



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD
HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN



“Respuesta terapéutica a inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica en el Hospital Civil de Culiacán”

Tesis para obtener el grado de especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Investigador Principal:
Dr. Alan Burgos Páez

Residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Director de tesis:

Dr. José Vicente Solórzano Barrón

Jefe del Servicio y Médico Adscrito del Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Co-director de tesis:

Dr. Leobardo Francisco Flores Ruiz

Jefe del Servicio de Alergología del Hospital Pediátrico de Sinaloa, Encargado del Servicio de Alergología del CIDOCS.

Asesor Metodológico y Estadístico:

Dr. Felipe Peraza Garay

Doctorado en Probabilidad Estadística.
Profesor Investigador Universidad Autónoma de Sinaloa

Culiacán, Sinaloa, Septiembre 2016



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA SALUD
HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN



“Respuesta terapéutica a inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica en el Hospital Civil de Culiacán”

Tesis para obtener el grado de especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Investigador Principal:
Dr. Alan Burgos Páez

Residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Director de tesis:
Dr. José Vicente Solórzano Barrón

Jefe del Servicio y Médico Adscrito del Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Co-director de tesis:
Dr. Leobardo Francisco Flores Ruiz

Jefe del Servicio de Alergología del Hospital pediátrico de Sinaloa,
Encargado del Servicio de Alergología del CIDOCS.

Asesor Metodológico y Estadístico:
Dr. Felipe Peraza Garay

Doctorado en Probabilidad Estadística.
Profesor Investigador Universidad Autónoma de Sinaloa

Culiacán, Sinaloa, Septiembre 2016

Dr. Edgar Dehesa López
Subdirector de Investigación

Dr. Carlos Fernando Corona Sapien
Subdirector de Enseñanza

Dr. José Vicente Solórzano Barrón
Jefe de Servicio Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Investigador Responsable
Dr. Alan Burgos Páez
Residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Director de Tesis
Dr. José Vicente Solórzano Barrón
Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Co-Director de Tesis
Dr. Leobardo Francisco Flores Ruiz
Especialista en Alergología e Inmunología

Asesor Metodológico y Estadístico:
Dr. Felipe Peraza Garay
Doctor en Probabilidad estadística

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres, por que sin ellos no hubiese llegado hasta aquí. Gracias por todo su apoyo siempre y en cada momento de mi formación.

A Luis, Gerardo y Alejandro por su valioso apoyo y comprensión en momentos en los que no pude estar a su lado.

A mis profesores, por todas las enseñanzas académicas y de vida que me han dado durante mi formación como residente.

A la UAS, Hospital Civil de Culiacán y CIDOCS por la oportunidad que me han dado de poder realizar mi especialidad.

A CONACYT por el apoyo otorgado durante mi residencia.

ÍNDICE

I. RESUMEN	8
II. MARCO TEÓRICO.....	9
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
IV. JUSTIFICACIÓN.....	30
V. HIPÓTESIS.....	31
VI. OBJETIVOS (GENERAL Y ESPECÍFICOS).....	31
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	
VII.1. Diseño del estudio.....	32
VII.2. Universo del estudio.....	32
VII.3. Lugar y periodo de realización.....	32
VII.4. Criterios de inclusión.....	33
VII.5. Criterios de exclusión.....	33
VII.6. Criterios de eliminación.....	33
VII.7. Análisis estadístico propuesto.....	34
VII.8. Cálculo de tamaño de muestra.....	34
VII.9. Descripción general del estudio.....	35
VII.10. Definición operacional de variables.....	37
VII.11. Estandarización de instrumentos de medición.....	38
VIII. ASPECTOS ÉTICOS.....	39
IX. PRESUPUESTO Y PERSONAL.....	40
X. RESULTADOS.....	41
XI. DISCUSIÓN.....	48
XII. CONCLUSIONES.....	52
XIV. REFERENCIAS.....	53
XV. FIGURAS Y ANEXOS.....	57

RESUMEN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Título: Respuesta terapéutica a inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica en el Hospital Civil de Culiacán

