

11220
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA ²⁷
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UTILIDAD DIAGNOSTICA DE PRUEBAS CUTANEAS,
RAST ENZIMATICO Y DETERMINACION DE
EOSINOFILOS EN MOCO NASAL EN LA RINITIS
ALERGICA COMPARADOS CON EL RETC NASAL
COMO PATRON DE ORO

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESP. EN INMUNOLOGIA

P R E S E N T A

CARLOS ALBERTO GOMEZ CASTILLO



IMSS

MEXICO, D. F.

ENERO 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



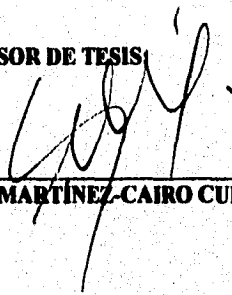
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESOR DE TESIS:



DR. SALVADOR MARTÍNEZ-CAIRO CUETO

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Quien me enseña el camino a seguir.

A mi Madre:

Por su ejemplo.

Al Dr. Salvador Martínez-Castro Cuelo

Por su apoyo y guía.

RESUMEN

Antecedentes: La rinitis alérgica es la enfermedad más común mediada por inmunoglobulina E (IgE). El reto nasal es el estándar de oro para el diagnóstico de rinitis alérgica. Las pruebas cutáneas (PC) son el método diagnóstico más utilizado para detectar la presencia de IgE específica unida a mastocitos de la piel. La exposición de la mucosa nasal al alérgeno es seguida de un incremento en los eosinófilos locales; la determinación de eosinófilos en moco nasal (DEMN) es una prueba diagnóstica de la rinitis alérgica. El RAST enzimático o prueba enzimática-alergoabsorbente (EAST) determina el nivel de IgE específica de alérgeno presente en suero. Las estimaciones de sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas mencionadas presentan limitaciones metodológicas por lo que en el presente estudio pretendemos estimar la sensibilidad y la especificidad de las PC, la EAST y la DEMN utilizando el estándar de oro de la rinitis alérgica, el reto nasal.

Objetivo: Estimar la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de las PC, la EAST y la DEMN en la rinitis alérgica.

Método: Se incluyeron 241 sujetos, 162 casos con rinitis alérgica y 79 controles, se sometieron a retos nasales y PC intradérmicas a *Dermatophagoides spp* (ácaro), *Fraxinus americana* (fresno), *Amaranthus palmeri* (quelite), *Cynodon dactylon* (capriola) y *Felis catus* (gato), EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro) y DEMN. Los resultados de las PC, EAST y DEMN se compararon con los retos nasales correspondientes, y se determinó la prevalencia de rinitis alérgica a cada alérgeno, se estimó el mejor punto de corte por medio de curvas operador receptor (ROC) y de acuerdo al mejor punto de corte se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, coeficiente de concordancia interobservador, el área bajo la curva ROC (θ), el error estándar de θ ($SE\theta$) y el intervalo de confianza de 95% de θ de cada prueba evaluada.

Resultados: Las mejores sensibilidades y especificidades las presentaron las PC y la EAST y la sensibilidad y especificidad más bajas la DEMN. Al comparar la θ de las pruebas evaluadas, se observó que la EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus* y las PC para *Dermatophagoides spp* no presentaron diferencias estadísticamente significativas para el diagnóstico de rinitis alérgica al alérgeno probado.

Conclusión: Para el diagnóstico de rinitis alérgica por *Dermatophagoides spp* las PC para *Dermatophagoides spp* y la EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus* tienen la misma exactitud diagnóstica. Según los índices de exactitud diagnóstica y el coeficiente de concordancia interobservador, las PC y la EAST son útiles para el diagnóstico de rinitis alérgica ocasionada por los alérgenos evaluados y la DEMN es de poca utilidad para el diagnóstico de rinitis alérgica.

ANTECEDENTES

La rinitis alérgica es la enfermedad más común mediada por IgE¹. Ochenta por ciento de los pacientes con rinitis alérgica presentan síntomas antes de la edad de 20 años². La prevalencia de rinitis alérgica varía de 2 a 22% según el criterio diagnóstico, método de investigación y población estudiada^{3,6}.

La presencia de células inflamatorias como macrófagos y mastocitos en la lámina propia de la mucosa nasal facilita la respuesta inmunológica nasal⁷. La exposición de la mucosa nasal a materiales alérgicos inhalados como pólenes provoca los cuadros de rinitis alérgica en los sujetos con hipersensibilidad a dichos alérgenos^{8,9}. La exposición al alérgeno de los mastocitos y de los basófilos sensibilizados con IgE específica, ocasiona la liberación de histamina y de otros metabolitos proinflamatorios del ácido araquidónico¹⁰, por su parte, la histamina ocasiona vasodilatación y edema, además de que actúa de forma indirecta sobre los reflejos nerviosos, que se encargan de producir hipersecreción de moco y estornudos. Los otros metabolitos del ácido araquidónico son los leucotrienos y las prostaglandinas que incrementan los efectos de la histamina¹¹.

Los principales síntomas de la rinitis alérgica son los estornudos, el prurito palatino y/o nasal, la rinorrea hialina y la obstrucción nasal², además, pueden afectarse membranas mucosas de ojos, trompas de Eustaquio, oído medio y senos paranasales, por lo que se presenta hiperemia conjuntival y lagrimeo, sensación de oído tapado, sensación de presión en pómulos y frente, debilidad y fatiga^{5,12}. A la exploración física se observa mucosa nasal pálida, hipertrofia de cornetes, edema de mucosa nasal, con secreción brillante, transparente, serosa¹¹. Otras características clínicas son el "saludo alérgico" que consiste en empujar la punta de la nariz hacia arriba con la palma de la mano, el pliegue alérgico, es un pliegue cutáneo nasal transversal en la unión de la punta de la nariz con el puente nasal² y la línea de Dennie, pliegue situado debajo de los párpados inferiores¹².

Las pruebas que se emplean para el diagnóstico clínico de problemas alérgicos demuestran la participación de la degranulación de mastocitos y basófilos mediada por IgE en el inicio o empeoramiento de una enfermedad e identifican los alérgenos involucrados¹³.

El reto nasal es el patrón o estándar de oro para el diagnóstico de rinitis alérgica¹⁴. La prueba de reto está diseñada para reproducir los principales síntomas o signos del paciente por una exposición controlada al posible desencadenante¹⁵. El reto del órgano de choque con alérgenos puede proporcionar información directa acerca de la sensibilidad del órgano particular al alérgeno específico¹⁶. El reto nasal es útil en la investigación clínica de las reacciones alérgicas nasales¹⁷ y demuestra que la reacción nasal se debe a hipersensibilidad a un alérgeno específico y no a una acción irritante no específica^{18,19}. Para permitir una distribución uniforme sobre la superficie de la mucosa nasal, los extractos acuosos de alérgenos se utilizan para simular la estimulación antigénica de la nariz y la respuesta nasal al estímulo

exógeno se determina por la aparición de prurito nasal, estornudos, aumento de la secreción nasal y cambios en la obstrucción nasal^{18,20}.

Las pruebas cutáneas (PC) se conocen desde hace aproximadamente 100 años¹⁴ y son el método diagnóstico más usado para detectar la presencia de IgE específica en pacientes con enfermedades alérgicas²¹. Existen dos técnicas principales para la aplicación de las PC, las intradérmicas y las epicutáneas o epidérmicas. Las intradérmicas son más sensibles¹³ y las epicutáneas más específicas¹⁴. Las PC demuestran la presencia de IgE específica unida a mastocitos de la piel²². La sensibilidad diagnóstica de las PC difiere según la técnica utilizada²³. Tienen sensibilidad de 74 a 97% con especificidad de 52 a 93% para el diagnóstico de rinitis alérgica^{19,22,24-27}.

La determinación de eosinófilos en moco nasal (DEM N) es una prueba diagnóstica útil de la rinitis alérgica²⁸. La exposición de la mucosa nasal al alérgeno es causa de incremento de los eosinófilos locales y de la proporción de eosinófilos activados²⁹. La DEM N tiene sensibilidad de 58 a 69% y especificidad de 53 a 91% para el diagnóstico de rinitis alérgica^{26,30}.

Existen diversos sistemas alergoabsorbentes para la detección *in vitro* de anticuerpos IgE específicos¹³. Las técnicas pueden ser de radioinmunoensayo o inmunoensayo enzimático¹⁵. El RAST enzimático o prueba enzimática-alergoabsorbente (EAST) determina el nivel de IgE específica de alérgeno presente en suero^{25,31}. Para realizar la prueba se utilizan discos de papel con el alérgeno unido en forma covalente el cual reacciona con la IgE específica del suero problema, se agrega anti-IgE con una enzima, después se agrega un sustrato el cual reacciona con la enzima y forma un producto de color amarillo, la absorbancia medida a 420 nanómetros es directamente proporcional al nivel de IgE alérgeno-específica que se determina con sistemas de referencia, los cuales consisten en sueros de referencia (A, B, C y D) preparados con sueros humanos estandarizados con alto contenido de IgE específica para el alérgeno de referencia y que es directamente proporcional al nivel de IgE alérgeno específico. Los sueros B, C y D son diluciones estandarizadas (1:5, 1:25 y 1:50 respectivamente) del suero A¹³. Es útil cuando existe demografía o dermatitis severa generalizada, en casos de anafilaxia y cuando el paciente no puede suspender el antihistamínico^{11,13,15,17}. La EAST tiene un costo superior al de las PC y no se dispone de los resultados inmediatamente, pero no tiene el riesgo de reacción sistémica adversa¹⁷. La EAST tiene sensibilidad de 40 a 88% y especificidad de 26 a 100% para el diagnóstico de rinitis alérgica^{19,22,24-27}.

