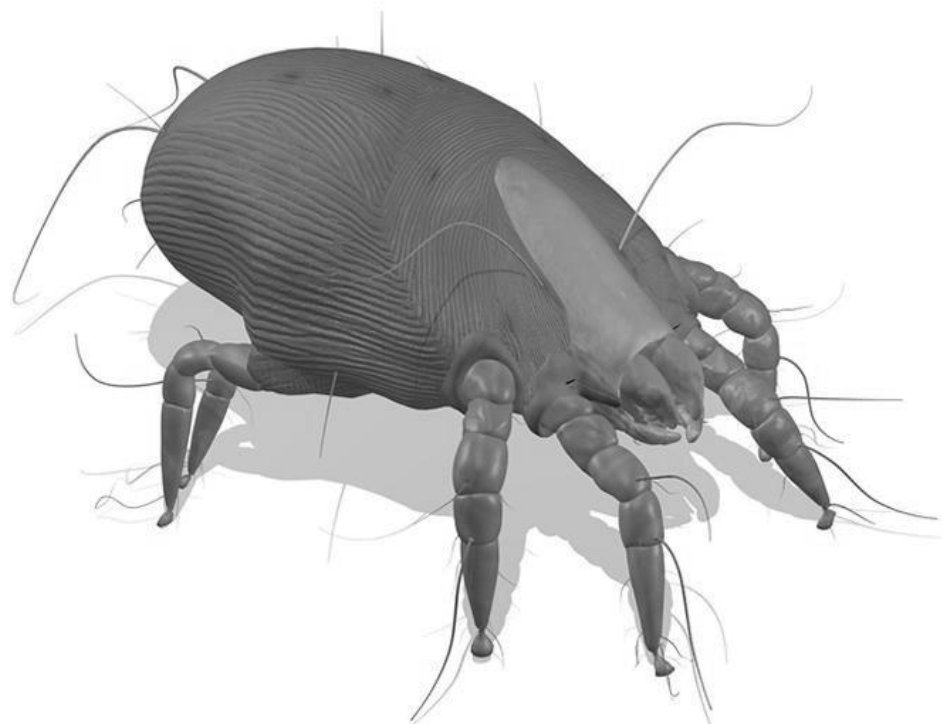


Factors predictius de l'efectivitat de la immunoteràpia als àcars.



Professor-Tutor: **Joan Culsan Alegria**

Alumne: XXXX XXXX XXXX

Curs: **2n BATX A**

Promoció: **2014-2016**

Índex

1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS	3
2. L'AL·LÈRGIA	5
2.1. L'AL·LÈRGIA RESPIRATÒRIA.....	5
2.1.1. Què és l'al·lèrgia?	5
2.1.2. Una sola malaltia amb dues expressions clíniques.....	5
2.1.3. Mecanisme d'acció.....	7
2.1.4. Factors de risc.....	8
2.2. LA IMMUNOTERÀPIA	8
2.3. ELS ÀCARS DE LA POLS.....	10
2.3.1. Exposició als àcars en els domicilis.....	10
2.3.2. Taxonomia dels àcars	10
2.3.3. Molècules al·lèrgèniques dels àcars	12
2.3.4. Reaccions creuades dels al·lèrgens dels àcars	12
2.3.5. Paper de l'exposició en la sensibilització als àcars.....	12
2.3.6. Sensibilització als àcars i malalties al·lèrgiques.....	12

2.4. METODOLOGIA DE L'ESTUDI	13
2.4.1. Disseny de l'estudi	13
2.4.2. Càlcul de la mida de la mostra	13
2.4.3. Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients	14
2.4.4. Descripció de la intervenció.....	14
2.4.5. Avaluació de l'efectivitat	15
2.4.6. Gestió de les dades i anàlisi estadístic	16
3. FACTORS PREDICTIUS DE L'EFECTIVITAT DE LA IMMUNOTERÀPIA ALS ÀCARS	18
3.1. CARACTERÍSTIQUES BÀSIQUES DE LA POBLACIÓ EN ESTUDI	18
3.2. ANÀLISI BIVARIADA.....	19
3.3. ANÀLISI MULTIVARIANT	31
3.4. CERCA D'UN PUNT DE TALL	33
4. CONCLUSIONS	39
5. BIBLIOGRAFIA	41
6. ANNEXOS	43
6.1. ANNEX 1. ESQUEMA DELS PASSOS QUE S'HAN SEGUIT PER FER EL TREBALL	44
6.2. ANNEX 2. ENTREVISTA AMB LA DRA. ÀNGELS NARANJO	45
6.3. ANNEX 3. IMATGES OBTINGUDES DURANT LA REALITZACIÓ DEL TREBALL	47

1. Introducció i objectius

Quan ens van fer triar un tema pel treball de recerca de seguida vaig pensar en la immunoteràpia ja que tinc rinitis al·lèrgica i fa un any i mig que estic amb aquest tractament i m'interessava conèixer com la seva administració podia fer que jo deixés de ser al·lèrgic. Quan vaig iniciar la vacuna se'm va explicar una mica com funcionava. Es tractava d'administrar-me Alternària, que és el fong al que jo sóc al·lèrgic, un cop al mes durant uns tres anys perquè el meu cos fes tolerància a ella i així no se m'obstruís el nas i m'estigués mocant contínuament. També se'm va explicar que encara que era un tractament molt efectiu i que els seus efectes continuaven després d'acabar el tractament, no a tots als pacients els hi funcionava. Durant el temps que estic amb aquest tractament m'he preguntat moltes vegades si estaré en el grup dels que els hi funcionarà.

Vaig pensar que seria molt interessant trobar uns paràmetres que es poguessin relacionar amb l'efectivitat de la vacuna abans d'iniciar el tractament per saber a quines persones els hi funcionarà la vacuna i a quines no.

A l'explicar el tema que volia fer a l'equip d'al·lèrgia pediàtrica que em porta, els hi va semblar molt interessant i em van proposar fer un estudi retrospectiu amb els nens al·lèrgics que porten vacuna que tingués per objectiu analitzar si hi ha diferències en les característiques clíniques i en les proves diagnòstiques entre els que responen i els que no responen al tractament. També em van aconsellar fer el treball amb nens que portessin el mateix tipus d'immunoteràpia per assegurar que la composició de la vacuna no influiria en la resposta. Escollir el tipus d'immunoteràpia va esdevenir el primer problema. En un principi havia pensat en fer l'estudi amb nens que, com jo, estaven en tractament amb immunoteràpia a l'Alternària. Però, finalment vaig creure que era millor fer-lo amb nens que portaven immunoteràpia als àcars, ja que al ser els àcars la causa més freqüent d'al·lèrgia respiratòria en nens m'assegurava un número més nombrós de participants. Per tant, analitzaria les variables dels nens que estaven en tractament amb vacuna als àcars amb l'objectiu de trobar-ne alguna que es pogués relacionar amb l'efectivitat.

Amb el tema triat, vaig iniciar la cerca d'informació. En aquest procés vaig detectar que hi havia molt poca informació sobre els factors predictius de l'efectivitat de la immunoteràpia. De fet, només vaig trobar dos articles relacionats amb el tema però em van ser de molta utilitat per escollir les variables que anava a analitzar en l'estudi. També vaig haver de buscar informació sobre l'al·lèrgia, la rinitis i l'asma i sobre els àcars de la pols. Aquesta recerca no ha estat difícil ja que la informació que hi ha sobre aquests temes és molt àmplia, fet que ha facilitat la redacció de la part teòrica.

Pel que fa a la part pràctica, es va fer una recerca dels nens que havien estat visitats per asma i/o rinitis al·lèrgica en l'últim any en el servei d'al·lèrgia pediàtrica de l'Hospital Universitari de Sant Joan de Reus i es van seleccionar per l'estudi als que portaven més de 24 mesos d'immunoteràpia als àcars de la pols, quan els efectes de la vacuna ja són evidents. Es van fer dos grups, els que havien millorat amb la immunoteràpia presentant una disminució dels símptomes respiratoris i de la utilització de medicació i els que no, i es va analitzar si hi havia diferències en les variables entre ells.

Els objectius secundaris del treball han estat avaluar el percentatge de nens que milloren amb la immunoteràpia i valorar si una nova tècnica diagnòstica, la determinació d'al·lèrgens majoritaris als àcars de la pols, podia ajudar en la identificació dels pacients que milloraran amb la immunoteràpia.

Els problemes més importants del treball han estat la interpretació de les dades estadístiques i que al ser un estudi retrospectiu molts nens van ser rebutjats per no tenir recollides la totalitat de les dades que s'havien d'analitzar.

Finalment vull esmentar a totes les persones sense les quals hagués estat impossible fer aquest treball. En primer lloc, vull agrair a en Joan Culsan, tutor del meu treball de recerca, l'interès i la dedicació que ha mostrat en la seva elaboració. En segon lloc, vull agrair al meu pare, el Dr. Ramon Armengol, ginecòleg del Pius Hospital de Valls, l'ajuda en l'anàlisi estadístic de les variables de l'estudi i al Sr. Arístides Rius, integrant del departament científic del laboratori Leti, l'aclariment de dubtes relacionats amb la composició de les vacunes d'al·lèrgia als àcars. Finalment, vull donar les gràcies a la Dres. Mireia Vilella i Àngels Naranjo, del Servei d'al·lèrgia pediàtrica de l'Hospital Universitari de Sant Joan de Reus, per les seves indicacions, el temps que m'han dedicat i per facilitar-me les dades per fer l'estudi.

2. L'al·lèrgia

2.1. L'al·lèrgia respiratòria

2.1.1. Què és l'al·lèrgia?

L'al·lèrgia és una resposta exagerada de l'organisme quan entra en contacte amb determinades substàncies provinents de l'exterior. Aquestes substàncies capaces de provocar una reacció al·lèrgica es coneixen com a substàncies al·lèrgèniques o al·lèrgens, i els símptomes que provoquen es defineixen com reaccions al·lèrgiques.

Quan un al·lèrgen penetra en l'organisme d'un subjecte al·lèrgic, el sistema immunitari respon produint una gran quantitat d'anticossos, anomenats immunoglobulines E (IgE). Una exposició repetida a l'al·lèrgen produirà l'alliberament de mediadors químics, en particular histamina, que produirà els símptomes típics de la reacció al·lèrgica.

La prevalença de les malalties al·lèrgiques tendeix a augmentar i es preveu que en menys de 15 anys més de la meitat de la població europea presentarà algun tipus d'al·lèrgia. L'al·lèrgia respiratòria és la patologia al·lèrgica més freqüent i afecta a 1 de cada 4 europeus¹, assolint la rinitis una prevalença² del 20-25% i l'asma una prevalença del 4-7%.

2.1.2. Una sola malaltia amb dues expressions clíniques

Avui dia es considera que la rinitis i l'asma al·lèrgic són diferents expressions clíniques d'una mateixa malaltia inflamatòria mediada per IgE, que afecta tota la via respiratòria. Diferents estudis han demostrat que la rinitis al·lèrgica és un factor de risc important per al

¹ Informació extreta de: EAACI, SEAC (2011): 3-6 *Declaración europea sobre la inmunoterapia: combatiendo la alérgia más allá de los síntomas*. European Academy of Allergy and clinical immunology (EAACI) y Sociedad Española de Alérgia y Inmunología Clínica (SEAC).

² En epidemiologia s'anomena prevalença a la proporció d'individus d'una població que presenten una malaltia en un moment determinat.

desenvolupament de l'asma i que la major part dels pacients asmàtics tenen rinitis. Tots aquests fets recolzen el concepte "d'una via respiratòria, una sola malaltia"³.

La rinitis és un procés inflamatori de la mucosa nasal que es caracteritza per secreció aquosa, obstrucció nasal, picor de nas i esternuts. La rinitis es classifica segons la seva durada en intermitent i persistent, i segons la seva gravetat en lleu, moderada o greu segons si afecta a la son, a les activitats quotidianes de lleure o esportives, a les activitats escolars o si els símptomes són molestos (taula 1). Si no afecta a cap es classifica de lleu, si afecta d'un a tres es classifica de moderada i si afecta als quatre es classifica de greu. En el tractament de la rinitis al·lèrgica es combina evitar el contacte amb l'al·lergen, la farmacoteràpia (antihistamínics, corticoides nasals) i quan aquesta no funciona i estigui indicada, la immunoteràpia.

Según duración		
INTERMITENTE	PERSISTENTE	
Los síntomas presentes ≤ 4 días a la semana o durante ≤ 4 semanas consecutivas	Los síntomas están presentes > 4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas.	
Según gravedad		
LEVE	MODERADA	GRAVE
Ninguno de los siguientes ítems está presente: - Alteración del sueño - Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas - Afectación de las tareas escolares o laborales - Los síntomas son molestos	- Uno - dos - o tres de los anteriores ítems están presentes	Los cuatro ítems están presentes

Taula 1. Classificació de la rinitis al·lèrgica segons durada i gravetat (GEMA^{4.0})⁴.

L'asma és un procés inflamatori de la mucosa de les vies respiratòries associat a una constricció bronquial que es caracteritza per tos, sibilants o xiulets, dispnea o dificultat respiratòria i opressió toràcica. L'asma del nen es classifica segons la seva gravetat en episòdica ocasional, episòdica freqüent, persistent moderada i persistent greu segons el número d'episodis, la tolerància a l'exercici i el grau d'obstrucció bronquial mesurat amb una espirometria (taula 2). En el tractament de l'asma al·lèrgic es combina evitar l'exposició a l'al·lergen, la farmacoteràpia (broncodilatadors, corticoides inhalats i antagonistes dels leucotriens) i quan aquesta no funciona i estigui indicada, la immunoteràpia.

³ Informació extreta de: DORDAL Teresa, TAULER Eulàlia, VALERO Antonio, NUALART Maria, NEVOT Santiago (2012): 6-14 *Les guies, els protocols d'abordatge de la patologia al·lèrgica i els criteris de derivació en l'atenció primària. Pla de Salut 2011-2015. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.*

⁴ Informació extreta de: GEMA^{4.0} (Guía española del manejo del asma). 2015. 92 p.

2.1.3. Mecanisme d'acció

En la malaltia al·lèrgica respiratòria l'al·lergen és fagocitat per la cèl·lula dendrítica que presenta els seus antígens als limfòcits T. Aquests activaran els limfòcits B que es convertiran en cèl·lules plasmàtiques i segregaran anticossos IgE que s'uniran als receptors de membrana dels mastòcits completant el procés de sensibilització. Quan hi hagi una nova exposició l'al·lergen s'unirà a les IgE de les superfícies dels mastòcits provocant l'alliberament d'histamina i altres mediadors que causaran la inflamació de la mucosa amb disminució del calibre de la via aèria (figura 1).

