestro grupo demostró que el 29% de los pacientes con RAL y síntomas sugestivos de asma tenían una provocación bronquial positiva con alérgenos. Estos individuos, además, desarrollaban un infiltrado inflamatorio bronquial a expensas de eosinófilos activados y monocitos, que era idéntico al que presentaban los pacientes con RA y asma alérgica (45). Por otro lado, la relación entre el asma y la RAD o la RM permanece hoy día sin esclarecer.

Más allá de las vías respiratorias, también se ha propuesto que otros órganos participan en la enfermedad respiratoria alérgica. Como se comentó anteriormente, existen importantes vínculos entre las mucosas nasal y conjuntival en los pacientes alérgicos. Además, los pacientes asmáticos graves con frecuencia muestran infiltrado inflamatorio

(monocitos, mastocitos, etc.) en el parénquima pulmonar, lo que cuestionaría la definición de asma como enfermedad exclusiva de las vías aéreas. Finalmente se ha descrito que los pacientes con RA grave por pólenes presentan un remodelado de la mucosa oral similar al de las mucosas nasal y bronquial, aún en ausencia de inflamación eosinofílica.

6. Métodos diagnósticos en rinitis de causa alérgica

El diagnóstico de los distintos fenotipos de rinitis de causa alérgica se basa en tres pilares: la realización de una adecuada historia clínica, la exploración de las fosas nasales y la realización de pruebas complementarios *in vivo* e *in vitro* (Figura 1).

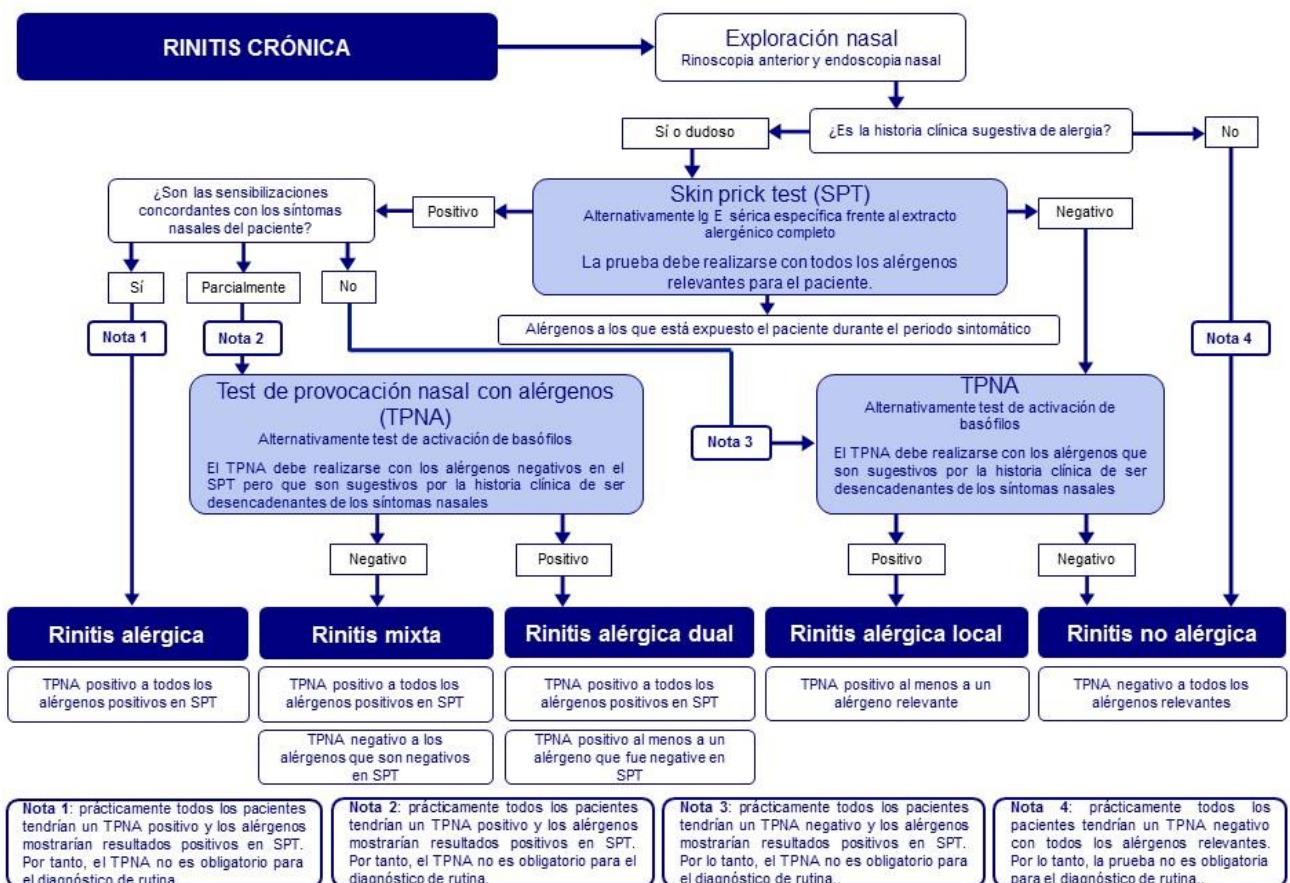


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de rinitis crónica (178)

6.1 Historia clínica

La historia clínica es crucial para realizar un diagnóstico diferencial de la rinitis crónica y para identificar los alérgenos potencialmente responsables de los síntomas nasales. Se recomienda recoger los antecedentes familiares y personales de atopia, e interrogar sobre la presencia de enfermedades subyacentes que puedan asociar rinitis. También se debe registrar la medicación habitual del paciente y los antecedentes de consumo de drogas de abuso inhaladas. Es importante preguntar por el tiempo transcurrido desde la aparición, y por la frecuencia, evolución y temporalidad de los síntomas (47, 179). Es necesario además establecer la gravedad de la rinitis, su impacto sobre la calidad de vida y preguntar por desencadenantes específicos e inespecíficos. Para realizar un diagnóstico diferencial con la rinosinusitis crónica es muy útil interrogar por los sentidos del olfato y el gusto. También se debe recoger información sobre los tratamientos realizados y la respuesta a los mismos (15, 56).

6.2 Exploración física

La inspección externa de la nariz puede aportar datos que apoyen el diagnóstico de rinitis de causa alérgica, como la existencia de un pliegue nasal secundario al saludo alérgico o de pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan (180) (Figura 2). Además, se debe evaluar la existencia de causas anatómicas de obstrucción nasal como la desviación del tabique nasal, el estrechamiento/colapso del puente nasal, lo que puede ocurrir en casos de antecedentes de cirugías previas, sífilis, granulomatosis de Wegener o linfoma de la línea media (181), o el colapso de la válvula nasal.



Figura 2. Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan (180).

No obstante, en la mayoría de los pacientes adultos con rinitis crónica será necesario realizar una endoscopia nasal que explore las fosas nasales en su totalidad y la faringe. En algunos casos puede requerirse también otoscopia (179). Es recomendable que la endoscopia nasal vaya precedida de una rinoscopia anterior, ya que este método rápido y sencillo permite visualizar el tercio anterior de la fosa, incluida la cabeza de los cornetes inferiores. De este modo, el explorador puede hacerse una idea del grado de permeabilidad y de la presencia y características de secreciones en la cavidad. La endoscopia nasal rígida o flexible, realizada de forma ambulatoria durante la consulta, permite visualizar los cornetes y meatos inferior y medio, el tabique nasal y las coanas. Se debe evaluar en primer lugar el aspecto de la mucosa (edema, inflamación, etc.) y las secreciones nasales (coloración, viscosidad, etc.). También se debe investigar la presencia de desviación y/o perforación del tabique nasal, de otras alteraciones anatómicas como los espolones septales, de hipertrofia turbinal inferior y media y de pólipos en el meato medio, así como la permeabilidad de las coanas.

Los pacientes con rinitis de causa alérgica suelen presentar una mucosa de coloración pálida y aspecto edematoso (179). Las áreas más afectadas suelen ser el cornete y el meato inferior, siendo habitual observar hipertrofia turbinal inferior y secreciones acuosas. No obstante, los hallazgos son muy dependientes del momento en el que se realice la endoscopia, pudiendo encontrarse una exploración normal en los periodos de baja exposición al alérgeno. Cuando se explora a un paciente con rinitis crónica perenne persistente es conveniente realizar un diagnóstico diferencial con la rinosinusitis crónica. En este caso, la endoscopia nasal es la prueba diagnóstica de elección, mediante la cual podremos visualizar la típica inflamación del meato medio y la presencia de secreciones espesas blancas o verdes, hallazgos que no suelen estar presentes en los pacientes con rinitis crónica. Además, en algunos fenotipos de rinosinusitis crónica existirán pólipos en el meato medio.

La endoscopia nasal siempre debe realizarse bilateralmente, y en general los pacientes con patología inflamatoria como la rinitis de causa alérgica deben presentar una afectación simétrica en ambas fosas nasales. A excepción del pólipo solitario antrocoanal o de Killian, cualquier alteración de la mucosa que sea marcadamente

unilateral, obligará a realizar pruebas adicionales (biopsia, TAC, etc.) para descartar patología neoplásica.

En general, las exploraciones radiológicas tienen escasa utilidad para el diagnóstico de rinitis de causa alérgica. Cuando exista sospecha clínica de rinosinusitis crónica y la endoscopia no sea concluyente o no sea posible realizarla se recomienda realizar un TAC de senos para realizar el diagnóstico (182).

6.3 Métodos complementarios in vivo

6.3.1 Pruebas cutáneas intraepidérmicas

Por su rapidez, sencillez y bajo coste, las pruebas cutáneas intraepidérmicas o en prick son el método de elección para establecer la sensibilización a alérgenos ambientales. Estas pruebas identifican IgE específica de alérgeno unida a moléculas de FcεRI expresadas en la membrana de los mastocitos cutáneos. Estas células, al activarse por el alérgeno, liberan mediadores inflamatorios que ocasionan una pápula pruriginosa visible en la piel. Para realizar estas pruebas se aplica una gota de extracto alérgico sobre la cara volar del antebrazo, realizando posteriormente una pequeña punción con una lanceta que permita introducirlo en la epidermis. Alternativamente, también se pueden aplicar los extractos en la espalda. En cualquier caso, es importante que la zona de la piel donde se aplica el alérgeno presente un aspecto sano sin lesiones ni cicatrices. Cada alérgeno testado debe separarse al menos 2 cm entre sí. Junto a los extractos alérgicos, se debe aplicar siempre una gota de clorhidrato de histamina y otra del disolvente empleado en la producción del extracto, que funcionarán como controles positivo y negativo, respectivamente. La lectura de la prueba se realiza 15 minutos después de las punciones, por lo que esta técnica aporta resultados de una manera casi inmediata. Se considera que la prueba intraepidérmica es positiva si el diámetro de la pápula inducida es ≥ 3 mm con respecto al control negativo (183). Para que las pruebas sean reproducibles, los extractos alérgicos deben estar estandarizados para su contenido proteico, y se deben conservar refrigerados a 4-8°C para garantizar la estabilidad de las proteínas.

La toma de fármacos como los antihistamínicos y antidepresivos orales es el motivo más frecuente de negatividad del control positivo. Se recomienda suspender la toma de

estos medicamentos al menos 10 días, e historiar adecuadamente al paciente antes de someterle a la prueba. No obstante, algunos pacientes en edades extremas de la vida presentan una ausencia de reacción a la histamina. En estos casos, las pruebas intraepidérmicas no son valorables. Por otro lado, la presencia de dermatografismo cutáneo es la causa más frecuente de resultado positivo en el control negativo. No obstante, si la pápula del alérgeno es suficientemente mayor que la del control negativo, las pruebas intraepidérmicas pueden ser valorables incluso en sujetos con dermatografismo.

La guía EAACI-Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN)-ARIA de práctica clínica para pruebas cutáneas con aeroalérgenos recomienda el empleo de la siguiente batería estándar para el diagnóstico de RA en los pacientes europeos (184). Tabla 6.

<p>Pólenes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abedul (<i>Betula verucosa</i>) o mezcla de <i>Betulaceae</i> - Ciprés (<i>Cupressus sempervirens</i>) o cupresáceas - Gramíneas: una especie o un conjunto de gramíneas - Artemisia (<i>Artemisia vulgaris</i>) - Olivo (<i>Olea europaea</i>) o fresno (<i>Fraxinus excelsior</i>) - Parietaria judaica - Plátano de sombra (<i>Platanus occidentalis</i>) - Ambrosía (<i>Ambrosia eliator</i>)
<p>Ácaros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> - <i>Dermatophagoides farinae</i>
<p>Animales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gato (<i>Felix domesticus</i>) - Perro (<i>Canis familiaris</i>)
<p>Hongos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Alternaria alternata</i> - <i>Cladosporium herbarum</i>

Insectos:

- Cucaracha (*Blattella* sp.)

Tabla 6. Listado de alérgenos para pruebas intraepidérmicas en pacientes europeos (184).

Las pruebas intraepidérmicas son útiles para establecer el estado atópico del individuo y para orientar el interrogatorio clínico sobre los desencadenantes de rinitis. Sin embargo, estas pruebas por sí solas no establecen la etiología alérgica de la enfermedad, ya que el diagnóstico de RA requiere la demostración de sensibilizaciones clínicamente relevantes. En la mayoría de los casos, la relación entre la exposición al alérgeno y la aparición de síntomas nasales queda clara durante el interrogatorio clínico. En este sentido, un estudio realizado por Crobach et al indicó que la historia clínica compatible junto con la positividad de pruebas intraepidérmicas presenta un valor predictivo positivo del 97-99% para RA (185). No obstante, en caso de inconsistencias entre el patrón de síntomas y las sensibilizaciones a alérgenos será necesario realizar un TPNA. Por otra parte, existen pacientes alérgicos que no son atópicos (individuos con RAL) y sujetos que, a pesar de ser atópicos, tienen reactividad nasal específica frente a alérgenos a los que no están sensibilizados en prueba cutánea (pacientes con RAD). Por tanto, las pruebas intraepidérmicas no son de utilidad para el diagnóstico de estos fenotipos de rinitis de causa alérgica, y será necesario recurrir a otros biomarcadores.

6.3.2 Test de provocación nasal con alérgenos

El TPNA es un procedimiento clínico que reproduce de una manera controlada la exposición de la mucosa nasal a los alérgenos ambientales (186).

Existen distintas guías para la realización de TPNA. En el año 2018 la EAACI publicó una metodología estandarizada para esta prueba, y previamente había disponibles guías nacionales en España y Alemania. En general las recomendaciones de estos documentos se basan más en consensos de expertos que en resultados de estudios diseñados ad hoc, por lo que los protocolos del TPNA está sujetos a constante revisión. La metodología comparada de las distintas guías se describe a continuación.

Indicaciones: el TPNA se considera el patrón de oro para establecer los desencadenantes alérgicos de la rinitis. En general, las distintas guías recomiendan el TPNA para identificar

las sensibilizaciones clínicamente relevantes en pacientes polisensibilizados o con discordancias entre el patrón de síntomas y los resultados de las pruebas cutáneas y/o IgEe sérica. De este modo, el TPNA puede ser útil para guiar la composición de la inmunoterapia con alérgenos en estos pacientes. Además, el TPNA es la técnica de elección para el diagnóstico de RAL, RAD y RA ocupacional. Esta prueba es también un procedimiento de investigación que sirve tanto para estudiar los mecanismos de la inflamación alérgica nasal como para monitorizar el efecto de diversas terapias (43, 186).

Contraindicaciones: las guías existentes suelen señalar las contraindicaciones recogidas en la Tabla 7.

<p>Contraindicaciones absolutas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacción anafiláctica previa con el alérgeno - Inflamación aguda nasal o de los senos paranasales - Comorbilidades graves (enfermedades cardiopulmonares, discapacidad de la función pulmonar) - Alto grado de sensibilización (asma bronquial grave e incontrolado o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) - Enfermedades graves (procesos tumorales, enfermedades autoinmunes) - Embarazo
<p>Contraindicaciones relativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niños menores de 5 años • Extractos alérgicos no estandarizados
<p>Contraindicaciones temporales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones alérgicas agudas en otros órganos • Vacunación (se debe esperar 1 semana) • Infección viral o bacteriana (se debe esperar 4 semanas) • Cirugía nasal o paranasal (se debe esperar 6-8 semanas) • Alcohol o tabaco en las 24-48 horas previas al TPNA

Tabla 7. Contraindicaciones para realizar TPNA (43).

Consideraciones previas a la prueba: la realización de la prueba siempre debe ir precedida de la firma del consentimiento informado. Antes de iniciar el procedimiento es necesario comprobar que el paciente ha suspendido durante el periodo necesario los medicamentos que pueden alterar el resultado del TPNA. El paciente también debe evitar el tabaco y alcohol durante 24-48 horas. Es recomendable realizarlo a primera hora de la mañana para reducir la exposición a alérgenos y contaminantes ambientales. El paciente debe aclimatarse a las condiciones de la sala durante un periodo mínimo de 15 minutos. Idealmente, la sala debe permanecer a una temperatura de 20-22°C y a una humedad de 40-60%.

Medicación que debe suprimirse antes del TPNA	
Medicación	Tiempo de suspensión antes de la prueba TPNA
Antihistamínicos tópicos	4-5 d
Corticosteroides tópicos	2-3 d
Estabilizadores tópicos de mastocitos	7-21 d
Ciclosporina tópica	No recomendación
AINE tópicos	7 d
Antihistamínicos sistémicos	7 d
Corticosteroides sistémicos	14-21 d
AINE sistémicos	7 d
Modificadores leucotrienos	No recomendación
Descongestionantes tópicos y sistémicos	2 d
Antidepresivos tricíclicos	14-21 d
Clonidina y otros antihipertensivos de acción central	21 d

Tabla 8: Medicación que el paciente debe eliminar y durante cuánto tiempo (187).

Es recomendable que el paciente haya sido sometido a una exploración nasal de forma previa al TPNA. Si este no fuera el caso, no se recomienda realizar una endoscopia nasal

inmediatamente antes del TPNA, ya que esta exploración puede inducir por sí misma síntomas nasales. No obstante, sí sería aconsejable una inspección básica de la nariz y una rinoscopia anterior para comprobar que existe permeabilidad del tercio anterior de las fosas nasales (43).

Administración de alérgenos: Para realizar la prueba, deben emplearse extractos alérgicos estandarizados que permitan administrar una dosis conocida de alérgeno. Los alérgenos deben aplicarse siempre a temperatura ambiente, por lo que será necesario sacarlos de la refrigeración al menos 30 minutos antes de su administración. El TPNA se puede realizar directamente la concentración máxima recomendada por el fabricante o administrando concentraciones progresivamente crecientes del alérgeno. En este caso, se suele recomendar empezar con una concentración de 1:1000, seguida de incrementos logarítmicos, o realizar una titulación a punto final y comenzar por la dosis que produzca una pápula de 3 mm en la prueba cutánea (188). La administración de una única concentración máxima de alérgeno permite diferenciar entre rinitis alérgica y no alérgica, mientras que la administración de concentraciones crecientes de alérgeno proporciona además información sobre la relevancia clínica del alérgeno lo que resulta especialmente útil en pacientes poli-alérgicos, además de ser de utilidad para evaluar la respuesta a diferentes tratamientos, así como para estudios de investigación (188). En cuanto al modo de aplicación del alérgeno, existe divergencia entre las distintas guías. La guía española recomienda administrar 100 µL mediante micropipeta en cada fosa nasal a la altura de la cabeza del cornete inferior. El paciente debe realizar una flexión posterior del cuello y contener la respiración durante la aplicación. Por su parte la guía de la EAACI considera de elección la aplicación mediante spray nasal (dos puffs de 50 µL en cada fosa nasal). El primer puff debe administrarse en paralelo al suelo de la fosa, mientras que el segundo se aplica en un ángulo de 45º dirigido hacia el meato medio. El paciente debe inspirar profundamente antes, contener la respiración durante y exhalar profundamente después de la aplicación del spray (45). En cualquier caso, el alérgeno siempre debe administrarse bilateralmente para controlar el efecto de ciclo nasal. Este fenómeno fisiológico, que ocurre con frecuencia inadvertidamente, consiste en la alternancia de ciclos de congestión-descongestión entre ambas fosas nasales (45, 188). Por otra parte, las guías existentes recomiendan administrar un solo alérgeno por

sesión. No obstante, existe un protocolo de TPNA múltiple que permite aplicar hasta 4 alérgenos/sesión de forma consecutiva de una forma segura y sin afectar la precisión de la prueba (189). Este protocolo es especialmente útil para estudiar la presencia de alergia local (RAL o RAD) ya que si la prueba es negativa la enfermedad queda descartada en una única sesión. En caso de prueba positiva con el TPNA múltiple, es necesario citar al paciente varios días para la administración separada de los alérgenos.

Monitorización de la prueba: las guías disponibles actualmente coinciden en evaluar la respuesta nasal mediante la combinación de un parámetro objetivo (medición objetiva de la permeabilidad nasal) y un parámetro subjetivo (score de síntomas). Otros métodos históricamente utilizados pero que hoy día están en desuso son la cuantificación de las secreciones nasales (en peso o en volumen) o la fracción nasal de óxido nítrico (45, 188).

La guía de la EAACI incluye como métodos válidos para la cuantificación de la permeabilidad nasal el pico de flujo inspiratorio nasal (PFIN), la rinomanometría anterior activa (RMAA), la rinometría acústica (RAc) y la rinomanometría de cuatro fases (45). Con diferencia, las tres primeras técnicas son las más utilizadas. La realización del PFIN no requiere de recursos técnicos ni de personal entrenado, pero sí de la colaboración del paciente. Además, el resultado de la prueba depende de la función pulmonar, lo que limita su reproducibilidad. Por otra parte, al medir simultáneamente el flujo de ambas fosas nasales, el PFIN no se afecta por el ciclo nasal. Por su parte, la RMAA y la RAc se consideran más reproducibles, aunque requieren personal entrenado y recursos técnicos. La RMAA detecta la resistencia al paso de aire a través de las fosas nasales y también precisa de cierta colaboración del paciente. Por su parte, la RAc cuantifica áreas y volúmenes de las fosas mediante ondas de ultrasonidos y apenas requiere colaboración del individuo, por lo que resulta de elección en población pediátrica. La guía de la EAACI recomienda la RMAA, mientras que la guía española favorece el uso de la RAc (45, 188). En cualquier caso, cuando las fosas están permeables, la inflamación alérgica puede ocasionar cambios en el grosor de la mucosa nasal que no se traduzcan en una alteración significativa de la resistencia. Por esto motivo, y a pesar de que no existen estudios comparativos entre RMAA y RAc, muchos grupos consideran de elección la RAc para monitorizar el TPNA. Entre las áreas transversas (AT) que se miden con la RAc, destaca la AT de la segunda escotadura (AT) que suele localizarse a unos 2

cm desde la narina (cabeza del cornete inferior) (190). En esta zona se sitúa la cabeza del cornete inferior, que es el área de la mucosa nasal más afectada por la inflamación alérgica (191).

Por su parte, para la evaluación subjetiva de los síntomas, la guía de la EAACI considera aceptables la escala visual analógica (EVA), el score de Lebel, el score de Linder o la puntuación total de síntomas nasales (192, 193). La EVA está validada para uso en RA pero no incluye una valoración específica de los síntomas oculares, mientras que las escalas de Lebel y de Linder sí lo hacen. Tanto la guía de la EAACI como la guía española consideran de elección la EVA. No obstante, dado que muchos pacientes experimentan síntomas conjuntivales con la aplicación nasal del alérgeno, muchos grupos utilizan la escala de Lebel para el TPNA, con la intención de evaluar la enfermedad alérgica de manera más global.

Síntomas	Gravedad	Puntos
Estornudos	0-2	0
	3-4	1
	≥5	3
Picor	Nariz	1
	Ojos o paladar	1
Rinorrea	Anterior	1
	Posterior	1
Obstrucción nasal	Dificultad respiratoria	1
	1 cavidad nasal	2
	2 cavidades nasales	3
Síntomas oculares		1

*Positivo si ≥ 5 puntos.

Tabla 9. Escala de síntomas de Lebel (192).

Parámetros	Gravedad	Puntos
Estornudos	0-2	0
	3-4	1
	≥5	3
Picor	Nariz, paladar, oídos	1 punto cada uno
Rinorrea		0-3
Congestión nasal		0-3
Síntomas oculares		1

*Positivo si ≥ 5 puntos.

Tabla 10. Escala de síntomas Linder (193).

Puntos de corte: los criterios de positividad del TPNA han sido históricamente muy variables lo que refleja la escasez de estudios específicos sobre este aspecto. Inicialmente, muchos criterios de positividad incluían un volumen mínimo de secreciones nasales. No obstante, estos protocolos eran de aplicación mayoritaria en investigación, y la dificultad para recoger y medir las secreciones nasales originó que este criterio se fuera abandonando para los TPNA de uso clínico. La guía española propone como punto de corte un incremento en el score de síntomas ≥ 5 puntos en la escala de Lebel o Linder o de >55 mm en la EVA y/o una reducción del 25% en el Vol2-6cm de RAc, un incremento del 100% de resistencia en la RMAA o una reducción $\geq 40\%$ en el PNIF (186). Por su parte, la guía de la EAACI establece dos escenarios en los que el TPNA se considera positivo: cambios claros en al menos uno de los dos parámetros (permeabilidad nasal y/o síntomas) o cambios moderados en ambos parámetros simultáneamente (permeabilidad nasal Y síntomas). Para el Vol2-6cm de RAc se establece una reducción del 27% como punto de corte de positividad moderada, lo que contrasta con la guía española que propone un cambio del 25% como suficiente para considerar la prueba positiva con independencia del score de síntomas. Los puntos de corte recomendados por la guía europea tanto de positividad clara como de moderada

y para cada método de monitorización se recogen en la Tabla 11 (43). Esta discrepancia existente en las diferentes guías ha motivado que uno de los trabajos que presentamos en este trabajo haya determinado los puntos de corte óptimos para esta prueba (194).

Método	Claramente positivo	Moderadamente positivo
Mediciones subjetivas		
EVA	Síntomas ≥ 55 mm	Síntomas ≥ 23 mm
Lebel score	Incremento ≥ 5 puntos	Incremento ≥ 3 puntos
Linder score	Incremento ≥ 5 puntos	Incremento ≥ 3 puntos
Score total síntomas nasales	Incremento ≥ 5 puntos	Incremento ≥ 3 puntos
Mediciones objetivas		
Pico flujo inspiratorio nasal	Descenso flujo $\geq 40\%$	Descenso flujo $\geq 20\%$
Rinometría acústica	Descenso AT2 40%	Descenso $\geq 27\%$ bilateral en vol 2-6 cm ³
Rinomanometría anterior activa	Descenso flujo $\geq 40\%$ en 150 Pa	Descenso flujo $\geq 20\%$ en 150 Pa
Rinomanometría 4 fases	Incremento $\geq 40\%$ lg resistencia efectiva	Incremento $\geq 20\%$ lg resistencia efectiva

Tabla 11. Criterios de positividad TPNA propuestos por la EAACI (43).