La rinitis alérgica es la enfermedad más común mediada por IgE¹ y las estimaciones de sensibilidad y especificidad de las PC, la EAST y la DEM N presentan limitaciones metodológicas ya que en ocasiones no utilizaron un estándar de oro aceptable, las comparaciones no se realizaron a ciegas, no incluyeron una muestra de pacientes que representara un espectro apropiado de la enfermedad, no se describió adecuadamente el marco para la evaluación, así como el filtro de selección por el cual pasaron los pacientes, no determinaron la precisión y la reproducibilidad de la prueba, no describieron los métodos para llevar a cabo la prueba con suficiente

detalle para permitir su replicación exacta o no se determinó la utilidad de la prueba, además no se han desarrollado curvas operador receptor (ROC) en la mayoría de las estimaciones para determinar el mejor punto de corte de cada prueba, por lo que en el presente estudio estimamos sensibilidad, especificidad, el mejor punto de corte por medio de curvas ROC, el área bajo la curva ROC (θ) y la concordancia interobservador de las PC, EAST y DEMN tratando de eliminar sesgos que pueden afectar dichas estimaciones³²⁻³⁴.

OBJETIVO

Determinar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas cutáneas, la prueba enzimática alergoabsorbente y la determinación de eosinófilos en moco nasal en la rinitis alérgica comparados con el reto nasal como estándar de oro.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO:

Validación de prueba diagnóstica. Encuesta comparativa.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes con diagnóstico de rinitis de etiología no determinada y sanos que acudieron al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS (HE CMN SXXI) de noviembre de 1994 a febrero de 1995.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

1. INDEPENDIENTES:

- a) Rinitis alérgica.
- b) Ausencia de rinitis alérgica.

2. DEPENDIENTES:

- a) Pruebas cutáneas.
- b) Prueba enzimática alergoabsorbente.
- c) Determinación de eosinófilos en moco nasal.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES:

1. INDEPENDIENTES:

- a) **Rinitis alérgica.** Es un complejo sintomático nasal derivado de la exposición a un alérgeno específico. Se consideró diagnóstico de rinitis alérgica al alérgeno probado

cuando el reto nasal a dicho alergeno resultó positivo. Los retos nasales los realizó un observador con cegamiento sobre el resto de los resultados.

El reto nasal se realizó evaluando la función nasal basal 20 min antes del reto. El paciente se limpió la nariz y posteriormente el reto se inició con 0.2 ml del extracto acuoso del alergeno a una dilución de 1:10,000 peso/volumen (p/v) y si resultó negativo se realizó reto con 0.2 ml del mismo alergeno a una dilución de 1:1,000 p/v, aplicándolo en la narina menos obstruida y 0.2 ml de solución de Evans como control en la narina más obstruida. La aplicación se realizó con atomizador nasal que administró 0.1 ml por disparo. Una reacción nasal alérgica positiva consistió en la aparición de prurito con estornudos, aumento de la secreción nasal, edema con obstrucción de la misma narina retada con el alergeno o cualquiera de las combinaciones, si estos signos no se presentaron o si se presentaron también en la narina retada con la solución control se consignó el reto nasal como negativo. Un resultado positivo indicó rinitis alérgica al alergeno aplicado (escala de medición nominal). Cada reto se aplicó con un mínimo de 24 h entre uno y otro y si el paciente no presentaba síntomas nasales^{18,20,35}.

b) Ausencia de rinitis alérgica. Se descarto diagnóstico de rinitis alérgica al alergeno probado, cuando el reto nasal a dicho alergeno se clasificó como negativo.

2. DEPENDIENTES:

a) Pruebas cutáneas. Es una prueba *in vivo*, en que se aplican extractos de alérgenos por medio de una inyección intradérmica en la piel del paciente y constituye una técnica sencilla para determinar la presencia de anticuerpos IgE específicos unidos a mastocitos de la piel. Se aplicaron PC intradérmicas a *Dermatophagoides spp*, *Fraxinus americana*, *Amaranthus palmeri*, *Cynodon dactylon* y *Felis canis* con extractos acuosos de alérgenos producidos en el Laboratorio de Alergia del HE CMN SXXI. El extracto de *Dermatophagoides spp* se produce con *Dermatophagoides pteronyssinus* obtenido de polvo casero. Clínicamente se observa desarrollo de habón y eritema en el sitio de la aplicación en las personas con sensibilidad al alergeno aplicado. Se cuantificó la reacción del habón y eritema al medir su diámetro en milímetros. Las PC se realizaron con jeringas y agujas para insulina, al aplicar 0.1 ml del alergeno a dilución de 1:1,000 p/v via intradérmica en la cara externa del brazo en su tercio superior, con aplicación de control positivo de histamina 0.1 ml a dilución de 1:10,000 y control negativo con 0.1 ml de solución de Evans. La reacción de eritema se registró como negativa si fué igual o menor que la del control negativo independientemente de la reacción del control positivo y se consideró como positiva solo si fué mayor que la reacción de eritema del control negativo y se clasificó como 1+ (>control negativo al 30% del diámetro de la reacción de eritema del control positivo), 2+ (>30% al 70% del diámetro de la reacción de eritema del control positivo), 3+ (>70% al 100% del

diámetro de la reacción de eritema del control positivo) y 4+ (>100% en relación al diámetro de la reacción de eritema del control positivo). Escala de medición ordinal. El eritema de las PC y los controles se midieron en milímetros y se empleó regla de tres para determinar la proporción del diámetro del eritema de cada reacción en relación con el control positivo y negativo^{8,13,22}. Los resultados se interpretaron por dos observadores en forma independiente y cegados. El coeficiente de concordancia interobservador fué de 0.94, 0.90, 0.89, 0.96 y 0.95 en las PC para *Dermatophagoides spp*, *Fraxinus americana*, *Amaranthus palmeri*, *Cynodon dactylon* y *Ixalis catus* respectivamente.

b) EAST. La prueba enzimática-alergoabsorbente determina la cantidad de anticuerpos IgE específicos circulantes en muestras de sangre, en este caso determinamos la cantidad de IgE específica para *Dermatophagoides pteronyssinus*, que es el ácaro más común en nuestro medio.

El alérgeno unido en forma covalente a un disco de papel, reacciona con el anticuerpo IgE específico del suero del paciente. Después de lavar la IgE inespecífica, permanece el complejo disco-alérgeno/IgE. Un conjugado anti-IgE con la enzima β-galactosidasa reacciona con la IgE con lo que se forma un complejo disco-alérgeno/IgE/anti-IgE-enzima. La enzima es liberada por la sustancia de reducción (glutathion) y reacciona con el sustrato (o-nitro-phenyl-β-galactosa) para formar el producto color amarillo, o-nitrophenol y galactosa sin color. La absorbancia medida a 420 nanómetros (nm) es directamente proporcional al nivel de IgE alérgeno-específica.

La cuantificación se expresó en 5 clases, de la 0 a la 4, que se estimaron de acuerdo a la absorbancia de cada muestra problema medida a 420 nm en relación con sueros de referencia (A, B, C y D) preparados con sueros humanos estandarizados con alto contenido de IgE específica para el alérgeno de referencia y que es directamente proporcional al nivel de IgE alérgeno específico. Los sueros B, C y D son diluciones estandarizadas (1:5, 1:25 y 1:50 respectivamente) del suero A. Utilizamos reactivos de Kabi Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suecia, para EAST. La clase 0 es negativa y la clase 4 la más significativamente positiva (escala de medición ordinal). La cantidad de IgE específica del suero problema se cuantificó de la siguiente manera:

CLASE:	Absorbancia menor que:	Absorbancia mayor que:	IgE específica:
4		A	MUY ALTA
3	A	B	ALTA
2	B	C	MODERADA
1	C	D	BAJA
0	D		AUSENTE

Se calculó la absorbancia promedio para cada suero de referencia y se comparó con la absorbancia de cada suero problema, la respuesta de cada suero problema se clasificó y reportó en las clases 0-4 Phadebas RAST/Phadezym RAST (semicuantitativo). Para medir la absorbancia utilizamos un espectrofotómetro Coleman Junior II Modelo 6/20. A los sueros de referencia se les asignan los siguientes valores A: 17.5 unidades Phadebas RAST/ml (PRU/ml), B: 3.5 PRU/ml, C: 0.7 PRU/ml y D: 0.35 PRU/ml^{13,17,36}. El procedimiento se realizó por dos observadores en forma independiente y a ciegas. El coeficiente de concordancia interobservador fué de 0.97 en la EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus*.

c) Determinación de eosinófilos en moco nasal. Es un método para determinar el porcentaje de eosinófilos en relación con los leucocitos presentes en el moco nasal que se pueden incrementar en cuadros de tipo alérgico. Para la DEMN se obtuvo una muestra de secreción nasal del coneto medio de cada narina con hisopo estéril, la muestra de cada narina se trasladó a un portaobjetos por narina y se fijó con calor. Para la tinción se utilizó colorante de Wright, tras lo cual se contaron los leucocitos y se determinó el porcentaje de eosinófilos de cada narina y se calculó el promedio de las dos narinas por sujeto (escala de medición numérica discreta)^{24,30}. Se utilizó un microscopio óptico Zeiss y los portaobjetos se observaron con el objetivo 100x y oculares 10x. La prueba se realizó por dos observadores en forma independiente y a ciegas. El coeficiente de concordancia interobservador fué de 0.46 en la DEMN.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

1. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se determinó sensibilidad (PC= 91, EAST= 80 y DEMN= 64) y especificidad (PC= 85, EAST= 78 y DEMN=57) promedio de cada prueba de acuerdo a la literatura, y se calculó el tamaño de muestra para cada comparación de sensibilidad y para cada comparación de especificidad entre las pruebas. La comparación que presentó la muestra mayor de 53 sujetos fué la comparación de especificidad de 78% de EAST con especificidad de 85% de PC, para obtener una confiabilidad de 95% ($\alpha= 0.05$), una potencia de 80% ($\beta= 0.20$) y con una $\delta= 0.07$ con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2\pi c(1-\pi c)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi t(1-\pi t) + \pi c(1-\pi c)/\pi t} - \pi c]^2}{\delta^2}$$

$$n = \frac{[1.65 \sqrt{2 \times 0.78(1-0.78)} - 0.84 \sqrt{0.85(1-0.85) + 0.78(1-0.78)/0.85} - 0.78]^2}{0.07^2}$$

$$n = \frac{[0.9666 - 0.4593/0.07]^2}{0.07^2} = 52.52 = 53.$$

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Sujetos con diagnóstico de rinitis con al menos 2 síntomas nasales (rinorrea, obstrucción nasal, prurito nasal y estornudos) y sanos.
- b) Mayores de 10 años de edad.
- c) Cualquier sexo.

B) CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- a) Pacientes que habían utilizado recientemente antihistamínicos, se valoró individualmente de acuerdo al antihistamínico utilizado. Anexo 1³⁷.
- b) Pacientes que habían utilizado esteroides nasales en aerosol, tópicos o sistémicos en el último mes o con uso prolongado, por más de un mes en los últimos seis meses, de esteroides tópicos de piel o sistémicos.
- c) Pacientes que habían utilizado cromoglicato de sodio nasal en el último mes.
- d) Pacientes con antecedentes de reacción anafiláctica.
- e) Pacientes con dermatografismo o dermatitis severa.
- f) Pacientes con inmunoterapia específica previa por más de 6 meses.
- g) Pacientes con rinitis y asma mal controlada con datos de broncoespasmo (pico de flujo menor del 70% del predicho).

PROCEDIMIENTO.

Los pacientes enviados por primera vez de los Hospitales Generales de Zona del IMSS al departamento de Alergia e Inmunología Clínica del HE CMN SXXI con diagnóstico de rinitis que cumplieran con los criterios de selección, se interrogaron por medio de un cuestionario por el autor y un colaborador experto (entrevistadores) del mismo departamento de noviembre de 1994 a febrero de 1995. Por medio del cuestionario los entrevistadores se aseguraron que cumplieran con los criterios de selección. Los pacientes que cumplieron los criterios de selección se invitaron por los entrevistadores a participar en el estudio por medio de una explicación detallada y a los que aceptaron participar después de la explicación se les pidió que leyeran y firmaran la carta de consentimiento informado (Anexo 2).

A los sujetos que se incluyeron se les realizó PC intradérmicas a *Dermatophagoides spp*, *Fraxinus americana*, *Amaranthus palmeri*, *Cynodon dactylon* y *Felis catus*, se les tomó muestra de moco nasal de cada narina, se fijó con calor en portaobjetos independientes para cada narina y se realizó el primer reto nasal con extracto acuoso de *Dermatophagoides spp*. A los 15 minutos de aplicadas las PC se dió lectura de la reacción de habor y eritema por dos observadores en forma independiente y con cegamiento de los resultados entre los observadores. Finalmente, si no se observó

ninguna reacción adversa inmediata por el reto nasal o las PC después de una observación mínima de 20 minutos el paciente se retiraba y se citaba diariamente los cuatro días siguientes para la realización de los retos nasales restantes con intervalos mínimos de 24 h entre uno y otro reto y si no presentaba síntomas nasales antes del reto nasal. Los retos nasales los realizó un observador con cegamiento del resultado del resto de las pruebas.

Los pacientes con retos nasales positivos, se consideraron con rinitis alérgica a los alérgenos de dichos retos positivos. Los pacientes con retos nasales negativos, se consideraron con ausencia de rinitis alérgica a los alérgenos de dichos retos negativos.

Al ingresar al estudio, se solicitó a los participantes que acudieran lo antes posible al laboratorio de Alergia para la toma de 10 ml de sangre para la EAST. Las muestras se congelaron a -40°C hasta que se juntaron todas las muestras. Posteriormente se realizó la prueba de EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus* en las muestras de sangre por dos observadores en forma independiente y con cegamiento.

Las muestras de moco nasal de los 241 pacientes (482 muestras), fueron teñidas con colorante de Wright y leídas para la DEMN por un observador y 100 de las 482 muestras fueron leídas por otro observador de forma independiente y con cegamiento.

Como ya se menciona, las PC, EAST y DEMN se interpretaron por dos observadores de manera independiente y con cegamiento del resultado de los retos nasales y el resto de las pruebas para determinar la concordancia interobservador.

Para mantener la ceguedad de las pruebas, los extractos acuosos de los alérgenos probados, los portaobjetos con las muestras de moco y las muestras de sangre se etiquetaron con claves.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados de las PC, EAST y DEMN obtenidos de la hoja de recolección de datos (Anexo 3) se compararon con el reto nasal como estándar de oro.

De cada prueba se estimó probabilidad preprueba de la enfermedad o prevalencia, se obtuvieron curvas ROC, que es un gráfico de las parejas entre sensibilidad y especificidad que corresponde a cada posible corte para el resultado de la prueba diagnóstica y se determinó el mejor punto de corte de cada prueba según la curva ROC, que es el punto ideal para que la prueba discrimine entre los sujetos con el trastorno objetivo y los sujetos sin el trastorno objetivo, es el punto de la curva ROC más cercano al ángulo de la gráfica que representa el 100% de sensibilidad y de especificidad y es donde se presentan menor cantidad de equivocaciones diagnósticas. De acuerdo al mejor punto de corte encontrado se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. El valor predictivo positivo es la proporción de pacientes con resultado positivo en la prueba diagnóstica y que tienen el trastorno objetivo. El valor predictivo negativo es la

proporción de pacientes con resultados negativos de la prueba diagnóstica y que no tienen el trastorno objetivo. También, se determinó el coeficiente de concordancia interobservador o kappa (κ) que determina el acuerdo que hay entre dos observadores independientes en el resultado de una prueba diagnóstica en una muestra de pacientes^{32,38}. Además, se determinó el área bajo la curva ROC (θ), que representa la exactitud diagnóstica de la prueba evaluada, definiendo exactitud, como la proximidad de una observación clínica al estado clínico verdadero. Se determinó el error estándar de θ ($SE\theta$) y el intervalo de confianza de 95% de θ ($IC\ 95\%\theta$) de cada prueba evaluada. Las comparaciones de las θ se realizaron de acuerdo al método descrito por Hanley^{39,40}.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El proyecto fue aprobado por el comité de ética e investigación del HE CMN SXXI. Se informó ampliamente a cada paciente sobre las características del estudio, riesgos, molestias, beneficios y previa carta de consentimiento informado firmada por el paciente y los testigos, se incluyeron en el estudio.

Al someter a los participantes a las pruebas diagnósticas evaluadas, permanecieron en observación por un tiempo mínimo de 20 minutos y sólo si no presentaban reacciones adversas inmediatas, el participante se retiraba. Para las reacciones cutáneas locales contamos con hidrocortisona al 2% para aplicación tópica. Para reacciones sistémicas contamos con equipo rojo que incluye adrenalina, laringoscopio, hojas de laringoscopio, sondas endotraqueales, ambú, agujas, jeringas, equipos para venoclisis, soluciones fisiológicas y glucosadas, antihistamínicos y corticosteroides parenterales. Para revertir broncoespasmo contamos con nebulizadores y salbutamol en solución.

RESULTADOS

Se incluyeron 241 pacientes. En el grupo con rinitis alérgica participaron 162 sujetos, 40 hombres (25%) y 122 mujeres (75%). En el grupo testigo, se incluyeron 18 sujetos sanos y 61 sujetos con rinitis no alérgica, 15 hombres (19%) y 64 mujeres (81%).

En relación con la edad, 57% del grupo con rinitis alérgica y 34% del grupo testigo pertenecían al grupo de edad de 10 a 29 años, 41% del grupo con rinitis alérgica y 61% del grupo testigo se encontraron en el grupo de edad de 30 a 59 años y 2% del grupo con rinitis alérgica y 5% del grupo testigo en el grupo de edad de mayores de 59 años.