	Episòdica ocasional	Episòdica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	- De pocas horas o días de duración < de uno cada 10-12/ semanas - Máximo 4-5 crisis/año	- < de uno cada 5-6 semanas - Máximo 6-8 crisis/año	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	-	-	≤ 2 noches por semana	> 2 noches por semana
Medicación de alivio (SABA)	-	-	≤ 3 días por semana	3 días por semana
Función pulmonar - FEV ₁ - Variabilidad PEF	> 80 % < 20 %	> 80 % < 20 %	> 70 % - < 80 % > 20 % - < 30 %	< 70 % > 30 %

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. SABA: agonista β₂-adrenérgico de acción corta.

Taula 2. Classificació de la gravetat de l'asma en nens (GEMA^{4.0})⁵.

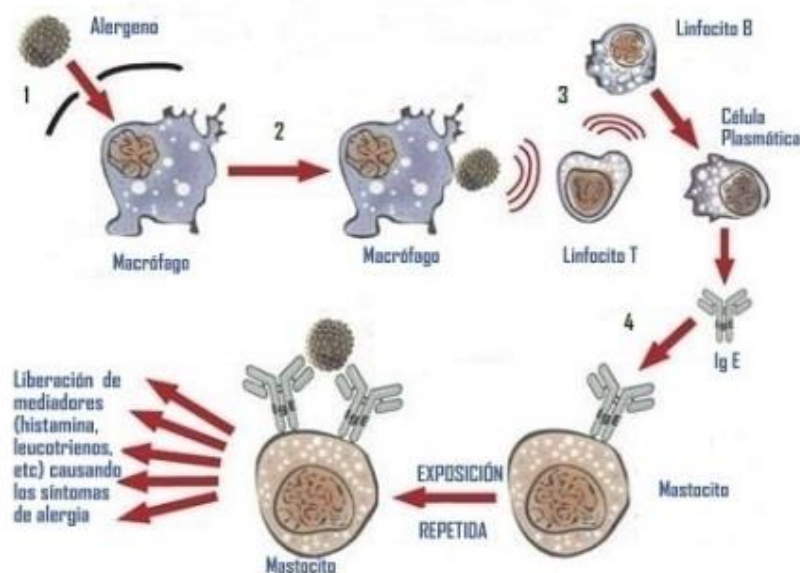


Figura 1. Mecanisme d'acció de l'al·lèrgia⁶.

⁵ Informació extreta de: GEMA^{4.0} [Guía española del manejo del asma]. 2015. 51 p.

⁶ Imatge extreta de: www.meetgenes.blogspot.com/2011/03/mi-organismo-contra-mi-enfermedades-autoinmunes.html

2.1.4. Factors de risc

Existeix una gran predisposició genètica a les malalties al·lèrgiques en la infància, de manera que quan els dos progenitors són al·lèrgics, el risc de tenir la malaltia és superior al 70% front al 50% quan és al·lèrgic només un d'ells. No obstant, la malaltia pot arribar a no manifestar-se si no hi ha al·lèrgens en l'ambient del nen impedit que es produeixi la sensibilització. Múltiples estudis han posat en evidència que l'exposició als al·lèrgens és un dels factors que més influeix en el desenvolupament de la rinitis i l'asma⁷. Els al·lèrgens més prevalents de la nostra zona són els àcars de la pols domèstica (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*), els pòl·lens (gramínies, olivera, plàtan d'ombra, xiprer i parietària entre d'altres), els epitelis (gos i gat fonamentalment) i els fongs (*Alternària*, *Cladosporium*, *Penicilium*, *Aspergillus*). Per saber quin és l'al·lergen causant de la malaltia al·lèrgica respiratòria disposem de proves cutànies (prick-test) i proves de laboratori que determinen la presència d'IgE específiques als al·lèrgens.

La identificació dels al·lèrgens responsables de la malaltia al·lèrgica respiratòria permet tractar al pacient al·lèrgic evitant l'exposició a l'agent responsable i l'ús de la immunoteràpia específica que a més de millorar els símptomes de la rinitis i l'asma com fa el tractament farmacològic, té uns efectes beneficiosos que persisteixen després d'haver finalitzat el tractament i evita la progressió de la rinitis a l'asma.

2.2. La immunoteràpia

La immunoteràpia descrita per primera vegada per Noon i Freeman fa cent anys, consisteix en l'administració repetida d'un al·lergen durant 3 a 5 anys, amb l'objectiu d'induir tolerància al mateix. En l'actualitat hi ha dos tipus d'immunoteràpia, la clàssica en la que l'antigen s'administra amb una injecció subcutània un cop al mes i la sublingual en la que l'antigen s'administra amb un compte gotes sota de la llengua cada dia.

Durant la immunoteràpia l'al·lergen és fagocitat per la cèl·lula dendrítica que presenta els seus antígens als limfòcits T que activaran als limfòcits B que es convertiran en cèl·lules plasmàtiques produint anticossos IgG que s'uniran a l'al·lergen, impedit la seva unió a les IgE de la superfície del mastòcit i l'alliberament d'histamina. Per tant la immunoteràpia a l'estimular als limfòcits T aconseguirà que la persona toleri l'al·lergen (figura 2). La immunoteràpia està indicada en la rinitis moderada i greu i en l'asma episòdica freqüent o

⁷ Informació extreta de : NELSON HS (2000): "The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms". *J Allergy Clin Immunol*.

persistent moderada, sempre que hi hagi sensibilització a un al·lergen únic o clarament predominant que pugui ser el causant de la clínica del pacient.

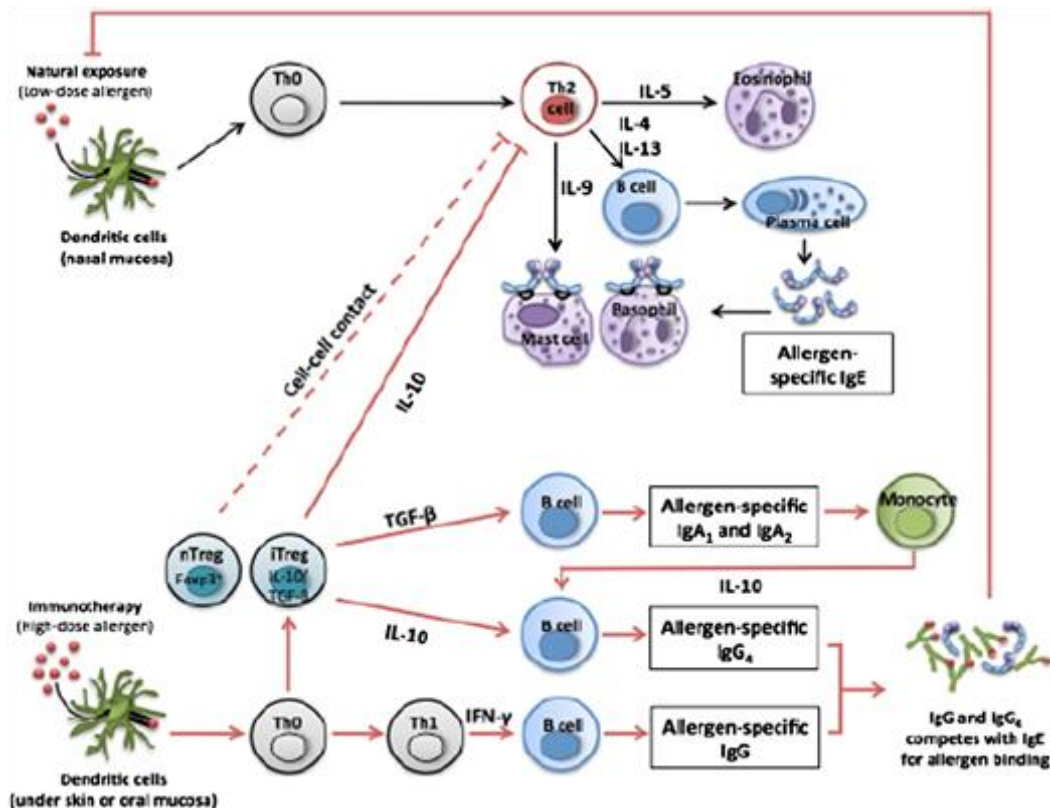


Figura 2. Mecanisme acció immunoteràpia⁸.

La immunoteràpia no s'acostuma a utilitzar abans dels 5 anys d'edat i no s'ha d'iniciar fins que el malalt estigui estabilitzat amb tractament farmacològic. En l'asma persistent greu no està indicada fins que el malalt baixi de nivell de gravetat. La immunoteràpia està contraindicada en nens amb patologia immunològica greu i hepatopaties cròniques⁹. L'eficàcia de la immunoteràpia amb una millora significativa de la rinitis i l'asma, ha estat confirmada amb estudis doble cec i metanàlisi, però no és efectiva en tots els pacients¹⁰.

⁸ Informació i imatge extretes de: RAVI K (2012): 1304-1305 "Allergen immunotherapy in Allergic Respiratory Diseases from Mechanisms to Meta-analyses". *Chest*.

⁹ Informació extreta de: ALBA Francisca, BUÑUEL Cristobal, FOS Emili, MORENO Antonio (2008): 38 *Guies de pràctica clínica. Asma infantil* i www.gencat.net/ics.

¹⁰ Informació extreta de: Qiaoling Li, Mengrong Li, Wei yue (2014): 211 "Predictive Factors for Clinical Response to Allergy immunotherapy in Children with Asthma and Rhinitis".

2.3. Els àcars de la pols

2.3.1. Exposició als àcars en els domicilis

En l'actualitat la vida en els països industrialitzats es desenvolupa a l'interior dels habitatges, per això és molt important la composició de l'aire d'aquests espais. La pols dels domicilis està composta per moltes substàncies, algunes d'elles amb capacitat al·lèrgica com els àcars que són els principals al·lèrgens de l'interior dels domicilis. Els àcars del gènere *Dermatophagoides* conviuen amb l'home ja que la seva font alimentària principal són les escates dèrmiques humanes, és per això que els matalassos i els coixins on hi ha més residus dèrmics humans, és on la presència dels àcars és més abundant.

2.3.2. Taxonomia dels àcars

Els àcars són artròpodes que pertanyen a la classe dels aràcnids. Els més importants des del punt de vista al·lèrgològic són els que es troben en el domicili i s'inclouen en el gènere *Dermatophagoides*, format per diferents espècies entre les que destaquen el *D. pteronyssinus*, que és l'àcar més freqüent d'Europa seguit del *D. farinae* (figura 3). Altres àcars amb importància al·lèrgològica són el *Lepidoglyphus destructor*, l'*Acarus siro* i el *Tyrophaghus putrescentiae*.

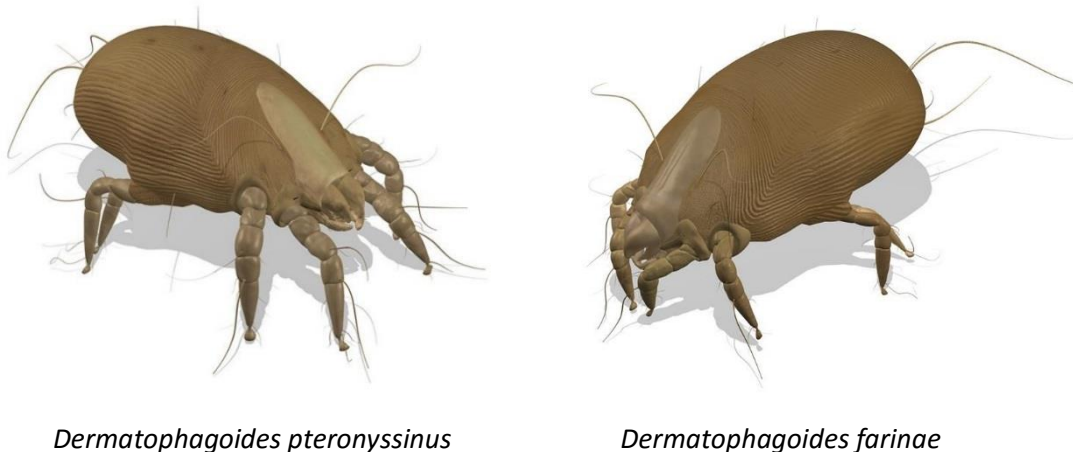
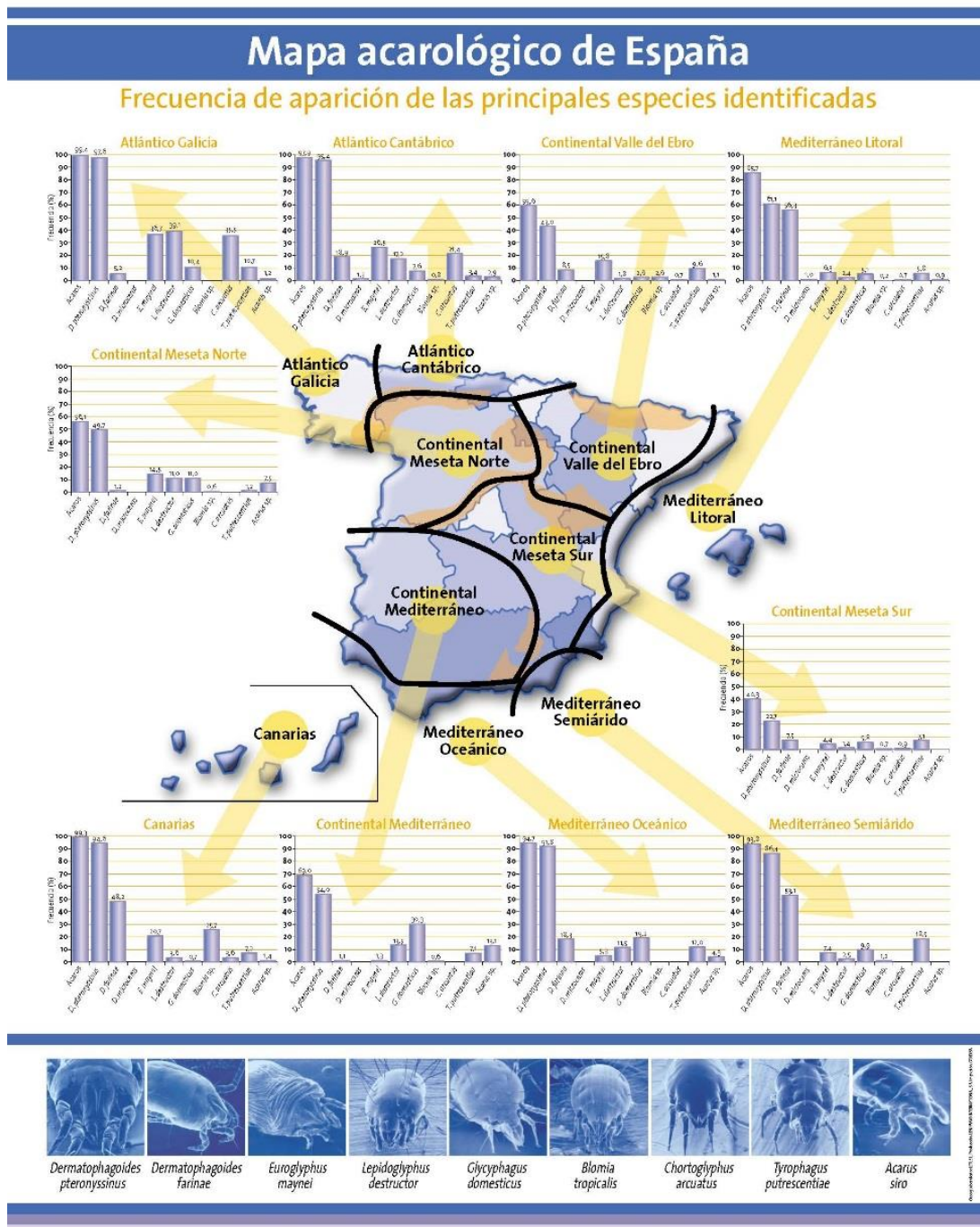


Figura 3. Espècies d'àcars més freqüents en el nostre medi¹¹.