Protocolo de provocación: tras el periodo de aclimatación, debe realizarse una medición basal de los síntomas y de la permeabilidad nasal. Si el paciente presenta rinitis sintomática (>3 puntos en Lebel/Linder o >33 mm en EVA), no se recomienda realizar la prueba ese día, pudiendo citar al paciente para otra sesión. Tras la medición basal se realiza una provocación control administrando intranasalmente suero salino fisiológico o el disolvente del extracto alérgico, que deben estar a temperatura ambiente. Este paso es necesario para controlar por la presencia de HRN (45, 188). A los 10-15 minutos se vuelven a medir la permeabilidad nasal y los síntomas. Si la provocación control es positiva se debe interrumpir el procedimiento y citar al paciente para otro día. Si la provocación control es negativa se administra el alérgeno bilateralmente y se realiza una nueva medición de los parámetros objetivo y subjetivo a los 10-15 minutos (45). Si el TPNA es positivo se detiene la prueba, se tratan los síntomas y las reacciones adversas extra nasales-oculares si fuera necesario y el paciente debe quedar en observación al menos 30 minutos. Si la prueba es negativa se administra la siguiente dosis o el siguiente alérgeno en caso de TPNA con concentraciones crecientes o TPNA múltiple,

respectivamente (191). Si se trata de un TPNA de dosis y alérgeno único el paciente continúa en observación hasta la realización de la segunda medición post-alérgeno. El momento de realizar esta medición es controvertido. Mientras la guía de la EAACI recomienda hacerla a los 10-15 minutos de la primera, la guía española considera adecuado llevarla a cabo 45-50 minutos tras la primera medición (45, 188). No obstante, la guía europea basa su recomendación en facilitar la implementación clínica de la prueba mediante el acortamiento de la estancia en el hospital, más que en datos derivados de estudios específicos. Por otra parte, es conocido que las reacciones inmediatas mediadas por IgEe pueden ocurrir hasta una hora tras la exposición al alérgeno. Por este motivo, muchos autores recomiendan que la segunda medición se haga una 45-50 minutos después de la primera. En cualquier caso, si la segunda medición es positiva se procedería como se indicó para la primera medición. Si la segunda medición negativa, el TPNA se considera negativo y el paciente puede ser dado de alta. Las reacciones aisladas tardías (posteriores a la hora de administración de alérgeno) son muy infrecuentes y difíciles de interpretar, por lo que en caso de ocurrir se recomienda repetir el TPNA. En este sentido, es razonable instruir al paciente para que reconozca y trate sus síntomas domiciliariamente si fuera preciso (45, 188). Finalmente, es importante señalar que el intervalo mínimo entre TPNA consecutivas es de una semana, ya que periodos más cortos no eliminan el efecto de priming de la mucosa inducido por la exposición alérgica previa.

Potenciales fuentes de error: hay determinadas circunstancias que pueden producir falsos positivos y falsos negativos y que se deben tener en cuenta a la hora de valorar los resultados. Algunas de las causas de falsos positivos son: ciclo nasal, insuficiente intervalo de tiempo entre TPNA repetidas o insuficiente periodo de aclimatación a la sala. Así mismo, la prueba puede resultar falsamente negativa si el paciente no ha suspendido la medicación sintomática el tiempo requerido o si se emplea una concentración de alérgeno demasiado baja (43).

Seguridad y reproducibilidad: como se desarrollará en la discusión de esta tesis, el TPNA es una herramienta diagnóstica muy segura y reproducible si se realiza por personal entrenado y siguiendo las recomendaciones metodológicas descritas (195).

6.4 Métodos complementarios *in vitro*

6.4.1 Nivel Local

6.4.1.1 Citología nasal

La citología nasal es un procedimiento que evalúa la mucosa nasal mediante el análisis del tipo de células presentes y su morfología. Inicialmente se realiza un muestreo de las células y se procede a la recolección de éstas en la mucosa nasal (cornete inferior/meato medio). El dispositivo más empleado en la sonda Rhino (Arlington Scientific, Springville, USA). Posteriormente se procede a la fijación/tinción y al análisis microscópico de la morfología nuclear (41). De este modo se pueden identificar los granulocitos y discriminar las células mononucleares (196). Puede ser una técnica de utilidad para diferenciar entre rinopatías inflamatorias y no inflamatorias. Dentro de las rinopatías inflamatorias nos ayuda a diferenciar entre los endotipos de rinitis inflamatoria producida por mecanismo inmune tipo T2 con predominio de eosinófilos como el de los pacientes afectados por los diferentes fenotipos de rinitis alérgica (RA, RAL, RAD) que suelen presentar buena respuesta a corticosteroides y las rinitis producidas por un mecanismo inmune tipo T1 con predominio de neutrófilos como el de la rinitis infecciosa de etiología bacteriana. Sin embargo, la citología nasal no es útil para diferenciar la rinitis de causa alérgica de la RNA con eosinofilia como el NARES, ni para discriminar los distintos fenotipos alérgicos entre sí, por lo que su implementación clínica es escasa. En cualquier caso, en los pacientes con rinitis de causa alérgica se suele encontrar una abundancia de eosinófilos y mastocitos, hallazgos inespecíficos que pueden aparecer también en la NARES (197, 198).

6.4.1.2 Medición de IgE y mediadores en lavado nasal

El lavado nasal es una muestra de fácil obtención en la que se pueden medir IgE total, IgEe y otros mediadores inflamatorios. No obstante, la metodología y puntos de corte de estas determinaciones no están validadas para uso clínico por lo que el procedimiento se considera principalmente una técnica de investigación.

Existen distintos métodos para recoger la muestra de lavado nasal. En la técnica de Naclerio se coloca al paciente en hiperextensión cervical y se le indica que mantenga la glotis cerrada, antes de introducir 5 mL de suero salino por una fosa nasal. El lavado se

recoge inmediatamente, a los 10 segundos, tras ser expulsado mediante una espiración nasal forzada. Posteriormente el proceso se repite en la otra fosa (199). Otro método utilizado es la técnica de Greiff-Grumberg modificada que utiliza una sonda-catéter 14G de Foley a la que se le corta el extremo distal al balón (200, 201) (202). La sonda-catéter se introduce unos 1,5 cm dentro de una fosa nasal evitando tocar el tabique nasal y se infla el balón para sellar la fosa nasal en su parte anterior. Posteriormente se le indica al paciente que flexione la cabeza ligeramente hacia delante como si estuviera leyendo un libro y que no degluta durante 5 minutos, y se procede a introducir 10mL de suero salino. Pasados los 5 minutos se recoge la muestra de lavado nasal. El proceso se repite también en la otra fosa (199). La técnica de Naclerio precisa más colaboración del paciente y presenta un menor índice de reproducibilidad que la de Greiff-Grumberg, pero se tolera significativamente mejor.

En el lavado nasal se puede medir IgEe, tanto frente a alérgenos completos como frente a proteínas alergénicas, mediante distintos tipos de inmunoensayo de forma similar a lo que se realiza en el suero (ver apartado correspondiente). El rendimiento de la medición siempre es mayor tras la exposición nasal al alérgeno (bien de forma natural o tras TPNA), aunque también se ha identificado IgEe en lavado nasal sin exposición alérgica previa. En los pacientes con RA la detección de IgEe en suero y lavado nasal suele ser concordante, dado que se considera que la IgEe en suero migra desde la mucosa nasal a través de los vasos linfáticos. Por tanto, y dado que el suero es más fácil de obtener, no se recomienda el lavado nasal para el diagnóstico de rutina de RA. Por otra parte, se detecta IgEe en el lavado nasal del 20-40% de los pacientes con RAL, especialmente si la muestra se recoge 24 horas tras la realización de un TPNA. Además del bajo porcentaje de pacientes, los valores de IgEe detectados son en general muy bajos, lo cual puede deberse al efecto de la dilución o, más probablemente, a que la mayor parte de los pacientes con RAL no tienen IgEe en las secreciones nasales (ver apartado de fisiopatología de RAL). A pesar de esta baja sensibilidad, la medición de IgEe en lavado nasal tiene una especificidad cercana al 100% para el diagnóstico de RAL (46, 54). En cualquier caso, la baja sensibilidad y la necesidad de TPNA previo ocasionan que la medición de IgEe en lavado nasal tampoco se recomiende de rutina para el diagnóstico de RAL o RAD.

Existen otras técnicas más sensibles que el lavado nasal para detectar IgEe nasal: biopsias, brushing o scraping de la mucosa, esponjas de Merocel®, ImmunoCAP® nasal, etc. Aunque estas técnicas han sido útiles para demostrar la existencia de IgEe nasal en RAL, son procedimientos en general invasivos y su uso no se recomienda con fines diagnósticos. Al igual que ocurre con la IgEe sistémica (identificada en prueba cutáneas o suero) e independientemente de la técnica/muestra de detección, la IgEe nasal confirma la presencia de sensibilización, pero no es diagnóstica por sí misma de rinitis de causa alérgica. En este sentido, será necesario correlacionar el hallazgo con la historia clínica y/o con el resultado del TPNA.

En el lavado nasal también se pueden medir mediante inmunoensayo mediadores inflamatorios distintos de las inmunoglobulinas (203, 204). En este sentido, la cuantificación de ECP puede identificar los casos de rinitis eosinofílica, lo cual tiene una utilidad similar a la descrita para la citología nasal. Con esta excepción, el análisis de mediadores inflamatorios en lavado nasal no se recomienda para el estudio clínico de la rinitis, aunque sí es una técnica útil para investigar las características de la inflamación alérgica.

6.4.1.3 Fracción nasal de óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un metabolito de la L-arginina con efecto broncodilatador sintetizado por la mucosa respiratoria como mecanismo compensador durante la inflamación eosinofílica. Este metabolito es expulsado hacia el exterior mediante los cilios del epitelio respiratorio y se puede medir mediante dispositivos de quimioluminiscencia aplicados a la nariz o a la boca. Para realizar esta medición se requiere la colaboración del paciente que tiene que respirar por la nariz (a través de unas olivas que se aplican a cada fosa por separado) o por la boca a un flujo constante (205, 206). A pesar de tener una gran variabilidad inter-individuo, la fracción exhalada de NO (FeNO) es un biomarcador de inflamación eosinofílica con utilidad para el diagnóstico y seguimiento del asma en adultos. Por otra parte, la utilidad de la fracción nasal de NO (FnNO) es mucho más controvertida. En primer lugar, el FeNO refleja en gran medida el NO de toda la vía aérea, aunque se desconoce la contribución relativa de la mucosa naso-sinusal. Además, en las vías aéreas superiores, la mucosa de los senos paranasales es el principal lugar de síntesis de NO debido a la expresión preferencial de

NO-sintasa. Este hecho se relaciona con el efecto antibacteriano adicional del NO que contribuye a la homeostasis de los senos paranasales (207). Paradójicamente, cuando existe un grado alto de inflamación, se bloquean los ostios meatales y el NO no puede ser transportado al exterior de los senos, por lo que la FnNO es extremadamente baja, aunque exista una gran inflamación eosinofílica sinusal, como por ejemplo en pacientes con RSCcPN. Del mismo modo, cuando hay un grado significativo de inflamación nasal y las fosas pierden su permeabilidad, el FnNO detectado es muy bajo, aunque exista inflamación eosinofílica, como en el caso de la rinitis de causa alérgica o la NARES. Curiosamente, los pacientes con disquinesia ciliar primaria presentan típicamente un valor de FnNO muy bajo (<77 nl/min) por lo que esta prueba es muy útil para diagnosticar la enfermedad (208, 209).

Al igual que sucede con la citología nasal, la medición de NO puede identificar la presencia de eosinofilia en la vía aérea, pero no puede establecer la etiología alérgica de la enfermedad, por lo que esta técnica no es útil para discriminar clínicamente los fenotipos de rinitis crónica. Anteriormente, se proponía el FnNO como método para monitorizar el TPNA. No obstante, la ausencia de valores de referencia de normalidad-enfermedad y la variabilidad de las mediciones tras TPNA positiva (en algunos estudios aumentaba y en otros disminuía) han ocasionado que esta técnica esté actualmente en desuso (210, 211).

6.4.2 Nivel Periférico

6.4.2.1 Medición de IgE específica en suero

Mediante técnicas comerciales de inmunoensayo se puede determinar de forma relativamente rápida y automatizada la presencia de IgEe de fuente alérgica y de alérgeno individual en suero. En estas técnicas el suero del paciente se expone a una placa recubierta de los antígenos de interés para que la IgEe se una a los mismos. Tras un lavado, la placa que contiene los complejos antígeno/IgEe se incuba con reactivos específicos que revelan la presencia del anticuerpo emitiendo una señal. La intensidad de esta señal se relaciona con la cantidad de IgEe presente en suero (método semicuantitativo). Anteriormente se usaban isótopos radioactivos para revelar la IgEe (técnica RAST), aunque esta modalidad está actualmente en desuso para el manejo

clínico de la rinitis. Actualmente hay comercializados dos métodos de inmunoensayo: ImmunoCAP® e ISAC® (ThermoFisher, Upsala Sweden)(212). El primer dispositivo permite mediciones individuales que deben ser seleccionadas por el clínico (formato singleplex), mientras que la segunda modalidad ofrece un panel fijo de decenas de alérgenos individuales relevantes en patología respiratoria y en alergia a alimentos (formato multiplex). Cuando se usa formato singleplex es habitual solicitar varias determinaciones, por lo que el número de alérgenos a testar determinará la coste-eficiencia de una u otra metodología. En cualquier caso, ambos procedimientos son técnicas caras (212, 213).

En general, las pruebas intraepidérmicas se consideran de elección para determinar la sensibilización a fuentes alérgicas dentro del proceso diagnóstico de la rinitis de causa alérgica. Las pruebas cutáneas son más baratas y rápidas de realizar que el inmunoensayo, y además presentan una mayor sensibilidad. Por otra parte, a diferencia del inmunoensayo, informan no sólo de la presencia de IgEe sino de su capacidad para activar células efectoras (mastocitos cutáneos). En cualquier caso, no se considera que el nivel sérico de IgEe o el tamaño de la pápula en una prueba cutánea positiva aporten información definitiva sobre la relevancia clínica de la sensibilización investigada (190, 214). El inmunoensayo sí se puede solicitar con fines diagnósticos en aquellos pacientes donde no se puedan realizar o interpretar las pruebas cutáneas.

Por otra parte, la medición de IgEe sérica a alérgenos individuales o diagnóstico por componentes resulta de gran utilidad para establecer la indicación y la composición de la ITA en pacientes atópicos con rinitis. En este caso es recomendable determinar tanto la cantidad de IgE total, como la de IgEe frente a fuente alérgica (por ejemplo, *Phleum pratense*) y frente a alérgenos mayoritarios (por ejemplo Phl p 1) y panalérgenos (por ejemplo Phl p 12) para poder establecer tanto la importancia relativa de la sensibilización al alérgeno mayoritario, como para diferenciar entre sensibilización genuina y fenómenos de reactividad cruzada. En general, para valorar la indicación de ITA en los pacientes atópicos con rinitis se utiliza el formato singleplex, reservando el multiplex para pacientes con síndromes complejos de alergia a alimentos vegetales que presentan también patología respiratoria.

6.4.2.2. Test de activación de basófilos

El TAB investiga la capacidad de una fuente alérgica o de un alérgeno individual para activar los basófilos periféricos de un paciente que presenta síntomas compatibles con enfermedad alérgica. En esta técnica, el antígeno de interés se incuba con los basófilos que posteriormente se tiñen con anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos frente a marcadores de la superficie celular. Estos marcadores o bien sólo están presentes (CD63) o bien aumentan significativamente (CD203c) en basófilos activados mediante el entrecruzamiento de IgEe de membrana. Ambas moléculas (CD63 y CD203c) se expresan principalmente durante el estado basal en los gránulos intracelulares del basófilo, pero aparecen en superficie al fusionarse los gránulos con la membrana celular durante la activación (215). Figura 2. Mediante citometría de flujo se puede establecer la intensidad media de expresión de estas moléculas tras la estimulación alérgica y se compara con la intensidad en reposo (216). Figura 3. El TAB se considera una auténtica provocación *in vitro* que aporta información tanto sobre la presencia de IgEe como sobre su funcionalidad. Por otra parte, la técnica requiere de material y personal especializado y sólo puede realizarse con una muestra de sangre fresca (no permite almacenaje).

A pesar de que en los últimos años se ha realizado un importante avance en la estandarización metodológica y la definición de puntos de corte de positividad (para alérgenos ambientales, un aumento de expresión de CD63 $\geq 15\%$ tras la estimulación), el TAB se sigue considerando hoy día una herramienta de investigación (217). Esta técnica ha mostrado resultados prometedores aplicables al diagnóstico de alergia a alimentos, medicamentos e himenópteros, de rinitis y asma de causa alérgica, de urticaria crónica autoinmune y a la monitorización de la ITA (218-222). Respecto a la patología respiratoria, la principal utilidad del TAB se encontraría en el diagnóstico de la RAL y la RAD (identificación de sensibilizaciones locales en estos pacientes). Estudios de nuestro grupo y de otros demuestran que entre 50-66% de los pacientes con alergia local (RAL y componente local de RAD) por ácaros, hongos y pólenes presentan TAB positivo frente al mismo alérgeno con el que reaccionaron en el TPNA, con una alta especificidad (93%) y un alto valor predictivo positivo (92%) (52, 136). Por tanto, en un número significativo de individuos, el TAB podría reemplazar al TPNA, que es una técnica más larga, laboriosa y molesta para el paciente y que requiere de mayor

colaboración. En cualquier caso, al igual que ocurre con las pruebas cutáneas y la IgE sérica siempre sería necesario una buena correlación entre las sensibilizaciones identificadas por TAB y la clínica del paciente para poder realizar el diagnóstico de alergia respiratoria local.

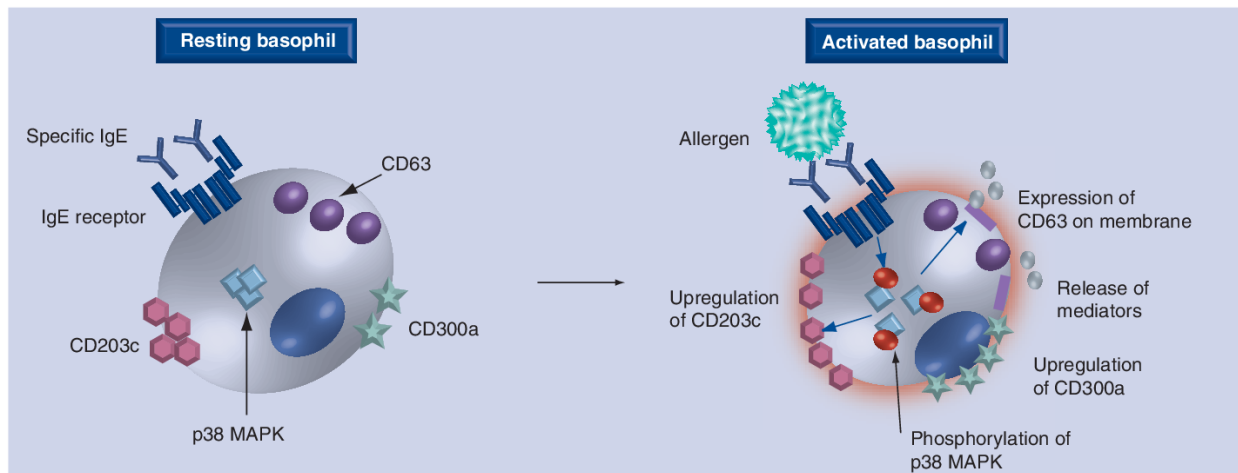


Figura 3. Modelo de activación de basófilos (223).

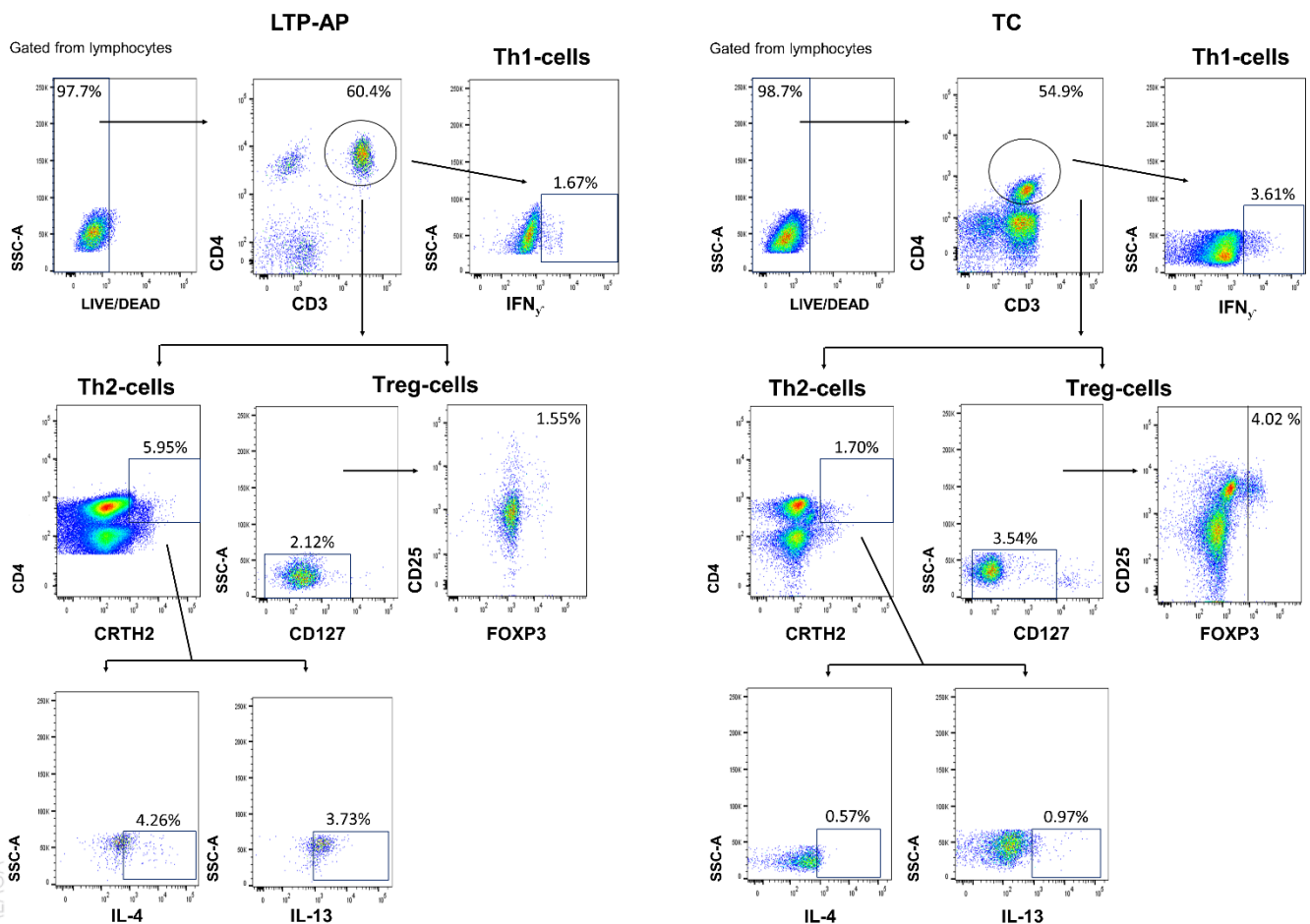


Figura 4. Análisis por citometría de flujo de las diferentes poblaciones celulares (224).

7. Tratamiento de la rinitis de causa alérgica

El tratamiento de la rinitis de causa alérgica se fundamenta en tres pilares básicos: las medidas de evitación de alérgenos, el tratamiento farmacológico y la ITA.

7.1 Medidas de evitación

Las medidas de evitación tienen como objetivo disminuir la exposición del paciente al alérgeno al que está sensibilizado. A pesar de que desde el punto de vista conceptual estas medidas tienen el potencial de eliminar los síntomas y de evitar la aparición de nuevas sensibilizaciones, su implementación en vida real es a menudo complicada. Por otra parte, los distintos estudios publicados demuestran que la disminución de la carga alérgica no siempre se acompaña de una reducción de síntomas (225, 226).

Alérgenos de interior

Los ácaros se desarrollan preferentemente en ambientes de interior con temperaturas de 20-25°C y con humedad del 60-70%. Por tanto, los aparatos deshumidificadores y el mantenimiento de las estancias a menores temperaturas podrían disminuir su presencia (227). También se recomienda limpiar las sábanas y colchones con frecuencia y evitar las alfombras, cojines, peluches, cortinas y moquetas. Los spray acaricidas aplicados sobre elementos de tela del hogar podrían también reducir la presencia de ácaros (228). Para optimizar su efecto, se considera que las medidas deben implementarse de manera conjunta (229). En cualquier caso, en las zonas de alta carga de ácaros (ambientes interiores de regiones costeras de clima templado) la capacidad de estas medidas de producir efectos clínicos beneficiosos es limitada (226, 230, 231).

El impacto de la evitación de hongos sobre la rinitis de causa alérgica está mucho menos estudiado. En general se recomienda mantener una buena ventilación de las estancias y emplear deshumidificadores.

Por otra parte, la exposición a epitelios de animales sí se puede reducir eficazmente con medidas de evitación. En la RA por mascotas, la intervención esencial es la retirada del animal del domicilio, teniendo en cuenta que se necesitan unos 5 meses para que la carga alérgica retorne al nivel previo a la presencia de la mascota (232). Por tanto, las

medidas de evitación son el tratamiento de elección en la rinitis de causa alérgica por epitelios.

Alérgenos de exterior

La evitación de la exposición a pólenes resulta aún más complicada que a los alérgenos de interior. La limitación de salidas al campo en los meses de polinización, el empleo de mascarillas, filtros nasales y/o gafas y la ventilación preferente de las estancias durante las horas centrales del día puede paliar los síntomas, pero raramente hacerlos desaparecer. En el caso de los hongos de exterior, estos suelen crecer en lugares con vegetación abundante o donde se acumulan desperdicios, por lo que se recomienda evitar estas zonas. En cualquier caso, la eficacia de estas medidas es controvertida.

7.2 Tratamiento farmacológico

El tipo y dosis de tratamiento farmacológico debe ser individualizado y consensuado con el paciente. Debe adaptarse a la gravedad y persistencia de los síntomas, a los desencadenantes, a las preferencias y grado de adherencia del paciente, a las enfermedades asociadas y a la relación coste/eficacia. Los

7.2.1 Antihistamínicos antagonistas del receptor H1 (antiH1)

7.2.1.1 Antihistamínicos antagonistas del receptor H1 orales

La histamina derivada de mastocitos y basófilos es un mediador fundamental de la fase efectora inmediata de la rinitis y la conjuntivitis de causa alérgica. Al unirse al receptor H1 expresado en las fibras nerviosas nasales, este mediador induce prurito, vasodilatación y edema de la mucosa. Además, la histamina funciona también como neurotransmisor favoreciendo el reflejo del estornudo y la activación de las glándulas mucosas y submucosas, con la consiguiente rinorrea y epífora. Por tanto, los antihistamínicos que bloquean el receptor H1 son útiles en la rinitis y la conjuntivitis de causa alérgica (39). La histamina tiene otros 3 receptores que se expresan fundamentalmente en el tracto digestivo y la piel. El receptor H2 media la secreción de ácido en el estómago y existen comercializados antihistamínicos antiH2 para el tratamiento del reflujo y la dispepsia. El receptor H3 media la comunicación del

organismo con la microbiota digestiva, regulando por tanto la homeostasis del intestino. Por su parte el receptor H4 media el prurito cutáneo en distintos tipos de dermatitis.

Los antiH1 se clasifican en función de la especificidad que presentan por los receptores H1. Existen dos grupos, fármacos de primera y de segunda generación. Los antiH1 de primera generación son los más antiguos y pueden unirse también con variable afinidad a receptores de otros mediadores (activándolos o inhibiéndolos total o parcialmente), con la consiguiente aparición de efectos indeseados. La difenhidramina, la hidroxicina y dexclorfeniramina constituyen ejemplos de drogas antiH1. A nivel hepático inhiben las enzimas del citocromo CYP2D6, lo que explica su interacción con los fármacos metabolizados por este complejo (por ejemplo, β -bloqueantes, tramadol, antidepresivos o antipsicóticos) (39). A nivel cardiaco, pueden producir arritmias (alargamiento patológico del intervalo Q-T) mediante un efecto dependiente de dosis. Los antiH1 de primera generación atraviesan además la barrera hematoencefálica, uniéndose a receptores del sistema nervioso central y produciendo una intensa sedación (233). Por estos motivos, estos fármacos no se encuentran hoy día aconsejados para el tratamiento de la rinitis de causa alérgica.