Introducción: La rinitis alérgica representa una patología común en pacientes pediátricos y adultos, afectando significativamente la calidad de vida del paciente, en ocasiones, de difícil control. **Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia, comparada con el tratamiento convencional, valorado mediante los cuestionarios SNOT-22 y ESPRINT-15. **Metodología:** Estudio experimental, aleatorizado, prospectivo y comparativo. Donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica severa. Se aleatorizaron en 2 grupos de tratamiento: Inmunoterapia (GrupoIT) y tratamiento convencional (GrupoTC). Seguimiento a 12 meses. La variable de interés primario fue la persistencia síntomas en cuestionarios para calidad de vida, SNOT 22 Ítems y ESPRINT 15 Ítems. **Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes. 23 pacientes en GrupoIT y 22 pacientes en GrupoTC. Un SNOT22 Inicial en GrupoIT de 53.3 y final de 24.6 ($p < 0.005$). En el GrupoTC 57.5 inicial y 42.8 final ($p = .003$). Con mejoría en ambos grupos, siendo mayor en el GrupoIT, con una diferencia de 18.2 puntos. En el cuestionario de ESPRINT GrupoIT 45.6 inicial y 18.5 final ($p = .005$) y en GrupoTC 49.7 inicial y 35.5 final ($p = .001$). No se reportaron efectos adversos en el grupo de Inmunoterapia. 5/23 pacientes, presentaron recaída de síntomas alérgicos, referidos en menor intensidad. Principales alérgenos: Pópulos alba, Iva Ciliata, abeja, dermatophagoides y pelo de perro. **Conclusiones:** La Inmunoterapia es más efectiva y segura que los antihistamínicos orales y corticoesteroides tópicos nasales en el tratamiento de la rinitis alérgica a largo plazo. Se recomienda aplicar los cuestionarios de calidad de vida SNOT22 Y ESPRINT a todo paciente con sospecha de rinosinusitis crónica y rinitis alérgica sin importar su clasificación ARIA.

Palabras clave: Rinitis alérgica, Inmunoterapia, SNOT22, ESPRINT15

MARCO TEÓRICO

Rinitis Alérgica, clínicamente definida por la ARIA en 2008 como un desorden sintomático de la nariz inducido por la exposición a alérgenos mediada por IgE. Caracterizado por inflamación que afecta la mucosa sinonasal. Los principales síntomas incluyen obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y prurito nasal¹.

Es la enfermedad crónica más común en niños en EUA y la 5ta enfermedad crónica más común en todo EUA, afectando aproximadamente 60 millones de americanos en comparación con 19 millones que padecen rinitis no alérgica. Según el colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, se estima una frecuencia entre 20 y 30%, sin embargo no se tienen datos nacionales que sostengan este dato.

En la mayoría de los pacientes con rinitis alérgica, más de la mitad refieren manifestar síntomas por más de 10 años. Representando un gran impacto en la calidad de vida, sueño, desempeño académico, laboral y productividad (1). Múltiples cuestionarios se han elaborado para conocer el grado de afectación, comenzando con RhinoQOL y RSOM-31, ambos extensos y de compleja interpretación. Dentro de los más utilizados, por su mayor sensibilidad y selección de indicadores más representativos se encuentran ESPRINT y SNOT²⁻⁷. El primero es un cuestionario de 15 ítems para rinitis alérgica y el Segundo utilizado para síntomas de rinosinusitis, siendo validado por múltiples estudios para su aplicación en rinitis alérgica, con diversa cantidad de ítems^{8,9}.

La rinitis alérgica tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados, alcanzando peores indicadores que la diabetes mellitus, artritis reumatoide, migraña y asma. No solo por sus síntomas locales, sino secundarios a alteraciones del sueño, deterioro de la autoestima social y fatiga general^{1,2,10-13}.

El control de la enfermedad es difícil, costoso y con múltiples alternativas. Tradicionalmente, se ha dividido en 3 categorías: Control ambiental, farmacoterapia e Inmunoterapia. La farmacoterapia es el pilar del tratamiento en la mayoría de los pacientes, con billones de dólares gastados por año y presentado efectos adversos

asociados, principalmente a SNC. La inmunoterapia es una técnica de desensibilización que utiliza una dosis específica de alérgenos, indicada en síntomas severos y persistentes, falla a máxima terapia médica o alérgenos que no se pueden evitar. ¹⁴