En cuanto a la cronicidad de la rinitis alérgica, en el grupo con rinitis alérgica, 11% tenían menos de un año de evolución, 44% de 1 a 4 años de evolución, 23% de 5 a 9 años de evolución y 22% más de 9 años de evolución. En relación con el patrón de la rinitis alérgica, 47% presentaban patrón perenne y 53% patrón estacional. En cuanto a la severidad de la rinitis alérgica, 21% presentaban rinitis leve, 46% rinitis moderada y 33% rinitis severa, definiendo leve como aquellos sujetos que presentaban cuadro de rinitis o incremento de los síntomas ya presentes con 1 o 2 exacerbantes, moderado los que lo presentaban con 3 o 4 exacerbantes y severo los que lo presentaban con más de 4 exacerbantes. En relación con la comorbilidad presente en el grupo de casos con rinitis alérgica, 54% no presentaban ninguna enfermedad asociada y 46% si presentaban una o más enfermedades asociadas. Un 30% presentaba asma, 3.5% urticaria, 3% dermatitis atópica, 2% asma y dermatitis atópica, 3.5% asma y urticaria, 1% asma, urticaria y dermatitis atópica, 0.66% asma, urticaria y alergia por alimentos, 0.66% asma y conjuntivitis alérgica, 0.66% urticaria y dermatitis solar y 1% poliposis nasal.

Las reacciones inmediatas adversas que se presentaron después de los retos nasales, consistieron en la aparición de los síntomas nasales y fueron controladas por la acción de lavado nasal con solución salina. En los casos en que ocurrió broncoespasmo, éste se revirtió con salbutamol aplicado en nebulización. Las PC no mostraron reacciones adversas, solo presentaron la reacción de habor y eritema esperada que se controló con la aplicación de hidrocortisona al 2% tópica.

En nuestro estudio el mejor punto de corte para considerar positiva la prueba según las curvas ROC, fué igual o mayor que 2+ para las PC para *Dermatophagoides spp*, *Amaranthus palmeri*, *Cynodon dactylon* y *Felis catus*, igual o mayor que 3+ para las PC para *Fraxinus americana*, igual o mayor a la clase 3 para la EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus* e igual o mayor que 4% para la DEMN (Tabla 1).

Al analizar los resultados de las pruebas evaluadas, los mejores resultados los obtuvieron las PC y la EAST en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y los resultados más bajos los obtuvo la DEMN. Solamente en el valor predictivo positivo el resultado más alto lo obtuvo la DEMN, debido a que

esta determinación es sensible a los cambios en la prevalencia del trastorno objetivo y la DEMN fué la que presento la mayor prevalencia (Tabla 1).

Las PC y la EAST tuvieron concordancias interobservador mayores del 0.89 según la kappa, lo que muestra que el acuerdo entre los observadores fué excelente y la menor concordancia interobservador la presentó la DEMN con una kappa de 0.46, lo que indica que el acuerdo entre los observadores fué bajo (Tabla 1).

Al comparar la exactitud diagnóstica de las PC para *Dermatophagoides spp* con la exactitud diagnóstica de la EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus* según el área bajo la curva ROC de cada prueba diagnóstica, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre las dos áreas por lo que se infiere que tienen la misma exactitud diagnóstica. Las curvas ROC de las pruebas diagnósticas evaluadas se presentan de la figura 1 a la 7.

Los índices de exactitud diagnóstica, sensibilidad y especificidad, se conocen como propiedades fijas de las pruebas diagnósticas, pero pueden variar en diferentes subgrupos de la muestra. Para determinar si la sensibilidad y especificidad de las PC para el diagnóstico de rinitis alérgica presentan variación en relación al número de alérgenos a los que presenta hipersensibilidad un sujeto, del grupo con rinitis alérgica se formaron 3 subgrupos y se observó que entre mayor el número de alérgenos que causan la rinitis aumentó la sensibilidad y disminuyó la especificidad de las PC (Tabla 2). Para determinar si los índices de exactitud diagnóstica de las pruebas evaluadas presentan variación por la edad y la comorbilidad, se formaron subgrupos del grupo de casos con rinitis alérgica en base a la edad (Tabla 3) y a la comorbilidad (Tabla 4) y se estimó su sensibilidad y especificidad.

DISCUSIÓN

Las estimaciones que se han publicado sobre sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas evaluadas presentan limitaciones metodológicas.

Algunas no compararon las pruebas evaluadas de forma "ciega" con el estándar de oro de la rinitis alérgica^{19,22,24-28,31,36}, lo que puede originar un sesgo de revisión, que no permite alcanzar objetividad en la interpretación de la prueba diagnóstica evaluada y ocasiona una sobre-estimación de la sensibilidad y especificidad, ya que el observador que interpreta el resultado conoce el diagnóstico verdadero al momento de la interpretación. Para evitar el sesgo de revisión, en el presente estudio las comparaciones de las pruebas evaluadas con el reto nasal se realizaron de manera "ciega".

Otros estudios, no incluyen una muestra de pacientes apropiada ya que sólo incluyen sujetos con PC positivas^{19,21,25,28,36,41,42}, con historia clínica positiva de rinitis alérgica^{19,21,25,28,31,41,43}, niños^{26,30}, sujetos con historia personal y familiar de atopía³¹, o incluyen una muestra muy pequeña²⁷, o excluyen pacientes con rinitis medicamentosa o con obstrucción nasal anatómica²⁸, o el diagnóstico no lo basan en el estándar de oro²⁸. Lo anterior, origina un espectro inapropiado de sujetos. Si no se incluye un espectro adecuado de casos, no se puede determinar adecuadamente la sensibilidad. Un espectro adecuado debe incluir casos con diferentes tiempos de evolución, con diferentes grados de severidad de la enfermedad y sujetos con enfermedades coexistentes, además, de la enfermedad objetivo. También se debe incluir, un espectro adecuado de controles, para la determinación adecuada de la especificidad, con sujetos con diferentes procesos patológicos en la misma localización anatómica. Si solo incluyen casos o controles extremos, como enfermos muy avanzados, graves y sujetos sanos, se obtendrá una sobre-estimación de la sensibilidad y la especificidad. Nosotros, incluimos casos con rinitis alérgica estacional y perenne, con diferente grado de severidad, con diferente tiempo de evolución, con enfermedades coexistentes, y controles con rinitis no alérgica y sanos.

En otros estudios, al comparar los resultados de las pruebas evaluadas no utilizan el reto nasal, que es el estándar de oro de la rinitis alérgica. En algunos comparan la DEMN con las PC^{24,28,30}, otros comparan la prueba radioalergoabsorbente (RAST) con PC^{31,42,43}, otros comparan la EAST con las PC⁴¹, lo que origina estimaciones inadecuadas de la sensibilidad y la especificidad de las pruebas evaluadas, ya que las pruebas que utilizan como estándar de oro son menos sensibles y menos específicas que el reto nasal, lo que provoca resultados falsos positivos y falsos negativos que afectan la sensibilidad y la especificidad de la prueba evaluada. En el presente estudio, utilizamos el estándar de oro de la rinitis alérgica, el reto nasal, para compararlo con las pruebas diagnósticas evaluadas.

La mayoría de los estudios no determinan la variación interobservador de la interpretación de los resultados^{19,21,22,24-28,31,36,41}, por lo que se desconoce la reproducibilidad de la interpretación de la prueba entre diferentes observadores.

Nosotros, determinamos el acuerdo interobservador por medio de la prueba de kappa y encontramos que tanto las PC como la EAST tienen excelente reproducibilidad, mientras que la DEMN tiene baja reproducibilidad.

En algunos estudios, utilizan la prueba evaluada como parte del estándar de oro usado para hacer el diagnóstico^{19,21,25,36,42} lo que origina un sesgo de incorporación y ocasiona una sobre-estimación de la sensibilidad de la prueba evaluada.

Además en la mayoría de los estudios publicados, no se obtuvieron curvas ROC^{19,21,22,24-28,30,31,36,41-43}, por lo que no se determinó el mejor punto de corte de las pruebas evaluadas. En el presente estudio, se determinó el mejor punto de corte por medio de la curva ROC de cada prueba evaluada, que es el punto de cada prueba con mejor eficiencia para hacer el diagnóstico de la enfermedad objetivo y se calculó el área bajo la curva ROC con lo que se determinó la exactitud diagnóstica de cada prueba evaluada.

Cuando los pacientes que se someten a una prueba diagnóstica, son referidos preferentemente para verificación con el estándar de oro dependiendo de un resultado dado de la prueba (positivo o negativo)^{19,28,36,42}, se origina un sesgo de verificación, que puede alterar los índices de exactitud diagnóstica de la prueba evaluada (sensibilidad y especificidad). Este sesgo se controla si todos los sujetos estudiados son sometidos tanto a la prueba diagnóstica evaluada como al estándar de oro independientemente del resultado de la prueba evaluada. Nosotros sometimos a todos los sujetos incluidos en el estudio, tanto a las pruebas evaluadas como a los estándares de oro.

Debido a que los índices de exactitud de una prueba diagnóstica pueden ser inestables, se puede determinar su precisión con intervalos de confianza, los cuales se hacen más estrechos a medida que el tamaño de la muestra aumenta. Para determinar la precisión de la exactitud diagnóstica de las pruebas evaluadas, determinamos el intervalo de confianza del 95% del área bajo la curva ROC de cada prueba.

Según nuestros resultados, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. El mejor punto de corte según las curvas ROC, fué igual o mayor que 2+ para las PC para *Dermatophagoides spp*, *Amaranthus palmeri*, *Cynodon dactylon* y *Felis catus*, igual o mayor que 3+ para las PC para *Fraxinus americana*, igual o mayor a la clase 3 para la EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus* e igual o mayor que 4% para la DEMN.
2. Las PC para *Dermatophagoides spp*, *Amaranthus palmeri*, *Cynodon dactylon*, *Felis catus*, *Fraxinus americana* y la EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus* tienen excelente reproducibilidad y la DEMN presenta una baja reproducibilidad.
3. Las PC para *Dermatophagoides spp* y la EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus* tienen la misma exactitud para el diagnóstico de rinitis alérgica al alérgeno evaluado.
4. Según los índices de exactitud diagnóstica y el coeficiente de concordancia interobservador, las PC y la EAST son útiles para el diagnóstico de rinitis alérgica causada por los alérgenos evaluados.