Los antiH1 de segunda generación tienen una gran especificidad por el receptor H1, lo que minimiza los efectos secundarios. Actualmente son las drogas más utilizadas para el tratamiento de la rinitis de causa alérgica con independencia de la gravedad, la persistencia o el agente etiológico (234). No obstante, la guía ARIA no los considera de primera elección para la rinitis persistente moderada-grave. Los fármacos de administración oral que se integran en este grupo son la cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, ebastina, bilastina, fexofenadina, mizolastina y rupatadina. La eficacia y seguridad de todos ellos se consideran intercambiables, y presentan un inicio de acción relativamente rápido (<1 hora). No obstante, la rupatadina tiene acciones antiinflamatorias adicionales ya que antagoniza el factor activador de plaquetas (PAF, de sus siglas en inglés), mediador lipídico sintetizado por múltiples células del sistema inmune tanto durante la inmediata como tardía de la respuesta alérgica, fuertemente relacionado con la permeabilidad vascular, por lo que los fármacos antiPAF resultan especialmente útiles para controlar la congestión nasal. Además, la bilastina, fexofenadina, levocetirizina y, en menor medida, la cetirizina presentan un metabolismo

menos dependiente del aclaramiento hepático y renal. Por otra parte, se considera que la bilastina es el fármaco con menor paso de la barrera hematoencefálica de todo el grupo (235, 236).

7.2.1.2 Antihistamínicos antagonistas del receptor H1 nasales

Además de la vía oral, existen comercializados antiH1 de segunda generación para administración nasal y conjuntival. Las diferentes vías de administración se relacionan con efectos específicos sobre los síntomas de rinoconjuntivitis, aunque ninguna de estas drogas tiene una acción significativa sobre la obstrucción nasal (139).

AntiH1	Estornudos	Rinorrea	Congestión nasal	Prurito nasal	Síntomas oculares
• Oral	++	++	+	+++	++
• Nasal	++	++	+	++	0
• Ocular	0	0	0	0	+++

Tabla 12. Efecto de los antihistamínicos en los síntomas de rinitis (181).

Los antiH1 de segunda generación para administración nasal son la azelastina y levocabastina y para administración ocular la azelastina, levocabastina, emedastina, ketotifeno y olopatadina. En ambos casos presentan un inicio de acción más rápido que las drogas de administración oral y no alcanzan concentraciones significativas a nivel sistémico.

7.2.2 Corticosteroides

Actualmente para el tratamiento de la rinitis y también del asma disponemos de diversos corticosteroides con una potente actividad antiinflamatoria en estas dos enfermedades. Se pueden clasificar en corticosteroides intranasales, sistémicos o en combinación de corticoide + antihistamínico nasal.

7.2.2.1 Corticosteroides nasales

Los corticosteroides nasales producen efectos antiinflamatorios de amplio espectro, reduciendo la producción de citoquinas y otros mediadores y disminuyendo el reclutamiento de basófilos, eosinófilos y células presentadoras. Por tanto, son especialmente útiles para antagonizar la fase efectora tardía de la rinitis de causa

alérgica. No obstante, aplicados de forma continuada, consiguen también disminuir la infiltración de la mucosa nasal por células inmunes, lo que se traduce en un aumento del umbral de reacción inmediata a la exposición a alérgenos. Desde el punto de vista clínico reducen la obstrucción nasal, y mejoran los síntomas oculares mediante el antagonismo del reflejo nasooocular, entre otros mecanismos (148, 237). Por todo ello, los corticosteroides nasales se consideran los fármacos más eficaces para la rinitis de causa alérgica, siendo el tratamiento de elección para los casos persistentes moderados-graves (139).

Los corticosteroides nasales se clasifican en drogas de primera y de segunda generación. El primer grupo tiene una mayor disponibilidad sistémica (10-15%) y está compuesto por triamcinolona, dipropionato de beclometasona y budesonida. El segundo grupo presenta una biodisponibilidad <2% y está formado por propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, furoato de mometasona y ciclesonida. Durante la edad pediátrica se recomienda el uso preferencial de fármacos de segunda generación (74, 236, 238). Los corticosteroides nasales se pueden administrar en gotas o en dispositivo de spray nasal.

Estas drogas no se relacionan con los efectos adversos de los corticosteroides sistémicos, importantemente no alteran el eje hipotálamo-hipofisario. No obstante, sí pueden producir cefalea, epistaxis, sequedad nasal y atrofia local de la mucosa, especialmente si se administran en spray nasal. Estos efectos adversos son parcialmente reversibles al mejorar la técnica de administración (por ejemplo, dirigiendo la boquilla del spray en sentido contrario al septo) (239).

La principal desventaja de los corticosteroides nasales es que presentan un inicio de acción retardado, lo que los hace poco adecuados para tratar los síntomas agudos desencadenados por exposiciones imprevistas.

7.2.2.2 Corticosteroides sistémicos

Los corticoides sistémicos como la prednisona o la metilprednisolona pueden emplearse en ciclos cortos en aquellos pacientes con rinitis grave cuyo control no se logra con el resto de los tratamientos disponibles. Además, los pacientes con poliposis nasosinusal también pueden beneficiarse de tandas cortas de corticosteroides orales. Se

desaconseja su administración de forma rutinaria por los efectos secundarios endocrinológicos, digestivos y musculoesqueléticos que pueden provocar. Debe evitarse su administración en pacientes gestantes y niños (36) (240).

7.2.2.3 Combinación corticosteroide + antihistamínico tópico

Desde hace unos años se dispone de la combinación de corticosteroide y antiH1 en el mismo dispositivo de spray nasal (propionato de fluticasona con azelastina, Aze-Flu). Este tratamiento ha demostrado producir un efecto clínico más rápido y globalmente superior al alcanzado por la administración secuencial de ambos fármacos por separado. Además, la combinación nasal de ambas drogas es especialmente útil para tratar la HRN de los pacientes con RA. Por tanto, el Aze-Flu debe considerarse como una opción terapéutica para los pacientes con rinitis moderada-grave, especialmente para los que no están adecuadamente controlados con antiH1 orales y corticosteroides nasales (241).

7.2.3 Descongestionantes

Este grupo está formado por fármacos agonistas α -adrenérgicos que producen efecto vasoconstrictor en la mucosa nasal produciendo un alivio rápido de la obstrucción nasal. Pueden clasificarse en descongestionantes tópicos y orales.

7.2.3.1 Descongestionantes tópicos

Los descongestionantes nasales como la oximetazolina, fenilefrina, xilometazolina y nafazolina son los más empleados. Producen un alivio sintomático rápido con inicio de su efecto a los 10 minutos de la administración que se mantiene durante 6-12 h. La administración mantenida de estos fármacos puede provocar el desarrollo de taquifilaxia debido a alteraciones en el receptor α -adrenérgico. El mayor inconveniente de este grupo farmacológico es la posibilidad inducir rinitis medicamentosa. Por todo ello, se recomienda emplearlos en periodos cortos (< 5 días) y nunca en monoterapia (36).

7.2.3.2 Descongestionantes orales

Los más empleados son la pseudoefedrina y la fenilefrina y se dispone de varias presentaciones asociadas a antihistamínicos orales. El efecto es similar al de los descongestivos tópicos pero su eficacia es menor. Tienen efectos secundarios a nivel

cardiovascular y nervioso pudiendo inducir aumento de la tensión arterial, temblor, taquicardia, etc. Por ello se recomienda emplearlos en ciclos cortos en pacientes menores de 60 años y que no presenten comorbilidades asociadas que puedan agravarse con su empleo (184).

7.2.4 Anticolinérgicos

En España está comercializado el bromuro de ipatropio nasal para el tratamiento de la RA estacional y el resfriado común. Sin embargo, este fármaco no está recomendado por las principales guías internacionales para el tratamiento de la rinitis de causa alérgica (242). Por otra parte, el bromuro de ipatropio nasal parece tener un efecto clínico beneficioso sobre la rinitis atrófica. Su mecanismo de acción es desconocido, aunque pudiera estar relacionado con la inhibición de la secreción glandular la mucosa nasal (243, 244).

7.2.5 Antagonistas de los receptores de los leucotrienos

Los leucotrienos son mediadores lipídicos de la fase efectora inmediata de la inflamación alérgica. A nivel bronquial, estos leucotrienos, inducen una potente broncoconstricción y también se han relacionado con la obstrucción nasal temprana tras la exposición a alérgenos. El único fármaco de este grupo disponible en Europa es el montelukast, y su indicación es exclusivamente en asma. No obstante, diversos estudios han demostrado un efecto beneficioso en la RA intermitente y persistente (245, 246) tanto en niños como en adultos (247, 248). En general se considera un fármaco seguro, aunque excepcionalmente puede producir alteraciones del sueño e ideación autolítica. Se puede considerar la administración de montelukast en niños y adultos con rinitis de causa alérgica de difícil control, especialmente si coexiste asma (249-251).

7.2.6 Anticuerpos monoclonales

Por motivos de coste-eficacia, la rinitis no constituye una indicación para fármacos biológicos. Importantemente, al igual que las drogas de bajo peso molecular, los anticuerpos monoclonales deben considerarse como tratamiento sintomático, pues carecen de efecto modificador de la historia natural de la enfermedad. No obstante, los ensayos clínicos de algunos anticuerpos monoclonales en pacientes con asma grave no controlada han comunicado de forma consistente un efecto clínico beneficioso sobre la

RA. Este es el caso de omalizumab (anti-IgE) y de dupilumab (anti-IL-4R α) (252-254). Los datos son menos claros para los fármacos dirigidos frente a los eosinófilos: mepolizumab (anti-IL-5), reslizumab (anti-iL-5) y benralizumab (anti-IL-5R α) (255, 256). A día de hoy es desconocido el efecto de los anticuerpos monoclonales sobre la RAL y la RAD.

7.3 Inmunoterapia con alérgenos

7.3.1 Rinitis alérgica

Introducción

La RA constituye la principal indicación de la inmunoterapia con alérgenos inhalantes. Esta modalidad terapéutica consiste en la administración de dosis repetidas de un extracto donde están altamente representados los alérgenos individuales a los que el paciente es alérgico, durante un periodo mínimo de tres años (257). Para ser efectiva la ITA debe utilizar extractos estandarizados que contenga cantidades suficientes de alérgenos nativos (obtenidos mediante la purificación de fuentes alergénicas naturales) o de alergoides (alérgenos modificados químicamente para reducir la alergenicidad manteniendo la inmunogenicidad).

La ITA es el único tratamiento etiológico de la RA, capaz no sólo de reducir los síntomas y de disminuir la necesidad de medicación de rescate (antiH1 y corticosteroides nasales) mientras está siendo administrada, sino también de modificar el curso natural de la enfermedad e inducir un efecto clínico beneficioso que persiste tras la suspensión del tratamiento (15, 257-260). Importantly, la ITA ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia de asma en sujetos con RA, y de prevenir la aparición de nuevas sensibilizaciones en individuos monosensibilizados (261-264). La ITA se considera un modelo de medicina de precisión, donde tras un fenotipado preciso (estudio de las sensibilizaciones individuales y de su relevancia clínica), se administra un tratamiento personalizado que modifica la respuesta inmunológica específica frente a los alérgenos a los que el paciente es alérgico. No obstante, los productos de ITA han estado históricamente considerados como fórmulas magistrales realizadas específicamente para cada paciente, y muy pocas modalidades de ITA tienen consideración de fármaco a día de hoy.

Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción de la ITA son secuenciales. En las primeras administraciones se consigue un efecto desensibilizador específico de células efectoras locales que por mecanismos neuroendocrinos se transmite a los mastocitos y basófilos de la mucosa respiratoria. Este mecanismo explica el efecto clínico inicial del tratamiento. Conforme se van administrando más dosis, se generan linfocitos T reguladoras Foxp3- específicos del alérgeno que se está administrando y que producen grandes cantidades de IL-10, TFG- β e IL-35. Estas células tienen varias funciones. Por un lado, inducen una inhibición directa (dependiente de contacto celular) e indirecta (mediante citoquinas) de los linfocitos Th2, Tfh2 y Th9 específicos de alérgeno, mientras que por otro lado favorecen la generación de linfocitos B reguladores productores de IgG₄ específica. La IgG₄ funciona como anticuerpo bloqueante, capturando el alérgeno antes de que éste pueda unirse a Fc ϵ RI y CD23 expresados en las células inflamatorias. El nuevo microambiente respiratorio inducido por la ITA también favorece la generación de células Th1 específicas. De este modo, tras 3 años de tratamiento regular, se restaura la tolerancia inmunológica al alérgeno a nivel nasal y se consigue un balance permanente entre linfocitos Th1, Th2 y T reguladores que persiste tras el cese de la administración de ITA.

Indicaciones y contraindicaciones

La tabla 13 describe las características generalmente aceptadas de los pacientes con RA candidatos a ITA.

Indicaciones de la ITA:

Pacientes con síntomas de rinitis con/sin conjuntivitis y/o asma causados por exposición a un alérgeno para el que se ha demostrado sensibilización IgE, y que, además:

- Sus síntomas están insuficientemente controlados con antiH1 y corticosteroides nasales y/o
- No desean recibir farmacoterapia a largo plazo y/o
- En los que la farmacoterapia induce efectos secundarios auto-percibidos como intolerables

Tabla 13. Indicaciones de ITA (265)

Dados los efectos preventivos de la ITA sobre la progresión de la enfermedad alérgica respiratoria, algunos autores consideran que este tratamiento estaría indicado en RA de cualquier gravedad y persistencia, especialmente en los pacientes pediátricos. Por otra parte, el efecto de la ITA en pacientes con asma alérgica ha sido controvertido hasta la reciente aparición de las modalidades registradas como fármacos. No obstante, la mayoría de los pacientes con asma alérgica sufren RA concomitante, por lo que pueden recibir la ITA con esa segunda indicación.

Las contraindicaciones absolutas comunes a todas las modalidades de ITA incluyen enfermedades sistémicas graves, malignas o inestables, especialmente las que cursan con inmunodeficiencia o disregulación inmune manifiesta. Respecto al grado de control del asma, las contraindicaciones varían en función de la modalidad de ITA como se explica más adelante. Las contraindicaciones relativas son la existencia de enfermedades autoinmunes estables y bien controladas o de patología cardiovascular subyacente que limite el uso de adrenalina y la imposibilidad de suspender el tratamiento mantenido con β - bloqueantes (265, 266). En todos estos supuestos, la decisión ha de tomarse de forma individualizada después de valorar el balance riesgo-beneficio. La ITA no debe iniciarse en mujeres embarazadas, pero una ITA bien tolerada debe mantenerse durante el embarazo y la lactancia (267, 268).

Vías de administración

Inmunoterapia subcutánea

La vía subcutánea fue la primera que se utilizó, datando el primer estudio publicado de 1911 (269). En esta modalidad se administran dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (fase de inicio). La dosis de mantenimiento se administra regularmente (cada 4-6 semanas) durante 3-5 años en un centro sanitario. Numerosos estudios y metaanálisis han demostrado claramente que la ITA subcutánea (ITSC) controla los síntomas nasales y oculares, reduce la necesidad de medicación de rescate y mejora la calidad de vida de los pacientes con RA (270, 271). La ITSC también produce efectos beneficiosos en pacientes con asma alérgica, aunque el grado de evidencia es menor que para la RA. La ITSC también es un tratamiento muy eficaz en la alergia al veneno de himenópteros.

Cuando se prescribe y administra por personal especializado la ITSC es un tratamiento seguro. En la mayoría de los pacientes, la ITSC produce sólo reacciones autolimitadas en el punto de inyección. No obstante, puede producir también reacciones sistémicas de tipo anafiláctico, especialmente en pacientes con asma. Por este motivo, la ITSC está contraindicada en individuos con asma no controlada o con FEV1 <80%. Además, el tratamiento no se debe iniciar durante el periodo de mayor carga ambiental para el alérgeno correspondiente, y hay que posponer las dosis si el paciente presenta un cuadro agudo, especialmente de tipo infeccioso (265).

Inmunoterapia sublingual

El primer ensayo con inmunoterapia sublingual (ITSL) se publicó en 1986 (272). Actualmente esta modalidad está disponible en dos presentaciones: gotas o comprimidos bucodispersables. La principal ventaja de la ITSL es su seguridad, siendo excepcionales las reacciones sistémicas. Por otra parte, produce habitualmente efectos secundarios leves a nivel local (prurito oral y angioedema lingual) (273, 274). La ITSL es autoadministrada por el paciente, y la dosis tiene que tomarse de forma diaria durante 3-5 años, lo que plantea el riesgo de una baja adherencia. Al igual que sucede con la ITSC, la ITSL en gotas no tiene consideración de producto farmacéutico, aunque diversos metaanálisis han comunicado que es un tratamiento eficaz para la RA, especialmente en niños (275-277). No se recomienda la administración de ITSL en gotas en pacientes con asma no controlada, aunque la contraindicación es más flexible que para la ITSC. La ITSL en gotas también es un tratamiento eficaz para la alergia a alimentos vegetales de fenotipo grave.

Más recientemente, algunas presentaciones de ITSL en comprimidos bucodispersables han sido registradas como producto farmacéutico. Las indicaciones de estos fármacos son la RA por ácaros, gramíneas y abedul y el asma alérgica por ácaros (278-280). Este hecho supone un gran avance en la reputación científica de la ITA, especialmente para el tratamiento del asma alérgica. El comprimido de ITSL para ácaros ha demostrado ser capaz de controlar la enfermedad y de reducir la necesidad de corticosteroide inhalado y el número de exacerbaciones en los pacientes con asma alérgica. Además, este fármaco presenta un excelente perfil de seguridad, pudiendo administrarse a pacientes con FEV1 70-80% y con asma parcialmente controlada (281-283). De este modo, por

primera vez en 2017, las principales guías internacionales, recomiendan la ITSL en comprimidos como tratamiento controlador del asma alérgica por ácaros en pacientes con RA concomitante. Por otra parte, los comprimidos de ITSL de gramíneas demostraron ser capaces de prevenir la aparición de asma en niños con RA, constituyendo esta evidencia el estudio de mayor calidad científica sobre este efecto tradicionalmente atribuido a la ITA (284). Los comprimidos de ITSL también deben administrarse diariamente durante un periodo mínimo de 3 años.

7.3.2 Rinitis alérgica local

Dadas las similitudes clínicas entre los fenotipos de rinitis de causa alérgica, distintos grupos han investigado el efecto clínico de la ITA en las formas locales de alergia respiratoria. Hasta la fecha un estudio observacional y 4 ensayos clínicos doble ciego controlado con placebo han analizado el papel de la ITSC en pacientes con RAL.

Publicación	Fase estudio y diseño	Criterios de inclusión	Extracto alergénico	Calendario ITA	N pacientes	Monitorización	Resultados
Rondón et al.(285)	Fase: no aplicable abierto-observacional	18-60 años, rinitis durante estación gramíneas, TPNA y/o IgE nasal positivo y PC e IgE sérica negativas.	Mezcla polen gramíneas Pangramin Plus © ALK	6 meses preestacional	20	Basal, 1,3,6 y 12 meses	↑TNA, ↑IgG4, ↓SSRC, ↑DLM
Rondón et al. (286)	Fase II RDCCP activo vs placebo	18-55 años, rinitis persistente perenne, TPNA y/o IgE nasal positivas y PC e IgE sérica negativas.	Dermatophagoides pteronyssinus Pangramin Plus© ALK	24 meses perenne	36	Basal, 1,3,6,12,18 y 24 meses	↓SCMS, ↓SSRC, ↑DLM, ↓SM, ↑TNA, ↑IgG4
Rondón et al. (287)	Fase II RDCCP activo vs placebo	15-55 años, rinitis durante estación gramíneas, TPNA y/o IgE nasal positivo, PC e IgE sérica negativa	Phleum pratense Depigoid© Laborat. Leti SL	24 meses, preestacional el primer año, perenne el segundo año	56	Basal, 1,3,6,12,18 y 24 meses	↓SCMS, ↓SSB, ↓SSN, ↓SSC, ↑DLM, ↑control asma, ↑RQLQ, ↑TNA, ↑IgG4
Bozek et al.(288)	Fase desconocida RDCCP activo vs placebo	Rinitis durante la estación de polinización de abedul, TPNA positivo, PC e IgE sérica negativa	Betula verrucosa Purethal© HAL allergy SLU	24 meses perenne	29	Basal, 6, 12, 18 y 24 meses	↓SCMS, ↑RQLQ, ↑TNA, ↑IgG4

PC: pruebas cutáneas; TNA: tolerancia nasal al alérgeno evaluada mediante TPNA; SSRC: Score síntomas rinoconjuntivitis, DLM: días libres de medicación; SCMS: score combinado medicación sintomática; SM: score medicación; SSB: score síntomas bronquiales; SSN: score síntomas nasales; SSC: score síntomas conjuntivales; RQLQ: cuestionario calidad de vida rinoconjuntivitis.

Tabla 14. Estudios realizados para valorar eficacia de ITA en RAL (289).

El primer trabajo publicado fue un estudio observacional de 6 meses de duración donde se seleccionaron 20 sujetos con RAL por gramíneas. A 10 pacientes se les administró ITSC con extracto nativo de mezcla de gramíneas (Pangramin Plus®, ALK-Abelló S.L.), y a todos los sujetos se le permitió tomar medicación sintomática a demanda. Tras 6 meses de tratamiento, los pacientes que habían recibido ITSC presentaron un menor score de

síntomas y de uso de medicación de rescate con un aumento significativo de los días libres de medicación, con respecto a los sujetos que habían recibido solo medicación sintomática. Además, 3 de los 10 pacientes del grupo ITSC y ninguno del otro grupo toleraron la dosis máxima de gramíneas en el TPNA realizado tras el estudio (negativizaron la prueba) (285).

Posteriormente Rondón y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo (ADCCP) durante dos años en 36 sujetos con RAL por ácaros. El grupo activo recibió un extracto nativo de *Dermatophagoides pteronyssinus* en ITSC (Pangramin Plus®, ALK-Abelló S.L.). Tras 6 meses de ensayo, se comprobó que el grupo tratado con ITSC presentaba significativamente menos síntomas, tenía una menor necesidad de medicación rescate y un mayor número de días libres de medicación. Además, la concentración nasal de ácaro tolerada en del TPNA aumentó significativamente en el grupo activo, pero no en el placebo, de forma similar a la IgG₄ específica sérica (286).

Un nuevo ensayo clínico ADCCP de dos años de duración realizado en 56 pacientes con RAL por gramíneas fue publicado en 2018. En este caso el extracto empleado fue un alergoide de *Phleum pratense* (Depigoid®, Leti S.L.). Durante los primeros seis meses un grupo recibió ITSC (grupo A) y al otro grupo se le administró placebo subcutáneo (grupo B). Durante los seis meses subsiguientes, incluyendo la estación polínica, los dos grupos estuvieron sólo con tratamiento sintomático, mientras que los últimos 12 meses del estudio los dos grupos recibieron ITSC. Durante la estación polínica del primer año, el grupo A presentó menos síntomas y consumo de medicación de rescate que el grupo B. Durante la segunda estación polínica, el grupo A continuó mejorando significativamente en todos los parámetros, mientras que el grupo B rápidamente empezó a mejorar, y al final del estudio ambos grupos presentaban un efecto clínico beneficioso comparable. En este ensayo también se demostró que la ITSC mejoraba la tolerancia nasal al alérgeno medida por TPNA y aumentaba la IgG₄ específica en suero (287). Además, por primera vez para las formas locales de alergia respiratoria, este estudio demostró que la ITSC mejoraba la calidad de vida y los síntomas conjuntivales en los pacientes con RAL.

Posteriormente un ensayo clínico ADCCP de dos años de duración realizado en Polonia analizó el efecto de la ITSC en pacientes con RAL por polen de abedul. En este caso se

administró un producto de ITSC a base de alergoide de abedul (Purethal®, HAL Allergy). El grupo de estudio lo conformaron 28 pacientes, de los que 15 formaron el grupo activo y 13 el grupo placebo. Los resultados demostraron una mejoría significativa de los síntomas nasales con disminución del empleo de medicación de rescate en el grupo activo en comparación con el placebo (288). Además, en este estudio se observó que la ITSC anulaba el pico estacional de IgE nasal desde el primer año de tratamiento, lo que podría tener utilidad como biomarcador. Posteriormente, este mismo grupo polaco publicó un ensayo clínico donde se analizaba el efecto de la ITSC sobre la enfermedad asmática de los pacientes con RAL por abedul (“asma alérgica local”). Mediante provocaciones bronquiales con alérgeno, este estudio demostró que la ITSC también aumenta la tolerancia bronquial al alérgeno en pacientes con formas locales de alergia respiratoria (290).

Colectivamente estos estudios demuestran que la ITSC produce un efecto clínico beneficioso en RAL similar al descrito para RA. Además, el perfil de seguridad fue excelente en todos los estudios publicados hasta la fecha. Por otra parte, los mecanismos de acción de la ITSC en RAL son desconocidos, aunque el aumento sérico de la IgG₄ específica sugiere que son similares a los descritos para la RA. A día de hoy también es desconocido si la ITA previene la aparición de asma y de nuevas sensibilizaciones en pacientes con RAL o si el efecto clínico del tratamiento persiste tras su suspensión. Tampoco se ha estudiado el efecto de la ITSL en individuos con RAL o de cualquier modalidad de ITA en pacientes con RAD.

8. Peculiaridades de la rinitis de causa alérgica en las edades extremas de la vida: infancia y senectud

8.1 Rinitis de causa alérgica en la edad pediátrica

La rinitis y el asma son las enfermedades crónicas más prevalentes en niños y adolescentes (291). Sólo la RA puede afectar hasta el 40% de los niños, aunque existe importante variabilidad entre países (83, 292-294). En España, el estudio ISAAC Fase III (2001-2002), comunicó una prevalencia de RA del 8,5% y del 16,3% para los niños en edad escolar (6-7 años) y los adolescentes (13-14 años), respectivamente. La prevalencia de RAL en esta franja de edad está menos estudiada. Los distintos trabajos comunican

una proporción muy variable (0-60% de los pacientes no atópicos con rinitis) que está, en cualquier caso, en el rango de la descrita para adultos. Un reciente trabajo español demostró que los mecanismos alérgicos explican el 82% de los casos de rinitis pediátrica. En este estudio se realizó una evaluación sistemática (pruebas cutáneas, IgEe sérica y TPNA) en todos los niños y adolescentes derivados a un Servicio de Alergología por rinitis crónica, y la prevalencia de RA, RAL y RAD se estimó en el 45,7%, 24,9% y 11,6%, respectivamente. Importantemente, este trabajo indica que si no se incluye una TPNA en el algoritmo clínico de la rinitis pediátrica se incurre en un error diagnóstico del 37,6% (295).

La rinitis de causa alérgica durante la edad pediátrica ocasiona unos elevados costes a los sistemas sanitarios y a la sociedad. En esta franja etaria, es especialmente relevante la afectación de la calidad de vida y socialización de los pacientes y sus cuidadores. Además, este trastorno puede ocasionar un empeoramiento significativo del rendimiento escolar, con la consiguiente disminución de oportunidades sociales y laborales en el medio-largo plazo. Sólo en Alemania, los costes directos e indirectos de la rinoconjuntivitis durante la edad pediátrica se estimaron en 1090 euros/paciente/año (296).

La rinitis y el asma también presentan una importante asociación en niños y adolescentes. En un estudio inglés, el 76% de los niños recientemente diagnosticados de asma alérgica presentaban un diagnóstico previo de RA (297). Importantemente, la presencia de RA aumenta entre 2-7 veces el riesgo relativo de asma en adolescentes (291). Además de comorbilidades, los niños en edad escolar con rinitis sufren frecuentes complicaciones como sinusitis, otitis media, hipertrofia adenoidea, etc. Todos estos factores empeoran la calidad de vida y amplifican el impacto de la enfermedad.