La edad principal para el diagnóstico es entre los 9-11 años de edad, comúnmente diagnosticada a la edad de 6 años. Afecta a 10-30% de los adultos y más del 40% de los niños, siendo la sintomatología más prominente entre los 10-40 años. ^{1,15}

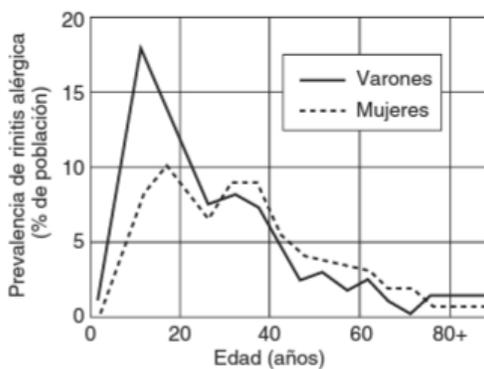


Figura 1 Prevalencia de rinitis alérgica por grupo de edad.

La Rinitis Alérgica (RA) es una enfermedad costosa que impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Las estimaciones recientes del coste económico anual de RA es de \$ 2 a 9 mil millones en los Estados Unidos solamente y con gastos indirectos, tales como disminución de la productividad, el ausentismo y los efectos adversos en la calidad de vida. ^{1,13,16}

La RA afecta muchos aspectos de la función diurna. Los pacientes con RA se quejan de dificultad para concentrarse, problemas prácticos en el cuidado de su secreción nasal, estornudos, cansancio y la interferencia con las relaciones interpersonales. Los niños con RA tienen dificultades de aprendizaje y aumento de la fatiga en la escuela. Además, el deterioro durante la noche y disfunción del sueño son problemas comunes reportados por los pacientes con RA ^{1,15-17}. La calidad de vida es menor que en pacientes asmáticos. ^{15,18,19}

FISIOPATOLOGÍA DE LA RINITIS ALÉRGICA

La RA es una respuesta inmunológica nasal, principalmente mediada por inmunoglobulina E (IgE). Tradicionalmente se ha dividido en dos categorías en función de la estacionalidad de los síntomas: la rinitis alérgica estacional (RAE), que se define como síntomas de RA provocados por los aumentos estacionales de

antígenos, como el polen y el moho al aire libre, y la rinitis alérgica perenne (RAP), que se define como síntomas de RA que ocurren a lo largo de la mayor parte del año, y en relación a los antígenos perennes tales como la caspa de animales, ácaros del polvo, las cucarachas y mohos interiores.^{1,13,20}

En contraste con este esquema de clasificación tradicional, los paneles de expertos recientes que han considerado las implicaciones más amplias de la RA han sugerido un nuevo sistema de clasificación, sobre la base de la cronicidad y la severidad de los síntomas de la RA. El sistema principal que ha promovido este enfoque es la Rinitis Alérgica y su Impacto en el tratamiento del asma (ARIA).²⁰ Clásicamente, la RA se ha dividido en estacional o perenne, sin embargo, las guías de práctica clínica ARIA más recientes, recomiendan la clasificación intermitente o persistente y su grado de severidad, Leve, Moderada-Severa.

INTERMITENTE	<4 Días por semana o <4 semanas por año
PERSISTENTE	4 Días por semana y/o más de 4 semanas por año
<i>LEVE</i>	Sueño normal, No afectación en calidad de vida diaria
<i>MODERADA-SEVERA</i>	1 o más de: Trastorno del sueño Afectación en la vida diaria (deportes, actividad diaria) Afectación en trabajo o escuela Síntomas problemáticos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La RA se caracteriza por la presencia de cuatro síntomas clásicos: estornudos, prurito, rinorrea, y congestión nasal. Además de estos síntomas nasales, los pacientes a menudo presentan síntomas no nasales como conjuntivitis, prurito del paladar y epifora. Los pacientes también pueden describir los síntomas tales como cefalea frontal y periorbitaria, hiposmia e hipogeusia, y la sensación de plenitud y presión ótica. En los pacientes con RA estaciona (RAE), existe una relación directa

entre el aumento estacional de los niveles de polen y la aparición de los síntomas. El aumento de antígeno estacional provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias de linfocitos T helper sensibilizados, lo que resulta en un aumento de la producción de anticuerpos IgE y una afluencia de eosinófilos en los tejidos nasales. Los síntomas clínicos y signos físicos de la RA son más prominentes en temporadas de polinización.