¹¹ Informació extreta de: PRINCIPALES ESPECIES DE ÁCAROS. *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*. https://www.flomy.com/es/principales-especies-de-%C3%A1caros_934 [Consulta: 25 juny 2015].

En el nostre país els àcars domèstics es distribueixen de manera heterogènia. A Catalunya el *D. pteronyssinus* s'identifica en el 61% dels domicilis seguit del *D. farinae* que es troba en el 56,3% (figura 4, mapa acarològic de Espanya 2009).



alergia@leti.com
www.leti.com



Figura 4. Mapa acarològic d'Espanya¹².

¹² Imatge extreta de: LETI LABORATORIOS. Mapa acarològic de Espanya. <http://www.leti.com/en> [Consulta 25 juny 2015].

2.3.3. Molècules al·lèrgiques dels àcars

En els àcars s'han descrit 23 molècules amb capacitat al·lèrgica però no totes tenen la mateixa importància al·lèrgològica. Denominem al·lèrgens principals o majoritaris als que causen la reacció al·lèrgica en més del 50% dels al·lèrgics als àcars i al·lèrgens secundaris o minoritaris als que causen la reacció al·lèrgica en un percentatge inferior. En el *D. pteronyssinus* dos al·lèrgens són els responsables del 80-90% de les malalties al·lèrgiques: el Derp1 de les excrecions i Derp2 del cos dels àcars. Aquests al·lèrgens es consideren els marcadors específics de sensibilització als àcars de la pols domèstica.

2.3.4. Reaccions creuades dels al·lèrgens dels àcars

Encara que els àcars tenen al·lèrgens específics, també comparteixen molècules al·lèrgiques amb altres espècies d'àcars. Això explica l'existència de certa reactivitat creuada entre les espècies més relacionades taxonòmicament. S'entén per reactivitat creuada la resposta immunitària en front l'antigen original i en front d'altres similars.

2.3.5. Paper de l'exposició en la sensibilització als àcars

Els àcars es troben en la majoria de les cases. Els seus al·lèrgens són partícules relativament grans per això en l'aire estan en petites quantitats. Però la concentració en l'aire augmenta quan s'escombra, es treu la pols, es buiden armaris etc.

Hi ha una relació entre els nivells ambientals d'àcars i la sensibilització als mateixos en persones genèticament predisposades. La sensibilització als àcars té lloc principalment en els primers anys de la vida, abans de l'aparició dels símptomes al·lèrgics. Per això, sembla fonamental intentar reduir l'exposició als àcars abans de que es produeixi la sensibilització, amb l'objectiu de reduir el desenvolupament de la malaltia al·lèrgica¹³.

2.3.6. Sensibilització als àcars i malalties al·lèrgiques

Els àcars són una causa molt important en el desenvolupament de la malaltia al·lèrgica de l'aparell respiratori. És evident que la inhalació d'àcars en persones sensibilitzades és la causa de la malaltia al·lèrgica. Revisions recents confirmen el paper de la sensibilització als àcars en el desenvolupament de les malalties respiratòries al·lèrgiques en individus genèticament predisposats.

¹³ Informació extreta de: RODRIGUEZ D (2013): 1-20 "Optimización del proceso diagnóstico alergológico en los pacientes alérgicos a ácaros. Aplicación y utilidad del diagnóstico basado en componentes moleculares".

2.4. Metodologia de l'estudi

2.4.1. Disseny de l'estudi

Estudi longitudinal¹⁴ en el que s'analitzen de forma retrospectiva els antecedents personals i familiars, les proves diagnòstiques i l'evolució dels nens visitats en l'últim any en el Servei d'al·lèrgia pediàtrica que portaven més de dos anys de tractament amb immunoteràpia als àcars per rinitis i/o asma.

Durant la recollida de les variables i per tal de mantenir la confidencialitat, s'ha assignat a cada pacient un número de control i s'han eliminat les dades personals que el poguessin identificar. En tot moment s'ha prioritzat l'anonimat dels pacients que han format part de l'estudi tal i com queda recollit en la Llei Orgànica de Protecció de Dades (LOPD) de caràcter personal 15/1999 de 13 de desembre.

2.4.2. Càlcul de la mida de la mostra

L'anàlisi estadístic aplicat en aquest estudi, té per objectiu trobar les variables relacionades amb la resposta a la immunoteràpia en la població de nens amb al·lèrgia als àcars que porten més de dos anys de tractament amb vacunes, a partir dels resultats obtinguts amb l'anàlisi de les nostres dades. És a dir, volem extrapolar els resultats obtinguts de la nostra mostra a la població general de nens al·lèrgics als àcars. Com que no podem treballar amb tota la població, hem de seleccionar una mostra d'aquesta població en la que analitzarem les variables que volem estudiar i que pensem poden estar relacionades amb l'efectivitat de la vacuna.

Determinar la mida de la mostra és molt important ja que un excés de nens ens aportarà més precisió en l'estudi però dificultarà la recollida i el processament de les dades i una mostra petita pot ser insuficient per detectar diferències i assolir els objectius de l'estudi.

Amb la finalitat de minimitzar el risc d'equivocar-nos amb els tests estadístics i evitar errors d'interpretació, es defineix l'*error* α que seria la probabilitat d'equivocar-nos a l'acceptar que hi ha diferències en la resposta a la immunoteràpia quan en realitat no n'hi ha. Estadísticament a aquesta probabilitat s'anomena *nivell de significació* i es representa amb una "p". En la majoria dels estudis el risc de cometre un error α s'estableix en 0,05. Això vol dir que tenim un 95% de probabilitats d'encertar a l'interpretar que hi ha diferències en l'efectivitat de la immunoteràpia quan un test estadístic és significatiu ($p < 0,05$).

¹⁴ Estudi observacional que investiga el mateix grup de pacients durant un període de temps. En els estudis observacionals no hi ha intervenció per part de l'investigador i aquest es limita a mesurar les variables de l'estudi.

D'altra banda, en el nostre estudi, interessa detectar les variables relacionades amb l'efectivitat de la vacuna tant en el sentit de si la milloren o l'empitjoren, és a dir de forma bilateral.

Així doncs, acceptant un risc alfa de 0,05 (nivell de confiança del 95%), un contrast bilateral i una precisió de $\pm 0,15$ (per poder detectar un 15% de diferència, en un sentit o en un altre, respecte a l'efectivitat acceptada de la vacuna del 80%¹⁵), cal una mostra aleatòria poblacional de 30 pacients¹⁶.

2.4.3. Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients

S'han inclòs en l'estudi als nens que portaven al menys 2 anys d'immunoteràpia als àcars i que tenien recollides en la història totes les variables que analitzava l'estudi: antecedents personals i familiars d'al·lèrgia, convivència amb fumadors, Prick-test i IgE a al·lèrgens ambientals, IgE total, IgE a al·lèrgens majoritaris de *D. pteronyssinus* (Derp1, Derp2), i eosinòfils¹⁷ en sang. Si que s'han inclòs als nens que, complint les condicions anteriors, no tenien feta la IgE als al·lèrgens majoritaris de *D. pteronyssinus*, ja que aquesta prova es va començar a sol·licitar més tard. S'han exclòs de l'estudi als nens que no complien les condicions anteriors o que no eren regulars en l'administració de la vacuna sublingual que s'ha de prendre diàriament en el domicili.

2.4.4. Descripció de la intervenció

En referència a la immunoteràpia i amb la finalitat d'evitar el factor de confusió en l'efectivitat de la vacuna degut a la diferent composició dels al·lèrgens, s'ha fet l'estudi amb nens tractats amb vacunes que tenen com a únic component els àcars de la pols i que estan fabricades pel mateix laboratori, perquè la concentració d'al·lèrgens majoritaris que rebien els nens fos la mateixa. La forma d'administració, subcutània o sublingual, va ser escollida pels pacients després de que se'ls informés dels aspectes positius i negatius de cada una d'elles (més fàcil compliment la subcutània, menys reaccions la sublingual...). Tots els pacients van rebre la màxima dosi de vacuna recomanada pels fabricants, 0,5 ml administrada un cop al mes de la vacuna subcutània i 2 gotes administrades tots els dies de la vacuna sublingual.

¹⁵ Calculat a partir de la bibliografia i d'estudis d'efectivitat.

¹⁶ Dades obtingudes amb el programari nQuery Advisor versió 7.0. Statistical Solutions Ltd. Boston (Massachusetts) U.S.A.

¹⁷ L'eosinòfil és un leucòcit amb afinitat pels complexos antígen-anticòs que actua regulant la resposta al·lèrgica.

La tècnica de les proves cutànies (Prick-test) s'ha fet segons l'Acadèmia Europea d'Al·lèrgologia i Immunologia Clínica. Consisteix en col·locar gotes dels diferents al·lèrgens sobre la pell i punccionar-les amb una llanceta, perquè una petita quantitat de l'al·lèrgen penetri en la pell. Si el pacient està sensibilitzat a un al·lèrgen en el lloc de l'aplicació es produeix l'alliberament d'histamina dels mastòcits cutanis i apareix una pàpula vermellosa als 15 minuts. Es considera que el resultat és positiu quan el diàmetre de la pàpula és > 3 mm. Si el resultat és positiu, es valora la reacció a l'al·lèrgen relacionant el diàmetre de la pàpula de l'al·lèrgen amb el diàmetre de la pàpula d'histamina, de tal manera que si la relació és $< 0,5$ se li dóna el valor (+), si està entre 0,5 i 1 el valor (++), si està entre 1 i 2 el valor (+++) i si és > 2 se li dóna el valor (++++).

En l'hospital el test cutani estàndard als al·lèrgens ambientals inclou: àcars (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *A. siro*, *L. destructor* i *T. putrescentiae*), pòl·lens (gramínies, olivera, plàtan d'ombra, xiprers), herbes (parietària), fongs (alternària, aspergillus) i animals (gos i gat).

Per la determinació de la IgE total i de la IgE específica s'ha utilitzat l'electroquimioluminiscència i la fluorimetria electroquímica¹⁸. Els límits de la detecció d'IgE total van de 1 kU/l a 30000 kU/l i els de la IgE específica van de 0,35 kU/l a 100 kU/l. A tots els pacients de l'estudi se'ls hi ha determinat la IgE específica als mateixos al·lèrgens utilitzats en els tests cutanis. A 26 pacients se'ls hi ha determinat també la IgE a Der p1 i Der p2, al·lèrgens majoritaris del *D. pteronyssinus*, utilitzant l'electroquimioluminiscència amb uns límits de detecció que van de 0,1 kU/l a 100 kU/L.

El número absolut d'eosinòfils en sang perifèrica s'ha determinat amb un citoanalitzador automàtic¹⁹.

2.4.5. Avaluació de l'efectivitat

Per a mesurar l'efectivitat de la immunoteràpia s'ha utilitzat un sistema d'avaluació clínic basat en la classificació de la rinitis al·lèrgica i de la gravetat de l'asma en nens, publicat en la GEMA i en el que es tenen en compte els símptomes nasals, en cas de la rinitis, o bronquials, en cas de l'asma i en la utilització de medicació pels pacients en els últims 12 mesos, agrupant la resposta en efectiva i no efectiva, tal i com queda recollit en la taula 3. En el cas de presentar simultàniament rinitis i asma, l'eficàcia de la vacuna s'ha valorat tenint en compte la malaltia respiratòria amb pitjor control.

¹⁸ Tècniques de laboratori basades en una reacció quimioluminiscent que s'utilitzen en química analítica.

¹⁹ Comptador automatitzat d'eosinòfils en una mostra de sang, mitjançant tècniques electròniques i òptiques.

Aquesta avaluació clínica s'ha basat en les dades de seguiment recollides en la història clínica per l'equip d'al·lèrgia pediàtrica.

	Rinitis	Asma
Efectiva	< 3 episodis/medicació (1)	< 3 episodis/medicació (2)
No efectiva	≥ 3 episodis/medicació (1) Afectació de la son Afectació activitat física Afectació tasques escolars Síntomes molestos	≥ 3 episodis/medicació (2) Ofec a l'exercici

(1) Antihistamínic i corticoides nasals.

(2) Broncodilatadors.

Taula 3. Avaluació clínica de l'efectivitat de la immunoteràpia²⁰.

2.4.6. Gestió de les dades i anàlisi estadístic

S'ha generat una base de dades amb el full de càlcul Excel²¹ que posteriorment s'ha exportat al paquet estadístic IBM SPSS versió 22²² per a Windows²³ per a l'anàlisi de les variables i la realització de càlculs estadístics descriptius²⁴ i inferencials²⁵. Les variables qualitatives s'han expressat com a percentatges. Les variables quantitatives s'han expressat com a mitjana aritmètica amb els corresponents intervals de confiança del 95% (IC 95%)²⁶.

Els tests d'hipòtesis utilitzats per avaluar les diferències entre grups han estat el de Chi quadrat per a les variables qualitatives i la t de Student per a la determinació de les diferències entre dues mitjanes (variables quantitatives).