El proceso diagnóstico de la rinitis pediátrica a partir de la edad escolar es similar al del adulto. En niños más pequeños puede ser complicado realizar un TPNA por falta de colaboración. Además, la exploración física revela con más frecuencia que en adultos signos indirectos que apoyan el diagnóstico de rinitis de causa alérgica. Tabla 15.

Hallazgos físicos frecuentes en niños con rinitis de causa alérgica:

- Lesiones de dermatitis atópica
- “Saludo alérgico” o pliegue nasal transverso
- Pérdida de pestañas o pelo en la cola de la ceja (Signo de Hertoghe)
- Hiperchromia periorbitaria
- Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan
- Facies adenoidea (respiración bucal con anteversión nasal)
- Maloclusión dental

Tabla 15. Hallazgos físicos en niños con rinitis alérgica.

Por otro parte, el diagnóstico diferencial de la rinitis pediátrica incluye una serie de patologías que no son relevantes en adultos: aspiración de cuerpos extraños, anomalías anatómicas como la atresia de coanas, tumores, hipertrofia adenoidea. Por el contrario, los distintos fenotipos de RNA son menos frecuentes en niños que en adultos.

El tratamiento farmacológico de la rinitis pediátrica es similar a los adultos, ajustando la posología al peso del paciente cuando sea necesario. La ITA también se ha mostrado eficaz en este grupo etario, y se considera que la ITSL presenta una mejor adherencia terapéutica en comparación con adultos. Además, la capacidad de la ITA de prevenir la aparición de asma y la progresión de la enfermedad es especialmente relevante en niños y adolescentes.

8.2 Rinitis de causa alérgica en la senectud

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre rinitis crónica en ancianos. Se considera que la incidencia de rinitis de causa alérgica durante la senectud es baja. Por otra parte, la prevalencia de la RA se estima entre 5-10%, aunque esta tasa probablemente infravalore el alcance real de la enfermedad (298-301). Existe un solo estudio que investiga la prevalencia de RAL durante la senectud. En este trabajo, llevado a cabo en Polonia, se comunicó que el 21% de los pacientes mayores de 65 años con rinitis crónica cumplían criterios diagnósticos de RAL (60). La existencia de RAD en ancianos permanece sin investigar.

El envejecimiento lleva aparejado varias alteraciones fisiológicas y anatómicas en la mucosa nasal. Estas modificaciones incluyen el aumento del tono colinérgico, la atrofia

y pérdida de elasticidad tisular y la disminución de la capacidad de aclaramiento mucociliar. Estos fenómenos explican los síntomas cardinales de la rinitis senil (rinorrea acuosa en ausencia de inflamación, sobrecrecimiento bacteriano con formación de costras y cacosmia) (302). El envejecimiento también se relaciona con el fenómeno de inmunosenescencia, caracterizado por una menor proliferación de linfocitos T y B, una limitación de su diferenciación a células de memoria y una menor producción de citoquinas (303, 304). Estos cambios inmunológicos disminuyen la inflamación asociada a los fenotipos alérgicos de rinitis crónica.

El fenotipado de la rinitis crónica resulta más complicado en ancianos que en otras edades. La anamnesis debe prestar especial atención a las enfermedades concomitantes y a la medicación crónica habitual. Por otra parte, los fenómenos de inmunosenescencia pueden condicionar una menor sensibilidad de las pruebas intraepidérmicas (300, 305). El principal diagnóstico diferencial es la rinitis senil, donde la rinorrea acuosa predomina sobre los signos de inflamación como el prurito o la obstrucción. Por otra parte, los pacientes alérgicos pueden desarrollar una rinitis senil concomitante o presentar un agravamiento de sus síntomas nasales como consecuencia de la toma de fármacos para diversas enfermedades sistémicas. Estos hechos se traducen en una alta prevalencia de rinitis mixta durante la senectud.

El tratamiento farmacológico de la rinitis de causa alérgica en ancianos debe ir precedido de la valoración de interacciones potenciales con la medicación crónica del paciente (306). Los corticosteroides nasales deben reservarse para casos donde exista evidencia de inflamación. En los casos donde se sospeche rinitis mixta con componente senil, el bromuro de ipratropio nasal es una opción terapéutica. En ancianos están especialmente contraindicados los antiH1 de primera generación por la alta frecuencia de interacciones (307). Además, la loratadina y la desloratadina también interactúan con los receptores colinérgicos por lo que pueden potenciar los cambios mucosos asociados a la edad, y se deben evitar. El resto de los antiH1 de segunda generación se consideran seguros y eficaces, aunque algunas drogas precisan ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática o renal (308, 309).

La seguridad y la eficacia de la ITA durante la senectud parecen comparables a las del resto de la población (310-312). No obstante, su coste-efectividad es más cuestionable,

al ser difícilmente aplicable al carácter preventivo de la intervención en esta franja etaria. Además, es más complicado establecer la indicación de la ITA en ancianos, dado que muchos pacientes con RA preexistente desarrollan rinitis mixta en esta franja etaria. En este sentido, un estudio ha demostrado que, a diferencia de los individuos con RA, los pacientes con rinitis mixta continúan necesitando tratamiento sintomático con mucha frecuencia después de un ciclo de 3 años de ITA (313).

JUSTIFICACIÓN

La rinitis alérgica (RA) es una patología inflamatoria crónica de la mucosa nasal mediada por IgE específica (IgEe) frente a alérgenos ambientales. La RA se asocia comúnmente con otras enfermedades de los órganos mucosos respiratorios, como la conjuntivitis, la sinusitis y el asma. Aproximadamente, 500 millones de personas en todo el mundo sufren RA, y su prevalencia ha aumentado exponencialmente en las últimas 5 décadas. La RA es responsable de unos elevados costes indirectos a la sociedad, especialmente derivados de la disminución del rendimiento escolar y laboral de los sujetos que la padecen y de las pérdidas de productividad asociadas.

Tradicionalmente la rinitis crónica se clasificaba en RA y rinitis no alérgica (RNA) en función de la presencia o ausencia de atopia. No obstante, diversos estudios realizados por nuestro grupo demostraron que hasta un 25,7% de los pacientes no atópicos diagnosticados inicialmente de RNA presentan una reactividad nasal específica a alérgenos ambientales. Este nuevo fenotipo se denominó rinitis alérgica local (RAL). Los pacientes con RAL se caracterizan por la presencia de clínica sugestiva de alergia, el resultado negativo de las pruebas cutáneas, la ausencia de IgEe sérica detectable frente a alérgenos ambientales y la respuesta positiva al test de provocación nasal con alérgenos (TPNA). La RAL es un fenotipo estable y diferenciado de rinitis, que afecta a pacientes en edad pediátrica y adulta, que no evoluciona a atopia sistémica, pero que progresa de manera natural hacia el agravamiento y la aparición de comorbilidades, como el asma alérgica local. Recientemente, se ha demostrado que la inmunoterapia con alérgenos es capaz de controlar los síntomas de rinitis y aumentar la calidad de vida de los pacientes con RAL. En este sentido, es importante señalar que la inmunoterapia con alérgenos es una intervención modificadora de la historia natural de la enfermedad y muestra un efecto sostenido tras su suspensión en pacientes con RA. Por tanto, el diagnóstico precoz de los pacientes con RAL permitiría la instauración de tratamientos etiológicos, como la inmunoterapia con alérgenos, que frenen la progresión de la enfermedad y la aparición de comorbilidades.

No obstante, a pesar de su prevalencia y relevancia, la RAL continúa siendo una enfermedad infra-diagnosticada a día de hoy. Este hecho se debe fundamentalmente a la escasa implementación clínica del TPNA, prueba imprescindible para su reconocimiento. En este sentido, el TPNA es un procedimiento diagnóstico largo y

laborioso que requiere de una estancia de varias horas del paciente en el hospital. Además, no existen protocolos estandarizados universalmente validados para la realización de esta prueba, y hay pocos datos disponibles sobre su seguridad tanto en niños como en adultos. Este aspecto es particularmente relevante en los individuos con asma, patología que coexiste frecuentemente con la rinitis. Además, no está bien establecida la manera de monitorizar e interpretar el resultado del TPNA, al no existir estudios de gran tamaño muestral y elevada potencia estadística que analicen su reproducibilidad, o evalúen su precisión diagnóstica e identifiquen puntos de corte de positividad. La publicación en años recientes de un protocolo de TPNA por parte de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology ha arrojado algo de luz sobre estos aspectos y ha servido de base para la realización de estudios sobre la metodología de la prueba. Previamente existía un protocolo nacional para TPNA publicado por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, y que difiere en numerosos aspectos de la guía europea. Usando como base estos dos documentos, los trabajos que conforman esta tesis han analizado de forma sistemática la seguridad del TPNA en niños y adultos, así como la reproducibilidad, precisión diagnóstica y puntos de corte de positividad asociados a las técnicas de monitorización recomendadas. De este modo, esta tesis doctoral tiene el potencial de contribuir a expandir la implementación clínica del TPNA, prueba diagnóstica indicada en pacientes con RA, pacientes con RAL y pacientes con rinitis ocupacional

La mayor disponibilidad del TPNA en los centros especializados podrá contribuir a realizar un endofenotipado más detallado de los pacientes con rinitis crónica. En este sentido, el TPNA puede clarificar los desencadenantes alérgicos de los pacientes que presentan una discordancia entre los síntomas nasales y los resultados de las pruebas de atopia. En la clínica, se observan frecuentemente pacientes con rinitis perenne que sólo están sensibilizados a alérgenos estacionales en prueba cutánea. Este escenario había sido explicado clásicamente como la coexistencia de una RA y una RNA en el mismo individuo (rinitis mixta). No obstante, la coexistencia de una RA y una RAL en el mismo paciente es una posibilidad que no se ha investigado hasta el día de hoy. La existencia de sensibilizaciones locales sin identificar podría explicar la respuesta sub-óptima a intervenciones específicas, como la evitación de alérgenos o la inmunoterapia

con alérgenos, en algunos pacientes atópicos. Para evaluar este aspecto, los trabajos de esta tesis doctoral también analizarán las características clínicas, el patrón de reactividad nasal específica a alérgenos ambientales y el tipo de inflamación nasal que presentan los pacientes con discrepancias entre su patrón de síntomas y los resultados de sus pruebas de atopia.

Otra aproximación para favorecer el reconocimiento de las formas locales de alergia respiratoria, es el desarrollo de técnicas *in vitro* que sean cuantificables en muestras de sangre periférica. Esta aproximación es muy segura para el paciente y permite acortar su tiempo de estancia hospitalaria. En este sentido, el test de activación de basófilos (TAB) ha mostrado resultados prometedores como método diagnóstico para RAL. Esta técnica estudia la capacidad de los alérgenos ambientales para activar los basófilos periféricos de un paciente, e informa de la presencia y funcionalidad de la IgEe. Hasta la fecha escasos estudios han evaluado la sensibilidad y especificidad del TAB en el diagnóstico de RAL. En ellos se ha observado una especificidad del 100% y una sensibilidad del 50-67% para el diagnóstico de RAL (117, 302). No obstante, esta prueba precisa de mayor validación para poder sustituir al TPNA en la clínica, por lo que en esta tesis también se analizará el papel del TAB en el diagnóstico de distintos fenotipos de rinitis crónica.

En resumen, esta tesis aborda varias necesidades no resueltas en rinología y alergología. Por un lado, analizará la seguridad y reproducibilidad del TPNA en población pediátrica y adulta. También evaluará su precisión diagnóstica e identificará los mejores puntos de corte de positividad. Además, progresará en el endofenotipado de los pacientes con discrepancias entre el patrón de síntomas nasales y los resultados de las pruebas de atopia, y en el desempeño diagnóstico del TAB para distintos fenotipos de rinitis. Colectivamente, estos trabajos facilitarán el reconocimiento temprano de la alergia respiratoria local, y la instauración de terapias específicas con potencial modificador de su historia natural.

OBJETIVOS

- 1) Evaluar la seguridad del test de provocación nasal con alérgenos en niños y adultos sanos y con distintos fenotipos de rinitis (rinitis alérgica, rinitis alérgica local y rinitis no alérgica), con protocolos de administración de un solo alérgeno o múltiples alérgenos por sesión y con dos técnicas distintas de aplicación intranasal del alérgeno (aerosol vaporizado o micropipeta).
- 2) Evaluar la reproducibilidad del test de provocación nasal con alérgenos en niños y adultos sanos y con distintos fenotipos de rinitis (rinitis alérgica, rinitis alérgica local y rinitis no alérgica), monitorizado mediante rinometría acústica y escala de puntuación de síntomas naso-oculares de Lebel.
- 3) Identificar los puntos de corte óptimos de positividad del porcentaje de cambio en el volumen 2-6 cm medido por rinometría acústica y de la escala de puntuación de síntomas naso-oculares de Lebel para discriminar entre pacientes adultos alérgicos y no alérgicos con rinitis mediante la realización del test de provocación nasal con alérgenos.
- 4) Evaluar la precisión diagnóstica del test de provocación nasal con alérgenos monitorizado por rinometría acústica (porcentaje de cambio en el volumen 2-6 cm) y escala de puntuación de síntomas naso-oculares de Lebel para discriminar entre pacientes adultos alérgicos y no alérgicos con rinitis.
- 5) Evaluar la proporción de pacientes adultos y adolescentes con rinitis perenne y pruebas cutáneas positivas únicamente a alérgenos estacionales, que presentan respuesta positiva al test de provocación nasal tanto con alérgenos perennes como con alérgenos estacionales. Identificar las características de la inflamación nasal y los factores clínicos de riesgo asociados a una respuesta positiva a test de provocación nasal con alérgenos perennes en los pacientes de las características anteriores.
- 6) Evaluar la utilidad y validez del test de activación de basófilos para el diagnóstico de distintos fenotipos de rinitis crónica.

ARTÍCULOS

Artículo 1. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M, Pérez-Sánchez N, Ariza A, Salas M, Moreno-Aguilar C, Campo P, Torres MJ, Rondon C. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy*. 2019 Jun;74(6):1125-1134. doi: 10.1111/all.13728. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30667530.

Artículo 2. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Salas M, Perez-Sanchez N, Ariza A, Bogas G, Bartra J, Torres MJ, Rondon C. Comparison of diagnostic accuracy of acoustic rhinometry and symptoms score for nasal allergen challenge monitoring. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):371-375. doi: 10.1111/all.14499. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32687610.

Artículo 3. Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, Ariza A, Campo P, Prieto A, Perez-Sanchez N, Salas M, Mayorga C, Torres MJ, Rondon C. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1689-1698. doi: 10.1111/all.14206. Epub 2020 Feb 12. PMID: 3199523

Artículo 1. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M, Pérez-Sánchez N, Ariza A, Salas M, Moreno-Aguilar C, Campo P, Torres MJ, Rondon C. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy*. 2019 Jun;74(6):1125-1134. doi: 10.1111/all.13728. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30667530.

Antecedentes: la prueba de provocación nasal con alérgenos (TPNA) es una herramienta útil para el diagnóstico de la rinitis alérgica (RA) y la rinitis alérgica local (RAL) y podría servir para diseñar y controlar la inmunoterapia con alérgenos. Sin embargo, los datos sobre su seguridad y reproducibilidad son escasos.

Objetivo: investigar la seguridad y reproducibilidad de la TPNA en pacientes pediátricos y adultos con rinitis con / sin síntomas asmáticos y en controles sanos.

Métodos: Se realizó una evaluación retrospectiva de las TPNA realizadas en nuestra Unidad durante el período 2005-2017 y monitoreadas por rinometría acústica y síntomas naso-oculares para analizar la seguridad de dos métodos de aplicación de alérgenos (spray dosificado y micropipeta) y protocolos TPNA (TPNA con alérgenos únicos o múltiples / sesión [TPNA-S y TPNA-M]). Se registraron los eventos adversos (EA), valores de espirometría y medicación de rescate requeridos para EA. La reproducibilidad se examinó mediante un análisis prospectivo de tres TPNA-S repetidos realizados en intervalos de 1 a 2 meses en pacientes con RA, RAL y rinitis no alérgica, y en controles sanos.

Resultados: Se realizaron un total de 11 499 TPNA en 518 niños y 5830 adultos. Sólo se produjeron cuatro EA locales y el 99,97% de los TPNA fueron bien tolerados. La reproducibilidad y los valores predictivos positivos y negativos de tres TPNA-S consecutivos realizados en 710 sujetos fueron 97,32%, 100% y 92,91%, respectivamente. No hubo resultados falsos positivos en los 710 sujetos analizados. La seguridad y la reproducibilidad fueron comparables entre los métodos de aplicación de alérgenos y los fenotipos de rinitis.

Artículo 2. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Salas M, Perez-Sanchez N, Ariza A, Bogas G, Bartra J, Torres MJ, Rondon C. Comparison of diagnostic accuracy of acoustic rhinometry and symptoms score for nasal allergen challenge monitoring. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):371-375. doi: 10.1111/all.14499. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32687610

Antecedentes: la prueba de provocación nasal con alérgenos (TPNA) es una herramienta útil para el diagnóstico de la rinitis alérgica (RA) y la rinitis alérgica local (RAL) y rinitis alérgica dual (RAD). Sin embargo, los puntos de corte para establecer la positividad de la prueba difieren entre las diferentes guías existentes.

Objetivo: determinar los puntos de corte óptimos para establecer la positividad del TPNA.

Métodos: Se realizaron TPNA en 1165 sujetos con RA, 369 rinitis no alérgica (RNA) y 361 controles sanos (CS). La respuesta se evaluó mediante parámetros objetivos: descenso del volumen 2-6 cm (%Vol 2-6cm) por rinometría acústica, y subjetivos: aumento en el score de síntomas-nasooculares (SSNO). Se elaboraron curvas ROC para determinar los puntos de corte óptimos, el área bajo la curva (AUC), sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) y las razones de probabilidad (LH+ y LH-).

Resultados: En la diferenciación RA-RNA, el poder discriminativo del %Vol2-6cm fue excelente y el del SSNO bueno (AUC 1 vs 0.880; $p < 0.001$). Los puntos de corte %Vol2-6cm ≥ 24.40 y SSNO ≥ 4.5 obtuvieron una sensibilidad 99.7% vs 65.1%, especificidad 100% vs 91.6%, VPP 100% vs 96.1%, y VPN 99.2% vs 45.4%. En la diferenciación RA-CS el poder discriminativo de ambos fue excelente (AUC 1 vs 0.944, $P < 0.001$). Los puntos de corte %Vol 2-6 cm $\geq 24.48\%$ y SSNO ≥ 3.5 obtuvieron: sensibilidad 99.7 vs 67.1%, especificidad 100% vs 99.4%, VPP 100% vs 100% y VPN 98.9% vs 47% respectivamente. La capacidad predictiva (LH ratio) del %Vol2-6cm fue significativamente mejor ($p < 0.001$) tanto para diferenciar RA vs RNA, como RA vs CS. El uso conjunto de ambos parámetros no mejoró la precisión del TPNA.

Conclusión: La medición del Vol 2-6 cm por AcRh es más sensible, específica y predictiva que el SSNO para evaluar la respuesta en el TPNA en pacientes con RA, RNA y CS. En

pacientes con rinitis el punto de corte más exacto para determinar la positividad del TPNA fue una reducción $\geq 24.40\%$ en el Vol 2-6 cm tras la provocación con el alérgeno.

Artículo 3. Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, Ariza A, Campo P, Prieto A, Perez-Sanchez N, Salas M, Mayorga C, Torres MJ, Rondon C. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1689-1698. doi: 10.1111/all.14206. Epub 2020 Feb 12. PMID: 3199523

Antecedentes: la rinitis alérgica (RA) y la rinitis alérgica local (RAL) se definen por la reactividad nasal a aeroalergenos con y sin prueba cutánea positiva (SPT), respectivamente. En este estudio, nuestro objetivo fue investigar si ambos tipos de reactividad específica de alérgenos pueden coexistir en el mismo individuo.

Métodos: Cuarenta y ocho pacientes con síntomas de rinitis perenne y SPT positivo con alérgenos estacionales solamente (grupo discrepante) fueron sometidos a pruebas consecutivas de alérgenos nasales (TPNA) con alérgenos estacionales (TPNA-S) y perennes (TPNA-P). Se recogió un lavado nasal antes y después del TPNA para medir la proteína catiónica eosinófila (ECP). Se realizó una prueba de activación de basófilos (TAB) con alérgenos estacionales y / o perennes en diez pacientes del grupo discrepante y en seis rinitis alérgicas estacionales (SAR), ocho rinitis alérgicas local perenne (RAL), seis rinitis no alérgicas (RNA) y seis individuos de control sanos (CS).

Resultados: Todos los pacientes del grupo discrepante dieron positivo en el TPNA-S, y 41 de ellos (85,4%), también en el TPNA-P (grupo A). Por el contrario, siete pacientes dieron negativo en el TPNA-P (grupo B). La ECP en el lavado nasal aumentó después del TPNA-P en el grupo A ($p = 0,004$), pero no en el grupo B. El TAB con alérgenos estacionales fue positiva en el 100% de los casos de SAR y del grupo A, mientras que el TAB con los alérgenos perennes fueron positivos en el 37,5% y el 60% de los casos de RAL y del grupo A, respectivamente. Todos los sujetos RNA y CS resultaron negativos para el TAB.

Conclusión: Este estudio muestra que la reactividad nasal a aeroalergenos con y sin SPT positivo puede coexistir en un mismo paciente. Proponemos el término rinitis alérgica dual para este fenotipo de rinitis.

DISCUSIÓN

La rinitis alérgica (RA) representa uno de los motivos más frecuentes de consulta en Atención Primaria y Especializada (314). Aunque existen importantes variaciones geográficas, su prevalencia global ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas. Se calcula que la RA afecta actualmente al 20% de la población de los países occidentales (15, 42, 315, 316).

La RA se asocia frecuentemente con otras enfermedades de la mucosa respiratoria como la conjuntivitis, el asma o la sinusitis (36), y tiene un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes. El estudio epidemiológico nacional Alergológica 2015 demostró que la RA era responsable de un aumento significativo de malestar y ansiedad durante la realización de las actividades cotidianas, lo que ocasionaba un impacto socioeconómico particularmente alto (42). De acuerdo con los datos publicados en el estudio FERIN, se estima que el coste medio total de la RA es superior a 2.000 euros/paciente/año y las pérdidas de productividad asociadas a la enfermedad se sitúan en torno al 30% (78).

Tradicionalmente la rinitis crónica no infecciosa se ha clasificado en RA y rinitis no alérgica (RNA), en función de la positividad o negatividad de los test de atopia (pruebas cutáneas en prick e IgEe sérica) (317). Sin embargo, esta clasificación no refleja la complejidad del síndrome rinitis. Los pacientes atópicos con rinitis pueden no experimentar síntomas con la exposición a los alérgenos a los que están sensibilizados. Del mismo modo, existen pacientes no atópicos con rinitis que presentan síntomas con la exposición natural a alérgenos ambientales o tras la realización del test de provocación nasal con alérgenos (TPNA). Este último fenotipo se ha denominado rinitis alérgica local (RAL). Esta enfermedad está mediada por la síntesis mucosa de IgEe que induce una inflamación nasal eosinofílica (46, 47, 54, 130, 318). De forma similar a la RA, la RAL progresa de forma natural hacia el agravamiento y la aparición de comorbilidades en los primeros años tras su diagnóstico (133).

Debido a la ausencia de estudios poblacionales, la prevalencia de RAL es actualmente desconocida. En los últimos 13 años diversos trabajos realizados en poblaciones occidentales seleccionadas han comunicado que entre 25-67% de los adultos y niños no

atópicos con rinitis crónica cumplen criterios diagnósticos de RAL. Un estudio de nuestro grupo que analizó sistemáticamente todos los pacientes con rinitis derivados a un servicio especializado de Alergología encontró una prevalencia del 25,7% para RAL en adultos (47). En un trabajo reciente que aplicó la misma metodología en población pediátrica se demostró una prevalencia de RAL del 24,9% (295). No obstante, en los últimos años han aparecido numerosos estudios en población asiática que comunican una frecuencia sensiblemente menor de RAL, especialmente en niños y adolescentes (0-19%). Actualmente es desconocido si estas diferencias regionales se deben a aspectos metodológicos, a diferencias en la susceptibilidad genética entre distintas poblaciones, o a otros factores. Aunque la distinta metodología de los estudios publicados dificulta las comparaciones directas, una revisión sistemática de 2017 encontró que la probabilidad global de TPNA positivo en sujetos no atópicos con rinitis era del 16,1% en niños y del 24,7% en adultos (319).

En cualquier caso, la existencia de sensibilizaciones locales no identificadas podría explicar la dificultad para alcanzar el control en algunos pacientes con rinitis. Por tanto, la RAL se ha propuesto como una de las causas de enfermedad crónica grave de las vías aéreas superiores (*SCUAD*, por sus siglas en inglés *severe chronic upper airway disease*). Por otro lado, también se ha demostrado que los pacientes con RAL y asma pueden presentar una respuesta positiva al test de provocación bronquial con alérgenos (320). Este hecho demuestra la existencia de un correlato bronquial de RAL, que se ha denominado asma alérgica local. Interesantemente, mediante dos ensayos clínicos independientes, nuestro grupo ha demostrado la capacidad de la inmunoterapia con alérgenos para controlar los síntomas de rinitis, disminuir la necesidad de medicación de rescate, aumentar la calidad de vida y la tolerancia nasal al alérgeno en pacientes con RAL (286, 287). Estos resultados han sido posteriormente corroborados en dos ensayos clínicos realizados por otros grupos europeos (288, 290). En pacientes con RA, la inmunoterapia con alérgenos constituye una intervención modificadora de la historia natural de la enfermedad con efecto mantenido a largo plazo. Por tanto, la identificación temprana de la RAL podría favorecer la instauración de terapias específicas, como la inmunoterapia con alérgenos, que frenen la progresión de la enfermedad y la aparición de asma alérgica local.

El reconocimiento de los pacientes con RAL requiere la realización de un TPNA. Mediante esta prueba se reproducen de forma controlada los fenómenos clínicos e inflamatorios que se desencadenan tras la exposición natural al alérgeno en pacientes alérgicos (15, 188, 191, 321). Además del reconocimiento de la RAL, el TPNA está indicado para confirmar el diagnóstico de RA ocupacional, para estudiar la relevancia clínica de las sensibilizaciones en individuos polisensibilizados o en aquellos con discrepancias entre las mismas y el patrón de síntomas y para la monitorización del efecto de la inmunoterapia con alérgenos. El TPNA es también una herramienta de investigación muy útil tanto para ensayos clínicos como para estudios traslacionales (43). A pesar de sus múltiples utilidades, la implementación del TPNA es escasa, entre otros motivos porque hasta 2018 no se publicó un protocolo internacional estandarizado para uso clínico. Además, el TPNA es un procedimiento largo y laborioso que requiere de recursos técnicos y humanos y de una larga permanencia del paciente en el centro sanitario. Aunque las guías existentes recomiendan testar un solo alérgeno por sesión (43, 186), nuestro grupo describió y validó un protocolo de TPNA con múltiple alérgenos (TPNA-M) que acorta significativamente el número de visitas necesarias para llegar el diagnóstico final (189).

A pesar de los recientes avances en su armonización metodológica, muchos aspectos relevantes del TPNA están poco investigados, por ejemplo, su reproducibilidad y seguridad. Respecto a esto último, dos estudios que incluían un limitado número de pacientes adultos con RA no habían comunicado ningún broncoespasmo tras la realización de la prueba (322, 323). No obstante, además de por el pequeño tamaño muestral, estos trabajos estaban limitados por la ausencia de pacientes con fenotipos distintos a la RA. Por todo ello, en el primer artículo de esta tesis evaluamos la seguridad del TPNA en adultos y niños. Para ello, analizamos retrospectivamente 11499 TPNA realizados en individuos con RA, RAL y RNA y en sujetos sanos no atópicos. Los individuos de estudio incluían 518 niños y 5830 adultos, de los que 1547 presentaban síntomas de asma. Este trabajo analizaba además TPNA realizados con dos métodos distintos de aplicación de alérgeno (spray nasal y micropipeta, ambos aceptados en guías nacionales e internacionales) y con protocolos de un alérgeno por sesión (TPNA-U) y de hasta 4 alérgenos por sesión (TPNA-M) (324, 325). Para la realización de los TPNA se

emplearon extractos estandarizados de todos los alérgenos relevantes en nuestro medio.