En pacientes con RA Persistente (RAP), no hay ningún componente estacional claro para la presentación clínica. Los síntomas con frecuencia se presentan persistentemente durante todo el año, lo que puede hacer un diagnóstico poco más difícil que en los pacientes con RAE.

Signos y síntomas de rinitis alérgica estacional y perenne	
1.	Comezón en nariz, oídos, paladar o garganta.
2.	Durante la estación polínica, mayor número de episodios de estornudos provocados por estímulos no específicos, tales como polvo y otros.
3.	Rinorrea clara, hialina, delgada, que puede ser profusa y continua.
4.	Irritación de la piel que recubre la región nasal inferior y externa, alrededor de las narinas, y labio superior debido a la descarga nasal / rinorrea excesiva.
5.	Congestión nasal que se incrementa con el progreso de la estación polínica (puede ser el único síntoma presente en niños)
6.	Congestión / bloqueo / obstrucción del drenaje de los senos paranasales o trompa de eustaquio , causando cefalea sinusal u otalgias.
7.	Empeoramiento de los síntomas de asma.
8.	Empeoramiento de los síntomas al levantarse por la mañana, aun cuando la exposición al polen haya ocurrido el día anterior.
9.	Alteraciones en la audición, olfato y / o gusto.
10.	Respiración oral.
11.	Garganta seca, irritada o con dolor.
12.	Presencia de ronquidos nocturnos con o sin hipopneas y disfunción de sueño.
13.	Goteo retranasal crónico.
14.	Tos crónica o no productiva.
15.	Aclaramiento continuo de garganta (carraspera) .
16.	Cefaleas frontales.
17.	Disfunción de la trompa de eustaquio (tubo faringo-otico) .
18.	Alteraciones en el sueño, con o sin fatiga durante el día.

La presentación de los pacientes con RAP puede ser algo diferente de la observada con alergia estacional.

Además de los síntomas directos observados en la nariz y los senos paranasales, los pacientes con RA tienen a menudo síntomas sistémicos que pueden contribuir significativamente a su presentación clínica. Los pacientes alérgicos a menudo se quejan de síntomas como fatiga, malestar, dificultad para concentrarse, disminución del estado de alerta y el rendimiento psicomotor.^{1, 15, 16,17}

DIAGNÓSTICO

Anamnesis.

Los síntomas primarios son rinorrea, estornudos y obstrucción nasal. Es importante determinar si los síntomas son debidos a RA o a rinitis no alérgica. La rinorrea anterior es más común en rinitis alérgica y la descarga retronasal en rinosinusitis. Los síntomas durante ciertas temporadas del año pueden orientar a alergia a pólenes o a hongos. Es importante identificar los siguientes puntos en la anamnesis:

- Prurito nasal, congestión, rinorrea
- Prurito ocular, epifora, enrojecimiento
- Urticaria, eccema, presión ótica, tos
- Inicio y duración de los síntomas
- Episódicos vs perenne
- Cambios en vida diaria
- Tiempo de vivir en área local
- Síntomas cambian con viajes o vacaciones
- Síntomas cambian con temporadas
- Exposición a animales en casa, trabajo o escuela
- Medicamentos utilizados para aliviar síntomas
- Antecedentes de alergia a alimentos, asma, dermatitis atópica
- Familiares con alergia.

Es importante preguntar sobre síntomas de asma. 80% de los asmáticos tienen rinitis y 10-40% de los pacientes con RA tienen asma.^{1,13,29}

Exploración física.

El diagnóstico de la rinitis no sólo implica la exploración nasal, sino también una exploración completa de cabeza y cuello. Además, debido a que la rinitis y el asma

comúnmente coexisten, la exploración debe también involucrar a la auscultación del tórax.

El examen debe comenzar con la inspección facial. Deben tenerse en cuenta los signos de hinchazón facial, edema, asimetría, o palidez. Inyección conjuntival o eritema deben tenerse en cuenta. Oscurecimiento de la piel debajo de los ojos (por éstasis venosa) comúnmente observado en pacientes con RA. En niños es común observar arrugas finas en los párpados superiores llamadas líneas de Dennie, causada por espasmos de los músculos de Mueller.