Amb els resultats obtinguts en els anàlisis anteriors, s'ha utilitzat un model de regressió logística²⁷ amb l'objectiu de determinar els factors predictius relacionats amb la

²⁰ Taula elaborada per l'autor del treball.

²¹ Microsoft Office 2013. Microsoft Corporation. Redmond (Washington) U.S.A.

²² International Business Machines Corporation. Akmonk (New York) U.S.A.

²³ Microsoft Windows 8. Microsoft Corporation. Redmond (Washington) U.S.A.

²⁴ L'estadística descriptiva es dedica a recol·lectar, ordenar, analitzar i representar un conjunt de dades per tal de descriure les seves característiques.

²⁵ L'estadística inferencial comprèn els mètodes i procediments per determinar propietats d'una població a partir d'una petita part de la mateixa (mostra).

²⁶ L'interval de confiança del 95% és un interval de valors al voltant d'un paràmetre de la mostra en el qual, amb una probabilitat del 95%, se situarà el paràmetre poblacional que volem calcular.

²⁷ En estadística, la regressió logística és un tipus d'anàlisi de regressió utilitzat per a predir el resultat d'una variable dependent amb 2 categories (en el nostre cas *resposta - no resposta* a la immunoteràpia) en funció de les variables independents o predictores. És útil per calcular la probabilitat d'un esdeveniment (resposta a la immunoteràpia) en funció d'altres factors.

resposta clínica a la immunoteràpia. Els resultats s'han expressat com a odds ratio (OR)²⁸ amb els corresponents IC 95%.

Els valors discriminants per la cerca d'un punt de tall en les variables predictores, s'han obtingut mitjançant corbes ROC (Receiver Operating Characteristic)²⁹ i el rendiment global de cada factor predictor s'ha correlacionat amb el valor de l'àrea sota la corba (AUC)³⁰.

Finalment, s'ha calculat la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu, valor predictiu negatiu i l'índex de validesa³¹ per a cada una de les variables predictores per tal de determinar la seva utilitat com a prova diagnòstica que permeti diferenciar els nens amb més probabilitat de respondre al tractament amb immunoteràpia. S'ha considerat estadísticament significatiu valors de $p < 0,05$ en totes les proves realitzades.

²⁸ La OR és la raó que resulta del quocient entre la probabilitat de resposta a la vacuna i la probabilitat de no resposta a la vacuna. Aquesta mesura estadística la utilitzem per quantificar la *força d'associació* entre la variable dependent *resposta a la immunoteràpia* i les variables independents predictores. Quan la OR=1 la probabilitat de resposta – no resposta són iguals. Quan la OR >1 hi ha més probabilitat de resposta que de no resposta. Quan la OR <1 hi ha més probabilitat de no resposta que de resposta a la immunoteràpia.

²⁹ La corba ROC s'explica detalladament en l'apartat 3. Factors predictius de l'efectivitat de la immunoteràpia en nens al·lèrgics als àcars, concretament en el subapartat 3.4.

³⁰ La corba ROC ens proporciona informació sobre el millor punt de tall per una prova diagnòstica. La AUC ens mostra la probabilitat de classificar correctament als nens que respondran a la immunoteràpia amb el punt de tall triat. La AUC mostra valors compresos entre 1 i 0,5, on 1 representa classificar correctament el 100% dels nens i 0,5 representa la incapacitat de la prova per diferenciar, amb el punt de tall triat, els nens que respondran o no a la vacuna. En general, es considera que una AUC compresa entre 0,75 i 0,9 representa un bon test, ja que indica una probabilitat entre el 75% i el 90% de classificar correctament als nens que respondran a la immunoteràpia amb un determinat punt de tall.

³¹ La sensibilitat, l'especificitat, el valor predictiu positiu, el valor predictiu negatiu i l'índex de validesa s'expliquen detalladament en l'apartat 3, concretament en el subapartat 3.4.

3. Factors predictius de l'efectivitat de la immunoteràpia en nens al·lèrgics als àcars

3.1. Característiques bàsiques de la població en estudi

S'han inclòs en l'estudi un total de 50 pacients, 29 nens i 21 nenes. L'edat mitjana ha estat de 7,7 anys amb un mínim de 4 i un màxim de 14 anys. Tots ells complien les condicions per formar part de l'estudi que han estat descrites en l'apartat material i mètodes.

En referència als diagnòstics, 13 presentaven rinitis (26%), 7 asma (14%) i 30 asma combinada amb rinitis (60%). La immunoteràpia subcutània es va utilitzar en 21 pacients (42%) i la sublingual en 29 (58%). La resposta a la immunoteràpia es va considerar efectiva en 32 casos (64%) i no hi va haver resposta en 18 (36%).

La totalitat dels pacients inclosos mostraven sensibilització a l'àcar *Dermatophagoides pteronyssinus* amb una mitjana d'IgE específica de 53,28 kU/l (IC 95% 41,78 – 64,78) i el 95% també a l'àcar *Dermatophagoides farinae* amb una mitjana d'IgE específica de 45,14 kU/l (IC 95% 34,13 – 56,15). Un 25% de la població estava també sensibilitzada a altres àcars però en un nivell molt inferior com ho demostra la mitjana d'IgE de 0,59 kU/l (IC 95% 0 – 1,24). Les determinacions d'IgE Der p1 i Der p2 només es van poder recollir en 26 pacients (52%) ja que es tracta d'una prova de recent introducció en l'estudi dels nens amb al·lèrgia als àcars. Les mitjanes van ser de 51,02 kU/l (IC 95% 32,51– 62,53) i 53,34 kU/l (IC 95% 42 – 64,68) respectivament.

En referència al nivell de sensibilització, el 93,8% dels pacients amb positivitat a l'àcar *D. pteronyssinus* i el 81,3% dels pacients amb positivitat a l'àcar *D. farinae* mostraven tests cutanis de tres i quatre creus. Aquest percentatge disminueix al 33,4% quan valorem la sensibilització a altres *Dermatophagoides*. En 22 casos hi havia antecedents d'història

familiar d'atòpia³² (44%) i en 15 casos (30%) hi havia història de tabaquisme familiar per la qual cosa es podien considerar fumadors passius. El temps d'evolució dels símptomes va ser molt variat, amb un rang entre els 2 i els 120 mesos, una mitjana de 35,27 mesos i una desviació estàndard de 29,46 mesos.

Finalment, es va valorar també el recompte d'eosinòfils obtenint una mitjana de 668,65 cel./mm³ (IC 95% 553,8 – 783,5). En la taula 4 queden recollides de forma resumida les principals característiques de la població inclosa en l'estudi.

Variable	Valor
<i>Edat en anys, \bar{x} (IC 95%)</i>	7,68 (6,88 – 8,47)
<i>Nens/nenes, n (%)</i>	29/21 (58% / 42%)
<i>Història familiar d'atòpia (si/no), n (%)</i>	22/28 (44% / 56%)
<i>Fumador passiu (si/no), n (%)</i>	15/34 (30,6% / 69,4%)
<i>Diagnòstic de rinitis, n (%)</i>	13 (26%)
<i>Diagnòstic d'asma, n (%)</i>	7 (14%)
<i>Diagnòstic de rinitis-asma, n (%)</i>	30 (60%)
<i>Temps evolució dels símptomes en mesos, \bar{x} (IC 95%)</i>	35,27 (26,9 – 43,64)
<i>Immunoteràpia subcutània/sublingual, n (%)</i>	21/29 (42% / 58%)
<i>IgE total, kU/l, \bar{x} (IC 95%)</i>	657,71 (441,72 – 873,69)
<i>IgE específica <i>D. pteronyssinus</i>, kU/l, \bar{x} (IC 95%)</i>	53,28 (41,78 – 64,78)
<i>IgE específica <i>D. farinae</i>, kU/l, \bar{x} (IC 95%)</i>	45,14 (34,13 – 56,15)
<i>IgE específica altres <i>D.</i>, kU/l, \bar{x} (IC 95%)</i>	0,59 (0 – 1,24)
<i>IgE específica <i>Der p1</i>, kU/l, \bar{x} (IC 95%)</i>	51,02 (39,51 – 62,53)
<i>IgE específica <i>Der p2</i>, kU/l, \bar{x} (IC 95%)</i>	53,34 (42 – 64,68)
<i>Recompte eosinòfils, cel./mm³, \bar{x} (IC 95%)</i>	668,65 (553,8 – 783,5)
<i>Resposta a la immunoteràpia (si/no), n (%)</i>	32/18 (64% / 36%)

Taula 4. Característiques principals de la població en l'estudi³³.

3.2. Anàlisi bivariada

La variable dependent³⁴ ha estat la *resposta a la immunoteràpia* que s'ha codificat com a 0 en cas negatiu o 1 en cas positiu. Les variables independents³⁵ que s'han estudiat han estat: *sexe, edat, història familiar d'atòpia, fumador passiu, diagnòstic de rinitis, asma o rinitis-asma, temps d'evolució dels símptomes, via d'administració de la immunoteràpia, tests cutanis, IgE total, IgE específiques als Dermatophagoides, IgE *Der p1* i *Der p2* i recompte d'eosinòfils.*

³² L'atòpia és una predisposició genètica a les al·lèrgies, amb un component hereditari important.

³³ Taula creada per l'autor del treball.

³⁴ Una variable és dependent quan el seu valor depèn del valor d'altres variables.

³⁵ Una variable és independent quan el seu valor no depèn del valor d'altres variables.

Al comparar l'edat, el sexe, la història familiar d'atòpia, el ser o no fumador passiu, el temps d'evolució dels símptomes, els tests cutanis pels diferents tipus d'àcars i la via d'administració de la immunoteràpia (sublingual vs. subcutània) amb la resposta a la immunoteràpia, no es van obtenir diferències estadísticament significatives. Les figures següents mostren aquests resultats.

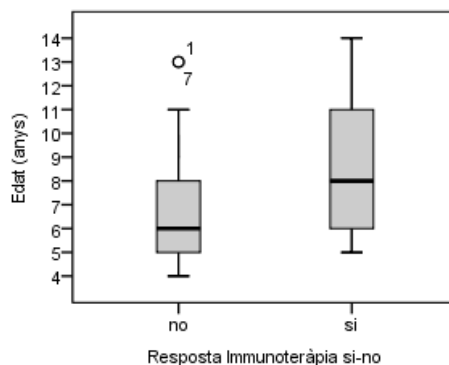


Figura 5. Comparació entre l'edat en anys i la resposta a la vacuna³⁶.

La mitjana del grup sense resposta va ser de 6,72 anys amb un IC 95% de 5,89 – 7,54.
La mitjana del grup amb resposta va ser de 8,22 anys amb un IC 95% de 7,47 – 8,97.
La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,865$.

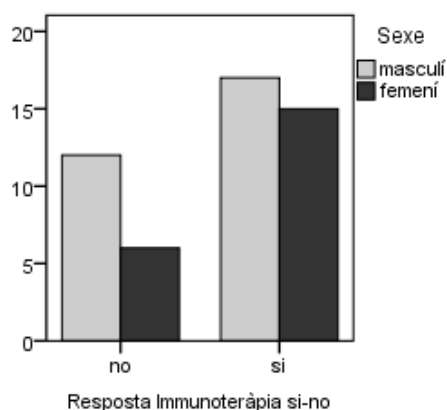


Figura 6. Comparació entre el sexe i la resposta a la vacuna³⁷.

		Resposta Immunoteràpia si-no		Total
		no	si	
Sexe	masculí	12	17	29
	femení	6	15	21
Total		18	32	50

Taula 5. Dades corresponents a la figura 6³⁸.

La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,352$.

³⁶ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

³⁷ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

³⁸ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

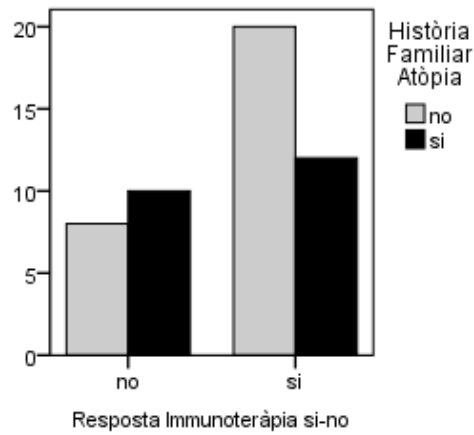


Figura 7. Comparació entre la història familiar d'atòpia i la resposta a la vacuna³⁹.

		Resposta Immunoteràpia si-no		Total
		no	si	
Història Familiar Atòpia	no	8	20	28
	si	10	12	22
Total		18	32	50

Taula 6. Dades corresponents a la figura 7⁴⁰.

La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,217$.

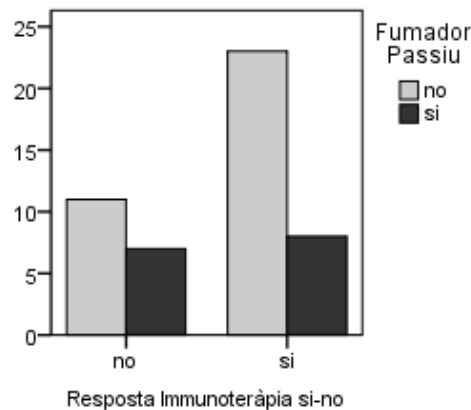


Figura 8. Comparació entre la variable fumador passiu i la resposta a la vacuna⁴¹.

		Resposta Immunoteràpia si-no		Total
		no	si	
Fumador Passiu	no	11	23	34
	si	7	8	15
Total		18	31	49

Taula 7. Dades corresponents a la figura 8⁴².

La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,338$.

³⁹ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁴⁰ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁴¹ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁴² Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

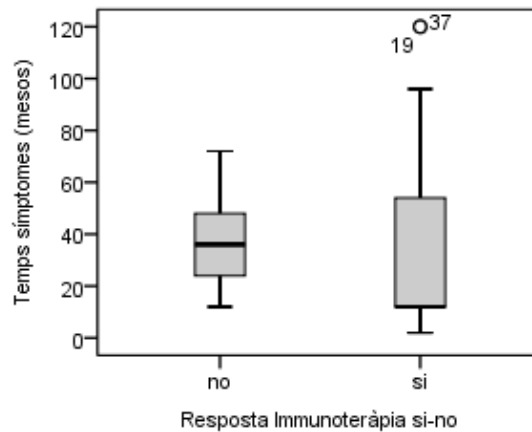


Figura 9. Comparació entre el temps d'evolució dels símptomes i la resposta a la vacuna⁴³.

La mitjana del grup sense resposta va ser de 36,7 mesos amb un IC 95% de 31,42 – 42,00.

La mitjana del grup amb resposta va ser de 34,5 mesos. amb un IC 95% de 24,50 – 44,46.

La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,806$.