La evaluación de la seguridad se llevó a cabo por medio del análisis de las reacciones adversas (RRAA) y la gravedad de las mismas. Se consideraron reacciones leves las que incluían signos y síntomas no respiratorios (ejemplo: angioedema, prurito oral...) o respiratorios de vías superiores que no requirieron tratamiento. Las reacciones moderadas se definían como aquellas donde aparecían síntomas respiratorios de vías superiores que precisaron tratamiento con antihistamínicos o corticosteroides orales. Por último, las reacciones graves agrupaban las RRAA de vías respiratorias inferiores. De los 11499 TPNA analizados, aparecieron RRAA en solo 4 procedimientos, y todas ellas fueron leves o moderadas. Además, no se registró ninguna reacción tras el alta de los individuos con TPNA negativa una hora tras la aplicación de alérgeno. Globalmente, el 99,97% de las TPNA fueron bien toleradas y no se encontraron diferencias entre tipo o número de alérgenos administrados por sesión, ni entre el método de aplicación de éstos. Este trabajo permite concluir que, cuando se usan extractos estandarizados y se realiza por personal entrenado, el TPNA es una técnica extraordinariamente segura para la evaluación de la rinitis crónica en niños y en adultos, incluso en aquellos que presentan síntomas compatibles con asma. Además, la ausencia de reacciones tardías indica que un periodo de observación de 1 hora es suficiente en pacientes con resultado negativo. Esta observación tiene el potencial de contribuir a la implementación clínica de la prueba. No obstante, nuestro estudio también presenta algunas limitaciones. El análisis se hizo de forma retrospectiva, y no se confirmó el diagnóstico de asma en los pacientes con clínica compatible. En cualquier caso, ninguno de los 2034 TPNA realizados en los 1547 pacientes con síntomas de asma indujo RRAA de vías inferiores.

Por otro lado, existían importantes divergencias entre los escasos trabajos que habían analizado la reproducibilidad del TPNA. Algunos estudios que incluían un número pequeño de pacientes habían comunicado tasas de reproducibilidad del 91-100% (135, 186). Por otro lado, otro trabajo que encontró que un 25% de pacientes con RNA presentaron un primer TPNA positivo y un segundo test negativo, estaba afectado por varios errores metodológicos (empleo de una solución control con efecto irritativo y realización de TPNA unilateral) (326). En este sentido, dado que estos trabajos estaban

realizados antes de la publicación del protocolo internacional de TPNA (43), sus metodologías eran escasamente comparables. Un estudio prospectivo reciente de 10 años de seguimiento de pacientes con RAL que había realizado TPNA según estándares internacionales y con el mismo alérgeno en 176 individuos con RAL cada 5 años, observó una reproducibilidad del 100% para la prueba. No obstante, un intervalo tan amplio entre los TPNA consecutivos en este trabajo hace que no se pueda descartar un sesgo de evolución sobre los resultados (133).

Por todo esto, era necesario realizar un análisis específico de la reproducibilidad de la prueba siguiendo la metodología recomendada internacionalmente (43). Para ello, realizamos prospectivamente 3 TPNA-U consecutivas con el mismo alérgeno y separadas por un intervalo de 1-2 meses en 710 individuos. Los sujetos de estudio incluían 231, 230 y 129 pacientes con RAL, RA y RNA, respectivamente, y 120 individuos sanos no atópicos. De acuerdo con las recomendaciones existentes, se estableció como punto de corte de positividad un descenso bilateral $\geq 30\%$ en el volumen 2-6 cm (Vol2-6cm) de la rinometría acústica (RAc) y un aumento ≥ 5 puntos en la escala de puntuación de síntomas de Lebel tras el TPNA, en comparación con la medición basal. La reproducibilidad, índice kappa, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron del 97,35%, 0.943 ($p < 0.001$), 100% y 92,91%, respectivamente. Es de destacar que no se detectó ningún positivo entre los 249 individuos clasificados como no alérgicos (pacientes con RNA y sujetos sanos), y que sólo 19 de los pacientes identificados como alérgicos presentaron un resultado negativo en una de las tres TPNA consecutivas realizadas. Este trabajo constituye el primer estudio diseñado específicamente para evaluar la reproducibilidad del TPNA que sigue una metodología estandarizada e incluye pacientes con distintos fenotipos de rinitis. Por otra parte, la reproducibilidad del protocolo de TPNA-M permanece sin investigar.

En resumen, el primer artículo de esta tesis permite concluir que el TPNA es una herramienta diagnóstica que cuenta con las características óptimas para una prueba in vivo (seguridad y reproducibilidad), estando, por tanto, lista para ser implementada con garantías en la práctica clínica.

Otro aspecto que limita la utilización del TPNA es la ausencia de puntos de corte de positividad universalmente aceptados. En este sentido, las guías existentes presentan

importantes divergencias en la forma de interpretar el resultado de la prueba (43, 186). En general, los documentos recomiendan monitorizar el TPNA mediante una combinación de parámetros objetivos (medición de permeabilidad nasal) y subjetivos (medición de síntomas). La evaluación de la permeabilidad nasal se puede hacer mediante la medición del volumen de las fosas nasales (RAc), de la resistencia al paso de aire a través de las mismas (rinomanometría), o del pico de flujo inspiratorio nasal (PNIF). Sin embargo, las distintas guías difieren en la escala clínica recomendada para evaluar los síntomas, en el método de medición de la permeabilidad nasal y en los puntos de corte de positividad para ambos parámetros. Estas diferencias se deben fundamentalmente a que las guías nacionales e internacionales están basadas en consenso de expertos, dada la escasez de estudios diseñados *ad hoc*. La guía publicada por la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) en 2011, recomienda establecer el resultado del TPNA preferentemente en base a los cambios en el parámetro objetivo. No obstante, cambios muy acusados (≥ 5 puntos) en la puntuación de síntomas también puede llevar a la interpretación de TPNA positivo, en ausencia de cambio significativo en la permeabilidad nasal. El punto de corte de positividad para este parámetro se estableció en una reducción bilateral $\geq 25\%$ en el Vol2-6cm de RAc (zona correspondiente a la cabeza del cornete inferior en adultos), en un aumento del 100% de la resistencia a 150 Pa en la rinomanometría anterior activa (RAA) o en una reducción $\geq 40\%$ en el PNIF (186). Aunque la guía de la SEAIC acepta estos tres métodos de medición de permeabilidad nasal, recomienda la RAc como el más adecuado para monitorizar el TPNA. En 2018, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) publicó una metodología estandarizada para TPNA. Este documento considera la prueba positiva si se produce un cambio claro en al menos uno de los parámetros (subjetivo: ≥ 55 mm en la escala visual analógica (EVA) o ≥ 5 puntos en otras escalas de puntuación Y/O objetivo: cambio $\geq 40\%$ en Vol2-6cm de RAc, de resistencia a 150 Pa en RAA o de PNIF) o bien un cambio moderado simultáneo en ambos parámetros (subjetivo: ≥ 23 mm en EVA o ≥ 3 puntos en otras escalas Y objetivo: cambio $\geq 20\%$ de la resistencia a 150 Pa en RAA o de PNIF o $\geq 27\%$ en el Vol2-6cm de RAc)(43). A diferencia de la guía de SEAIC, el documento de EAACI recomienda la RAA para monitorizar la permeabilidad nasal, aunque acepta también la RAc y el PNIF. Las importantes diferencias en los puntos de corte de positividad clara para RAA y RAc y en el valor que se debe conceder a los

cambios en el parámetro subjetivo ilustran la necesidad de realizar estudios específicos de evaluación diagnóstica de los diferentes métodos de monitorización del resultado del TPNA.

En el segundo artículo de esta tesis nos propusimos evaluar la precisión diagnóstica de la RAc y de la escala de puntuación de síntomas de Lebel para la monitorización del TPNA, e identificar los mejores puntos de corte de positividad para ambos parámetros. Elegimos la RAc porque la inflamación alérgica puede inducir cambios detectables de volumen nasal que no siempre se traducen en aumentos significativos de la resistencia al paso de aire a través de las fosas. Por otra parte, el valor del PNIF se ve influenciado por la función pulmonar, por lo que se considera menos reproducible que la RAc o la RAA. Respecto a la puntuación de síntomas, seleccionamos la escala de Lebel la cual evalúa también los síntomas oculares inducidos por la aplicación nasal del alérgeno. Para analizar estos aspectos realizamos un estudio prospectivo en adultos que incluyó 1165 pacientes con RA, 369 pacientes con RNA y 361 sujetos sanos no atópicos. Todos los individuos del estudio fueron sometidos a una TPNA bilateral con un solo alérgeno por sesión aplicado en concentraciones progresivamente crecientes mediante micropipeta.

Para el análisis del poder discriminativo (RA vs controles sanos y RA vs RNA) único o combinado de ambos parámetros, se generaron curvas *receiver operating characteristic* (ROC), y se calculó el área bajo la curva (del inglés *area under the curve*, AUC), la sensibilidad y la especificidad entre otros índices estadísticos. Como patrón oro para las comparaciones se utilizaron los criterios de positividad de EAACI (reducción bilateral $\geq 40\%$ en el Vol2-6cm de RAc O aumento ≥ 5 puntos en la escala de Lebel O reducción bilateral $\geq 27\%$ en el Vol2-6cm de RAc Y aumento ≥ 3 puntos en la escala de Lebel) por ser los más exigentes de los propuestos por las distintas guías existentes. El análisis de los índices estadísticos reveló que el poder discriminativo de la RAc fue excelente tanto para diferenciar entre pacientes con RA y controles sanos, como entre pacientes con RA y con RNA (AUC=1; $P < 0.001$). Por su parte, el poder discriminativo de la escala de Lebel fue excelente para diferenciar RA y controles sanos (AUC 0.994; $P < 0.001$), pero no para distinguir entre los dos fenotipos de rinitis crónica (RA y RNA), donde fue bueno (AUC 0.880; $P < 0.001$). Interesantemente, la adición de la puntuación de síntomas de Lebel no mejoró el poder discriminativo de la RAc para ninguna de las comparaciones estudiadas.

Por otro lado, el mejor punto de corte para discriminar entre sujetos con RA y controles sanos y entre pacientes con RA y con RNA fue un descenso bilateral $\geq 24,48\%$ en el Vol2-6cm de RAc (sensibilidad 99,7% y especificidad 100%). Los mejores puntos de corte para la escala de puntuación de Lebel diferían para cada comparación (aumento $\geq 3,5$ puntos para diferenciar entre RA y controles, y un aumento $\geq 4,5$ puntos para diferenciar entre RA y RNA) y globalmente mostraban unos valores menores de sensibilidad y especificidad. Además, se evaluó el rendimiento diagnóstico y la validez externa de los resultados del TPNA monitorizados mediante el Vol2-6cm y la puntuación de síntomas de Lebel. Para ello se calcularon los cocientes de probabilidad positivo y negativo (del inglés *Likelihood Ratio*, LR+ y LR-) y las probabilidades pre- y post-test, las cuales al contrario de los valores predictivos positivo y negativo no dependen de la prevalencia de la enfermedad y por tanto sus resultados pueden ser extrapolados a diferentes poblaciones. En este apartado, el Vol2-6cm mostró un nivel excelente de rendimiento diagnóstico para confirmar la presencia de rinitis alérgica (LR+ >10) y para descartarla (LR- $<0,1$) tanto entre sujetos con RA y controles sanos como entre pacientes con RA y con RNA. Por el contrario, la puntuación de síntomas de Lebel no mostró utilidad clínica para descartar la presencia de rinitis alérgica (LR- $>0,1$) ni entre sujetos con RA y controles sanos, ni entre pacientes con RA y pacientes con RNA.

La principal limitación de nuestro trabajo es la ausencia de pacientes con otros fenotipos alérgicos de rinitis distintos de la RA. Nuestro estudio tampoco incluye una comparación de los distintos métodos de medición de permeabilidad nasal o de puntuación de síntomas. En cualquier caso, este segundo artículo que conforma la presente tesis indica que la RAc es suficiente para monitorizar de forma precisa el resultado del TPNA, y que una reducción bilateral $\geq 24,48\%$ en el Vol2-6cm identifica adecuadamente a los pacientes que presentan reactividad nasal específica a alérgenos ambientales. Estos hallazgos concuerdan con las recomendaciones de la guía de SEAIC, y difieren considerablemente de las de EAACI, por lo que podrían servir de base para futuras actualizaciones de protocolos internacionales de TPNA. Además, la identificación de puntos de corte de positividad y la demostración de la precisión diagnóstica de la RAc para monitorizar el TPNA contribuirán a expandir su implementación clínica y correcta interpretación.

La demostración de la existencia de alergia respiratoria local constató que la alergia y la atopia representan dos fenómenos distintos. Este hecho está modificando la división clásica de la rinitis crónica, basada en la presencia de atopia (15, 327), por una clasificación basada en la presencia de alergia. Los fenotipos alérgicos y no alérgicos deben definirse por la respuesta positiva y negativa, respectivamente, al TPNA (auténtica prueba de alergia), con independencia del resultado de las pruebas cutáneas. Así, pueden existir pacientes atópicos con RNA o pacientes no atópicos con RAL. Sólo la disponibilidad del TPNA en la clínica permitirá realizar este fenotipado detallado de los pacientes con rinitis crónica. En este sentido, algunos pacientes con rinitis perenne están sensibilizados únicamente a pólenes estacionales. Este escenario clínico se ha explicado clásicamente por la presencia de rinitis mixta (RM), entendida como la coexistencia de RA y RNA en el mismo paciente. No obstante, la coexistencia de RA y RAL en estos individuos es una posibilidad que no había sido investigada y que también podría explicar su patrón de síntomas.

Por tanto, el tercer trabajo de esta tesis se enfocó al fenotipado de los pacientes con discrepancias entre la temporalidad de sus síntomas y los resultados de sus pruebas de atopia. Para ello, realizamos un análisis prospectivo de 48 pacientes ≥ 14 años con rinitis perenne persistente que estaban sensibilizados únicamente a pólenes de gramíneas y/u olivo. Estos individuos fueron sometidos a TPNA-U consecutivas con concentraciones progresivamente crecientes de alérgenos perennes (*Dermatophagoides pteronyssinus*, DP, y *Alternaria alternata*, AA) y estacionales (pólenes de olivo y gramíneas), separadas por un intervalo mínimo de una semana. Se consideró como positivo un TPNA con incremento ≥ 33 mm en EVA de síntomas y una reducción bilateral $\geq 27\%$ en Vol2-6cm de RAc. Interesantemente, el 85% de los pacientes del estudio presentaron TPNA positiva tanto frente a alérgenos perennes como estacionales, por lo que se demostró que la RA y la RAL pueden coexistir en el mismo individuo. Este nuevo fenotipo fue denominado rinitis alérgica dual (RAD). Por otro lado, el 15% de los individuos sólo reaccionaban frente a los alérgenos a los que estaban sensibilizados en prueba cutánea, confirmándose el diagnóstico de RM (52). Interesantemente, este estudio observó una concordancia perfecta entre los resultados de las pruebas cutáneas y el TPNA con alérgenos estacionales (índice kappa=1). No se observaron diferencias significativas en

la concentración de alérgeno que inducía un TPNA positivo ni entre pacientes con RAD y RM, ni entre alérgenos perennes y estacionales en sujetos con RAD. Esta segunda observación contrasta con estudios previos del grupo que mostraron que los pacientes con RA reaccionan a concentraciones menores de alérgeno que los sujetos con RAL. No obstante, este hallazgo se realizó entre pacientes sensibilizados al mismo alérgeno, por lo que no son posibles las comparaciones directas con el tercer estudio de esta tesis. Por otra parte, los pacientes con RM referían con mayor frecuencia signos de hiperreactividad nasal. En este sentido, aunque la hiperreactividad nasal puede aparecer en cualquier tipo de rinitis crónica, es un rasgo más frecuente en algunos fenotipos de RNA (41). Además, los sujetos con RAD presentaron de forma más frecuente que los pacientes con RM una evolución a rinitis perenne desde una rinitis estacional inicial. Estos datos clínicos pueden ser de utilidad para seleccionar pacientes atópicos candidatos a TPNA en la práctica clínica.

Para acercarnos a la fisiopatología de la RAD, en este trabajo también cuantificamos la proteína catiónica del eosinófilo (ECP) en el lavado nasal recogido 24 horas antes y 15 y 60 minutos tras la realización del TPNA. Solo los pacientes con RAD experimentaron un aumento significativo de la ECP nasal tras el TPNA con alérgenos perennes, mientras que el TPNA con alérgenos estacionales indujo un aumento significativo similar en sujetos con RM y RAD. Estos resultados concuerdan con estudios anteriores y confirman que la reactividad específica de alérgeno se asocia con inflamación nasal eosinofílica con independencia del estado atópico para el alérgeno correspondiente (131, 134, 135, 328).

Estudios previos de nuestro grupo y otros grupos han identificado que entre 50-66% de los pacientes con RAL por distintos alérgenos presentan un test de activación de basófilos (TAB) positivo (136, 329, 330). El TAB es considerado una auténtica provocación *in vitro* que informa tanto de la presencia como de la funcionalidad de la IgEe (331). Por tanto, el TAB ha sido fundamental para clarificar la inmunopatología de la RAL. Además, esta herramienta tiene una eminente aplicabilidad clínica, ya que al tratarse de una prueba *in vitro* cuantificable en sangre periférica es muy segura para al paciente y permite acortar su estancia hospitalaria (332). En el tercer trabajo de esta tesis analizamos el resultado del TAB en 8 pacientes con RAD (prueba cutánea y TPNA

positivo a polen de olivo o gramíneas y prueba cutánea negativa y TPNA positivo a DP o AA), 8 pacientes con RA (prueba cutánea y TPNA positivo a polen de olivo o gramíneas), 8 pacientes con RAL (prueba cutánea negativa y TPNA positivo a DP), 6 pacientes con RNA (TPNA negativo a todos los alérgenos relevantes) y 6 sujetos sanos no atópicos. Además, evaluamos el efecto de la exposición nasal al alérgeno sobre la activación de basófilos periféricos, realizando el TAB antes y 24 horas después del TPNA. Este momento de medición se seleccionó en base a resultados previos que demuestran un incremento progresivo de la IgEe nasal durante las 24 horas posteriores a un TPNA positivo (46, 54, 134). El TAB con alérgenos estacionales fue positivo en el 100% de los pacientes con RA y RAD, mientras que el TAB con alérgenos perennes fue positivo en el 60% de los pacientes con RAD y en el 38% de los pacientes con RAL. Todos los pacientes con RNA y los controles sanos presentaron TAB negativo con alérgenos perennes y estacionales. La concentración de alérgeno que produjo un TPNA positivo fue comparable entre RA y RAD para alérgenos perennes y entre RAD y RAL para alérgenos estacionales. La reactividad del basófilo (% de cambio de expresión de CD63 de membrana) fue comparable entre pacientes con RAD y RA para alérgenos estacionales, entre pacientes con RAD y RAL para alérgenos perennes y entre alérgenos perennes y estacionales en sujetos con RAD. Por otra parte, los pacientes con RA presentaron un nivel significativamente mayor de IgEe sérica frente a alérgenos estacionales que los individuos con RAD. Este hecho contrasta con trabajos previos que habían asociado el nivel de IgEe sérica con la reactividad de basófilos periféricos (217, 333, 334). El TPNA no modificó de forma significativa la reactividad de los basófilos periféricos para ningún alérgeno y con independencia del resultado de la prueba.

Este tercer artículo presenta también algunas limitaciones. En primer lugar, el número de individuos donde se realizó el TAB fue pequeño. Por tanto, a pesar de los resultados prometedores, el papel del TAB en el diagnóstico de RAL o RAD requiere de mayor investigación antes de poder recomendar esta prueba para la práctica clínica. Además, sólo se analizó la reactividad nasal o *in vitro* a pólenes de gramíneas y olivo, DP y AA. No obstante, estos cuatro alérgenos están involucrados en la gran mayoría de casos de alergia respiratoria en nuestra área. Es decir, si bien existen pacientes alérgicos a otros alérgenos, sería excepcional que no lo fueran también a alguno de estos cuatro. Por otro

lado, sólo se analizaron pacientes con síntomas perennes y sensibilizaciones sistémicas estacionales, siendo a día de hoy desconocido si el fenotipo de RAD se puede asociar con una sensibilización sistémica a alérgenos perennes y una sensibilización local a pólenes estacionales. Finalmente, el diseño de este estudio no permite investigar si la RAD constituye un fenotipo estable, o si estos pacientes progresan a otro fenotipo con el tiempo. No obstante, los estudios previos del grupo demostraron que la RAL era un fenotipo diferenciado que no evolucionaba a atopia sistémica durante los 10 años posteriores al diagnóstico (133).

Más recientemente, y como continuación del trabajo anterior, nuestro grupo demostró que los niños y adolescentes también pueden padecer RAD. En un trabajo que evaluó sistemáticamente a todos los sujetos de entre 5-18 años derivados a servicios especializados por rinitis crónica, se encontró una prevalencia de RAD del 11,6% (295). No obstante, al igual que sucede con la RAL, la falta de estudios poblacionales determina que la prevalencia real de este nuevo fenotipo sea desconocida a día de hoy. No obstante, es lógico suponer que muchos pacientes diagnosticados de RM debido a un patrón de síntomas sólo parcialmente concordante con sus sensibilizaciones sistémicas presenten en realidad una RAD. La RAD también podría explicar la respuesta subóptima a intervenciones específicas (evitación de alérgenos o inmunoterapia con alérgenos) en algunos pacientes atópicos, constituyendo por tanto una causa potencial de *SCUAD*. Por tanto, el tercer artículo de esta tesis profundiza en la complejidad del síndrome clínico rinitis y pone de manifiesto la importancia de fenotipos intermedios como la RM o la RAD. Paralelamente, también enfatiza la utilidad del TPNA como herramienta clínica de evaluación de la rinitis crónica.

En resumen, los trabajos que se incluyen en esta tesis doctoral demuestran que el TPNA es una herramienta diagnóstica en rinitis que se encuentra lista para ser utilizada en la práctica clínica habitual. El TPNA cuenta con una excelente seguridad, incluso en pacientes asmáticos, cuando se usan extractos estandarizados y es realizada por personal entrenado. Esta tesis ha contribuido a demostrar la adecuación de la RAc para la monitorización clínica del TPNA. Por una parte, este método de medición de la permeabilidad nasal se asocia a una gran reproducibilidad y muestra una excelente precisión diagnóstica para la discriminación de pacientes alérgicos y no alérgicos que se

someten a un TPNA. La demostración del excelente rendimiento diagnóstico de la RAc para la monitorización del TPNA, permite que los puntos de corte de positividad identificados puedan ser utilizados en poblaciones con diferente prevalencia de rinitis alérgica, lo que facilitará la toma de decisiones y contribuirá a la implementación clínica de la prueba. La inclusión del TPNA en el abordaje diagnóstico de la rinitis crónica es una necesidad perentoria desde la demostración de la existencia de pacientes pediátricos y adultos con rinitis cuyos desencadenantes alérgicos no pueden ser identificados por las pruebas clásicas de atopia. Aunque el TAB es una herramienta prometedora, su uso con fines diagnósticos no se puede recomendar todavía para la práctica clínica habitual. Por tanto, la inclusión del TPNA en los algoritmos diagnósticos de rinitis es la única forma de identificar los desencadenantes alérgicos de la enfermedad en muchos pacientes atópicos y no atópicos. Este reconocimiento permitirá instaurar de forma temprana terapias etiológicas como la inmunoterapia con alérgenos que tienen el potencial de evitar la progresión de la enfermedad y la aparición de comorbilidades como el asma.

CONCLUSIONES

- 1) El test de provocación nasal con alérgeno (TPNA) ha demostrado ser una herramienta segura tanto en niños como en adultos sanos, incluidos aquellos con síntomas compatibles con asma; y en los diferentes fenotipos de rinitis (rinitis alérgica, rinitis alérgica local y rinitis no alérgica). El 99,97% de las TPNA fueron bien toleradas, no presentándose reacciones sistémicas ni crisis de broncoespasmo. No hubo diferencia de seguridad entre los protocolos de TPNA mediante administración de un solo alérgeno o múltiples alérgenos por sesión ni con las dos técnicas distintas de aplicación intranasal del alérgeno evaluadas (aerosol vaporizado o micropipeta).
- 2) El TPNA en niños y adultos sanos y con distintos fenotipos de rinitis (rinitis alérgica, rinitis alérgica local y rinitis no alérgica), monitorizado mediante rinometría acústica y escala de puntuación de síntomas naso-oculares de Lebel es una herramienta altamente reproducible con una reproducibilidad del 97,35%.
- 3) Los puntos de corte óptimos de positividad para discriminar entre pacientes alérgicos y no alérgicos que se someten a TPNA son un descenso bilateral $\geq 24.48\%$ en el volumen 2-6 cm de rinometría acústica y un incremento $\geq 3,5$ puntos en la escala de síntomas nasooculares.
- 4) El porcentaje de descenso bilateral $\geq 24.48\%$ en el volumen 2-6 cm (área correspondiente a la cabeza del cornete inferior) medido por rinometría acústica tras aplicación de alérgeno posee un poder discriminativo excelente para diferenciar entre los pacientes con RA y con rinitis no alérgica (RNA) que se someten a un TPNA. La escala de síntomas nasooculares posee un poder discriminativo bueno pero inferior al obtenido por la rinometría acústica. Además, la adición de la escala de síntomas al porcentaje de descenso del volumen 2-6cm medido por rinometría acústica no produce un aumento de la precisión diagnóstica de la monitorización de TPNA basada exclusivamente en la rinometría acústica.

- 5) La proporción de pacientes adultos y adolescentes con rinitis perenne y pruebas cutáneas positivas únicamente a alérgenos estacionales, que presentan respuesta positiva al test de provocación nasal tanto con alérgenos perennes como con alérgenos estacionales fue del 85,4%. Se propone el término rinitis alérgica dual (RAD) para denominar a este fenotipo de rinitis de causa alérgica, caracterizado por la coexistencia de RA y RAL en el mismo individuo con rinitis. Los pacientes con RAD presentan significativamente con menor frecuencia hiperreactividad nasal y evolucionan con mayor frecuencia a rinitis perenne desde una rinitis estacional inicial que los pacientes con rinitis mixta. La exposición nasal al alérgeno en pacientes con RAD induce una inflamación eosinofílica nasal con independencia del estado atópico para el alérgeno correspondiente.

- 6) La mayoría de los pacientes con RAD presentan un test de activación de basófilos (TAB) positivo con los alérgenos que desencadenan sus síntomas nasales, incluidos los que inducen sensibilizaciones locales. El TAB es una herramienta prometedora que podría facilitar en el futuro del reconocimiento de la RAL y la RAD.

ANEXOS

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

ALERGOSUR 2018

SEGURIDAD Y REPRODUCIBILIDAD DEL TEST DE PROVOCACIÓN NASAL CON ALÉRGENOS

Título: Seguridad y reproducibilidad del test de provocación nasal con alérgenos.

Autores: Almudena Testera, Ibon Eguiluz, Teresa Espino, M^a Dolores Cañamero, Maria Jose Torres, Carmen Rondon

UGC Alergología, IBIMA-Hospital Regional de Málaga, Málaga-Spain

Introducción:

El test de provocación nasal con alérgenos (TPNA) es una herramienta útil en el manejo clínico de la alergia nasal, especialmente para decidir la composición de la inmunoterapia con alérgenos y monitorizar la respuesta a este tratamiento. Además es también un método de investigación valioso para estudiar la fisiopatología de la alergia respiratoria. Sin embargo, hasta ahora, sólo unos pocos estudios han evaluado la seguridad y reproducibilidad de este test.