Dado que los síntomas nasales pueden tener una causa estructural, así como una etiología inflamatoria, tanto la anatomía externa e interna se examina. La estructura externa de la nariz se examina para deformidad obvia o asimetría. Un pliegue transversal en el borde superior de los cartílagos laterales inferiores es característico de los estigmas resultantes de frotamiento repetido de la nariz con comezón alérgica (saludo alérgico). El septum anterior se inspecciona para deformidad o desviaciones que comprometan la vía aérea. El tamaño de los cornetes y su grado de obstrucción se debe valorar, así como la reversibilidad de esta hipertrofia con descongestionantes tópicos. La mucosa nasal alérgica suele ser edematosa y congestiva, con frecuencia tiene una apariencia *gris azulada* en la exploración. Una mucosa inflamada, comúnmente se ve eritematosa, a menudo en rinitis medicamentosa o fumadores de cigarrillos. Las secreciones nasales pueden ser descrito como serosa, mucosa, serosanguinolenta o mucopurulenta.

Islas linfoides, forman una apariencia de adoquín rojo en la pared posterior de la faringe o bandas laterales verticales linfoides detrás de los pilares amigdalinos, se observan con frecuencia en los pacientes alérgicos. Hipertrofia de adenoides es común en los niños alérgicos. La obstrucción nasal crónica puede contribuir a la mala oclusión dental debido a la respiración oral crónica. Descartar síntomas otológicos, principalmente Otitis media serosa y ototubaritis en pacientes con hipoacusia o datos de plenitud ótica.^{1,12,14}

Las guías de práctica clínica de la Academia Americana de Otorrinolaringología (AAO) para RA, recomiendan la búsqueda en la exploración física de los siguientes hallazgos:

- Rinorrea hialina (puede existir con algún color, sin embargo indica enfermedad comórbida)
- Mucosa nasal azulada o pálida
- Hallazgos oculares: Epifora, conjuntiva inflamada, eritema conjuntival.
- Ojeras alérgicas
- Pliegue nasal/Saludo alérgico
- Ausencia de cuerpo extraño, secreción purulenta o tumoración.

Endoscopia nasal. El examen de la nariz y la nasofaringe con un endoscopio de fibra óptica se ha convertido en rutina en el estudio diagnóstico del paciente con síntomas nasales y senos paranasales. Permite la visualización de las porciones más posteriores de la cavidad nasal y la nasofaringe, que no pueden ser apreciados en la rinoscopia anterior. Endoscopios de fibra óptica rígidos y flexibles se pueden utilizar para este propósito. Es común encontrar en la laringoscopia edema laríngeo y moco grueso.¹

Según las guías de práctica clínica para rinitis alérgica de la Academia Americana de Otorrinolaringología, anamnesis y exploración física representa una recomendación a favor, con un nivel de evidencia grado C, con el objetivo de evitar tratamiento innecesario, referir inapropiadamente a otro médico, establecer terapia de tratamiento específica, mejorar la calidad de vida y productividad y mejorar la exactitud del diagnóstico.¹³

Pruebas de alergia

Recomendación a favor, según la guía de práctica clínica de la AAO, nivel de evidencia grado B. Muchos pacientes con síntomas de RA pueden ser tratados empíricamente, basados únicamente en la historia clínica y la exploración física (GUIA). Según las guías de práctica clínica de la ONU, las pruebas de alergia se

deben de considerar en pacientes en los cuales la terapia convencional por 2 a 4 semanas (Antihistamínicos orales y Esteroides tópicos nasales) es insuficientes para control de síntomas. Existen 2 categorías principales para el uso de pruebas IgE específicas. Pruebas cutáneas y en sangre. ²¹

Prueba cutánea

Implica la introducción de una pequeña cantidad de un alérgeno de sospecha a la epidermis ya sea a través de una pequeña punción en la piel o a superficial en la piel para presentar el antígeno a través de esta superficie. Permite la observación directa de la reacción del cuerpo a un antígeno específico. El antígeno activa rápidamente los mastocitos por interacción de IgE en la superficie de estas células, con liberación de histamina de los gránulos mastocitos y el desarrollo de la cadena de inflamación en 15-20 minutos.