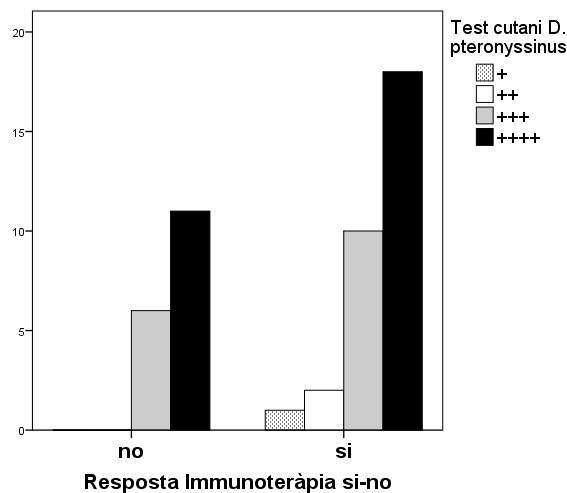


Figura 10. Comparació entre el test cutani a *D. pteronyssinus* i la resposta a la vacuna⁴⁴.

		Resposta Immunoteràpia si-no		Total
		no	si	
Test cutani <i>D. pteronyssinus</i>	+	0	1	1
	++	0	2	2
	+++	6	10	16
	++++	11	18	29
Total		17	31	48

Taula 8. Dades corresponents a la figura 10⁴⁵.

La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,625$.

⁴³ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁴⁴ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁴⁵ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

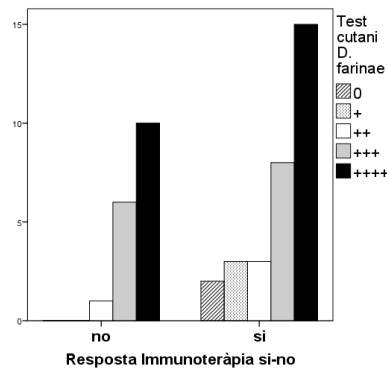


Figura 11. Comparació entre el test cutani a *D. farinae* i la resposta a la vacuna⁴⁶.

	Resposta Immunoteràpia si-no		Total
	no	si	
0	0	2	2
+	0	3	3
++	1	3	4
+++	6	8	14
++++	10	15	25
Total	17	31	48

Taula 9. Dades corresponents a la figura 11⁴⁷.

La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,478$.

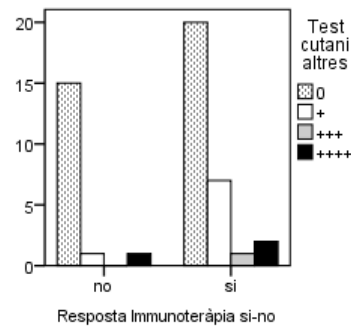


Figura 12. Comparació entre el test cutani a altres Dermatophagoides i la resposta a la vacuna⁴⁸.

	Resposta Immunoteràpia si-no		Total
	no	si	
0	15	20	35
+	1	7	8
+++	0	1	1
++++	1	2	3
Total	17	30	47

Taula 10. Dades corresponents a la figura 12⁴⁹.

La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,523$.

⁴⁶ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁴⁷ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁴⁸ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁴⁹ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

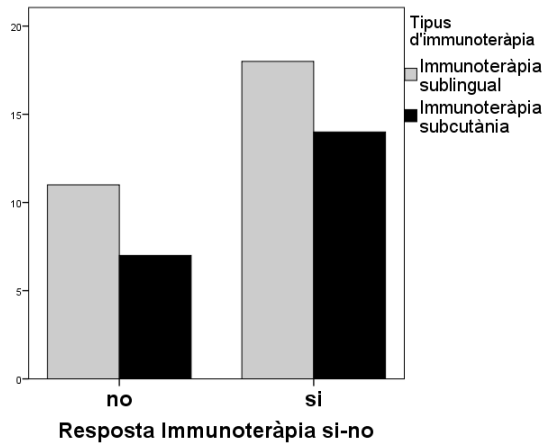


Figura 13. Comparació entre la via de l'administració de la vacuna i la resposta a la vacuna⁵⁰.

		Resposta Immunoteràpia si-no		Total
		no	si	
Tipus d'immunoteràpia	sublingual	11	18	29
	subcutània	7	14	21
Total		18	32	50

Taula 11. Dades corresponents a la figura 13⁵¹.

La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,488$.

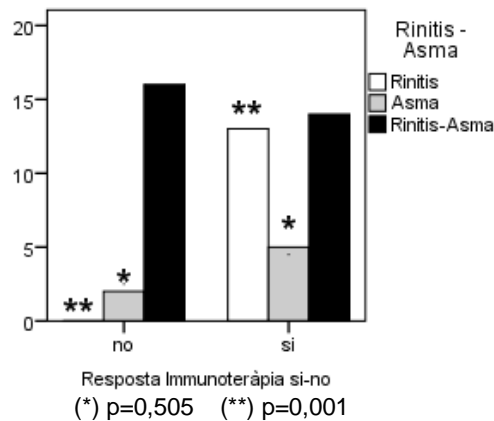


Figura 14. Comparació entre el diagnòstic i la resposta a la vacuna⁵².

		Resposta Immunoteràpia si-no		Total
		no	si	
Diagnòstic	Rinitis	0	13	13
	Asma	2	5	7
	Rinitis-Asma	16	14	30
Total		18	32	50

Taula 12. Dades corresponents a la figura 14⁵³.

⁵⁰ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁵¹ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁵² Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁵³ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

Tal i com es pot observar en la figura 14, es van trobar diferències en la resposta a la vacuna en funció del diagnòstic. Així, en tots els 13 casos de rinitis hi va haver una bona resposta a la immunoteràpia (100%) sent les diferències estadísticament significatives ($p=0,001$). En el grup diagnosticat d'asma, en 5 dels 7 casos (71,4%) la immunoteràpia va ser efectiva però sense significació estadística. En el grup de rinitis-asma tampoc hi va haver diferències entre els grups.

En referència als paràmetres analítics, es van trobar diferències amb significació estadística al comparar la resposta a la immunoteràpia i les determinacions en sang de la *IgE total*, la *IgE específica a D. pteronyssinus*, la *IgE específica a D. farinae*, la *IgE específica Der p1*, la *IgE específica Der p2* i el *recompte d'eosinòfils*. L'única *IgE* en que no s'han trobat diferències estadísticament significatives ha estat la *IgE a altres Dermatophagoides*.

Així, amb la *IgE total*, es va obtenir una mitjana de 1068,11 kU/l en el grup sense resposta a la vacuna i de 426,86 kU/l en el grup amb resposta ($p=0,003$). La mitjana del grup sense resposta a la immunoteràpia és més alta que en l'altre grup (figura 14).

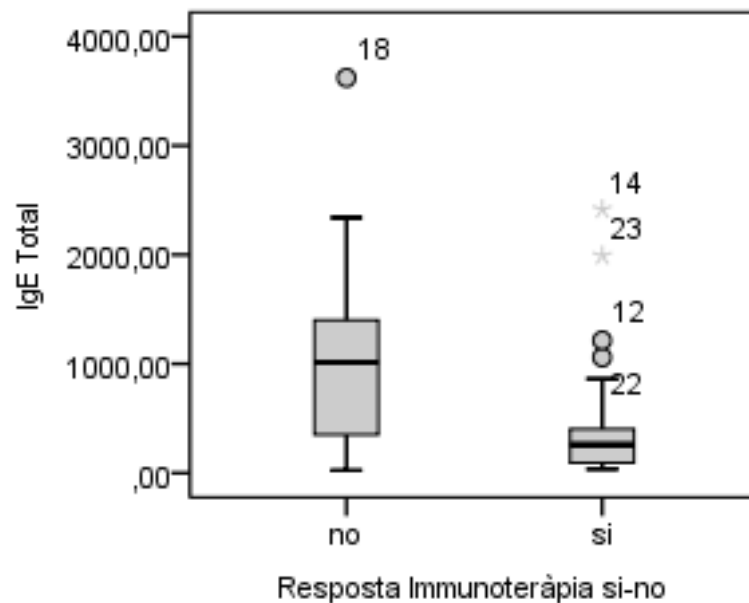


Figura 15. Comparació entre la *IgE total* i la resposta a la vacuna⁵⁴.

La mitjana del grup sense resposta és de 1068,11 kU/l amb un IC 95% de 810,11–1326,11.

La mitjana del grup amb resposta és de 426,86 kU/l amb un IC 95% de 269,06–584,66.

La diferència és estadísticament significativa: $p=0,003$.

⁵⁴ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

Pel que fa a la IgE específica a *D. pteronyssinus*, es va obtenir una mitjana de 78,24 kU/l en el grup sense resposta i de 39,23 kU/l en el grup amb resposta ($p=0,001$). La IgE específica a *D. farinae* va mostrar una mitjana de 60,08 kU/l en el grup sense resposta a la vacuna i de 36,74 kU/l en l'altre grup ($p=0,04$)(figures 13 i 14). De la mateixa manera que amb la IgE total, les mitjanes dels grups sense resposta a la immunoteràpia, tant per *D. pteronyssinus* com per *D. farinae*, són més altes que les del grup amb resposta. Aquest fet serà analitzat en l'apartat conclusions.

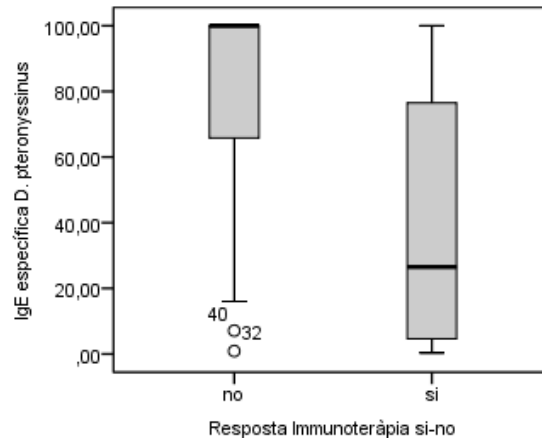


Figura 16. Comparació entre la IgE específica *D. pteronyssinus* i la resposta a la vacuna⁵⁵.

La mitjana del grup sense resposta és de 78,24 kU/l amb un IC 95% de 68,37–88,11.

La mitjana del grup amb resposta és de 39,23 kU/l amb un IC 95% de 28,75–49,71.

La diferència és estadísticament significativa: $p=0,001$.

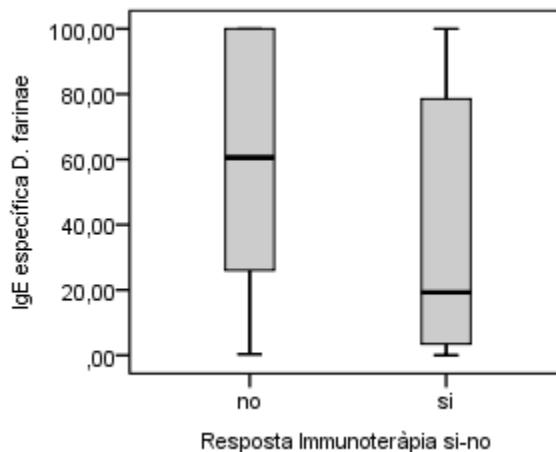


Figura 17. Comparació entre la IgE específica *D. farinae* i la resposta a la vacuna⁵⁶.

La mitjana del grup sense resposta va ser de 60,08 kU/l amb un IC 95% de 49,80–70,36.

La mitjana del grup amb resposta va ser de 36,74 kU/l amb un IC 95% de 25,91–47,57.

La diferència és estadísticament significativa: $p=0,04$.

⁵⁵ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁵⁶ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

Les determinacions d'IgE específiques per altres àcars mostren mitjanes molt similars tant en el grup de resposta com en el grup de no resposta a la immunoteràpia, sense que s'observin diferències estadísticament significatives ($p=0,85$). Els nivells plasmàtics són també clarament inferiors als observats per a *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, degut a la poca rellevància que tenen aquests àcars en el desenvolupament de rinitis-asma en el nostre medi (figura 18). Malgrat haver recollit 46 casos, hi ha poca variabilitat de les dades. Aquest fet juntament amb l'existència de valors extrems en els dos grups, fa que l'interval de confiança del 95% inclogui el 0 i sigui un paràmetre no valorable.

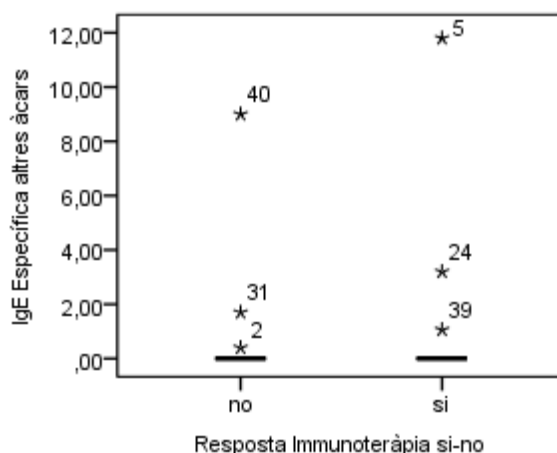


Figura 18. Comparació entre la IgE específica d'altres àcars i la resposta a la vacuna⁵⁷.

La mitjana del grup sense resposta va ser de 0,65 kU/l amb un IC 95% de -0,01–1,30.

La mitjana del grup amb resposta va ser de 0,55 kU/l amb un IC 95% de -0,12–1,22.

La diferència no va ser estadísticament significativa: $p=0,85$.

Amb la determinació de les IgE específiques Der p1 i Der p2 es van obtenir resultats similars als observats amb les IgE específiques a *D. pteronyssinus* i *D. farinae*. En el primer cas, la mitjana en el grup sense resposta va ser de 76,61 kU/l i de 37,48 kU/l en el grup amb resposta ($p= 0,016$). En el segon cas, la mitjana del grup sense resposta va ser de 75,38 kU/l i de 41,67 kU/l en l'altre grup ($p=0,038$) (figures 16 i 17). De la mateixa manera que amb la IgE total, la IgE *D. pteronyssinus* i IgE *D. farinae*, les mitjanes dels grups sense resposta a la immunoteràpia, tant per Der p1 com per Der p2, són més altes que les del grup amb resposta. Ja hem comentat d'analitzar aquest fet més endavant en l'apartat conclusions.