5. Según los índices de exactitud diagnóstica y el coeficiente de concordancia interobservador, la DEMN es de poca utilidad para el diagnóstico de rinitis alérgica y no determina que alergenios son los que desencadenan el cuadro.

Anexo 1. Efectos inhibitorios de varios medicamentos sobre pruebas cutáneas mediadas por IgE³⁷.

MEDICAMENTO	SUPRESIÓN	
	GRADO	DURACIÓN
Astemizol	++++	60 días
Cetirizina	++++	10 días
Clorfeniramina	++	3 días
Clemastina	+++	10 días
Ciproheptadina	0-+	8 días
Difenhidramina	0-+	3 días
Hidroxicina	+++	10 días
Loratadina	++++	10 días
Terfenadina	++++	10 días
Ketotifeno	++++	5 días
Corticoesteroides		
Sistémicos ciclo corto	0	
Sistémicos largo plazo	Posible	
Beclometasona	0	
Tópicos en piel	0-++	
Inmunoterapia específica	0-++	

Anexo 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

México, D.F. Noviembre de 1994.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación intitulado "Utilidad diagnóstica de pruebas cutáneas, RAST enzimático y determinación de eosinófilos en moco nasal en la rinitis alérgica comparados con el reto nasal como patrón de oro", registrado en el comité local de investigación con el número 069/94. El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de estas pruebas para diagnosticar personas con rinitis alérgica.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en acudir a las citas que se me indiquen para someterme a retos nasales que consisten en la aplicación de las sustancias a las que puedo ser alérgico en las fosas nasales, pruebas cutáneas que consisten en la aplicación de las mismas sustancias por medio de inyecciones intradérmicas, la extracción de muestras de sangre y la toma de muestras de moco nasal.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Desarrollar una reacción anafiláctica posterior al reto nasal o a la aplicación de las pruebas cutáneas, reproducción de los síntomas después de aplicar el reto nasal, dolor en el sitio de aplicación de las pruebas cutáneas.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente.

Nombre, matrícula y firma del investigador.

Testigo.

Testigo.

Anexo 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de ingreso al estudio: _____ Clave: _____

Nombre: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Afiliación: _____

Dirección: _____ Tel: _____

A. a) Antecedentes de atopía: _____

b) Antecedentes de reacción anafiláctica: _____

B. Síntomas: 1. Presente, 2. Ausente.

Obstrucción nasal _____, rinorrea _____, prurito _____, estornudos _____.

C. Tiempo de evolución: _____.

D. Patron: 1. Perenne, 2. Estacional. _____.

E. Predominio de horario: 1. Matutino, 2. Vespertino, 3. Nocturno. _____.

F. Exacerbantes: 1. Positivo, 2. Negativo.

Polvo _____, frío _____, calor _____, humedad _____, perro _____, gato _____, plantas _____, irritantes _____, otros _____.

G. Enfermedades asociadas: 1. Positivo, 2. Negativo.

Asma _____, urticaria _____, dermatitis atópica _____, otra _____.

H. Medicamentos utilizados: _____.

I. Exploración física:

a) Mucosa nasal: Pálida, 2. Hiperémica, 3. Normal. _____.

b) Tabique: 1. Alineado, 2. Desviado: _____.

c) Cornetes: 1. En ciclo, 2. Hipertroficados: _____.

d) Rinorrea: 1. Presente, 2. Ausente: _____.

e) Tipo de rinorrea: 1. Hialina, 2. Purulenta: _____.

f) Dermografismo: 1. Presente, 2. Ausente: _____.

g) Pico de flujo: _____.

J. DEMN: _____.

K. EAST: _____.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (2)

Nombre: _____ Clave: _____
Fecha: _____ Hora: _____

L. Reto nasal: 1. Positivo, 2. Negativo.

<i>Dermatophagoides spp:</i>	_____	Fecha: _____
<i>Fraxinus americana:</i>	_____	Fecha: _____
<i>Amaranthus palmeri:</i>	_____	Fecha: _____
<i>Cynodon dactylon:</i>	_____	Fecha: _____
<i>Felis catus:</i>	_____	Fecha: _____

M. Pruebas cutaneas. Negativas:0, Positivas:1+, 2+, 3+ o 4+.

	Habón (mm y +)	Eritema (mm y +)
A1:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.
A2:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.
A3:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.
A4:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.
A5:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.

	Habón (mm y +)	Eritema (mm y +)
B1:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.
B2:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.
B3:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.
B4:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.
B5:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.

	Habón (mm y +)	Eritema (mm y +)
HISTAMINA 1:10,000:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.
EVANS:	_____ mm, _____ +.	_____ mm, _____ +.

Tabla 1. Resultados de las diferentes estimaciones obtenidos para cada prueba evaluada.

	PC <i>D. sp</i>	PC <i>F. americana</i>	PC <i>A. palmeri</i>	PC <i>C. dactylon</i>	PC <i>F. catus</i>	EAST <i>D. pt.</i>	DEMN
Prevalencia	0.39	0.27	0.28	0.30	0.19	0.44	0.67
Sensibilidad	0.91	0.82	0.90	0.96	0.91	0.90	0.75
Especificidad	0.75	0.90	0.81	0.80	0.87	0.72	0.57
VPP	0.70	0.76	0.65	0.67	0.63	0.72	0.78
VPN	0.92	0.93	0.95	0.98	0.98	0.90	0.52
Mejor punto de corte	≥ 2+	≥ 3+	≥ 2+	≥ 2+	≥ 2+	≥ Clase 3	≥ 4%
κ	0.94	0.90	0.89	0.96	0.95	0.97	0.46
θ	0.8841	0.8751	0.8881	0.9147	0.9168	0.8597	0.6942
SEθ	0.0240	0.0297	0.0271	0.0234	0.0284	0.0414	0.0342
IC 95% θ	±0.0470	±0.0582	±0.0531	±0.0458	±0.0556	±0.0811	±0.0670

PC= Pruebas cutáneas, EAST= Prueba enzimática-alergoabsorbente, DEMN= Determinación de eosinófilos en moco nasal, *D. sp*= *Dermatophagoides sp*, *F. americana*= *Fraxinus americana*, *A. palmeri*= *Amaranthus palmeri*, *C. dactylon*= *Cynodon dactylon*, *F. catus*= *Felis catus*, *D. pt*= *Dermatophagoides pteronyssinus*, VPP= Valor predictivo positivo, VPN= Valor predictivo negativo, κ= Kappa interobservador, θ=Área bajo la curva ROC, SEθ= Error estándar del área bajo la curva ROC, IC 95% θ= Intervalo de confianza de 95% del área bajo la curva ROC.

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas en subgrupos de los casos con rinitis alérgica en relación al número de alérgenos que desencadenan el cuadro.

	1 Alergeno	2 Alergenos	> 2 Alergenos
Sensibilidad	0.82	0.90	0.93
IC 95% Sen.	0.73 a 0.91	0.82 a 0.98	0.87 a 0.99
Especificidad	0.79	0.76	0.64
IC 95% Esp.	0.69 a 0.89	0.64 a 0.88	0.52 a 0.76

IC 95% Sen.= Intervalo de confianza de 95% de la sensibilidad, IC 95% Esp.= Intervalo de confianza de 95% de la especificidad.

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de las pruebas evaluadas en subgrupos de los casos con rinitis alérgica en base a la edad.

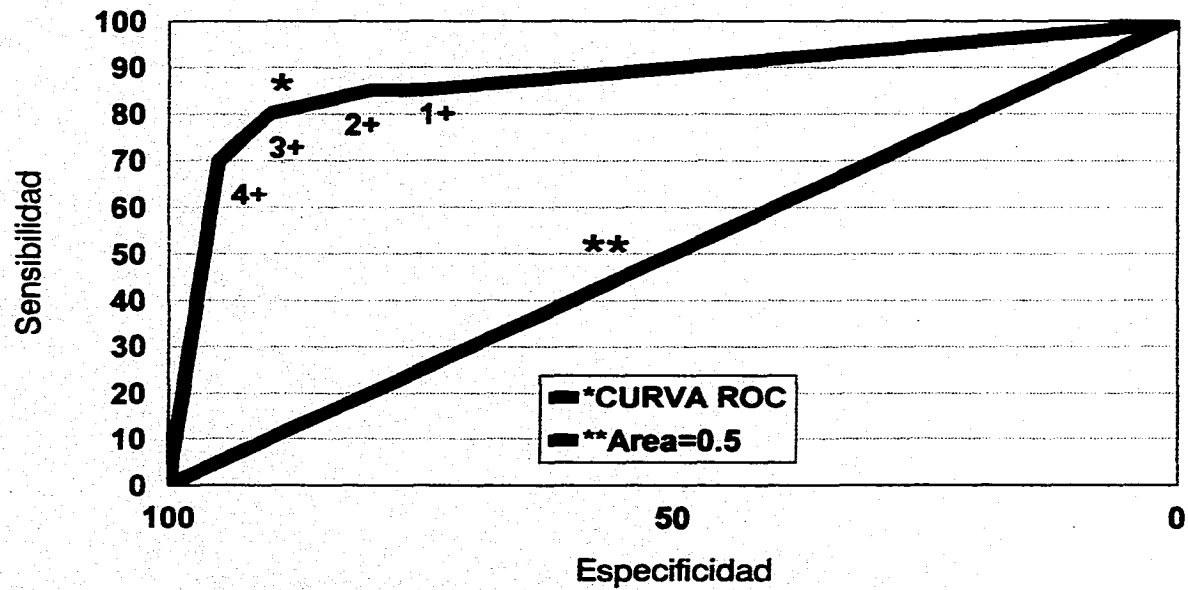
	< 30 AÑOS	IC 95%	30 AÑOS O >	IC 95%
PC				
SENSIBILIDAD	0.91	0.85 a 0.97	0.89	0.82 a 0.96
ESPECIFICIDAD	0.74	0.65 a 0.83	0.78	0.69 a 0.87
DEMN				
SENSIBILIDAD	0.81	0.73 a 0.89	0.74	0.64 a 0.84
ESPECIFICIDAD	0.22	0.14 a 0.30	0.36	0.25 a 0.47
EAST				
SENSIBILIDAD	1.00		0.81	0.67 a 0.95
ESPECIFICIDAD	0.67	0.52 a 0.82	0.58	0.40 a 0.76

IC 95%= Intervalo de confianza de 95%, PC= Pruebas cutáneas, DEMN= Determinación de eosinófilos en moco nasal, EAST= Prueba enzimática-alergoabsorbente.