Objetivo:

En este estudio queremos analizar la seguridad y reproducibilidad del TPNA en un amplio grupo de pacientes con rinitis y controles sanos.

Métodos:

Se trata de un estudio retrospectivo que incluye al total de TPNA realizados en nuestra Unidad de Alergia hasta diciembre de 2017. Después de excluir la hiperreactividad nasal (NHR) mediante la administración de suero salino, se realizó el TPNA bilateral en individuos asintomáticos a nivel basal. Todos los sujetos firmaron el consentimiento informado. La respuesta al NAPT fue valorada según los síntomas naso-oculares y rinometría acústica.

La seguridad del TPNA fue evaluada según el desarrollo de eventos adversos, gravedad de los mismos y la necesidad de uso de medicación de rescate en el total de pacientes incluidos. Los eventos adversos fueron evaluados por medio de la aparición de síntomas, examen físico, auscultación cardiopulmonar, espirometría y determinación de saturación de oxígeno. La reproducibilidad fue valorada por comparación de los resultados en dos o más visitas con un intervalo de tiempo igual o superior al mes.

Resultados:

Analizamos 11256 TPNA realizados en 6160 pacientes (32% hombres y 68% mujeres) atendidos en nuestra Unidad de Alergia desde septiembre de 2005 a diciembre de 2017.

Se observó un bajo porcentaje de eventos adversos (0.04%) y uso de medicación de rescate para tratarlos (0.04%); 4 pacientes tuvieron edema de úvula leve-moderado y uno prurito faríngeo. Tres pacientes requirieron antihistamínicos orales y uno antihistamínicos más corticoides orales. No se observó broncoespasmo u otros eventos adversos graves. Se obtuvo una alta reproducibilidad del TPNA con un coeficiente de correlación del 99.61%.

Conclusión:

El TPNA es un test diagnóstico muy seguro y con alta reproducibilidad que puede usarse en la práctica clínica por personal bien entrenado, y usando extractos alérgicos estandarizados.



El Comité Científico de la XLVII Reunión Alergosur

CERTIFICA

MEJOR COMUNICACIÓN TIPO POSTER DE LA XLVII REUNIÓN ALERGOSUR
Seguridad Y Reproducibilidad Del Test De Provocación Nasal Con Alérgenos

Autores:

Almudena Testera, Ibon Eguiluz, Teresa Espino, M^a Dolores Cañamero, María José Torres, Carmen Rondon

Para que conste y surta efectos oportunos, se firma el presente certificado en
Málaga, 5 Mayo 2018

El Coordinador del Comité Organizador
Dr. Alfonso Miranda Páez

#226 - Póster - Médico

Evaluación de seguridad y reproducibilidad del test de provocación nasal con alérgenos.

RINITIS-CONJUNTIVITIS / Diagnóstico

Almudena Testera Montes, Ibón Eguíluz Gracia, Teresa Espino García, María Dolores Cañamero Ramírez, María José Torres Jaén, Carmen Rondón Segovia

Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Objetivos / Introducción

Introducción: El test de provocación nasal con alérgenos (TPNA) es una prueba diagnóstica útil en el manejo clínico de la rinitis alérgica, especialmente en pacientes polisensibilizados para evaluar la relevancia del alérgeno/s y en pacientes con sospecha de rinitis alérgica local. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la seguridad, reproducibilidad y validez diagnóstica de la PNA. Objetivo: Analizar la seguridad y reproducibilidad del TPNA en pacientes con rinitis y controles sanos.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo del total de TPNA realizados en nuestra Unidad entre 09/2005 y 12/2017. Tras excluir hiperreactividad nasal (TPN con suero salino), se realizó TPNA bilateral en individuos asintomáticos previa firma del consentimiento informado. La respuesta al TPNA se valoró mediante puntuación de síntomas naso-oculares y rinometría acústica. La seguridad se evaluó mediante la aparición de eventos adversos (EA), su gravedad y necesidad de medicación de rescate (MR). La reproducibilidad se valoró en dos o más TPNA realizados con un intervalo > 1 mes. Se realizó una curva ROC para evaluar el punto de corte óptimo

Resultados

Analizamos 12333 TPNA realizados (11256 en pacientes y 1077 en controles sanos). Se observó un bajo porcentaje de EA (0.04%) y uso de MR (0.04%); 4 pacientes tuvieron edema de úvula leve-moderado y uno prurito faríngeo. No se observaron EA graves. Se obtuvo una alta reproducibilidad del TPNA con un coeficiente de correlación del 99.61%.

Conclusión

El TPNA es un test diagnóstico seguro y altamente reproducible que puede usarse en la práctica clínica por personal entrenado, y utilizando extractos alérgicos estandarizados.



XXXI
CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

VALENCIA 24-27
OCTUBRE
2018

Diploma

A favor de

**Almudena Testera Montes, Ibón Eguíluz Gracia, Teresa Espino
García, María Dolores Cañamero Ramírez, María José Torres
Jaén, Carmen Rondón Segovia**

por haber presentado como comunicación oral el trabajo titulado:
***Evaluación de seguridad y reproducibilidad del test de
provocación nasal con alérgenos.***

en el **XXXI CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

celebrado en Valencia, del 24 al 27 de octubre de 2018

Dr. Joaquín
Sastre Domínguez

Presidente de la SEAI

Dra. Mónica
Antón Gironés
Dr. Javier
Domínguez Ortega

Coordinadores del Comité Científico

Dra. Dolores
Hernández Fernández de Rojas

Coordinadores del Comité Organizador Local

Dr. Javier
Montoro Lacomba

Reconocido de interés sanitario

controls (18 women, 69%, mean age 38, 26-60 years) were included into the study.

Results: sCD48 level and FeNO nasal fractions were significantly higher in patients with IAR in exacerbation phase than out-of-the season ($P < 0.05$). Differences in ECP, eotaxin serum levels and bronchial fraction of FeNO were not significant between season and out of the season. FeNO nasal and bronchial fractions levels were significantly higher in patients with IAR in exacerbation phase than in controls ($P < 0.05$). ECP and eotaxin serum levels in exacerbation phase were higher than control group although nonsignificant.

Significant positive correlation was observed between sCD48 and in allergic rhinitis the exacerbation phase and between sCD48 and TNSS (last two weeks) in the remission phase. Other significant correlations also were observed between FeNO bronchial fraction and, TNSS (last 12 hours) and ECP in remission phase.

Conclusion: sCD48 may be a biomarker to exacerbation phase in patients with IAR. FeNO nasal fractions may be useful in the assessment of exacerbation. Correlation between sCD48 and number of blood eosinophils confirms the importance of CD48 as the effector unit of allergy.

TP0693 | Evaluation of PD-1 expression on different subsets of T-lymphocytes in donors and patients with allergic rhinitis and bronchial asthma

Knauer N¹; Pashkina E¹; Konyakhina Y²; Nepomnyaschikh V¹; Leonova M²; Demina D¹; Kozlov V²

¹Research Institute of fundamental and clinical immunology, Novosibirsk, Russia;

²Clinic of immunopathology, Novosibirsk, Russia

Background: The pathogenesis of allergy includes increasing of activated cells number or decreasing of number of cells with suppressive activity. Thus, the investigation of markers of activation and suppression such as PD-1 and CD25 on T-lymphocytes in patients with allergic diseases can be interesting. Earlier, we have demonstrated that the population of CD4⁺CD25^{hi} cells associated with the T-regulatory cells had higher expression of PD-1 in donors than in patients with allergic rhinitis (AR). The number of PD-1⁺ cells, which can regulate negatively the immune response, increased after allergen-specific immunotherapy. Herein, we report the study of the expression of these markers in patients with different types of sensitization and patients with AR and bronchial asthma (BA).

Method: There were groups of healthy donors (n = 10, age 21.5 (20; 35), group I), patients with AR with pollen sensitization (n = 11, age 31 (19; 39), group II) and patients with AR with polyvalent (indoor and out-door aeroallergens) sensitization (n = 9, age 34 (20; 46), group III). All types of sensitization were confirmed by skin prick tests. We have also analyzed the groups of patients with AR without BA (n = 14, age 35 (19; 52), group IV) and AR with BA (n = 6, age 27

(20; 46), group V). PBMCs were extracted from heparinized blood and prepared for flow cytometry. Statistical analysis was made by using Mann-Whitney criterion, the difference was considered significant if $P < 0.05$.

Results: We have found the significantly lower level of CD4⁺CD25^{hi}PD-1⁺-lymphocytes in patients groups (II and III) comparing with donors. There was also increasing of CD8⁺-cells level in the group of patients with pollen sensitization (I vs II). In the same time, we didn't find any significant difference between both patients' groups (II vs III).

Patients with AR without BA had lower amount of cells of CD4⁺CD25^{hi}, CD4⁺CD25^{hi}PD-1⁺, CD8⁺CD25⁺PD-1⁺ subsets and increasing of CD8⁺, CD8⁺CD25⁺ cells comparing with donors. The level of CD4⁺CD25⁺ and CD4⁺CD25^{hi} cells was decreased in patients with AR+BA. Patients with AR+BA had increased level of CD4⁺CD25^{hi}PD-1⁺ cells in comparison with patients without BA.

Conclusion: Our results confirm the hypothesis that the pathogenesis of allergic diseases can be associated with the imbalance of the processes of cell activation and suppression. The data also demonstrate the differences of the immune response development between patients with different types of sensitization.

TP0694 | Evaluation of basophil response in dual allergic rhinitis patients

Fernández Santamaría R¹; Eguiluz-Gracia I²; Salas M²; Testera A²; Perez-Sanchez N²; Campo P²; Gonzalez M¹; Ariza A¹; Molina A¹; Ferro P¹; Rondon C²; Mayorga C¹

¹Research Laboratory, IBIMA-Regional University Hospital of Malaga-UMA, Malaga, Spain; ²Allergy Unit, Regional University Hospital of Malaga-IBIMA-UMA, Malaga, Spain

Background: Allergic rhinitis (AR) and local allergic rhinitis (LAR) are well defined rhinitis phenotypes. Nevertheless, some rhinitis patients with positive skin prick test (SPT) and nasal allergen challenge (NAC) to seasonal allergens, also display positive NAC to perennial allergens whereas they test negative in SPT. We propose the term dual allergic rhinitis (DAR) for this new phenotype. The goal of this study was to evaluate the basophil response to seasonal and perennial allergens in DAR subjects.

Method: 10 DAR patients, defined as perennial symptoms, SPT/NAC+ with olive tree or grass pollen and SPT-/NAC+ with *Alternaria alternata* or *Dermatophagoides pteronyssinus*, were recruited. 6 NAR individuals (SPT/NAC- with relevant allergens in our area) and 10 AR subjects (SPT/NAC+ with olive pollen and seasonal symptoms) were included as controls. Two separated NACs with the seasonal and perennial allergens were performed in DAR and NAR patients, and basophil activation tests (BAT) with both seasonal and perennial allergens (1-0.0001 ng/mL) were carried out before and after each NAC. Serum specific IgE (sIgE) was measured at baseline in all study groups.

Results: : All AR and DAR patients had positive NAC responses, whereas the NAR individuals did not. At baseline serum sIgE to the

803 CLINICAL ACCURACY OF ACOUSTIC RHINOMETRY AND SYMPTOMS SCORE TO DETECT ALLERGIC REACTIVITY IN NASAL ALLERGEN CHALLENGE



Almudena Testera-Montes¹, MarÁa Salas¹, Ibon Eguiluz-Gracia, MD PhD¹, Francisca Gomez Perez¹, Ana Prieto del Prado, Pediatric allergist², Maria Auxiliadora Guerrero³, Carmen Rondon Segovia, PHD⁴; ¹Allergy Department, IBIMA-Hospital Regional Universitario de Málaga-ARA-DyAL, Málaga, Spain, ²Pediatric Allergy Department, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain.

RATIONALE: Nasal allergen challenge (NAC) is an important test to confirm the diagnosis of allergic rhinitis (AR). We aimed to identify the most accuracy acoustic rhinometry (AcRh) and nasal-ocular symptom score (NOSS) cut-off points to detect allergic reactivity after NAC.

METHODS: Bilateral NAC were performed in 1165 AR patients, 361 healthy controls (HC) and 369 non-allergic rhinitis (NAR) patients. NAC results were assessed by objective and subjective parameters: percentage reduction in volume 2-6cm (%Vol2-6cm) by AcRh and final NOSS. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed for selecting the optimal cut-off points and calculating areas under the curves (AUC), sensitivity (SE), and specificity (SP). Positive and negative predictive values (PPV and NPV) and Likelihood ratios (LH+ and LH-) were calculated.

RESULTS: The optimal cut-off points comparing AR and HC were %Vol2-6cm $\geq 24.48\%$ and NOSS ≥ 3.5 (AUC 1/0.944, $P < 0.001$ / $P < 0.001$; SE 99.7/67.1%, SP 100%/99.4%, PPV 100%/100%, NPV 98.9%/47%, LH+ */234.882, LH- 0/0.35 respectively). Compared with NAR, the optimal cut-off points were %Vol2-6cm ≥ 24.40 and NOSS ≥ 4.5 (AUC 1/0.880, $P < 0.001$ / $P < 0.001$; SE 99.7%/65.1%, SP 100%/91.6%, PPV 100%/96.1%, NPV 99.2%/45.4%, LH+ */7.745, LH- 0/0.38 respectively). The combination %Vol2-6cm+NOSS did not improve NAC accuracy. (*): LH+ cannot be calculated when SP=100% (LH+=SE/100-SP).

CONCLUSIONS: Vol 2-6cm (AcRh) is more sensitive, specific and predictive parameter than NOSS assessing NAC positivity in AR, NAR and HC subjects. In rhinitis patients, the most accuracy AcRh cut-off point for NAC positivity was a reduction $\geq 24.40\%$ in Vol 2-6cm after challenge.

804 Clinical utility of diagnostic methods in respiratory allergy in pediatric patients.



Ana Prieto del Prado, Pediatric allergist¹, Almudena Testera-Montes², Ibon Eguiluz-Gracia, MD PhD³, Paloma Campo, MD PhD FAAAAA¹, Adriana Ariza Veguillas, PhD⁵, Maria Auxiliadora Guerrero⁶, Cristobalina Mayorga, PhD⁷, Maria Torres Jaen, MD PhD FAAAAA⁸, Carmen Rondon Segovia, PHD⁹; ¹Málaga Regional University Hospital-IBIMA, ²Regional Hospital of Malaga (Spain), ³University Hospital and IBIMA, ⁴Servicio Andaluz de Salud (Andalusian He), ⁵IBIMA, Regional University Hospital of M, ⁶ALLERGY UNIT REGIONAL UNIVERSITY HOSPITAL, ⁷IBIMA, ⁸Hospital Regional Universitario de Malag, ⁹Regional University Hospital-Malaga.

RATIONALE: Respiratory allergy is a single condition which affects upper and lower airways. The diagnose in childhood is essential to prevent the allergy respiratory progression. We aimed to analyze the clinical utility of diagnostic tests to identify rhinitis phenotypes and to differentiate between atopy and respiratory allergy in children.

METHODS: 173 children with a clinical suspicion of allergic rhinitis were prospectively evaluated in our pediatric allergist service. The allergological study included clinical history, physical examination, specific IgE (sIgE), skin prick test (SPT), and nasal allergen challenge (NAC). It identified 4 phenotypes: i) allergic rhinitis (AR): positive NAC, SPT and/or sIgE, ii) local allergic rhinitis (LAR): positive NAC and negative SPT and sIgE, iii) dual allergic rhinitis (DAR): positive NAC to perennial & seasonal allergens, SPT and/or sIgE to seasonal and

negative to perennial allergens, and iv) non-allergic rhinitis (NAR): negative study.

RESULTS: Most of children were girls, with a family history of rhinitis, non-smokers and an urban habit. The mean age of onset of symptoms was 10 (3.982) years. 45.7% had a diagnosis of AR, 24.9% LAR, 11.6% DAR and 17.9% NAR.

Atopy was detected by SPT in 57.3%, by sIgE (54.9%), no patient with negative SPT had positive sIgE. However, 36.5% of allergic patients were not correctly classified by these tests being diagnosed by clinical history+NAC.

CONCLUSIONS: Clinical history and NAC were the most useful diagnostic methods for correctly diagnose respiratory allergy in children. sIgE did not improve the detection of atopy obtained by SPT, and could be avoided as atopy screening-test.

805 The NASAL score: a novel murine radiologic grading score for sinus disease



Eugene Chang; University of Arizona.

RATIONALE: Sinus disease in humans is diagnosed by symptoms, endoscopic findings, and radiologic measures of sinus opacification on computed tomography (CT) scan. The Lund-Mackay scoring system in humans is based on the degree of opacification of each sinus. There have been several reports of murine models of sinusitis based on histopathologic and radiologic findings. To our knowledge, there are no published murine sinus scoring systems. We propose a novel NASAL score based on opacification levels of the individual sinuses in mice.

METHODS: We performed micro-CT scans of the heads of 13 mice and analyzed their images in the axial and coronal planes. Seven anatomic regions were identified on each side: superior nasal vault, ostiomeatal complex, anterior ethmoid sinuses, posterior ethmoid sinuses, true maxillary sinus, and secondary maxillary sinus. Each region was assigned a score of 0 if 0-25%, 1 if 25-75%, and 2 if > 75% opacification for a maximum score of 28. Five naive individuals were trained and scored individual and total scores of all 13 mice. Data was analyzed by SPSS and statistical analysis performed with single score intraclass correlation coefficients (ICC).

RESULTS: The five scorers displayed high intra-rater agreement in total scores with ICC of .782 (0.603 < ICC < 0.914, $p < 0.01$). The average total score was 23.9.

CONCLUSIONS: The NASAL murine scoring system is simple and shows high intra-rater reliability. The high average total score suggests that the grading system may need to be modified to measure significant changes in sinus disease in future murine models.

MONDAY

ALERGOSUR 2020

EXACTITUD CLÍNICA DE LA RINOMETRÍA ACÚSTICA Y DE LA ESCALA DE SÍNTOMAS NASOOCULARES PARA DETECTAR REACTIVIDAD ALERGÉNICA EN EL TEST DE PROVOCACIÓN NASAL CON ALÉRGENOS.

Almudena Testera (1), María Salas (1), Ibon Eguíluz-Gracia (1), Francisca Gómez (1), Ana Prieto del Prado (2), María Auxiliadora Guerrero (1), Carmen Rondón (1)

1: UGC Alergología. Hospital Regional Universitario de Málaga-ARADyAL.

2: Servicio de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Antecedentes: El test de provocación nasal con alérgenos (TPNA) es una herramienta diagnóstica importante para confirmar la existencia de rinitis alérgica (RA). El objetivo de nuestro estudio fue identificar los puntos de corte para detectar positividad tras el TPNA.

Métodos: El TPNA se realizó bilateralmente en 1165 pacientes con RA, 361 controles sanos (CS) y 369 pacientes con rinitis no alérgica (RNA). Los resultados se evaluaron por medio de parámetros objetivos y subjetivos: porcentaje de descenso en el volumen 2-6 cm (Vol 2-6cm) medido por AcRh y puntuación en el SSNO.

Se elaboraron curvas ROC para determinar los puntos de corte óptimos y calcular el área bajo la curva (AUC), sensibilidad (S) y especificidad (E). También se calcularon los valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) así como las razones de probabilidad (LH+ y LH-).

Resultados: Los puntos de corte óptimos comparando los pacientes con RA con respecto a los CS fueron en el % vol 2-6 cm $\geq 24.48\%$ y en NOSS ≥ 3.5 (AUC 1/0.944, $P < 0.001/P < 0.001$; S 99.7%/67.1%, S 100%/99.4%, VPP 100%/100%, VPN 98.9%/47%, LH+ */234.882, LH- 0/0.35, respectivamente). Comparando con los pacientes con RNA, los puntos de corte fueron %Vol2-6cm ≥ 24.40 and NOSS ≥ 4.5 (AUC 1/0.880, $P < 0.001/P < 0.001$; S 99.7%/65.1%, E 100%/91.6%, VPP 100%/96.1%, VPN 99.2%/45.4%, LH+ */7.745, LH- 0/0.38 respectivamente). La combinación del % Vol 2-6 cm + NOSS no mejoró la precisión del TPNA. LH+ no se puede calcular cuando S es del 100% (LH+ =S/100-E)

Conclusiones: La medición del Vol 2-6 cm por AcRh es más sensible, específica y predictiva que el SSNO para evaluar la respuesta en el TPNA en pacientes con RA, RNA y CS. En pacientes con rinitis el punto de corte más exacto para determinar la positividad del TPNA fue una reducción $\geq 24.40\%$ en el Vol 2-6 cm tras la provocación con el alérgeno.

Alergosur Almería

20-22 Febrero 2020

El Comité Científico de la XLIX Reunión Alergosur

PREMIA COMO MEJOR COMUNICACIÓN POSTER

EXACTITUD CLÍNICA DE LA RINOMETRÍA ACÚSTICA Y DE LA ESCALA DE SÍNTOMAS NASOCULARES PARA DETECTAR REACTIVIDAD ALERGÉNICA EN EL TEST DE PROVOCACIÓN NASAL CON ALÉRGICOS.

defendido por

Dña. ALMUDENA TESTERA

para que conste y surta efectos oportunos, se firma el presente certificado en
Almería, 22 Febrero 2020



La Coordinadora del Comité Organizador
Dra. M Carmen Moya Quesada



Resumen: #189

Tipo: Oral

Título: Precisión Diagnóstica Y Capacidad Predictiva De La Rinometría Acústica Y De La Escala De Síntomas Nasooculares En La Monitorización De La Respuesta Al Test De Provocación Nasal Con Alérgenos.

Almudena Testera Montes, María Salas Cassinello, Ibon Eguíluz Gracia, Rocío Sáenz De Santa María García, Beatriz De Julián De Silva, Carmen Rondón Segovia

UGC Alergología. Hospital Regional Universitario de Málaga-ARADyAL., Málaga, Málaga, España

Objetivo / Introducción

El test de provocación nasal con alérgenos (TPNA) permite confirmar la presencia de rinitis alérgica (RA). Este estudio compara la precisión diagnóstica y la capacidad predictiva de la rinometría acústica y los síntomas nasooculares como parámetros de monitorización del TPNA.

Material y métodos

Se realizaron TPNA en 1165 sujetos con RA, 369 rinitis no alérgica (RNA) y 361 controles sanos (CS). La respuesta se evaluó mediante parámetros objetivos: descenso del volumen 2-6 cm (%Vol 2-6cm) por rinometría acústica, y subjetivos: aumento en el score de síntomas-nasooculares (SSNO). Se elaboraron curvas ROC para determinar los puntos de corte óptimos, el área bajo la curva (AUC), sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) y las razones de probabilidad (LH+ y LH-).

Resultados

En la diferenciación RA-RNA, el poder discriminativo del %Vol2-6cm fue excelente y el del SSNO bueno (AUC 1 vs 0.880; $p < 0.001$). Los puntos de corte %Vol2-6cm ≥ 24.40 y SSNO ≥ 4.5 obtuvieron una sensibilidad 99.7% vs 65.1%, especificidad 100% vs 91.6%, VPP 100% vs 96.1%, y VPN 99.2% vs 45.4%. En la diferenciación RA-CS el poder discriminativo de ambos fue excelente (AUC 1 vs 0.944, $P < 0.001$). Los puntos de corte %Vol 2-6 cm $\geq 24.48\%$ y SSNO ≥ 3.5 obtuvieron: sensibilidad 99.7 vs 67.1%, especificidad 100% vs 99.4%, VPP 100% vs 100% y VPN 98.9% vs 47% respectivamente. La capacidad predictiva (LH ratio) del %Vol2-6cm fue significativamente mejor ($p < 0.001$) tanto para diferenciar RA vs RNA, como RA vs CS. El uso conjunto de ambos parámetros no mejoró la precisión del TPNA.

Conclusión

El descenso del %Vol 2-6cm $\geq 24.40\%$ es mejor parámetro de monitorización del TPNA con una mejor capacidad predictiva, sensibilidad, especificidad que el aumento del SSNO.



DIPLOMA

a favor de

Almudena Testera Montes, María Salas Cassinello, Ibon Eguíluz Gracia, Rocío Sáenz De Santa María García, Beatriz De Julián De Silva, Carmen Rondón Segovia

por haber presentado como comunicación oral el trabajo titulado:

Precisión Diagnóstica Y Capacidad Predictiva De La Rinometría Acústica Y De La Escala De Síntomas Nasoculares En La Monitorización De La Respuesta Al Test De Provocación Nasal Con Alérgenos.

32 CONGRESO
VIRTUAL

CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

celebrado del 5 al 7 de noviembre de 2020

Dr. Antonio Luis Valero Santiago
Presidente de la SEAC

Dr. José Antonio Navarro Echeverría
Coordinador Comisión Técnica de Congresos

BIBLIOGRAFÍA

1. Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana : Descriptiva, topográfica y funcional. Tomo I, Cabeza y cuello. 11ª ed ed. Barcelona [etc.]: Masson; 2005. LVI, 653 p. p.
2. Baroody FM. Nasal and paranasal sinus anatomy and physiology. *Clinical allergy and immunology*. 2007;19:1-21. PubMed PMID: 17153004. Epub 2006/12/13. eng.
3. Cole P. Physiology of the nose and paranasal sinuses. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 1998 Spring-Summer;16(1-2):25-54. PubMed PMID: 9561336.
4. Ross MH, Pawlina W, Montes de Oca Luna R, Alday A. Histología : texto y atlas : correlación con biología celular y molecular. 7a ed ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016. XV, 1052 p. p.
5. Geurkink N. Nasal anatomy, physiology, and function. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1983 Aug;72(2):123-8. PubMed PMID: 6350406.
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop G, World Health O. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334. PubMed PMID: 11707753.
7. Togias A, Naclerio RM, Proud D, Pipkorn U, Bascom R, Iliopoulos O, et al. Studies on the allergic and nonallergic nasal inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1988 May;81(5 Pt 1):782-90. PubMed PMID: 3286718.
8. Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, et al. *Middleton's allergy : principles and practice*. Ninth edition ed. 1 online resource (xx, 1675, e99 pages) p.
9. Bjermer L. The nose as an air conditioner for the lower airways. *Allergy*. 1999;54 Suppl 57:26-30. PubMed PMID: 10565477.
10. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *Journal of immunology*. 1999 Aug 1;163(3):1545-51. PubMed PMID: 10415058.
11. Proctor DF. The naso-oro-pharyngo-laryngeal airway. *European journal of respiratory diseases Supplement*. 1983;128 (Pt 1):89-96. PubMed PMID: 6578090.
12. Masing H. [Experimental studies on the flow in a nose model]. *Archiv fur klinische und experimentelle Ohren- Nasen- und Kehlkopfheilkunde*. 1967;189(4):371-81. PubMed PMID: 5589034. Experimentelle Untersuchungen uber den Stromungsverlauf im Nasenmodell.
13. Proetz AW. Respiratory air currents and their clinical aspects. *The Journal of laryngology and otology*. 1953 Jan;67(1):1-27. PubMed PMID: 13023110.
14. Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nature reviews Immunology*. 2014 Apr;14(4):247-59. PubMed PMID: 24625841.
15. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160. PubMed PMID: 18331513.
16. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12. PubMed PMID: 22469599.
17. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017 Nov;72(11):1657-65. PubMed PMID: 28474799.
18. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Jul;108(1 Suppl):S2-8. PubMed PMID: 11449200.
19. Winther B, Gwaltney JM, Jr., Mygind N, Hendley JO. Viral-induced rhinitis. *American journal of rhinology*. 1998 Jan-Feb;12(1):17-20. PubMed PMID: 9513654.
20. Lund VJ. Rhinosinusitis. *British journal of hospital medicine*. 1997 Apr 2-15;57(7):308-12. PubMed PMID: 9217855.