⁵⁷ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

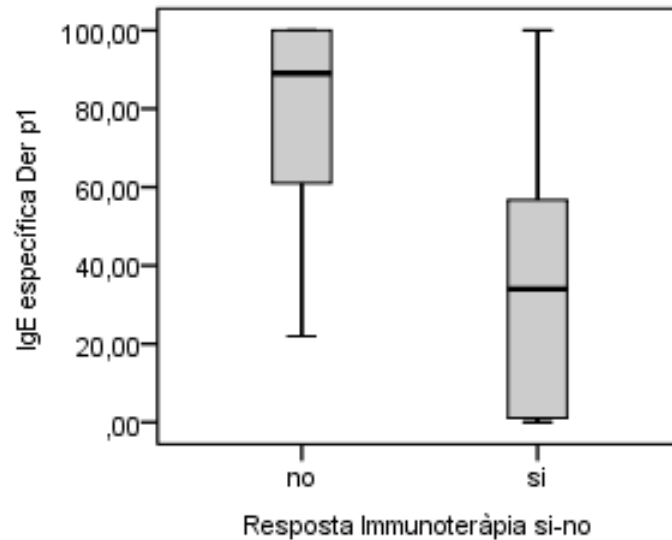


Figura 19. Comparació entre la IgE específica Der p1 i la resposta a la vacuna⁵⁸.

La mitjana del grup sense resposta va ser de 76,61 kU/l amb un IC 95% de 68,14–85,08.

La mitjana del grup amb resposta va ser de 37,48 kU/l amb un IC 95% de 25,63–49,32.

La diferència és estadísticament significativa: $p=0,016$.

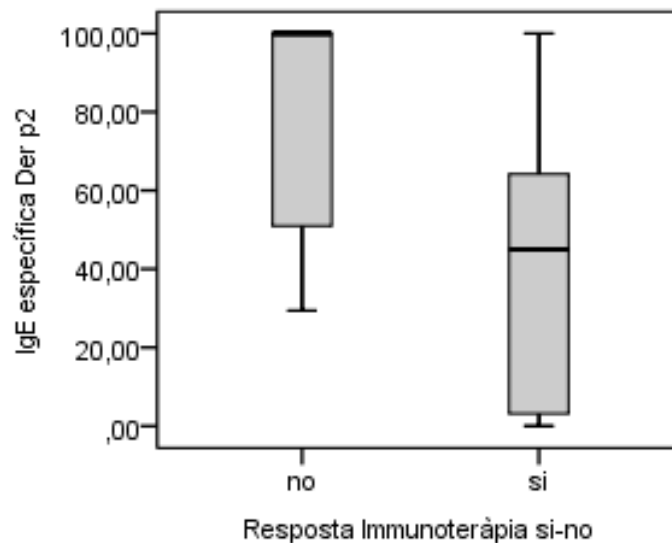


Figura 20. Comparació entre la IgE específica Der p2 i la resposta a la vacuna⁵⁹.

La mitjana del grup sense resposta va ser de 75,38 kU/l amb un IC 95% de 66,41–84,34.

La mitjana del grup amb resposta va ser de 41,67 kU/l amb un IC 95% de 29,74–53,60.

La diferència és estadísticament significativa: $p=0,038$.

⁵⁸ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁵⁹ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

El recompte d'eosinòfils en el grup sense resposta a la immunoteràpia va mostrar una mitjana de 834,78 cel./mm³ i en el grup amb resposta de 568,9 cel./mm³ (p=0,026) (figura 21). Aquesta variable segueix la tendència observada en les IgE total i IgE específiques *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, Der p1 i Der p2, en el sentit que les mitjanes són significativament superiors en el grup sense resposta que en el grup amb resposta. Més endavant ho analitzarem en l'apartat conclusions.

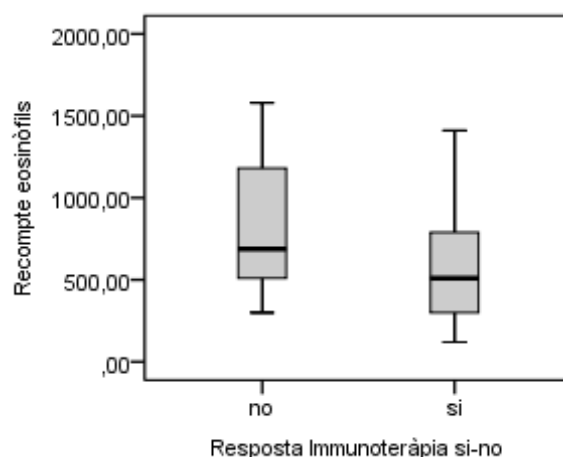


Figura 21. Comparació entre el recompte d'eosinòfils i la resposta a la vacuna⁶⁰.

La mitjana del grup sense resposta va ser de 834,78 cel./mm³ amb IC 95% de 704,4–964,9. La mitjana del grup amb resposta va ser de 568,97 cel./mm³ amb IC 95% de 464,2–673,8. La diferència és estadísticament significativa: p=0,026.

Les taules 13 i 14 mostren un resum dels resultats. En la taula 13 s'han representat les variables quantitatives: *edat*, *temps d'evolució dels símptomes* en mesos, *IgE total (kU/l)*, *IgE específica D. pteronyssinus (kU/l)*, *IgE específica D. farinae (kU/l)*, *IgE específica altres àcars (kU/l)*, *IgE específica Der p1 (kU/l)*, *IgE específica Der p2 (kU/l)* i *recompte d'eosinòfils (cel./mm³)*. Es mostren les mitjanes per cada variable en funció de la resposta o no a la immunoteràpia amb els respectius IC 95% i la significació estadística (p).

En la taula 14 s'han representat les variables qualitatives: *sexe*, *història familiar d'atòpia*, *fumador passiu*, *diagnòstic de rinitis*, *asma o rinitis-asma* i *immunoteràpia subcutània o sublingual*. Es mostren els valors absoluts de cada variable en funció de la resposta o no a la immunoteràpia amb els seus percentatges i la significació estadística (p).

⁶⁰ Figura creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

Variable	Resposta (mitjana)	IC 95%	No resposta (mitjana)	IC 95%	p
Edat (anys)	8,22	7,47 – 8,97	6,72	5,89 – 7,54	0,865
Temps evolució dels símptomes (mesos)	34,48	24,50 – 44,46	36,71	31,42 – 42,00	0,806
IgE total (kU/l)	426,86	269,06–584,66	1068,11	810,11–1326,11	0,003
IgE específica <i>D. pteronyssinus</i> (kU/l)	39,23	28,75–49,71	78,24	68,37–88,11	0,001
IgE específica <i>D. farinae</i> (kU/l)	36,74	25,91–47,57	60,08	49,80–70,36	0,04
IgE específica altres <i>D.</i> (kU/l)	0,55	-0,12–1,22	0,65	-0,01–1,30	0,85
IgE específica Der p1 (kU/l)	37,48	25,63–49,32	76,61	68,14–85,08	0,016
IgE específica Der p2 (kU/l)	41,67	29,74–53,60	75,38	66,41–84,34	0,038
Recompte d'eosinòfils (cel./mm ³)	568,97	464,2–673,8	834,78	704,4–964,9	0,026

Taula 13. Resum resultats variables quantitatives⁶¹.

Variable	Resposta	%	No resposta	%	p
Nens/nenes	17/15	53/47	12/6	67/33	0,352
Història familiar atòpia	12	54,5	10	45,5	0,217
Fumador passiu	8	53	7	47	0,338
Diagnòstic de rinitis	13	100	0	0	0,001
Diagnòstic d'asma	5	71	2	29	0,505
Diagnòstic de rinitis-asma	14	47	16	53	-
Immunoteràpia subcutània	14	67	7	33	0,488
Immunoteràpia sublingual	18	62	11	33	

Taula 14. Resum resultats variables qualitatives⁶².⁶¹ Taula creada per l'autor del treball.⁶² Taula creada per l'autor del treball.

3.3. Anàlisi multivariant

Amb la finalitat d'avaluar les variables independents relacionades amb la resposta a la immunoteràpia, s'ha practicat un anàlisi de regressió logística binària. S'han inclòs en el model les 6 variables que en l'anàlisi bivariada han demostrat tenir diferències estadísticament significatives i per tant, estan relacionades amb la variable dependent *resposta a la vacuna si/no*. Aquestes variables són: *IgE total*, *IgE específica a D. pteronyssinus*, *IgE específica a D. farinae*, *IgE específica Der p1*, *IgE específica Der p2* i el recompte d'eosinòfils.

L'anàlisi s'ha practicat mitjançant el mètode *avançar per passos* (Wald)⁶³, eliminant del model les variables sense significació estadística. La variable dependent (resposta a la immunoteràpia) s'ha codificat com a 0 si no hi ha resposta i com a 1 si hi ha resposta. De totes les variables introduïdes, només la *IgE específica a D. pteronyssinus* ha demostrat ser estadísticament significativa ($p=0,009$) i s'ha mantingut en l'equació per estar relacionada amb la variable dependent resposta a la immunoteràpia mitjançant el coeficient de regressió $-0,038$ i la constant $3,017$, tal i com es pot observar en la taula de resultats extreta del programa IBM SPSS.

	B	Error estàndard	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. per a EXP(B)	
							Inferior	Superior
IgE esp. <i>D. pteronyssinus</i>	-,038	,015	6,730	1	,009	,963	,935	,991
Constant	3,017	1,189	6,440	1	,011	20,435		

Taula 15. Variables en l'equació⁶⁴.

	Puntuació	gl	Sig.
IgE total	1,277	1	,258
IgE esp. <i>D. farinae</i>	2,443	1	,118
IgE Der.p1	,326	1	,568
IgE Der.p2	,231	1	,631
Recompte eosinòfils	,058	1	,809
Estadístics globals	5,365	5	,373

Taula 16. Variables que no estan en l'equació⁶⁵.

⁶³ Procediment de regressió logística binària en que es seleccionen les variables que han de formar part de l'equació mitjançant l'estadístic de Wald.

⁶⁴ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

⁶⁵ Taula creada amb el programa estadístic IBM SPSS per l'autor del treball.

S'ha obtingut una Odds Ratio (OR) per aquesta variable de 0,963 amb un IC del 95% de 0,935 – 0,991. L'OR ens dona una mesura del grau d'associació entre la IgE específica a *D. pteronyssinus* i la resposta a la vacuna. Al ser inferior a 1 indica una relació inversa de forma que per cada increment d'una unitat dels nivells d'IgE disminueix la probabilitat d'una resposta positiva a la immunoteràpia.

Amb aquestes dades podem construir un model que calculi la probabilitat d'èxit a l'aplicar la immunoteràpia en funció del valor de la variable IgE específica *D. pteronyssinus*. L'equació de regressió logística binària és la següent:

$$P(\text{èxit immunoteràpia}) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1)}}$$

Correspon a un model de regressió logística binària amb solament una variable independent en l'equació. En el nostre cas β_0 correspon a la constant 3,017 i β_1 al coeficient de regressió -0,038 de la variable X_1 .

Quan introduïm els valors en l'equació ens queda definit el nostre model predictor:

$$P(\text{èxit immunoteràpia}) = \frac{1}{1 + e^{-(3,017 - 0,038X)}}$$

Només cal substituir X per diferents valors de la IgE específica *D. pteronyssinus* per obtenir la *probabilitat d'èxit* al tractament amb immunoteràpia. Els resultats estaran compresos entre 0 (0%) i 1 (100%).

Com a exemple, en la taula 17 es mostra la probabilitat d'èxit de la immunoteràpia en funció de diferents valors d'IgE específica per a *D. pteronyssinus* triats a l'atzar.

IgE específica <i>D. pteronyssinus</i> (kU/l)	Probabilitat èxit immunoteràpia	%
5	0,94	94
50	0,75	75
100	0,33	33

Taula 17. Probabilitat d'èxit de la immunoteràpia en funció dels valors d'IgE específica *D. pteronyssinus*⁶⁶.

Com ja s'havia comentat amb anterioritat, la probabilitat d'èxit de la vacuna és inversament proporcional als nivells d'IgE específica *D. pteronyssinus* en plasma.

⁶⁶ Taula creada per l'autor del treball.

3.4. Cerca d'un punt de tall

Donat que la IgE específica a *D. pteronyssinus* ha demostrat ser l'única variable independent associada a la resposta a la vacuna, es podria buscar un valor d'aquesta variable que faci de punt de tall per tal de diferenciar els pacients que respondran dels que no respondran al tractament amb immunoteràpia. Això és encara més important si tenim en compte que l'aplicació de l'equació per al càlcul de probabilitat d'èxit de la vacuna en funció del valor de la IgE específica *D. pteronyssinus* té escassa aplicabilitat pràctica per la seva complexitat i només s'utilitzaria per recerca.

D'aquesta manera es podrien utilitzar els nivells d'IgE específica *D. pteronyssinus* com a *prova diagnòstica* per diferenciar aquells pacients amb més probabilitat de respondre a la immunoteràpia abans d'iniciar el tractament. Amb una simple determinació en sang en la que s'analitzin els nivells de la IgE i coneixent un punt de tall específic que pugui diferenciar aquells pacients amb més probabilitats de respondre, podríem evitar iniciar tractaments amb vacunes quan les possibilitats d'èxit són baixes, evitant així molèsties i pèrdua de temps per als pacients.

Perquè un punt de tall sigui útil, ha de tenir una alta sensibilitat (S) i especificitat (E). En aquest sentit i per tal d'identificar el millor punt de tall, s'ha valorat la S i E per a diferents valors de la IgE específica a *D. pteronyssinus*, mitjançant l'elaboració d'una gràfica anomenada corba ROC (Receiver Operating Characteristic) o corba de rendiment diagnòstic, en la que en l'eix d'ordenades es representa la S i en el d'abscisses els falsos positius (1-especificitat). Es tracta d'una representació gràfica de la S i la E dels diferents punts de tall d'una prova diagnòstica basada en una variable contínua. Cada punt de la corba representa un parell S/1-E corresponents a un nivell de decisió determinat. Com més s'acosta al vèrtex superior esquerra, la prova té més capacitat per discriminar els pacients que respondran dels que no respondran a la immunoteràpia. Com més s'acosta a la diagonal és tot el contrari. Com més gran és l'àrea sota la corba, millor diferencia els pacients. Els avantatges de la corba ROC vénen donats per ser una representació gràfica fàcilment comprensible de tots els punts de talls possibles de la prova diagnòstica i fàcil d'interpretar visualment.

La selecció del punt de tall serà el que presenti la màxima S i E. Els valors per damunt o per sota d'aquest punt assenyalarien les possibilitats d'èxit o fracàs del tractament amb immunoteràpia i per tant podria ser utilitzat com a prova per diferenciar aquells nens amb més probabilitat d'èxit.