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de las pruebas evaluadas en subgrupos de los casos con rinitis alérgica en base a la comorbilidad.

	Sin enfermedades asociadas	IC 95%	Con enfermedades asociadas	IC 95%
PC				
SENSIBILIDAD	0.89	0.83 a 0.95	0.92	0.86 a 0.98
ESPECIFICIDAD	0.74	0.65 a 0.83	0.76	0.67 a 0.85
DEMN				
SENSIBILIDAD	0.78	0.70 a 0.86	0.77	0.68 a 0.86
ESPECIFICIDAD	0.34	0.25 a 0.43	0.22	0.13 a 0.31
EAST				
SENSIBILIDAD	0.78	0.64 a 0.92	1.00	
ESPECIFICIDAD	0.73	0.58 a 0.88	0.45	0.29 a 0.61

IC 95%= Intervalo de confianza de 95%, PC= Pruebas cutáneas, DEMN= Determinación de eosinófilos en moco nasal, EAST= Prueba enzimática-alergoabsorbente.



PC <i>Fraxinus americana</i>	4+	3+	2+	1+
EJE Y SENSIBILIDAD	69	82	85	85
EJE X ESPECIFICIDAD	95	90	80	76

AREA BAJO LA CURVA ROC= 87.51%, SE= 2.97%, IC 95%= 81.69 a 93.33

Figura 1. Curva ROC de las PC para *Fraxinus americana*. Se señala sensibilidad y especificidad de cada punto de corte (4+, 3+, 2+, 1+) para el diagnóstico de rinitis alérgica a este alérgeno según esta prueba. Curva ROC: Curva operador receptor, PC: Pruebas cutáneas, SE: Error estándar del área bajo la curva ROC, IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del área bajo la curva ROC. Area=0.5: Representa el área de una prueba sin valor discriminatorio.

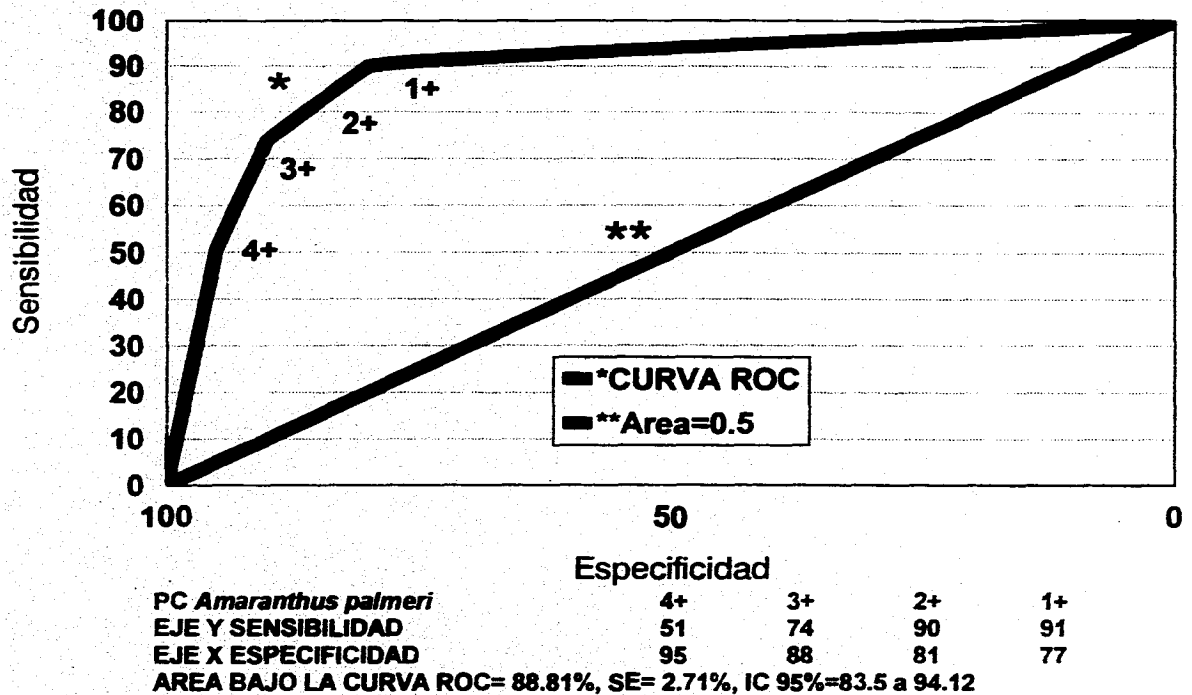
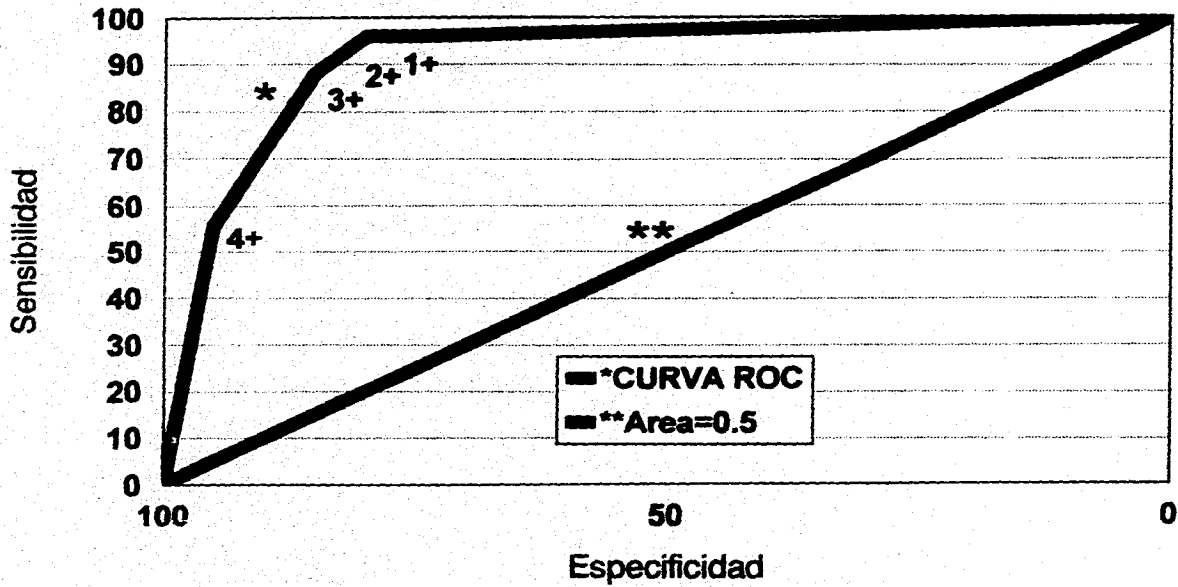
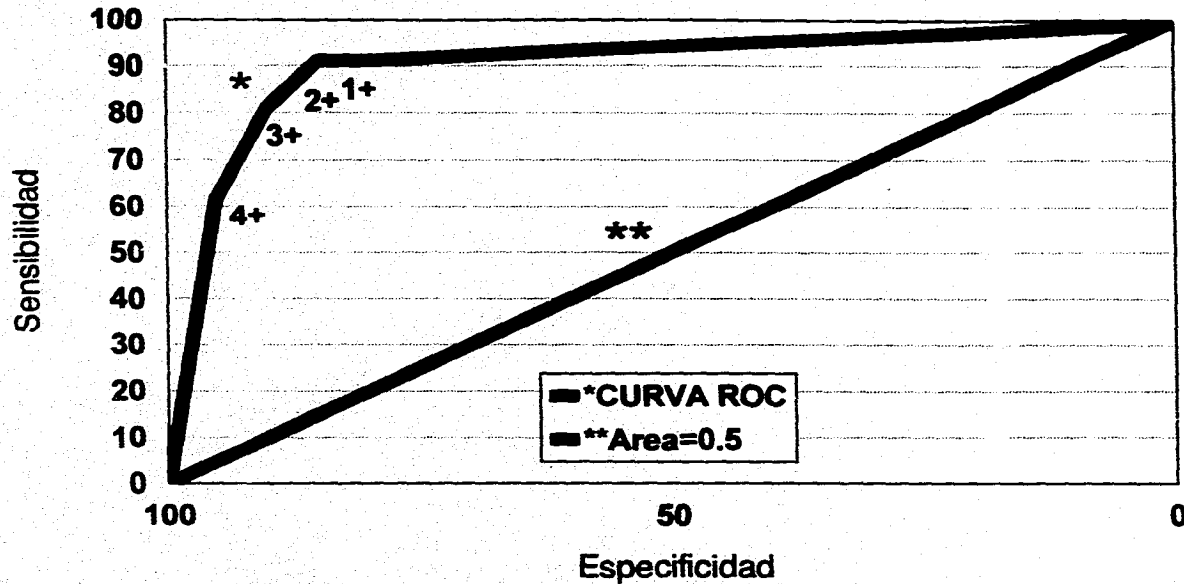


Figura 2. Curva ROC de las PC para *Amaranthus palmeri*. Se señala sensibilidad y especificidad de cada punto de corte (4+, 3+, 2+, 1+) para el diagnóstico de rinitis alérgica a este alérgeno según esta prueba. Curva ROC: Curva operador receptor, PC: Pruebas cutáneas, SE: Error estándar del área bajo la curva ROC, IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del área bajo la curva ROC. Area=0.5: Representa el área de una prueba sin valor discriminatorio.