21. Mullarkey MF, Hill JS, Webb DR. Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1980 Feb;65(2):122-6. PubMed PMID: 6101336.
22. Ellegard E, Karlsson G. Nasal congestion during pregnancy. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1999 Aug;24(4):307-11. PubMed PMID: 10472465.
23. Mabry CS, Mabry RL. Making the diagnosis of allergy. *ORL-head and neck nursing : official journal of the Society of Otorhinolaryngology and Head-Neck Nurses*. 1996 Winter;14(1):13-4. PubMed PMID: 8681147.
24. Schatz M. Special considerations for the pregnant woman and senior citizen with airway disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998 Feb;101(2 Pt 2):S373-8. PubMed PMID: 9500732.
25. Ellegard EK. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2004 Jun;26(3):149-59. PubMed PMID: 15208461.
26. Lacroix JS, Buvelot JM, Polla BS, Lundberg JM. Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1991 Sep;21(5):595-600. PubMed PMID: 1742652.
27. Schiffman SS, Nagle HT. Effect of environmental pollutants on taste and smell. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1992 Jun;106(6):693-700. PubMed PMID: 1608635.
28. Siracusa A, De Blay F, Folletti I, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, et al. Asthma and exposure to cleaning products - a European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force consensus statement. *Allergy*. 2013 Dec;68(12):1532-45. PubMed PMID: 24131133.
29. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *The New England journal of medicine*. 2014 Feb 13;370(7):640-9. PubMed PMID: 24521110.
30. Shao Z, Bernstein JA. Occupational Rhinitis: Classification, Diagnosis, and Therapeutics. *Current allergy and asthma reports*. 2019 Nov 27;19(12):54. PubMed PMID: 31776689.
31. Sublett JW, Bernstein DI. Occupational rhinitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2011 Nov;31(4):787-96, vii. PubMed PMID: 21978857.
32. Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. *Allergy*. 1997;52(40 Suppl):28-34. PubMed PMID: 9353558.
33. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treatments in respiratory medicine*. 2005;4(1):21-9. PubMed PMID: 15725047.
34. Lockey RF. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Nov;118(5):1017-8. PubMed PMID: 17088123.
35. Schwartz RH, Estroff T, Fairbanks DN, Hoffmann NG. Nasal symptoms associated with cocaine abuse during adolescence. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1989 Jan;115(1):63-4. PubMed PMID: 2909232.
36. Clínica SEdAel. *Tratado de Alergología 2º ed.* Majadahonda (Madrid): ERGON; 2015.
37. Settupane RA. Epidemiology of vasomotor rhinitis. *The World Allergy Organization journal*. 2009 Jun 15;2(6):115-8. PubMed PMID: 24229078. Pubmed Central PMCID: 3650980.
38. Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, Hox V, Hauben E, Jorissen M, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014 May;133(5):1332-9, 9 e1-3. PubMed PMID: 24139494.
39. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *International forum of allergy & rhinology*. 2018 Feb;8(2):108-352. PubMed PMID: 29438602. Pubmed Central PMCID: 7286723.
40. Gerth van Wijk RG, de Graaf-in 't Veld C, Garrelds IM. Nasal hyperreactivity. *Rhinology*. 1999 Jun;37(2):50-5. PubMed PMID: 10416248.
41. Van Gerven L, Steelant B, Hellings PW. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Allergy*. 2018 Sep;73(9):1784-91. PubMed PMID: 29624710.

42. Clínica SEdAel. Alergológica 20152017.
43. Auge J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1597-608. PubMed PMID: 29377177.
44. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011 Dec 17;378(9809):2112-22. PubMed PMID: 21783242.
45. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002 Oct;32(10):1436-40. PubMed PMID: 12372122.
46. Rondon C, Romero JJ, Lopez S, Antunez C, Martin-Casanez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 Apr;119(4):899-905. PubMed PMID: 17337294.
47. Rondon C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012 Jun;129(6):1460-7. PubMed PMID: 22516477.
48. Bozek A, Scierski W, Ignasiak B, Jarzab J, Misiolek M. The prevalence and characteristics of local allergic rhinitis in Poland. *Rhinology*. 2019 Jun 1;57(3):213-8. PubMed PMID: 30556065.
49. Jung CG, Lee JH, Ban GY, Park HS, Shin YS. Prevalence and Clinical Characteristics of Local Allergic Rhinitis to House Dust Mites. *Yonsei medical journal*. 2017 Sep;58(5):1047-50. PubMed PMID: 28792152. Pubmed Central PMCID: 5552633.
50. Tao XY, Ng CL, Chen D, Lin ZB, Wu SL, Liang MJ, et al. Clinical Characteristics and Allergen Sensitization Patterns of Patients with Local Allergic Rhinitis in Southern China. *International archives of allergy and immunology*. 2018;175(1-2):107-13. PubMed PMID: 29353269.
51. Tantilipikorn P, Siriboonkoom P, Sookrung N, Thianboonsong A, Suwanwech T, Pinkaew B, et al. Prevalence of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in chronic rhinitis with negative skin prick test. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2019 Mar 24. PubMed PMID: 30903999.
52. Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, Ariza A, Campo P, Prieto A, et al. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1689-98. PubMed PMID: 31995231.
53. Wedback A, Enbom H, Eriksson NE, Moverare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)--a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology*. 2005 Jun;43(2):86-92. PubMed PMID: 16008061.
54. Rondon C, Dona I, Lopez S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy*. 2008 Oct;63(10):1352-8. PubMed PMID: 18782115.
55. Cruz-Niesvaara D RC, Almeida-Quintana L, Correa A, et al. . Evidence of local allergic rhinitis in areas with high and permanent aeroallergens exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):AB111.
56. Rondon C, Campo P, Galindo L, Blanca-Lopez N, Cassinello MS, Rodriguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2012 Oct;67(10):1282-8. PubMed PMID: 22913574.
57. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of *Alternaria*-induced rhinitis in children. *Allergologia et immunopathologia*. 2012 Mar-Apr;40(2):71-4. PubMed PMID: 21641712.
58. Cheng KJ, Xu YY, Liu HY, Wang SQ. Serum eosinophil cationic protein level in Chinese subjects with nonallergic and local allergic rhinitis and its relation to the severity of disease. *American journal of rhinology & allergy*. 2013 Jan;27(1):8-12. PubMed PMID: 23406588.

59. Chang GU, Jang TY, Kim KS, Choi H, Kim YH. Nonspecific hyper-reactivity and localized allergy: cause of discrepancy between skin prick and nasal provocation test. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2014 Feb;150(2):194-200. PubMed PMID: 24323906.
60. Bozek A, Ignasiak B, Kasperska-Zajac A, Scierski W, Grzanka A, Jarzab J. Local allergic rhinitis in elderly patients. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2015 Mar;114(3):199-202. PubMed PMID: 25744906.
61. Klimek L, Bardenhewer C, Spielhaupter M, Harai C, Becker K, Pfaar O. [Local allergic rhinitis to *Alternaria alternata* : Evidence for local IgE production exclusively in the nasal mucosa]. *Hno*. 2015 May;63(5):364-72. PubMed PMID: 25929891. Lokale allergische Rhinitis auf *Alternaria alternata* : Nachweis bei Patienten mit persistierender nasaler Symptomatik.
62. Jang TY, Kim YH. Nasal provocation test is useful for discriminating allergic, nonallergic, and local allergic rhinitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2015 Jul-Aug;29(4):e100-4. PubMed PMID: 26163237.
63. Refaat M, Melek N, Shahin R, Eldeeb I. Study for Assessing Prevalence of Local Allergic Rhinitis Among Rhinitis Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):AB140.
64. Adinoff AD TK, Steffen M. . Entopy:where art thou entopy? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135:AB190.
65. Buntarikpornpan P, Veskitkul J, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Tantilipikorn P, et al. The proportion of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2016 Sep;27(6):574-9. PubMed PMID: 27289005.
66. Blanca-Lopez N, Campo P, Salas M, Garcia Rodriguez C, Palomares F, Blanca M, et al. Seasonal Local Allergic Rhinitis in Areas With High Concentrations of Grass Pollen. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2016;26(2):83-91. PubMed PMID: 27164623.
67. Duman H, Bostanci I, Ozmen S, Dogru M. The Relevance of Nasal Provocation Testing in Children with Nonallergic Rhinitis. *International archives of allergy and immunology*. 2016;170(2):115-21. PubMed PMID: 27475650.
68. Zicari AM, Occasi F, Di Fraia M, Mainiero F, Porzia A, Galandrini R, et al. Local allergic rhinitis in children: Novel diagnostic features and potential biomarkers. *American journal of rhinology & allergy*. 2016 Sep;30(5):329-34. PubMed PMID: 27657898.
69. Prieto A. Caracterización clínica e inmunológica de pacientes jóvenes con rinitis. Malaga: Malaga; 2016.
70. Krajewska-Wojtys A, Jarzab J, Gawlik R, Bozek A. Local allergic rhinitis to pollens is underdiagnosed in young patients. *American journal of rhinology & allergy*. 2016 Nov 1;30(6):198-201. PubMed PMID: 28124640.
71. IJ. V-D. Estudio de base poblacional sobre prevalencia de rinitis alergica local en un área geográfica definida (Comarca de L'Alacanti). Alicante: Universidad Miguel Hernandez; 2017.
72. Krajewska-Wojtys A, Jarzab J, Zawadzinska K, Pyrkosz K, Bozek A. Local Allergic Rhinitis in Adult Patients with Chronic Nasal Symptoms. *International archives of allergy and immunology*. 2017;173(3):165-70. PubMed PMID: 28787729.
73. Ha EK, Na MS, Lee S, Baek H, Lee SJ, Sheen YH, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Local Allergic Rhinitis in Children Sensitized to House Dust Mites. *International archives of allergy and immunology*. 2017;174(3-4):183-9. PubMed PMID: 29130983.
74. Juniper EF. Measuring health-related quality of life in rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997 Feb;99(2):S742-9. PubMed PMID: 9042066.
75. Group ES, Investigators, Valero A, Alonso J, Antepara I, Baro E, et al. Development and validation of a new Spanish instrument to measure health-related quality of life in patients with allergic rhinitis: the ESPRINT questionnaire. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007 Nov-Dec;10(6):466-77. PubMed PMID: 17970929.

76. Colas C, Brosa M, Anton E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017 Jun;72(6):959-66. PubMed PMID: 27886391.
77. Demoly P, Calderon MA, Casale T, Scadding G, Annesi-Maesano I, Braun JJ, et al. Assessment of disease control in allergic rhinitis. *Clinical and translational allergy*. 2013 Feb 18;3(1):7. PubMed PMID: 23419058. Pubmed Central PMCID: 3615946.
78. Valero A, Ferrer M, Sastre J, Navarro AM, Monclus L, Marti-Guadano E, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007 Aug;120(2):359-65. PubMed PMID: 17531304.
79. Westman M, Kull I, Lind T, Melen E, Stjarne P, Toskala E, et al. The link between parental allergy and offspring allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013 Dec;68(12):1571-8. PubMed PMID: 24117663.
80. Jin P, Andiappan AK, Quek JM, Lee B, Au B, Sio YY, et al. A functional brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variant increases the risk of moderate-to-severe allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015 Jun;135(6):1486-93 e8. PubMed PMID: 25649076.
81. Waage J, Standl M, Curtin JA, Jessen LE, Thorsen J, Tian C, et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nature genetics*. 2018 Aug;50(8):1072-80. PubMed PMID: 30013184. Pubmed Central PMCID: 7068780.
82. Braback L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1998 Aug;28(8):936-42. PubMed PMID: 9756196.
83. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *The European respiratory journal*. 1995 Mar;8(3):483-91. PubMed PMID: 7789502.
84. Katz KA, Pocock SJ, Strachan DP. Neonatal head circumference, neonatal weight, and risk of hayfever, asthma and eczema in a large cohort of adolescents from Sheffield, England. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003 Jun;33(6):737-45. PubMed PMID: 12801306.
85. Stazi MA, Sampogna F, Montagano G, Grandolfo ME, Couilliot MF, Annesi-Maesano I. Early life factors related to clinical manifestations of atopic disease but not to skin-prick test positivity in young children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2002 Apr;13(2):105-12. PubMed PMID: 12000482.
86. Gillam SJ, Jarman B, White P, Law R. Ethnic differences in consultation rates in urban general practice. *Bmj*. 1989 Oct 14;299(6705):953-7. PubMed PMID: 2508951. Pubmed Central PMCID: 1837829.
87. Tedeschi A, Barcella M, Bo GA, Miadonna A. Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003 Apr;33(4):449-54. PubMed PMID: 12680859.
88. Marinho S, Simpson A, Lowe L, Kissen P, Murray C, Custovic A. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy*. 2007 Apr;62(4):385-93. PubMed PMID: 17362249.
89. Kim YK, Chang YS, Lee MH, Hong SC, Bae JM, Jee YK, et al. Role of environmental exposure to spider mites in the sensitization and the clinical manifestation of asthma and rhinitis in children and adolescents living in rural and urban areas. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002 Sep;32(9):1305-9. PubMed PMID: 12220468.

90. Erbas B, Lowe AJ, Lodge CJ, Matheson MC, Hosking CS, Hill DJ, et al. Persistent pollen exposure during infancy is associated with increased risk of subsequent childhood asthma and hayfever. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Mar;43(3):337-43. PubMed PMID: 23414542.
91. Kihlstrom A, Lilja G, Pershagen G, Hedlin G. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 Jul;110(1):78-84. PubMed PMID: 12110825.
92. Lombardi E, Simoni M, La Grutta S, Viegi G, Bisanti L, Chellini E, et al. Effects of pet exposure in the first year of life on respiratory and allergic symptoms in 7-yr-old children. The SIDRIA-2 study. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2010 Mar;21(2 Pt 1):268-76. PubMed PMID: 20444167.
93. Ibarгойen-Roteta N, Aguinaga-Ontoso I, Fernandez-Benitez M, Marin-Fernandez B, Guillen-Grima F, Serrano-Monzo I, et al. Role of the home environment in rhinoconjunctivitis and eczema in schoolchildren in Pamplona, Spain. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2007;17(3):137-44. PubMed PMID: 17583099.
94. Thacher JD, Gruzjeva O, Pershagen G, Melen E, Lorentzen JC, Kull I, et al. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy*. 2017 Jun;72(6):967-74. PubMed PMID: 27925656. Pubmed Central PMCID: 5434946.
95. Eguluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, Vijverberg SJH, Fuertes E, Comberati P, et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020 Sep;75(9):2170-84. PubMed PMID: 31916265.
96. Liu W, Cai J, Huang C, Hu Y, Fu Q, Zou Z, et al. Associations of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood atopic eczema in Shanghai, China. *The Science of the total environment*. 2016 Dec 1;572:34-42. PubMed PMID: 27490301.
97. Liu W, Huang C, Cai J, Fu Q, Zou Z, Sun C, et al. Prenatal and postnatal exposures to ambient air pollutants associated with allergies and airway diseases in childhood: A retrospective observational study. *Environment international*. 2020 Sep;142:105853. PubMed PMID: 32585502.
98. Chung HY, Hsieh CJ, Tseng CC, Yiin LM. Association between the First Occurrence of Allergic Rhinitis in Preschool Children and Air Pollution in Taiwan. *International journal of environmental research and public health*. 2016 Feb 27;13(3). PubMed PMID: 26927153. Pubmed Central PMCID: 4808931.
99. Kim J, Han Y, Seo SC, Lee JY, Choi J, Kim KH, et al. Association of carbon monoxide levels with allergic diseases in children. *Allergy and asthma proceedings*. 2016 Jan-Feb;37(1):e1-7. PubMed PMID: 26831837.
100. Codispoti CD, LeMasters GK, Levin L, Reponen T, Ryan PH, Biagini Myers JM, et al. Traffic pollution is associated with early childhood aeroallergen sensitization. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2015 Feb;114(2):126-33. PubMed PMID: 25499550. Pubmed Central PMCID: 4308502.
101. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Bruske I, et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015 Dec;3(12):933-42. PubMed PMID: 27057569.
102. Hammer-Helmich L, Linneberg A, Thomsen SF, Glumer C. Association between parental socioeconomic position and prevalence of asthma, atopic eczema and hay fever in children. *Scandinavian journal of public health*. 2014 Mar;42(2):120-7. PubMed PMID: 24089102.
103. Huby RD, Dearman RJ, Kimber I. Why are some proteins allergens? *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2000 Jun;55(2):235-46. PubMed PMID: 10828254.
104. Zheng M, Zhang Q, Joe Y, Lee BH, Ryu DG, Kwon KB, et al. Curcumin induces apoptotic cell death of activated human CD4+ T cells via increasing endoplasmic reticulum stress and

- mitochondrial dysfunction. *International immunopharmacology*. 2013 Mar;15(3):517-23. PubMed PMID: 23415873.
105. Miyata M, Hatsushika K, Ando T, Shimokawa N, Ohnuma Y, Katoh R, et al. Mast cell regulation of epithelial TSLP expression plays an important role in the development of allergic rhinitis. *European journal of immunology*. 2008 Jun;38(6):1487-92. PubMed PMID: 18461563.
 106. Wang YH, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin, OX40-ligand, and interleukin-25 in allergic responses. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Jun;39(6):798-806. PubMed PMID: 19400908. Pubmed Central PMCID: 2744577.
 107. Bugeon L, Dallman MJ. Costimulation of T cells. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Oct;162(4 Pt 2):S164-8. PubMed PMID: 11029388.
 108. Georas SN, Guo J, De Fanis U, Casolaro V. T-helper cell type-2 regulation in allergic disease. *The European respiratory journal*. 2005 Dec;26(6):1119-37. PubMed PMID: 16319345.
 109. Licona-Limon P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nature immunology*. 2013 Jun;14(6):536-42. PubMed PMID: 23685824.
 110. Varricchi G, Harker J, Borriello F, Marone G, Durham SR, Shamji MH. T follicular helper (Tfh) cells in normal immune responses and in allergic disorders. *Allergy*. 2016 Aug;71(8):1086-94. PubMed PMID: 26970097.
 111. He JS, Narayanan S, Subramaniam S, Ho WQ, Lafaille JJ, Curotto de Lafaille MA. Biology of IgE production: IgE cell differentiation and the memory of IgE responses. *Current topics in microbiology and immunology*. 2015;388:1-19. PubMed PMID: 25553792.
 112. Heesters BA, Myers RC, Carroll MC. Follicular dendritic cells: dynamic antigen libraries. *Nature reviews Immunology*. 2014 Jul;14(7):495-504. PubMed PMID: 24948364.
 113. Ueno H. T follicular helper cells in human autoimmunity. *Current opinion in immunology*. 2016 Dec;43:24-31. PubMed PMID: 27588918.
 114. Broide DH. Allergic rhinitis: Pathophysiology. *Allergy and asthma proceedings*. 2010 Sep-Oct;31(5):370-4. PubMed PMID: 20929602.
 115. Jung S, Siebenkotten G, Radbruch A. Frequency of immunoglobulin E class switching is autonomously determined and independent of prior switching to other classes. *The Journal of experimental medicine*. 1994 Jun 1;179(6):2023-6. PubMed PMID: 8195724. Pubmed Central PMCID: 2191511.
 116. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcepsilonRI regulation, function and inhibition. *Nature reviews Immunology*. 2007 May;7(5):365-78. PubMed PMID: 17438574.
 117. Shamji MH, Bellido V, Scadding GW, Layhadi JA, Cheung DK, Calderon MA, et al. Effector cell signature in peripheral blood following nasal allergen challenge in grass pollen allergic individuals. *Allergy*. 2015 Feb;70(2):171-9. PubMed PMID: 25377909.
 118. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, Durham SR, Shamji MH. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014 Nov;134(5):1193-5 e4. PubMed PMID: 25212194.
 119. Eguiluz-Gracia I, Layhadi JA, Rondon C, Shamji MH. Mucosal IgE immune responses in respiratory diseases. *Current opinion in pharmacology*. 2019 Jun;46:100-7. PubMed PMID: 31220711.
 120. Selb R, Eckl-Dorna J, Neunkirchner A, Schmetterer K, Marth K, Gamper J, et al. CD23 surface density on B cells is associated with IgE levels and determines IgE-facilitated allergen uptake, as well as activation of allergen-specific T cells. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017 Jan;139(1):290-9 e4. PubMed PMID: 27372566. Pubmed Central PMCID: 5321593.
 121. Gangur V, Oppenheim JJ. Are chemokines essential or secondary participants in allergic responses? *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2000 Jun;84(6):569-79; quiz 79-81. PubMed PMID: 10875484.

122. Church MK, Levi-Schaffer F. The human mast cell. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997 Feb;99(2):155-60. PubMed PMID: 9042038.
123. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *The Journal of clinical investigation*. 1997 Apr 1;99(7):1492-9. PubMed PMID: 9119992. Pubmed Central PMCID: 507968.
124. Bradding P, Feather IH, Wilson S, Bardin PG, Heusser CH, Holgate ST, et al. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *Journal of immunology*. 1993 Oct 1;151(7):3853-65. PubMed PMID: 8376806.
125. Cameron L, Christodoulopoulos P, Lavigne F, Nakamura Y, Eidelman D, McEuen A, et al. Evidence for local eosinophil differentiation within allergic nasal mucosa: inhibition with soluble IL-5 receptor. *Journal of immunology*. 2000 Feb 1;164(3):1538-45. PubMed PMID: 10640772.
126. Mori S, Pawankar R, Ozu C, Nonaka M, Yagi T, Okubo K. Expression and Roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 in Allergic Nasal Mucosa. *Allergy, asthma & immunology research*. 2012 Jul;4(4):231-9. PubMed PMID: 22754717. Pubmed Central PMCID: 3378930.
127. Wachs M, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM. Observations on the pathogenesis of nasal priming. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1989 Oct;84(4 Pt 1):492-501. PubMed PMID: 2477429.
128. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, McEuen AR, Walls AF, et al. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy*. 2004 Feb;59(2):204-12. PubMed PMID: 14763935.
129. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet*. 1975 Jul 26;2(7926):148-50. PubMed PMID: 49744.
130. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003 Oct;33(10):1374-9. PubMed PMID: 14519143.
131. Meng Y, Wang Y, Lou H, Wang K, Meng N, Zhang L, et al. Specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of local allergic rhinitis. *Rhinology*. 2019 Aug 1;57(4):313-20. PubMed PMID: 31129685.
132. Sennekamp J, Joest I, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Berdel D. Local allergic nasal reactions convert to classic systemic allergic reactions: a long-term follow-up. *International archives of allergy and immunology*. 2015;166(2):154-60. PubMed PMID: 25871862.
133. Rondon C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, Plaza C, Bogas G, Galindo P, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study. *Allergy*. 2018 Feb;73(2):470-8. PubMed PMID: 28833265.
134. Lopez S, Rondon C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Jul;40(7):1007-14. PubMed PMID: 20337651.
135. Rondon C, Fernandez J, Lopez S, Campo P, Dona I, Torres MJ, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Nov;124(5):1005-11 e1. PubMed PMID: 19796796.
136. Gomez E, Campo P, Rondon C, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013 Oct;132(4):975-6 e1-5. PubMed PMID: 24001803.
137. Miguel Blanca PC, Carmen Rondon, Esther Barrionuevo, Natalia Blanca-López, María Auxiliadora Guerrero, Veronique Godineau, María José Torres. . Coexistence of Dual Systemic

- Allergic Rhinitis and Local Allergic Rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;AB140.
138. Settipane RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2001 May;86(5):494-507; quiz -8. PubMed PMID: 11379801.
139. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Aug;122(2 Suppl):S1-84. PubMed PMID: 18662584.
140. Settipane RA. Rhinitis: a dose of epidemiological reality. *Allergy and asthma proceedings*. 2003 May-Jun;24(3):147-54. PubMed PMID: 12866316.
141. Kim YH, Jang TY. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of patients with localized mucosal allergy. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 Jul-Aug;24(4):e89-92. PubMed PMID: 20819459.
142. Shusterman DJ, Tilles SA. Nasal physiological reactivity of subjects with nonallergic rhinitis to cold air provocation: a pilot comparison of subgroups. *American journal of rhinology & allergy*. 2009 Sep-Oct;23(5):475-9. PubMed PMID: 19807979.
143. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 1997 Nov;8(4):161-76. PubMed PMID: 9553981.
144. Alexandropoulos T, Haidich AB, Pilalas D, Dardavessis T, Daniilidis M, Arvanitidou M. Characteristics of patients with allergic rhinitis in an outpatient clinic: a retrospective study. *Allergologia et immunopathologia*. 2013 May-Jun;41(3):194-200. PubMed PMID: 22405467.
145. Gradman J, Wolthers OD. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2006 Nov;17(7):524-6. PubMed PMID: 17014628.
146. Kosrirukvongs P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Bunnag C. Allergic conjunctivitis. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2001 Dec;19(4):237-44. PubMed PMID: 12009073.
147. Navarro A, Colas C, Anton E, Conde J, Davila I, Dordal MT, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergologica-2005. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2009;19 Suppl 2:7-13. PubMed PMID: 19530412.
148. Baroody FM, Naclerio RM. Nasal-ocular reflexes and their role in the management of allergic rhinoconjunctivitis with intranasal steroids. *The World Allergy Organization journal*. 2011 Jan;4(1 Suppl):S1-5. PubMed PMID: 23283068. Pubmed Central PMCID: 3666181.
149. Baab S, Le PH, Kinzer EE. Allergic Conjunctivitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
150. Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005 Jan;115(1):118-22. PubMed PMID: 15637556.
151. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 Mar;109(3):419-25. PubMed PMID: 11897985.
152. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000 Nov;106(5 Suppl):S201-5. PubMed PMID: 11080732.
153. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest*. 2006 Feb;129(2):309-16. PubMed PMID: 16478846.
154. Toren K, Olin AC, Hellgren J, Hermansson BA. Rhinitis increase the risk for adult-onset asthma--a Swedish population-based case-control study (MAP-study). *Respiratory medicine*. 2002 Aug;96(8):635-41. PubMed PMID: 12195846.

155. Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy*. 2003 May;58(5):435-8. PubMed PMID: 12752332.
156. Inuo C, Kondo Y, Tanaka K, Nakajima Y, Nomura T, Ando H, et al. Japanese cedar pollen-based subcutaneous immunotherapy decreases tomato fruit-specific basophil activation. *International archives of allergy and immunology*. 2015;167(2):137-45. PubMed PMID: 26302651.
157. Kondo Y, Urisu A. Oral allergy syndrome. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2009 Dec;58(4):485-91. PubMed PMID: 19847095.
158. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P, et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *International archives of allergy and immunology*. 2011;156(4):416-22. PubMed PMID: 21832831.
159. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis--a practice parameter update 2015. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2015 Nov;115(5):341-84. PubMed PMID: 26505932.
160. Ortolani C, Pastorello EA, Farioli L, Ispano M, Pravettoni V, Berti C, et al. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Annals of allergy*. 1993 Nov;71(5):470-6. PubMed PMID: 8250353.
161. Baroody FM, Mucha SM, Detineo M, Naclerio RM. Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 May;121(5):1126-32 e7. PubMed PMID: 18367240.
162. Baroody FM, Mucha SM, deTineo M, Naclerio RM. Evidence of maxillary sinus inflammation in seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2012 Jun;146(6):880-6. PubMed PMID: 22301108.
163. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1997 Feb;123(2):193-6. PubMed PMID: 9046288.
164. Kalfa VC, Spector SL, Ganz T, Cole AM. Lysozyme levels in the nasal secretions of patients with perennial allergic rhinitis and recurrent sinusitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2004 Sep;93(3):288-92. PubMed PMID: 15478391.
165. Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2015 May;79(5):694-7. PubMed PMID: 25758194.
166. Dogru M, Evcimik MF, Calim OF. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2017 Jan;274(1):209-13. PubMed PMID: 27405740.
167. Skoner DP, Doyle WJ, Chamovitz AH, Fireman P. Eustachian tube obstruction after intranasal challenge with house dust mite. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1986 Aug;112(8):840-2. PubMed PMID: 3718687.
168. Caffarelli C, Savini E, Giordano S, Gianlupi G, Cavagni G. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1998 May;28(5):591-6. PubMed PMID: 9645596.
169. Yeo SG, Park DC, Eun YG, Cha CI. The role of allergic rhinitis in the development of otitis media with effusion: effect on eustachian tube function. *American journal of otolaryngology*. 2007 May-Jun;28(3):148-52. PubMed PMID: 17499128.
170. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015 Jul;70(7):836-45. PubMed PMID: 25832131.

171. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000 Mar;55(3):240-5. PubMed PMID: 10753014.
172. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Jan 15;165(2):176-80. PubMed PMID: 11790650.
173. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Spergel JM, Dakovic R, et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatric dermatology*. 2016 Jul;33(4):388-98. PubMed PMID: 27273433. Pubmed Central PMCID: 5649252.
174. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy*. 2003 Dec;58(12):1235-43. PubMed PMID: 14616096.
175. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Mar;107(3):469-76. PubMed PMID: 11240947.
176. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015 May;70(5):474-94. PubMed PMID: 25620381.
177. Eguiluz-Gracia I, Malmstrom K, Dheyauldeen SA, Lohi J, Sajantila A, Aalokken R, et al. Monocytes accumulate in the airways of children with fatal asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Dec;48(12):1631-9. PubMed PMID: 30184280.
178. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Rondon C. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2021 Apr 5. PubMed PMID: 33818807.
179. Escobar Sánchez C. *Rinología Básica*. Madrid: Schering-Plough; 2010. 114 p p.
180. Blanc S, Bourrier T, Albertini M, Chiaverini C, Giovannini-Chami L. Dennie-Morgan fold plus dark circles: suspect atopy at first sight. *The Journal of pediatrics*. 2015 Jun;166(6):1541. PubMed PMID: 25890677.
181. Scadding GK, Lund VJ. *Investigative rhinology*. London ; New York: Taylor & Francis; 2004. 153 p. p.
182. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. PubMed PMID: 32077450.
183. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1990 Nov;86(5):766-74. PubMed PMID: 2229841.
184. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012 Nov;130(5):1049-62. PubMed PMID: 23040884.
185. Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scandinavian journal of primary health care*. 1998 Mar;16(1):30-6. PubMed PMID: 9612876.
186. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sanchez MC, Rondon C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2011;21(1):1-12; quiz follow PubMed PMID: 21370717.
187. Pepper AN, Ledford DK. Nasal and ocular challenges. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018 May;141(5):1570-7. PubMed PMID: 29501480.
188. Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JG, Frolund L, et al. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical

- Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy*. 1997;52(35 Suppl):1-35. PubMed PMID: 9224539.
189. Rondon C, Campo P, Herrera R, Blanca-Lopez N, Melendez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Dec;128(6):1192-7. PubMed PMID: 21783237.
190. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy*. 1993;48(14 Suppl):48-82. PubMed PMID: 8342740.
191. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. Rhinology*. 2000 Mar;38(1):1-6. PubMed PMID: 10780040.
192. Lebel B, Bousquet J, Morel A, Chanal I, Godard P, Michel FB. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1988 Nov;82(5 Pt 1):869-77. PubMed PMID: 2461405.
193. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clinical allergy*. 1988 Jan;18(1):29-37. PubMed PMID: 3349590.
194. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Salas M, Perez-Sanchez N, Ariza A, Bogas G, et al. Comparison of diagnostic accuracy of acoustic rhinometry and symptoms score for nasal allergen challenge monitoring. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):371-5. PubMed PMID: 32687610.
195. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Gonzalez M, Perez-Sanchez N, Ariza A, Salas M, et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy*. 2019 Jun;74(6):1125-34. PubMed PMID: 30667530.
196. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, Landi M, Passalacqua G. NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Jun;46(6):785-92. PubMed PMID: 27009397.
197. Comoglu S, Keles N, Deger K. Inflammatory cell patterns in the nasal mucosa of patients with idiopathic rhinitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2012 Mar-Apr;26(2):e55-62. PubMed PMID: 22487278.
198. Gelardi M, Luigi Marseglia G, Licari A, Landi M, Dell'Albani I, Incorvaia C, et al. Nasal cytology in children: recent advances. *Italian journal of pediatrics*. 2012 Sep 25;38:51. PubMed PMID: 23009215. Pubmed Central PMCID: 3533990.
199. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF, Jr., Meyers DA, Norman PS, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *The American review of respiratory disease*. 1983 Oct;128(4):597-602. PubMed PMID: 6354022.
200. Greiff L, Pipkorn U, Alkner U, Persson CG. The 'nasal pool' device applies controlled concentrations of solutes on human nasal airway mucosa and samples its surface exudations/secretions. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1990 May;20(3):253-9. PubMed PMID: 2364306.
201. Grunberg K, Timmers MC, Smits HH, de Klerk EP, Dick EC, Spaan WJ, et al. Effect of experimental rhinovirus 16 colds on airway hyperresponsiveness to histamine and interleukin-8 in nasal lavage in asthmatic subjects in vivo. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1997 Jan;27(1):36-45. PubMed PMID: 9117878. Pubmed Central PMCID: 7164827.
202. Belda J, Parameswaran K, Keith PK, Hargreave FE. Repeatability and validity of cell and fluid-phase measurements in nasal fluid: a comparison of two methods of nasal lavage. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001 Jul;31(7):1111-5. PubMed PMID: 11468003.
203. Krug N, Gupta A, Badorrek P, Koenen R, Mueller M, Pivovarova A, et al. Efficacy of the oral chemoattractant receptor homologous molecule on TH2 cells antagonist BI 671800 in

- patients with seasonal allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014 Feb;133(2):414-9. PubMed PMID: 24332218.
204. Serrano CD, Valero A, Bartra J, Roca-Ferrer J, Munoz-Cano R, Sanchez-Lopez J, et al. Nasal and bronchial inflammation after nasal allergen challenge: assessment using noninvasive methods. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2012;22(5):351-6. PubMed PMID: 23101310.
205. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochemical and biophysical research communications*. 1991 Dec 16;181(2):852-7. PubMed PMID: 1721811.
206. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature medicine*. 1995 Apr;1(4):370-3. PubMed PMID: 7585069.
207. Djupesland PG, Qian W, Haight JS. A new method for the remote collection of nasal and exhaled nitric oxide. *Chest*. 2001 Nov;120(5):1645-50. PubMed PMID: 11713148.
208. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clinics in chest medicine*. 2016 Sep;37(3):449-61. PubMed PMID: 27514592. Pubmed Central PMCID: 4988337.
209. Strippoli MP, Frischer T, Barbato A, Snijders D, Maurer E, Lucas JS, et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *The European respiratory journal*. 2012 Jun;39(6):1482-91. PubMed PMID: 22282549.
210. Boot JD, de Kam ML, Mascelli MA, Miller B, van Wijk RG, de Groot H, et al. Nasal nitric oxide: longitudinal reproducibility and the effects of a nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2007 Apr;62(4):378-84. PubMed PMID: 17362248.
211. Korn S, Beier J, Heilmann C, Kornmann O, Buhl R, Michael Beeh K. Discrepant nasal and bronchial nitric oxide kinetics during early and late phase allergic reactions. *Respiratory medicine*. 2005 Dec;99(12):1595-9. PubMed PMID: 16291080.
212. Johansson SG. ImmunoCAP Specific IgE test: an objective tool for research and routine allergy diagnosis. *Expert review of molecular diagnostics*. 2004 May;4(3):273-9. PubMed PMID: 15137895.
213. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S284-96. PubMed PMID: 20176264.
214. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1498-506. PubMed PMID: 19772515.
215. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*. 2015 Nov;70(11):1393-405. PubMed PMID: 26198455.
216. de Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, et al. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *International archives of allergy and immunology*. 2008;146(3):177-89. PubMed PMID: 18268385.
217. Sanz ML, Sanchez G, Gamboa PM, Vila L, Uasuf C, Chazot M, et al. Allergen-induced basophil activation: CD63 cell expression detected by flow cytometry in patients allergic to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Lolium perenne*. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001 Jul;31(7):1007-13. PubMed PMID: 11467990.
218. Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, Goldman M, Casimir G, Mascart F, et al. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009 Aug;39(8):1234-45. PubMed PMID: 19549026.
219. Eberlein B, Leon Suarez I, Darsow U, Rueff F, Behrendt H, Ring J. A new basophil activation test using CD63 and CCR3 in allergy to antibiotics. *Clinical and experimental allergy :*

- journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2010 Mar;40(3):411-8. PubMed PMID: 20082620.
220. Abuaf N, Rostane H, Rajoely B, Gaouar H, Autegarden JE, Leynadier F, et al. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Jun;38(6):921-8. PubMed PMID: 18331364.
221. Eberlein-Konig B, Varga R, Mempel M, Darsow U, Behrendt H, Ring J. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy. *Allergy*. 2006 Sep;61(9):1084-5. PubMed PMID: 16918511.
222. Sturm GJ, Bohm E, Trummer M, Weighofer I, Heinemann A, Aberer W. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy*. 2004 Oct;59(10):1110-7. PubMed PMID: 15355471.
223. Leysen J, Sabato V, Verweij MM, De Knop KJ, Bridts CH, De Clerck LS, et al. The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. Expert review of clinical immunology. 2011 May;7(3):349-55. PubMed PMID: 21595601.
224. Palomares F, Gomez F, Bogas G, Maggi L, Cosmi L, Annunziato F, et al. Innate lymphoid cells type 2 in LTP-allergic patients and their modulation during sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2021 Jan 21. PubMed PMID: 33476397.
225. 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 Sep;60(9):1112-5. PubMed PMID: 16076293.
226. 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. *The New England journal of medicine*. 2003 Jul 17;349(3):237-46. PubMed PMID: 12867607.
227. Fletcher AM, Pickering CA, Custovic A, Simpson J, Kennaugh J, Woodcock A. Reduction in humidity as a method of controlling mites and mite allergens: the use of mechanical ventilation in British domestic dwellings. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1996 Sep;26(9):1051-6. PubMed PMID: 8889260.
228. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 Jul 7(7):CD001563. PubMed PMID: 20614426. Pubmed Central PMCID: 7061254.
229. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy*. 2012 Feb;67(2):158-65. PubMed PMID: 22103686.
230. Kniest FM, Van Bronswijk JM. House dust mite avoidance--the right way to go forward. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1992 May;22(5):589-90. PubMed PMID: 1445575.
231. Moon JS, Choi SO. Environmental controls in reducing house dust mites and nasal symptoms in patients with allergic rhinitis. *Yonsei medical journal*. 1999 Jun;40(3):238-43. PubMed PMID: 10412335.
232. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1989 Apr;83(4):730-4. PubMed PMID: 2708734.
233. Simons FE. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. *Allergy*. 2011 Jul;66 Suppl 95:31-4. PubMed PMID: 21668849.
234. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Dec;128(6):1139-50 e4. PubMed PMID: 22035879.
235. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clinical therapeutics*. 2009 May;31(5):921-44. PubMed PMID: 19539095.

236. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2012;22(1):1-12. PubMed PMID: 22448448.
237. Prenner BM, Lu S, Danzig MR. Safety of fixed-dose loratadine/montelukast in subjects with allergic rhinitis. *Allergy and asthma proceedings*. 2010 Nov-Dec;31(6):493-8. PubMed PMID: 21708061.
238. Zitt M, Kosoglou T, Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug safety*. 2007;30(4):317-26. PubMed PMID: 17408308.
239. Rosenblut A, Bardin PG, Muller B, Faris MA, Wu WW, Caldwell MF, et al. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1071-7. PubMed PMID: 17686110.
240. 978-84-17372-97-2. GEMA5.0. Guía española para el manejo del asma. Madrid: 978-84-17372-97-2.; 2020.
241. Berger WE, Shah S, Lieberman P, Hadley J, Price D, Munzel U, et al. Long-term, randomized safety study of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014 Mar-Apr;2(2):179-85. PubMed PMID: 24607046.
242. Brozek 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017 Oct;140(4):950-8. PubMed PMID: 28602936.
243. Grossman J, Banov C, Boggs P, Bronsky EA, Dockhorn RJ, Druce H, et al. Use of ipratropium bromide nasal spray in chronic treatment of nonallergic perennial rhinitis, alone and in combination with other perennial rhinitis medications. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1995 May;95(5 Pt 2):1123-7. PubMed PMID: 7538520.
244. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PH, Tinkelman DG, et al. Long-term treatment of perennial allergic rhinitis with ipratropium bromide nasal spray 0.06%. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1995 May;95(5 Pt 2):1128-32. PubMed PMID: 7751529.
245. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000 May;105(5):917-22. PubMed PMID: 10808172.
246. Patel P, Philip G, Yang W, Call R, Horak F, LaForce C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005 Dec;95(6):551-7. PubMed PMID: 16400895.
247. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67(6):887-901. PubMed PMID: 17428106.
248. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2004 Mar 1;116(5):338-44. PubMed PMID: 14984820.
249. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2010 Sep;120(9):1718-23. PubMed PMID: 20717951.
250. Cingi C, Ozlugedik S. Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010 May;142(5):654-8. PubMed PMID: 20416451.
251. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002 Jul;32(7):1020-8. PubMed PMID: 12100048.

252. Vom Hove M, Neining MP, Bertsche T, Prenzel F. Biologicals in the Treatment of Pediatric Atopic Diseases. *Handbook of experimental pharmacology*. 2020;261:131-51. PubMed PMID: 32076895.
253. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018 Jul;142(1):171-7 e1. PubMed PMID: 29355679.
254. Yamamoto M, Okuno M, Sasaki T, Fujimoto R, Kataoka Y, Kawashima K. [Effects of Dupilumab on Perennial Allergic Rhinitis in Atopic Dermatitis Patients]. *Arerugi = [Allergy]*. 2020;69(10):979-88. PubMed PMID: 33310981.
255. Patel GB, Kern RC, Bernstein JA, Hae-Sim P, Peters AT. Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2020 May;8(5):1522-31. PubMed PMID: 32004747. Pubmed Central PMCID: 7416524.
256. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, Korn S, McDonald M, Garin M, et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019 Feb;7(2):589-96 e3. PubMed PMID: 30193936.
257. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998 Oct;102(4 Pt 1):558-62. PubMed PMID: 9802362.
258. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007 Mar;62(3):317-24. PubMed PMID: 17298350.
259. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jan;127(1 Suppl):S1-55. PubMed PMID: 21122901.
260. Cox L, Wallace D. Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2011 Aug;31(3):561-99. PubMed PMID: 21737043.
261. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007 Aug;62(8):943-8. PubMed PMID: 17620073.
262. Jacobsen L, Valovirta E. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2007 Dec;7(6):556-60. PubMed PMID: 17989534.
263. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Nov;126(5):969-75. PubMed PMID: 20934206.
264. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002 Feb;109(2):251-6. PubMed PMID: 11842293.
265. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 82:1-20. PubMed PMID: 16930249.
266. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):897-909. PubMed PMID: 25913519.
267. Oykman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;11:31. PubMed PMID: 26561490. Pubmed Central PMCID: 4641390.

268. Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy*. 2012 Jun;67(6):741-3. PubMed PMID: 22486626.
269. L. N. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177:1572-3.
270. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health technology assessment*. 2013 Jul;17(27):vi, xi-xiv, 1-322. PubMed PMID: 23827204. Pubmed Central PMCID: 4780904.
271. Purkey MT, Smith TL, Ferguson BJ, Luong A, Reisacher WR, Pillsbury HC, 3rd, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidence based review of the recent literature with recommendations. *International forum of allergy & rhinology*. 2013 Jul;3(7):519-31. PubMed PMID: 23315962.
272. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clinical allergy*. 1986 Sep;16(5):483-91. PubMed PMID: 3536171.
273. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *The World Allergy Organization journal*. 2014 Mar 28;7(1):6. PubMed PMID: 24679069. Pubmed Central PMCID: 3983904.
274. Guardia P MC, Tabar AI. Inmunoterapia con alérgenos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. *Comité Inmunoterapia SEAIC 2010 ESMONpharma Barcelona 2011*. 2011.
275. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy*. 2009 Nov;64(11):1570-9. PubMed PMID: 19796205.
276. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008 Mar;133(3):599-609. PubMed PMID: 17951626.
277. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005 Jan;60(1):4-12. PubMed PMID: 15575924.
278. Barber D, Rico P, Blanco C, Fernandez-Rivas M, Ibanez MD, Escribese MM. GRAZAX(R): a sublingual immunotherapy vaccine for Hay fever treatment: from concept to commercialization. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019;15(12):2887-95. PubMed PMID: 31157592. Pubmed Central PMCID: 6930101.
279. Demoly P, Kleine-Tebbe J, Rehm D. Clinical benefits of treatment with SQ house dust mite sublingual tablet in house dust mite allergic rhinitis. *Allergy*. 2017 Oct;72(10):1576-8. PubMed PMID: 28273339.
280. Gotoh M, Okubo K, Yuta A, Ogawa Y, Nagakura H, Ueyama S, et al. Safety profile and immunological response of dual sublingual immunotherapy with house dust mite tablet and Japanese cedar pollen tablet. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2020 Jan;69(1):104-10. PubMed PMID: 31421989.
281. de Blay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma--post hoc results from a randomised trial. *Respiratory medicine*. 2014 Oct;108(10):1430-7. PubMed PMID: 25135744.
282. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014 Sep;134(3):568-75 e7. PubMed PMID: 24797423.
283. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016 Apr 26;315(16):1715-25. PubMed PMID: 27115376.

284. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Jan;123(1):167-73 e7. PubMed PMID: 19130937.
285. Rondon C, Blanca-Lopez N, Aranda A, Herrera R, Rodriguez-Bada JL, Canto G, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Apr;127(4):1069-71. PubMed PMID: 21277626.
286. Rondon C, Campo P, Salas M, Aranda A, Molina A, Gonzalez M, et al. Efficacy and safety of *D. pteronyssinus* immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy*. 2016 Jul;71(7):1057-61. PubMed PMID: 27008542.
287. Rondon C, Blanca-Lopez N, Campo P, Mayorga C, Jurado-Escobar R, Torres MJ, et al. Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with *Phleum pratense* subcutaneous allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):905-15. PubMed PMID: 29168570.
288. Bozek A, Kolodziejczyk K, Jarzab J. Efficacy and safety of birch pollen immunotherapy for local allergic rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2018 Jan;120(1):53-8. PubMed PMID: 29273130.
289. Eguiluz-Gracia I, Ariza A, Testera-Montes A, Rondon C, Campo P. Allergen Immunotherapy for Local Respiratory Allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2020 May 19;20(7):23. PubMed PMID: 32430550.
290. Bozek A, Winterstein J, Galuszka B, Jarzab J. Different Development Forms of Local Allergic Rhinitis towards Birch. *BioMed research international*. 2020;2020:3408561. PubMed PMID: 32596297. Pubmed Central PMCID: 7293726.
291. Mateos MAM. Tratado de alergología pediátrica. 3ª ed. Majadahonda (Madrid)2019.
292. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998 Apr 25;351(9111):1225-32. PubMed PMID: 9643741.
293. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *The European respiratory journal*. 2004 Sep;24(3):406-12. PubMed PMID: 15358699.
294. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999 Jan;103(1 Pt 1):125-38. PubMed PMID: 9893196.
295. Prieto A, Rondon C, Eguiluz-Gracia I, Munoz C, Testera-Montes A, Bogas G, et al. Systematic evaluation of allergic phenotypes of rhinitis in children and adolescents. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2021 Feb 18. PubMed PMID: 33598969.
296. Schramm B, Ehlken B, Smala A, Quednau K, Berger K, Nowak D. Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *The European respiratory journal*. 2003 Jan;21(1):116-22. PubMed PMID: 12570119.
297. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013 Sep;68(9):1102-16. PubMed PMID: 23952296.
298. Baptist AP, Nyenhuis S. Rhinitis in the Elderly. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2016 May;36(2):343-57. PubMed PMID: 27083107. Pubmed Central PMCID: 4834138.
299. Bodtger U, Poulsen LK, Linneberg A. Rhinitis symptoms and IgE sensitization as risk factors for development of later allergic rhinitis in adults. *Allergy*. 2006 Jun;61(6):712-6. PubMed PMID: 16677240.

300. Bozek A, Jarzab J. Epidemiology of IgE-dependent allergic diseases in elderly patients in Poland. *American journal of rhinology & allergy*. 2013 Sep-Oct;27(5):e140-5. PubMed PMID: 24119595.
301. Busse PJ. Allergic respiratory disease in the elderly. *The American journal of medicine*. 2007 Jun;120(6):498-502. PubMed PMID: 17524748.
302. Klimek L. Old, wise and allergic: allergies are no longer solely diseases of the grandchildren. *International archives of allergy and immunology*. 2014;163(2):75-6. PubMed PMID: 24296644.
303. Bom AT, Pinto AM. Allergic respiratory diseases in the elderly. *Respiratory medicine*. 2009 Nov;103(11):1614-22. PubMed PMID: 19570668.
304. Ogra PL. Ageing and its possible impact on mucosal immune responses. *Ageing research reviews*. 2010 Apr;9(2):101-6. PubMed PMID: 19664726.
305. Mediaty A, Neuber K. Total and specific serum IgE decreases with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy but not in patients with atopic dermatitis. *Immunity & ageing : I & A*. 2005 May 31;2(1):9. PubMed PMID: 15927080. Pubmed Central PMCID: 1156931.
306. Bozek A. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis in the Elderly. *Drugs & aging*. 2017 Jan;34(1):21-8. PubMed PMID: 27913982. Pubmed Central PMCID: 5222894 sources of funding were used to support the writing of this manuscript.
307. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002 Apr;32(4):489-98. PubMed PMID: 11972592.
308. Kaliner MA. H1-antihistamines in the elderly. *Clinical allergy and immunology*. 2002;17:465-81. PubMed PMID: 12113227.
309. Simons FE. The antiallergic effects of antihistamines (H1-receptor antagonists). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1992 Oct;90(4 Pt 2):705-15. PubMed PMID: 1383310.
310. Armentia A, Fernandez A, Tapias JA, Mendez J, de la Fuente R, Sanchez-Palla P, et al. Immunotherapy with allergenic extracts in geriatric patients: evaluation of effectiveness and safety. *Allergologia et immunopathologia*. 1993 Sep-Oct;21(5):193-6. PubMed PMID: 8160564.
311. Bozek A, Cudak A, Walter Canonica G. Long-term efficacy of injected allergen immunotherapy for treatment of grass pollen allergy in elderly patients with allergic rhinitis. *Allergy and asthma proceedings*. 2020 Jul 1;41(4):271-7. PubMed PMID: 32605697.
312. Bozek A, Kolodziejczyk K, Kozłowska R, Canonica GW. Evidence of the efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clinical and translational allergy*. 2017;7:43. PubMed PMID: 29214012. Pubmed Central PMCID: 5709914.
313. Smith AM, Rezvani M, Bernstein JA. Is response to allergen immunotherapy a good phenotypic marker for differentiating between allergic rhinitis and mixed rhinitis? *Allergy and asthma proceedings*. 2011 Jan-Feb;32(1):49-54. PubMed PMID: 21262098.
314. Gregory C, Cifaldi M, Tanner LA. Targeted intervention programs: creating a customized practice model to improve the treatment of allergic rhinitis in a managed care population. *The American journal of managed care*. 1999 Apr;5(4):485-96. PubMed PMID: 10387387.
315. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1998 Jun;28 Suppl 2:3-10. PubMed PMID: 9678821.
316. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1999 Mar;82(3):233-48; quiz 48-52. PubMed PMID: 10094214.
317. Molgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1033-7. PubMed PMID: 17578499.

318. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001 Jun;31(6):864-72. PubMed PMID: 11422150.
319. Hamizan AW, Rimmer J, Alvarado R, Sewell WA, Kalish L, Sacks R, et al. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: a systematic review. *International forum of allergy & rhinology*. 2017 Sep;7(9):868-77. PubMed PMID: 28727909.
320. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Plaza-Seron MC, Salas M, Jose Rodriguez M, Perez-Sanchez N, et al. Bronchial asthma triggered by house dust mites in patients with local allergic rhinitis. *Allergy*. 2019 Aug;74(8):1502-10. PubMed PMID: 30887534.
321. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2001 Apr;86(4):355-64; quiz 64-5, 86. PubMed PMID: 11345277.
322. Krzych-Falta E, Piekarska B, Sybilski A, Wojas O, Samolinski B. The Safety of Nasal Allergen Challenge Test Assessed in Lower Airways. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. 2015 Dec;14(6):581-8. PubMed PMID: 26725555.
323. Schumacher MJ, Cota KA, Taussig LM. Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subjects with stable asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1986 Jul;78(1 Pt 1):30-5. PubMed PMID: 3722633.
324. Bachert C, Ganzer U. [Nasal hyperreactivity. Allergic rhinitis and differential diagnoses--consensus report on pathophysiology, classification, diagnosis and therapy]. *Laryngo- rhinotologie*. 1997 Feb;76(2):65-76. PubMed PMID: 9172632. Die nasale Hyperreaktivitat. Die allergische Rhinitis und ihre Differentialdiagnosen-Konsensusbericht zur Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie.
325. Riechelmann H, Mewes T, Weschta M, Gropper G. Nasal allergen provocation with *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002 Jun;88(6):624-31. PubMed PMID: 12086371.
326. Wierzbicki DA, Majmundar AR, Schull DE, Khan DA. Multiallergen nasal challenges in nonallergic rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008 Jun;100(6):533-7. PubMed PMID: 18592815.
327. van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy*. 2005 Dec;60(12):1471-81. PubMed PMID: 16266377.
328. Eguiluz-Gracia I, Bosco A, Dollner R, Melum GR, Lexberg MH, Jones AC, et al. Rapid recruitment of CD14(+) monocytes in experimentally induced allergic rhinitis in human subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016 Jun;137(6):1872-81 e12. PubMed PMID: 26851967.
329. Duarte Ferreira R, Ornelas C, Silva S, Morgado R, Pereira D, Escaleira D, et al. Contribution of In Vivo and In Vitro Testing for The Diagnosis of Local Allergic Rhinitis. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2019 Feb;29(1):46-8. PubMed PMID: 30785099.
330. Campo P, Villalba M, Barrionuevo E, Rondon C, Salas M, Galindo L, et al. Immunologic responses to the major allergen of *Olea europaea* in local and systemic allergic rhinitis subjects. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Nov;45(11):1703-12. PubMed PMID: 26221871.
331. Schroeder JT, Chichester KL, Bieneman AP. Human basophils secrete IL-3: evidence of autocrine priming for phenotypic and functional responses in allergic disease. *Journal of immunology*. 2009 Feb 15;182(4):2432-8. PubMed PMID: 19201898. Pubmed Central PMCID: 2704022.
332. Ebo DG, Hagendorens MM, Bridts CH, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. In vitro allergy diagnosis: should we follow the flow? *Clinical and experimental allergy : journal of the*

British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2004 Mar;34(3):332-9. PubMed PMID: 15005724.

333. Konradsen JR, Nordlund B, Nilsson OB, van Hage M, Nopp A, Hedlin G, et al. High basophil allergen sensitivity (CD-sens) is associated with severe allergic asthma in children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2012 Jun;23(4):376-84. PubMed PMID: 22432913.

334. Zidarn M, Robic M, Krivec A, Silar M, Resch-Marat Y, Vrtala S, et al. Clinical and immunological differences between asymptomatic HDM-sensitized and HDM-allergic rhinitis patients. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Jun;49(6):808-18. PubMed PMID: 30734376. Pubmed Central PMCID: 6597347.