No obstant, la S i E ens dóna informació de l'exactitud de la prova, és a dir de la capacitat d'aquesta prova per classificar correctament els nens que respondran o no a la immunoteràpia. Però a efectes pràctics, el que més ens interessa conèixer per al

diagnòstic, és el valor predictiu de la prova, ja que el que volem saber és la probabilitat de que un nen amb una prova positiva respongui a la immunoteràpia. En canvi, conèixer amb quina probabilitat els nens que responen a la immunoteràpia tenen la prova positiva (S i E) no proporciona informació pràctica pel diagnòstic.

Així doncs, ens interessa també calcular el valor predictiu positiu (VPP), el valor predictiu negatiu (VPN) i l'índex de validesa (IV) o *valor global* per aquest punt de tall. Aquests paràmetres serviran per validar la prova i valorar la seva utilitat pràctica.

Abans però, cal aclarir els conceptes de S, E, VPP, VPN i índex de validesa associats a una prova diagnòstica. Per entendre aquests conceptes ens hem de fixar en la taula següent:

		Resposta a la immunoteràpia		
		positiva	negativa	total
Nivells IgE específica <i>D. pteronyssinus</i>	Test positiu	VP	FP	VP+FP
	Test negatiu	FN	VN	FN+VN
	total	VP+FN	FP+VN	n

VP= veritables positius (*Prova positiva en nens que respondran a la immunoteràpia*).

FP= falsos positius (*Prova positiva en nens que no respondran a la immunoteràpia*).

FN= falsos negatius (*Prova negativa en nens que respondran a la immunoteràpia*).

VN= veritables negatius (*Prova negativa en nens que no respondran a la immunoteràpia*).

n= mostra de l'estudi (VP+VN+FP+FN).

Taula 18. Taula utilitzada per calcular la sensibilitat, l'especificitat i els valors predictius dels nivells d'IgE específica *D. pteronyssinus* en funció de la resposta a la immunoteràpia⁶⁷.

La S representa la capacitat de la prova per detectar pacients que respondran a la immunoteràpia d'entre el total de pacients que hi respondran.

Seria la probabilitat que, en pacients que respondran a la immunoteràpia, el resultat de la prova sigui positiu (Proporció de VP).

S'expressa com a percentatge i es calcula aplicant la fórmula: $S = \frac{VP}{VP+FN}$

La E representa la capacitat de la prova per detectar pacients que no respondran a la immunoteràpia d'entre el total de pacients que no hi respondran.

Seria la probabilitat que, en pacients que no respondran a la immunoteràpia, el resultat de la prova sigui negatiu (Proporció de VN).

S'expressa com a percentatge i es calcula a partir de l'expressió: $E = \frac{VN}{VN+FP}$

⁶⁷ Taula creada per l'autor del treball.

El VPP representa la capacitat de la prova per detectar pacients que respondran a la immunoteràpia d'entre el total de tests positius.

Seria la probabilitat de respondre a la immunoteràpia quan el resultat de la prova és positiu.

S'expressa com a percentatge i es calcula aplicant la fórmula: $VPP = \frac{VP}{VP+FP}$

El VPN representa la capacitat de la prova per detectar pacients que no respondran a la immunoteràpia d'entre el total de tests negatius.

Seria la probabilitat de no respondre a la immunoteràpia quan el resultat de la prova és negatiu.

S'expressa com a percentatge i es calcula a partir de l'expressió: $VPN = \frac{VN}{VN+FN}$

El IV o *valor global* representa la proporció de nens que la prova classifica correctament. En el numerador hi ha la suma dels VP i VN i en el denominador la totalitat de la mostra ($n=VP+VN+FP+FN$).

S'expressa com a percentatge i es calcula aplicant la fórmula: $IV = \frac{VP+VN}{n}$

He representat en la taula 19 la S i E per diferents valors (Cutoff) de la IgE específica *D. pteronyssinus* amb els seus corresponents IC 95%. Com més baix és el punt de tall, disminueix la S i augmenta la E. Com més alt és el punt de tall, augmenta la S i disminueix la E. Si triem un punt de tall amb una alta S i baixa E, augmentaran els FP. Si triem un punt de tall amb alta E i baixa S, augmentaran els FN. Per això crec que el millor valor candidat a punt de tall és el que presenta la màxima sensibilitat i especificitat que he ressaltat amb negreta en la taula. He marcat amb un requadre aquest punt juntament amb l'immediatament anterior i posterior per poder-los comparar.

Cutoff	Sensibilitat	IC 95%	Especificitat	IC 95%
0,4050	0,0313	0,0008 to 0,1622	1,0000	0,8147 to 1,000
.../...	.../...	.../...	.../...	.../...
32,7000	0,5625	0,3766 to 0,7364	0,8333	0,5858 to 0,9642
35,7000	0,5938	0,4064 to 0,7630	0,8333	0,5858 to 0,9642
41,5000	0,6250	0,4369 to 0,7890	0,8333	0,5858 to 0,9642
46,2000	0,6563	0,4681 to 0,8143	0,8333	0,5858 to 0,9642
49,7000	0,6875	0,4999 to 0,8388	0,8333	0,5858 to 0,9642
58,0000	0,7188	0,5325 to 0,8625	0,8333	0,5858 to 0,9642
64,9000	0,7500	0,5660 to 0,8854	0,7778	0,5236 to 0,9359
67,4000	0,7500	0,5660 to 0,8854	0,7222	0,4652 to 0,9031
79,0000	0,7500	0,5660 to 0,8854	0,6667	0,4099 to 0,8666
.../...	.../...	.../...	.../...	.../...
97,0000	0,8750	0,7101 to 0,9649	0,5556	0,3076 to 0,7847

Taula 19. Representació de la S i E per diferents valors (Cutoff) de IgE específica *D. pteronyssinus*⁶⁸.

⁶⁸ Taula creada per l'autor del treball.

En la figura 22 està representada la corba ROC construïda a partir de les dades anteriors i que ja hem comentat que és una representació gràfica de la sensibilitat en ordenades i els falsos positius (1-especificitat) en abscisses pels diferents valors de la IgE específica *D. pteronyssinus*.

Segons aquestes dades s'ha determinat com a punt de tall el nivell de 58 kU/l per a la IgE específica a *D. pteronyssinus* ja que presenta una sensibilitat de 0,7188 (IC del 95% 0,5325 – 0,8625) i una especificitat de 0,8333 (IC del 95% 0,5858 – 0,9642). Tal i com podem veure en la taula, el valor immediatament inferior (49,7 kU/l) presenta una especificitat igual però una sensibilitat més baixa (0,6875). El valor immediatament superior (64,9 kU/l) presenta una sensibilitat més alta (0,75) però una especificitat més baixa (0,7778). En el gràfic s'ha marcat amb una fletxa el punt de tall que correspon a 58 kU/l.

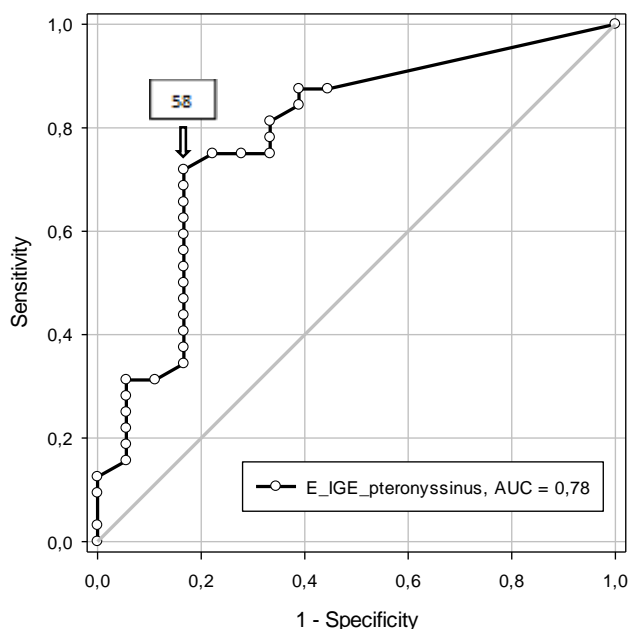


Figura 22. Corba ROC⁶⁹.

Així doncs, valors superiors a 58 kU/l d'IgE específica *D. pteronyssinus* podrien indicar una falta de resposta a la immunoteràpia i valors inferiors al contrari. Recordem que la relació entre aquesta variable i la resposta a la vacuna és inversa ja que presenta una OR < 1 i la probabilitat d'èxit és inversament proporcional als nivells d'IgE específica, tal i com s'ha demostrat a l'aplicar l'equació de regressió logística.

⁶⁹ Figura creada amb el programa SigmaPlot (Systat Software Inc., San José. California. U.S.A.) per l'autor del treball.

Ja hem comentat abans que en la corba ROC, la determinació de l'àrea sota la corba (AUC) s'utilitza per conèixer la capacitat de la prova diagnòstica per diferenciar entre els pacients que respondran i els que no respondran a la immunoteràpia. Aquesta àrea pot anar entre 0,5 i 1, on 0,5 representa la falta de capacitat discriminatòria diagnòstica i 1 representa un valor diagnòstic perfecte. En el nostre cas, l'AUC ha estat de 0,783 amb IC 95% 0,643 – 0,923. Aquest índex situa el valor 58 kU/l com un bon test per diferenciar aquells pacients que respondran o no al tractament amb immunoteràpia.

Així doncs, considerem un test positiu quan la determinació d'IgE específica *D. pteronyssinus* és ≤ 58 kU/l i negatiu quan és > 58 kU/l. Un test positiu ens classificarà aquells pacients amb més probabilitats que funcioni la immunoteràpia i un test negatiu tot el contrari. Ja coneixem l'exactitud de la prova que ve donada per la S i la E. Cal calcular també el VPP, el VPN i el IV. Ja hem comentat abans que el VPP és la probabilitat de respondre a la immunoteràpia quan el resultat de la prova és positiu, el VPN és la probabilitat de no respondre a la immunoteràpia quan el resultat de la prova és negatiu i el IV representa la proporció de nens que la prova classifica correctament. Mentre que la S i la E ens donen una idea de l'exactitud de la prova, el VPP i el VPN tenen més importància pràctica ja que en el dia a dia, interessa conèixer més la probabilitat de que un pacient amb la prova positiva respongui o no al tractament. És a dir, ens interessa disposar d'una prova fiable amb un valor predictiu (VPP i VPN) el més alt possible. El IV és un paràmetre que proporciona informació sobre els nens correctament classificats, tant VP com VN i valora la prova d'una forma global. En la taula 20 s'han representat aquests paràmetres amb els corresponents IC del 95%.

		Resposta a la immunoteràpia		
		positiva	negativa	total
Nivells IgE específica	Test pos. (≤ 58 kU/l)	23	3	26
<i>D. pteronyssinus</i>	Test neg. (> 58 kU/l)	9	15	24
	total	32	18	50

	%	IC 95%	
Índex de validesa	76,00%	61,51%	86,48%
Sensibilitat	71,88%	53,02%	85,60%
Especificitat	83,33%	57,73%	95,59%
Valor predictiu positiu	88,46%	68,72%	96,97%
Valor predictiu negatiu	62,50%	40,76%	80,45%

Taula 20. Representació de la S, E, VPP, VPN i IV per al punt de tall escollit (58 kU/l)⁷⁰.

⁷⁰ Taula creada per l'autor del treball.

Segons aquestes dades, la prova classifica correctament (índex de validesa) al 76% dels nens. És a dir que ha detectat els 23 nens amb test positiu que van respondre a la immunoteràpia i ha detectat també els 15 nens amb test negatiu que no van respondre a la immunoteràpia. És un índex poc utilitzat en la valoració de proves diagnòstiques, en comparació de la S, E i els valors predictius, ja que la informació que aporta és més difícil d'interpretar al barrejar VP amb VN.

La S del 71,88% indica que amb aquesta prova detectarem 72 casos de cada 100 pacients que respondran a la immunoteràpia. Nivells d'IgE específica *D. pteronyssinus* inferiors a 58 kU/l (prova positiva) ens classificarà correctament els pacients que respondran a la immunoteràpia en el 72% dels casos. L'E de 83,33% indica que en 83 de cada 100 casos, la IgE específica *D. pteronyssinus* superior a 58 kU/l (prova negativa) ens classificarà correctament els pacients que no respondran a la immunoteràpia. És a dir, amb aquesta prova detectarem 83 de cada 100 pacients que no respondran a la immunoteràpia. L'interval de confiança del 95% per cada un dels paràmetres ens indica entre quins valors es situarà el valor en la població. Amb aquestes dades podem dir que es tracta d'una prova amb una bona exactitud.

El VPP de 88,46% indica que amb aquesta prova de cada 100 tests positius (nivells d'IgE específica *D. pteronyssinus* \leq 58 kU/l), 88 corresponen a pacients que respondran a la immunoteràpia. El VPN de 62,5% indica que de cada 100 tests negatius (nivells d'IgE específica *D. pteronyssinus* $>$ 58 kU/l) 62 corresponen a pacients que no respondran a la immunoteràpia. L'interval de confiança del 95% per cada un dels paràmetres ens indica entre quins valors es situarà el valor en la població. Crec que malgrat mostrar un VPN moderat, l'alt VPP pot donar a aquesta prova una utilitat pràctica per a la detecció dels nens amb altes probabilitats de respondre a la immunoteràpia. No obstant, la seva utilització com a prova diagnòstica hauria de ser validada amb estudis prospectius amb mostres més àmplies.

4. Conclusions

Una vegada analitzats els resultats he arribat a les següents conclusions:

Pel que fa a l'objectiu principal del treball, que era avaluar l'existència d'alguna variable relacionada amb l'efectivitat de la immunoteràpia, he de dir que malgrat haver trobat diferències significatives en els nivells d'IgE total, IgE específica *D. farinae*, IgE Der p1, IgE Der p2 i eosinòfils en sang entre els nens que van i no van respondre a la vacuna, només la IgE específica *D. pteronyssinus* ha demostrat ser un bon indicador de l'efectivitat del tractament amb immunoteràpia. Nivells d'IgE específica *D. pteronyssinus* ≤ 58 kU/l s'associen a una bona resposta a la vacuna i podrien ser utilitzats com a test diagnòstic per determinar a priori les possibilitats d'èxit de la vacuna. Per aquest motiu, la determinació analítica d'aquest paràmetre, previ a l'inici del tractament, podria servir per diferenciar aquells pacients amb altes possibilitats de resposta. S'han obtingut bons resultats tan en la sensibilitat, l'especificitat i en els valors predictius que fan que pugui tenir una utilitat pràctica.

En referència al primer objectiu secundari que vaig plantejar a l'inici, he de dir que el percentatge de nens que van millorar amb el tractament amb immunoteràpia va ser del 64% (32/50), similar a les dades publicades en altres estudis. Amb les dades que disposem (taula 20), en 15 dels 18 nens que no van respondre (83,33%) no hagués calgut iniciar el tractament, ja que tenien nivells d'IgE específica *D. pteronyssinus* > 58 kU/l.