Las pruebas cutáneas se realizan por prick test/punción o por técnica intradérmica/intracutánea. El test de prick ha demostrado ser altamente sensible y específico, típicamente 80% para ambos. Consiste en realizar una pequeña punción en piel y presentar el alérgeno en la superficie. La prueba de rascado, es una forma de técnica de punción, que es rara vez utilizada por su baja sensibilidad y especificidad, pobre reproductibilidad y discomfort para el paciente. ^{13,20,21}

Las pruebas intradérmicas son particularmente útiles cuando el prick test es negativo y existe una alta sospecha para sensibilización alérgica. Implica la introducción de una cantidad discreta de antígeno en la dermis superficial a través de la inyección del antígeno con una jeringa de calibre fino. Las pruebas de provocación-neutralización es una forma de prueba intradérmica que es para inhalación de un alérgeno, no se utiliza actualmente por malos resultados. Se deberán evitar antihistamínicos y algunos antidepresivos (tricíclicos) 7-10 días antes, ya que pueden suprimir la respuesta a las pruebas cutáneas. ^{13,21} Las contraindicaciones para las pruebas cutáneas es cuando hay asma mal controlado coexistente o asma severo. Eccema es una contraindicación relativa.

Pruebas IgE Específicas

	Recomendación	Ventajas	Desventajas
Pruebas cutáneas Prick Test Intradérmico	Recomendado	-Permite la observación directa de la reacción -Más sensible que pruebas en sangre -Menos costoso que pruebas en sangre -Intradérmico puede utilizarse cuando se requiere mayor sensibilidad o Prick test negativo	-Posible sistémicos (Anafilaxia) -Puede afectarse por medicamentos
Sangre	Recomendado	-No riesgo de anafilaxia -No se afecta por medicamentos .Puede utilizarse en patologías de piel -Puede utilizarse en comorbilidades	-Requiere laboratorio bien equipado -Potenciales errores por laboratorio
IgG o IgE total	Recomendación en contra		No otorga información útil para el manejo de la RA
Otros test no específicos -Rinometría acústica -Pruebas de olfato -Medición de ON nasal -Pruebas nasales	No recomendado O Recomendación en contra		No otorga información útil para el manejo de la RA

Figura 2. Recomendación de las pruebas IgE específicas, según la Guía de práctica clínica para rinitis alérgica de la AAO-CCC.

Efectos adversos, inmediatos son inflamación local, eritema, dolor y prurito, Anafilaxia y muerte son extremadamente raros.

En pruebas in vitro

Las pruebas in vitro implican el uso de estudios de laboratorio para evaluar tanto la presencia de sensibilidad alérgica y los antígenos específicos a los que el paciente es alérgico. Utiliza un inmunoensayo, alérgeno-específico IgE en suero. Incluyen tanto el cálculo de la eosinofilia total y el nivel de IgE total en el suero. La unión específica de IgE se mide por adición de un anticuerpo anti-IgE, por una enzima,

utilizada para su detección. RAST (Test radioalergoadsorbente) es rara vez utilizado.

Las ventajas de utilizar inmunoensayos, incluyen la habilidad para valorar la sensibilidad a antígenos específicos sin preocupación de efectos adversos. No se necesita suspender medicamentos (Antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, B-Bloqueadores). Se prefiere en condiciones dérmicas, como dermatografía o eccema severo. Sin embargo, el test de Prick es más sensible y barato que las pruebas séricas.¹³

Citología nasal

En esta técnica, una muestra de moco se obtiene de la nariz a través de un hisopo o un raspado y se examina al microscopio para detectar la presencia de eosinófilos y otras células inflamatorias. Los defensores de esta técnica sostienen que la presencia de un importante número de eosinófilos en la citología nasal sugiere la presencia de cualquier alergia o NARES nasal. El citograma nasal, sin embargo, ha demostrado ser de utilidad variable y producir resultados inexactos.¹

TRATAMIENTO

Se divide en 3 categorías: control ambiental, farmacoterapia e inmunoterapia. Es controversial una 4ta, intervención quirúrgica.