PC <i>Cynodon dactylon</i>	4+	3+	2+	1+
EJE Y SENSIBILIDAD	56	88	96	96
EJE X ESPECIFICIDAD	95	86	80	78
AREA BAJO LA CURVA ROC= 91.47%, SE=2.34%, IC 95%= 86.89 a 96.05				

Figura 3. Curva ROC de las PC para *Cynodon dactylon*. Se señala sensibilidad y especificidad de cada punto de corte (4+, 3+, 2+, 1+) para el diagnóstico de rinitis alérgica a este alérgeno según esta prueba. Curva ROC: Curva operador receptor, PC: Pruebas cutáneas, SE: Error estándar del área bajo la curva ROC, IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del área bajo la curva ROC. Area=0.5: Representa el área de una prueba sin valor discriminatorio.

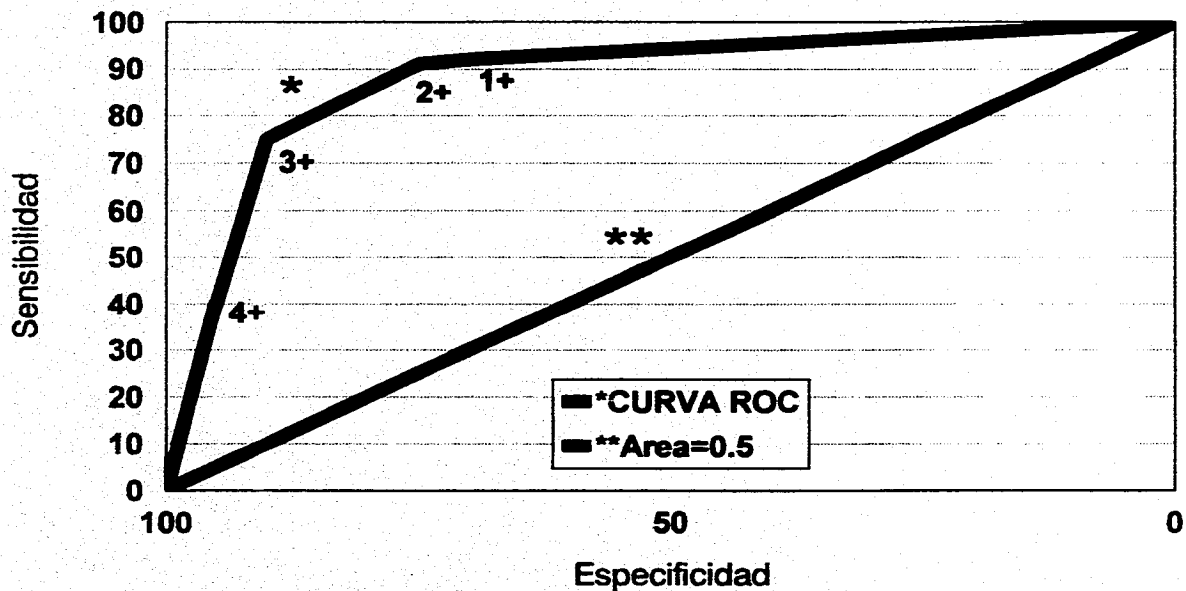


PC <i>Felis catus</i>	4+	3+	2+	1+
EJE Y SENSIBILIDAD	62	81	91	91
EJE X EPECIFICIDAD	96	93	87	85

AREA BAJO LA CURVA ROC= 91.68%, SE= 2.84%, IC 95%= 86.12 a 97.24

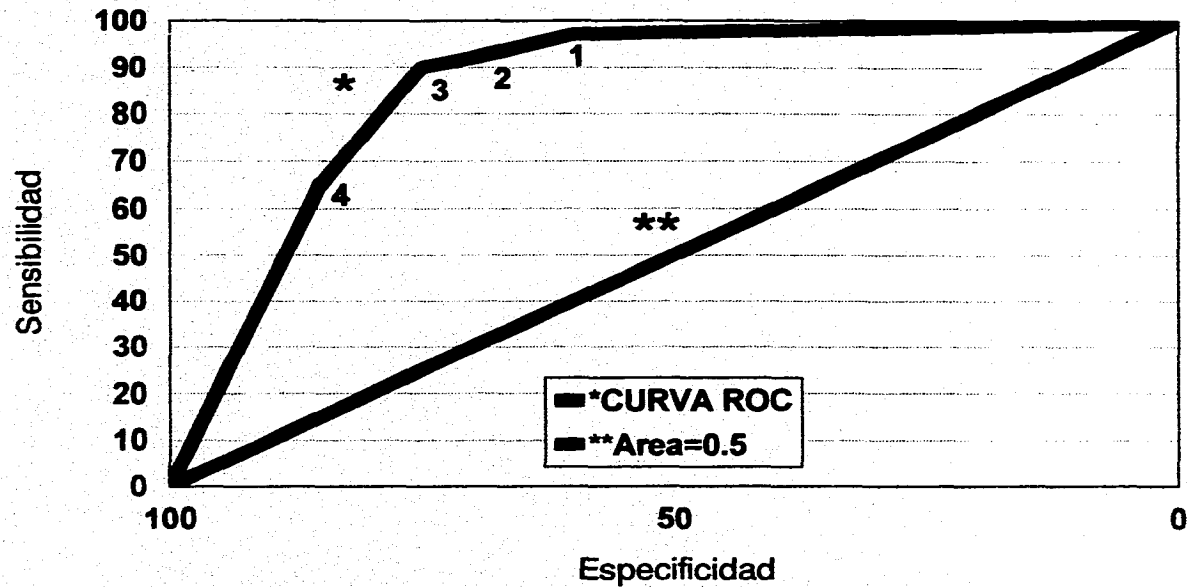
Figura 4. Curva ROC de las PC para *Felis catus*. Se señala sensibilidad y especificidad de cada punto de corte (4+, 3+, 2+, 1+) para el diagnóstico de rinitis alérgica a este alérgeno según esta prueba. Curva ROC: Curva operador receptor, PC: Pruebas cutáneas, SE: Error estándar del área bajo la curva ROC, IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del área bajo la curva ROC. Area=0.5: Representa el área de una prueba sin valor discriminatorio.

ESTA TESIS HA SIDO
SALIDA DE LA BIBLIOTECA



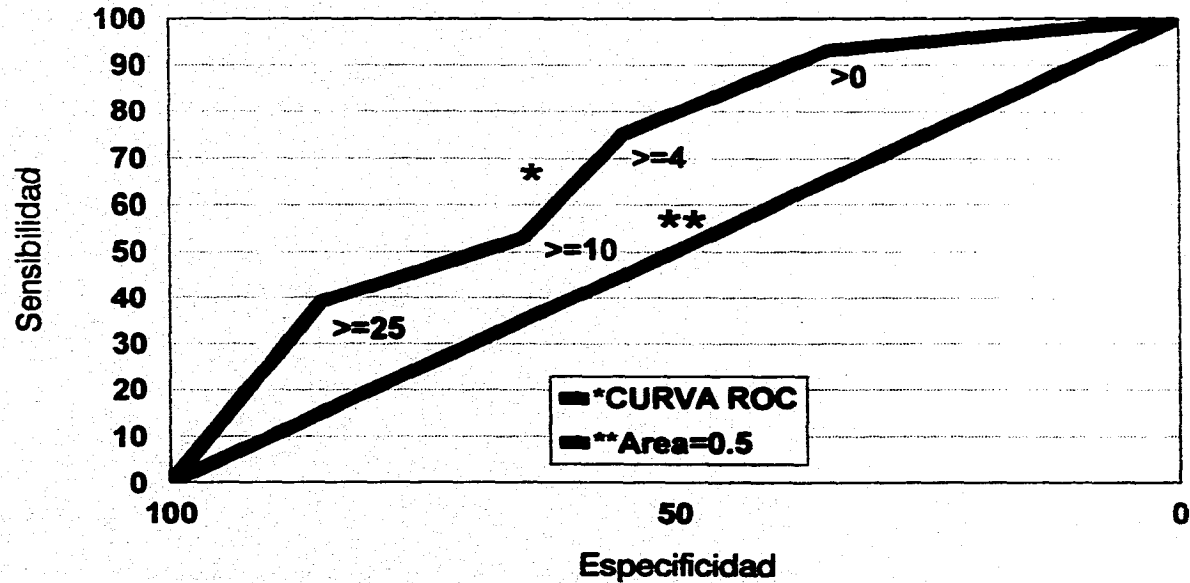
PC <i>Dermatophagoides spp</i>	4+	3+	2+	1+
EJE Y SENSIBILIDAD	40	75	91	92
EJE X ESPECIFICIDAD	96	89	75	72
AREA BAJO LA CURVA ROC= 88.41%, SE= 2.4%, IC 95%= 83.71 a 93.11				

Figura 5. Curva ROC de las PC para *Dermatophagoides spp*. Se señala sensibilidad y especificidad de cada punto de corte (4+, 3+, 2+, 1+) para el diagnóstico de rinitis alérgica a este alérgeno según esta prueba. Curva ROC: Curva operador receptor, PC: Pruebas cutáneas, SE: Error estándar del área bajo la curva ROC, IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del área bajo la curva ROC. Area=0.5: Representa el área de una prueba sin valor discriminatorio.