En referència al segon objectiu secundari que era valorar si la determinació d'al·lèrgens majoritaris als àcars de la pols (IgE Der p1 i IgE Der p2) podien ajudar a la identificació dels nens que milloraran amb la immunoteràpia, he de dir que malgrat obtenir diferències significatives entre el grup que va i no va respondre a la vacuna, no es va poder correlacionar amb la probabilitat d'èxit al tractament. Donat que és una prova de recent aparició, només 26 nens comptaven amb aquest tipus de determinació. Calen estudis amb un nombre superior de casos per avaluar aquest paràmetre adequadament.

Pel que fa a l'efectivitat de la immunoteràpia, no hi va haver diferències entre la via d'administració sublingual o subcutània, el temps d'evolució dels símptomes ni entre els nens amb o sense història familiar d'atòpia o exposició al fum del tabac.

D'altre banda, si hi va haver diferències en l'efectivitat de la immunoteràpia en relació amb el diagnòstic. Tots els nens amb rinitis i el 71,43% dels nens amb asma van respondre a la vacuna mentre que només el 46,67% dels nens diagnosticats de rinitis i asma van tenir una resposta positiva. També hi va haver diferències de resposta a la vacuna segons els nivells d'IgE i el recompte d'eosinòfils. Es van obtenir mitjanes més altes en el grup sense resposta a la immunoteràpia que en el grup amb resposta. Malgrat no haver-hi una explicació clara al respecte, podria ser que l'augment de l'extensió de la via aèria afectada i els alts nivells d'IgE i de recompte d'eosinòfils estiguin relacionats amb al·lèrgies que provoquen més resposta inflamatòria i per tant, que responen pitjor al tractament.

Per acabar, s'ha observat que els nivells d'IgE específiques a altres àcars van ser molt inferiors als nivells d'IgE a *D. pteronyssinus* o *D. farinae*. Això s'explica per la importància d'aquestes dues espècies en el desenvolupament de rinitis i/o asma en comparació amb altres espècies d'àcars en el nostre medi.

Malgrat haver fet aquest estudi i trobar aquestes conclusions, aquest treball té les limitacions dels estudis retrospectius com pot ser l'exclusió de pacients per no tenir recollides totes les dades necessàries requerides en el protocol de l'estudi o la pèrdua de pacients que, malgrat complir els criteris d'inclusió, no van ser detectats en la recerca de casos prèvia a l'inici de l'estudi. Per evitar aquests problemes, seria millor dissenyar un estudi prospectiu on les variables i la inclusió de pacients estan més controlades, malgrat sigui necessari més temps per obtenir resultats.

5. Bibliografia

LLIBRES

- ALBA Francisca, BUÑUEL Cristòbal, FOS Emili, MORENO Antonio (2008): *Guies de pràctica clínica. Asma infantil*. Barcelona: Institut Català de la Salut. 62 p.
- DORDAL Teresa, TAULER Eulàlia, VALERO Antonio, NUALART Maria, NEVOT Santiago (2012): *Les guies, els protocols d'abordatge de la patologia al·lèrgica i els criteris de derivació en l'atenció primària. Pla de Salut 2011-2015. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya*. Barcelona. 43 p.
- EAACI, SEAIC (2011): *Declaración europea sobre la inmunoterapia: combatiendo la alérgia más allá de los síntomas*. European Academy of Allergy and clinical immunology (EAACI) y Sociedad Española de Alérgia y Inmunología Clínica (SEAIC). 29 p.
- GEMA^{4.0} (2015): *Guía española para el manejo del asma*. 51 i 92 p.
- RODRIGUEZ F (2013): "Optimización del proceso diagnóstico alérgico en los pacientes alérgicos a ácaros. Aplicación y utilidad del diagnóstico basado en componentes moleculares". Tesis Doctoral. Universitat de Cantabria, 2013. 181 p.

PUBLICACIONS PERIÒDIQUES

- GULBIN BINGOL K. et al. (2012) "Can Serum-Specific IgE/Total IgE Ratio Predict Clinical Response to Allergen-Specific immunotherapy in Children Monosensitized to House Dust Mite". *Journal of Allergy*. vol. 2012. 1-5 p.
- NELSON HS. (2000): "The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms". *J Allergy Clin Immunol*. vol. 105. 628-632 p.

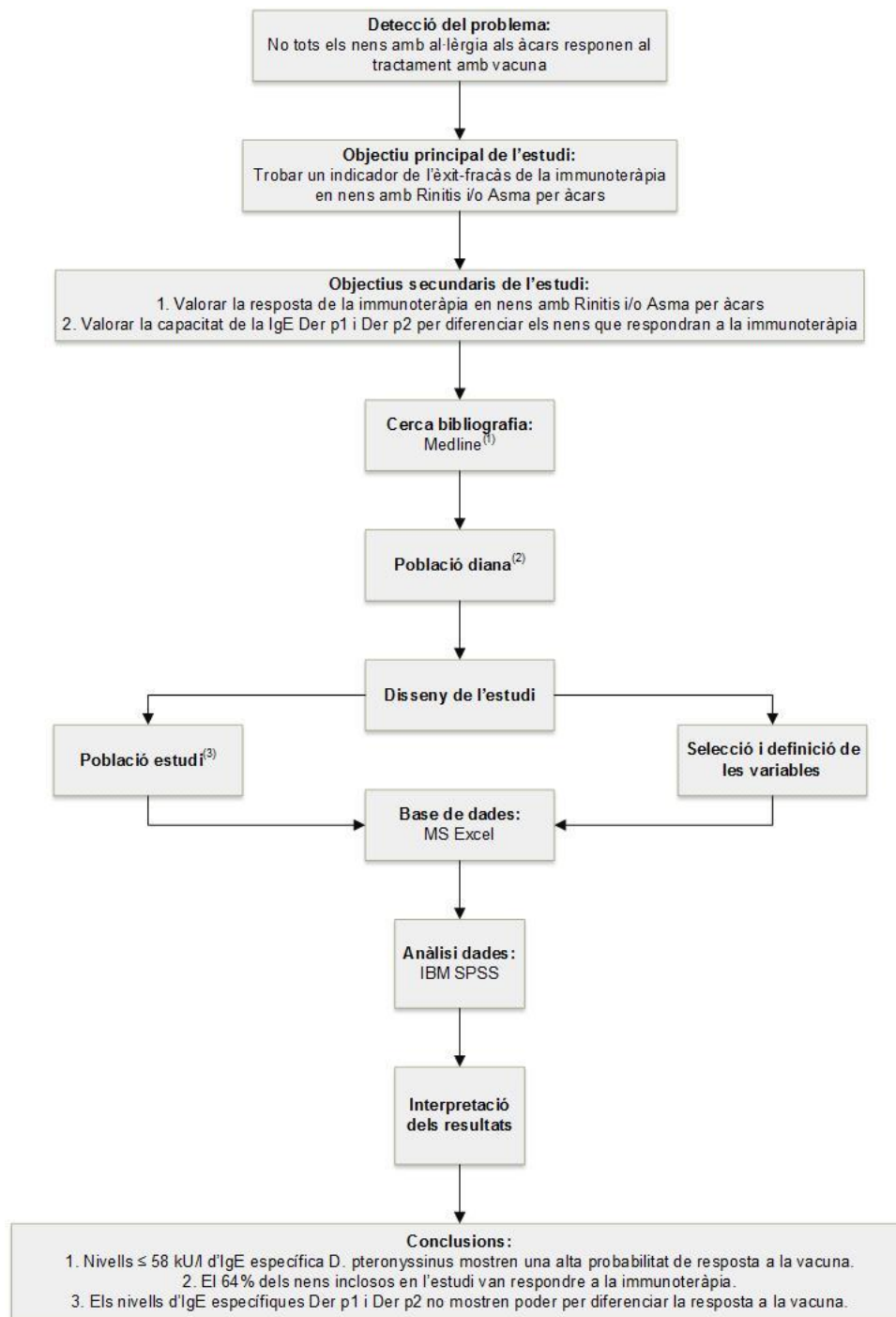
- QIAOLING LI, MENGRONG LI, WEI YUE (2014): "*Predictive Factors for Clinical Response to Allergy Immunotherapy in Children with Asthma and Rhinitis*". *Int Arch Allergy Immunol.* vol. 164. 210-217 p.
- RAVI K. (2012): "*Allergen immunotherapy in Allergic Respiratory Diseases from Mechanisms to Meta-analyses*". *Chest.* vol. 141. 1303-1314 p.

DOCUMENTS EN LÍNIA

- HOW I MET YOUR GENES. *Mi organismo contra mí: enfermedades autoinmunes.* 2015.
<http://www.meetgenes.blogs.uv.es/mi-organismo-contrami-enfermedades-autoinmunes> [Consulta: 25 junys 2015].
- LETI LABORATORIOS. *Mapa acarológico de España.* <http://www.leti.com/en> [Consulta 25 juny 2015].
- PRINCIPALES ESPECIES DE ÁCAROS. *Dermatophagoides pteronyssinus y Dermatophagoides farinae.*
https://www.flomy.com/es/principales-especies-de-%C3%A1caros_934
[Consulta: 25 juny 2015].

6. Annexos

6.1. Annex 1. Esquema dels passos que s'han seguit per fer el treball



(1) Quiaoling Li et al. *Predictive Factors for Clinical Response to Allergy Immunotherapy in Children with Asthma and Rhinitis*. Int. Arch. Allergy Immunol. 2014; 164:210-217

Gulbin Bingol K et al. *Can Serum-Specific IgE/Total IgE Ratio Predict Clinical Response to Allergen-Specific immunotherapy in Children Monosensitized to House Dust Mite*. Journal of Allergy. Volume 2012 (2012), Article ID 694094, 5 pages.

(2) Nens amb al·lèrgia als àcars diagnosticats de rinitis i/o asma en tractament amb immunoteràpia.

(3) Mostra de nens que portaven més de dos anys de tractament amb immunoteràpia als àcars i que tenien recollides en la història totes les variables que s'anaven a analitzar en l'estudi.

6.2. Annex 2. Entrevista amb la Dra. Àngels Naranjo

La Dra. Àngels Naranjo forma part de l'equip d'al·lèrgia pediàtrica del servei de pediatria de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus. A part de ser la meua mare, és una de les persones que més ha influït en el meu interès per aquest tema. Abans de finalitzar aquest treball, li he volgut plantejar algunes qüestions que no m'han quedat prou clares i que crec poden ser importants per a la comprensió i elaboració del treball.



Jo amb la Dra. M. Àngels Naranjo i la Dra. Mireia Vilella de l'Equip d'Al·lèrgia Pediàtrica de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Quines avantatges té la immunoteràpia respecte al tractament farmacològic?

El tractament farmacològic millora la simptomatologia del pacient al·lèrgic al disminuir la inflamació o la broncoconstricció de la via aèria però no actua sobre la causa del problema que és la producció d'IgE front a un al·lèrgen, per això quan hi ha una nova exposició a l'al·lèrgen es tornarà a produir la inflamació i s'haurà de fer un nou tractament.

La immunoteràpia actua sobre la base del problema fent que el sistema immunitari disminueixi la síntesi d'IgE i augmenti la producció d'IgG, produint-se una tolerància a l'al·lèrgen de forma mantinguda, per això quan hi ha una nova exposició a l'al·lèrgen les IgG s'uniran a ell i no es produirà la inflamació de la via aèria.

Per tant, la principal avantatge és que la immunoteràpia, a diferència dels fàrmacs que només actuen mentre s'estan prenent, té un efecte mantingut que evita que es torni a tenir simptomatologia davant l'exposició a l'antigen durant molts anys.

Actualment hi ha algun paràmetre que s'utilitzi per conèixer l'efectivitat de la immunoteràpia? Quina utilitat tindria disposar d'aquest paràmetre en una consulta d'al·lèrgia?

No. Un paràmetre amb el que es pogués conèixer si la immunoteràpia funcionaria o no, podria evitar que els pacients als que no els hi anava a funcionar iniciessin aquest tipus tractament.

Els al·lèrgòlegs i els pediatres especialitzats en al·lèrgia indiquem la immunoteràpia basant-nos en criteris clínics sabent que no funcionarà en un 30% dels pacients. Si es disposés d'un marcador d'efectivitat de la vacuna s'utilitzaria només en els casos amb alta possibilitat d'èxit segons el marcador, evitant-li als pacients amb baixa possibilitat de resposta la decepció que produeix retirar un tractament després d'un any d'haver-lo iniciat per falta de resposta.

Quina és la utilitat de la determinació d'IgE a Der p1 i Der p2 en els nens vacunats als àcars de la pols?

Pot aclarir la causa de la falta de resposta a la immunoteràpia. Els al·lèrgens Der p1 de les excrecions i Der p2 del cos de l'àcar *D. pteronyssinus* són els responsables de la majoria de les reaccions al·lèrgiques als àcars. Per això les vacunes als àcars mantenen constants les concentracions d'aquestes molècules mentre que la concentració dels altres al·lèrgens no es quantifica.

En un pacient amb al·lèrgia al *D. pteronyssinus* al que no li funciona la vacuna, uns nivells d'IgE a Der p1 i Der p2 baixos pot indicar que aquests al·lèrgens no són els responsables de la seva clínica i per tant que la vacuna amb una concentració majoritària de Der p1 i Der p2 no estaria ben indicada i s'hauria de retirar.

El diagnòstic molecular és una tècnica de recent aparició que ha demostrat ser útil en el diagnòstic i el tractament de les malalties al·lèrgiques i que ha generat una gran quantitat d'estudis en els que s'investiguen noves aplicacions.

6.3. ANNEX 3. Imatges obtingudes durant la realització del treball



En aquesta fotografia podem observar a la Sra. Lourdes Huguet, infermera del servei d'al·lèrgia pediàtrica, col·locant les gotes dels diferents al·lèrgens sobre la pell del pacient per fer un test cutani.



En aquesta imatge es pot veure la punció de les gotes col·locades sobre la pell amb una llanceta perquè una petita quantitat de l'al·lèrgen penetri en la pell.



Test cutani amb resultat positiu amb l'aparició d'una pàpula (núm. 7) de tres creus, de la mateixa mida que la de la histamina (núm. 2) que actua com a control positiu. No es valora l'eritema circumdant.



La Sra. Núria Beltran ensenyant-me l'aparell que s'utilitza en el laboratori per la determinació dels nivells d'IgE en sang dels pacients al·lèrgics.

11 de gener de 2016