CLASES DE EAST	4	3	2	1
EJE Y SENSIBILIDAD	65	90	92	97
EJE X ESPECIFICIDAD	86	72	68	62
AREA BAJO LA CURVA ROC= 85.97%, SE= 4.14%, IC 95%= 77.86 a 94.08				

Figura 6. Curva ROC del EAST para *Dermatophagoides pteronyssinus*. Se señala sensibilidad y especificidad de cada punto de corte (clases 4, 3, 2, 1) para el diagnóstico de rinitis alérgica a este alérgeno según esta prueba. Curva ROC: Curva operador receptor, EAST: Prueba enzimática alérgoabsorbente, SE: Error estándar del área bajo la curva ROC, IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del área bajo la curva ROC. Area=0.5: Representa el área de una prueba sin valor discriminatorio.



% DEMN	>=25	>=10	>=4	>0
EJE Y SENSIBILIDAD	39	53	75	93
EJE X ESPECIFICIDAD	85	66	57	34
AREA BAJO LA CURVA ROC= 69.42%, SE= 3.42%, IC 95%= 62.72 a 76.12				

Figura 7. Curva ROC de la DEMN. Se señala sensibilidad y especificidad de cada punto de corte (>=25%, >=10%, >=4%, >=0%) para el diagnóstico de rinitis alérgica según esta prueba. Curva ROC: Curva operador receptor, DEMN: Determinación de eosinófilos en moco nasal, SE: Error estándar del área bajo la curva ROC, IC 95%: intervalo de confianza del 95% del área bajo la curva ROC. Area=0.5: Representa el área de una prueba sin valor discriminatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Welch MJ and Kemp JP. Allergy in Children. **Prim Care** 1987; 14:575-89.
2. Kaslow JE and Novey HS. When hay fever doesn't quit. Diagnosis seasonal and perennial allergic rhinitis. **Postgrad Med** 1989; 85:164-72.
3. Trigg CJ and Davies RJ. Allergic rhinitis. **Arch Dis Child** 1991; 66:565-7.
4. Sibbald B and Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. **Thorax** 1991; 46:895-901.
5. Wood S. Allergic rhinitis and hayfever. **Practitioner** 1992; 236:440-7.
6. Broder I, Higgins MW, Mathews KP and Keller JB. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. **J Allergy Clin Immunol** 1974; 54:100-10.
7. Jafek BW. Ultrastructure of human nasal mucosa. **Laryngoscope** 1983; 93:1576-99.
8. Norman PS. Allergic rhinitis. **J Allergy Clin Immunol** 1985; 75:531-45.
9. Habenicht HA, Burge HA, Mulenberg ML, and Solomon WR. Allergen carriage by atmospheric aerosol. **J Allergy Clin Immunol** 1984; 74:64-7.
10. Schleimer RP, MacGlashan DW, Peters SP, Naclerio R, Proud D, Adkinson NF and Lichtenstein LM. Inflammatory mediators and mechanisms of release from purified human basophils and mast cells. **J Allergy Clin Immunol** 1984; 74:473-81.
11. Virant FS. Allergic Rhinitis. **Pediatr Rev** 1992; 13:323-8.
12. Conner BL and Georgitis JW. Practical Diagnosis and Treatment of Allergic and Nonallergic Rhinitis. **Prim Care** 1987; 14:457-73.
13. Smith TF. Allergy testing in clinical practice. **Ann Allergy** 1992; 68:293-301.
14. Rodriguez GE and Dyson MC. Diagnosis of Allergic Disease. **Prim Care** 1987; 14:447-55.
15. VanArsdel P and Larson EB. American College of Physicians. Allergy Testing. **Ann Intern Med** 1989; 110:317-20.
16. Small P, Biskin N and Barrett D. Does nasal provocation play a role in the diagnosis and management of ragweed-induced allergic rhinitis?. **Ann Allergy** 1992; 68:274-8.
17. VanArsdel PP, Larson EB. Diagnostic Tests for Patients with Suspected Allergic Disease. **Ann Intern Med** 1989; 110:304-12.
18. Druce HM and Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. **J Allergy Clin Immunol** 1990; 86:261-4.
19. Clarke PS. The diagnosis of perennial rhinitis due to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) demonstrated by nasal provocation tests. **Ann Allergy** 1987; 59:25-8.
20. Druce HM. Nasal provocation challenge-strategies for experimental design. **Ann Allergy** 1988; 60:191-5.

21. Small P and Biskin N. Relationship between allergen-specific skin testing and nasal provocation in patients with perennial rhinitis. *Ann Allergy* 1992; 68:331-3.
22. Petersson G, Dreborg S and Ingestad R. Clinical history, skin prick test and RAST in the diagnosis of birch and timothy pollinosis. *Allergy* 1986; 41:398-407.
23. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL and Nelson HS. A comparison of six epicutaneous devices in the performance of immediate hypersensitivity skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:168-74.
24. Viner AS and Jackman N. Retrospective survey of 1271 patients diagnosed as perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1976; 6:251-9.
25. Pepys J, Roth A and Carroll KB. RAST, skin and nasal tests and the history in grass pollen allergy. *Clin Allergy* 1975; 5:431-42.
26. Malmberg H and Holopainen E. Nasal smear as a screening test for immediate-type nasal allergy. *Allergy* 1979; 34:331-7.
27. Räsänen L, Kuusisto P, Penttilä M, Nieminen M, Savolainen J, Lehto M. Comparison of immunologic tests in the diagnosis of occupational asthma and rhinitis. *Allergy* 1994; 49:342-347.
28. Mullarkey MF, Hill JS and Webb DR. Allergic and nonallergic rhinitis: Their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:122-6.
29. Juliusson S, Pipkorn U, Karlsson G and Enerbäck L. Mast cells and eosinophils in the allergic mucosal response to allergen challenge: Changes in distribution and signs of activation in relation to symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:898-909.
30. Miller RE, Paradise JL, Friday GA, Fireman P and Voith D. The nasal smear for eosinophils. *Am J Dis Child* 1982; 136:1009-11.
31. Saha GK. House dust mite allergy in Calcutta, India: evaluation by RAST. *Ann Allergy* 1993; 70:305-9.
32. Dawson-Saunders B and Trapp RG (eds). *Bioestadística Médica* (1a ed). México: El Manual Moderno, 1993. 67, 277-9.
33. Reid MC, Lachs MS and Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. *JAMA* 1995; 274:645-651.
34. Lachs MS, Nachamkin Y, Edelstein PH, Goldman J, Feinstein AR and Sanford J. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic test: Lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med* 1992; 117:135-140.
35. Clarke PS. Improved diagnosis and treatment of allergic rhinitis by the use of nasal provocation tests. *Ann Allergy* 1988; 60:57-60.
36. Daele J and Melon J. Skin tests, IgE and RAST, nasal provocation test. *Acta Otorhinolaryngol Bel* 1979; 33:572-81.
37. Bousquet J and Michel FB. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation. In: E Middleton, CE Reed, EF Ellis, NF Adkinson, JW Yunginger and WW Busse (eds), *Allergy principles and practice* (4th ed). St Louis: Mosby, 1993. 583.

38. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P (eds). **Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica** (2a edición). Argentina: Editorial Panamericana, 1994. 62-157.
39. Hanley JA and McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Radiology** 1982; 143:29-36.
40. Hanley JA and McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. **Radiology** 1983; 148:839-43.
41. Malolepszy J, Wrzyszczyk M, Zak-Nejmark T, Liebhart E, Jutel M, Liebhart J, Nittner-Marszalska M and Nadobna G. A comparative study on skin test and allergen-specific IgE levels determined by enzyme allerge-sorbent testing (EAST). **Pneumonol Alergol Pol** 1993; 61:336-41.
42. Valencia M, Randazzo L, Tapias G, Granel C and Olive A. Allergy to *Alternaria*. II. Diagnostic comparison of skin-tests and RAST. **Allergol Immunopathol Madr** 1993; 21:84-7.
43. Kadocsa E. Diagnostic problems before specific immunotherapy in patients with late summer seasonal allergic rhinitis. **Orv Hetil** 1994; 135:1963-6.

ÍNDICE

HOJA FRONTAL	1
RÚBRICA	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
OBJETIVO	8
MATERIAL Y MÉTODO	8
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	17
ANEXOS	20
TABLA	24
FIGURAS	26
BIBLIOGRAFÍA	33
ÍNDICE	36