Control ambiental

En el paciente con RA, la evitación de los antígenos puede ser muy útil en la disminución de la carga de la exposición. Evitar estos antígenos se reducirá la carga total de alergia, reducción de los síntomas y mejorar la calidad de vida. Aunque la evitación de antígenos perennes como la caspa de los animales puede ser razonablemente bien logrado, la evitación de polen estacional y esporas puede ser más difícil debido a su distribución en el aire generalizada.

Recomendación Opcional, con nivel de evidencia Grado B, Según las Guías de práctica clínica para RA de la AAO. Esta medida de control se enfoca a la prevención

del desarrollo de sensibilización, progresión de la enfermedad, alérgenos desencadenantes de síntomas y uso de medicamentos. Consiste en estrategias múltiples diseñadas para disminuir la exposición a alérgenos específicos y disminuir síntomas.

Medidas para reducir la exposición a antígenos de ácaros del polvo en el hogar incluyen el uso de fundas para colchones y almohadas y el uso de filtración de alta eficiencia también puede ser útil, sin embargo la guía de práctica clínica no muestra evidencia que apoye su uso¹³. En los casos más extremos, la eliminación de alfombras y cortinas puede ser beneficioso. En el caso de la alergia al moho, el hogar debe mantenerse a una humedad baja y cualquier material vegetal debe ser retirado de la casa. En el caso de la alergia a los animales, los animales deben ser eliminados de la casa, a pesar de que la eliminación de la caspa de los animales de la casa puede tomar muchos meses. A pesar de la utilidad clínica de las técnicas de evitación, su beneficio es difícil de establecer en ensayos clínicos objetivos.^{15,22}

FARMACOTERAPIA

Antihistamínicos.

La base del tratamiento médico de la RA durante el último medio siglo ha sido el uso de antagonistas de los receptores H1 orales. Los antihistamínicos son antagonistas competitivos para el receptor H1 que se encuentra en la mucosa nasal. Se unen a estos receptores, tanto en la prevención de la liberación de histamina a partir de la unión al receptor y, en el caso de los nuevos antihistamínicos, cambiando la conformación del receptor y desactivándolo. Según la GPC para RA es Fuerte recomendación y nivel de evidencia Grado A.^{13,20}

Los antihistamínicos han estado en uso desde la década de 1940. Los de primera generación, tienen relativamente poca afinidad por el receptor H1 y tienen un bajo índice terapéutico. Las dosis altas son por lo tanto necesarias para ejercer un efecto clínico. Estos agentes mayores, incluyen difenhidramina, clorfeniramina, triprolidina, prometazina y todos tienen efecto en el receptor, pero este efecto no es específico. Tienen lipofilia significativa y cruzan la barrera hematoencefálica, afectando los

receptores H1 a nivel central y causan sedación significativa, deterioro cognitivo y psicomotor. Además de sus propiedades antihistamínicas, estos agentes también tienen efecto sobre ambos receptores colinérgicos y muscarínicos. Como resultado de estos factores no selectivos, los efectos secundarios anticolinérgicos tales como sequedad de boca, visión borrosa, y el aumento de viscosidad de moco son frecuentes.

Durante las últimas dos décadas, los nuevos antihistamínicos han sido desarrollados tienen una mayor potencia, unión selectiva a nivel de los receptores H1, no cruza la barrera hematoencefalica, pero pueden causar sedación. Estos nuevos agentes han incluido astemizol, terfenadina, loratadina, fexofenadina, cetirizina, y desloratadina. Los dos primeros de estos tienen interacción significativa con el citocromo P-450 en el metabolismo hepático, lo que resulta en toxicidad cardíaca cuando se utiliza en combinación con otros fármacos metabolizados a través del mismo mecanismo. Esta toxicidad llevó a la retirada de la terfenadina y astemizol del mercado de Estados Unidos en la década de 1990.

Los antihistamínicos de segunda generación actuales tienen una buena eficacia en el tratamiento de la RA. Ellos no son sedantes o, en el caso de la cetirizina, ligeramente sedante. No tienen ninguna interacción con el citocromo P-450 en dosis farmacológicas. Son muy eficaces en la reducción de los síntomas irritativos de RA, incluyendo los estornudos, prurito y rinorrea. Los antihistamínicos como agentes individuales tienen poco efecto sobre la obstrucción nasal y por lo tanto a menudo se combinan con otros medicamentos cuando la congestión es un síntoma importante.

Un antihistamínico tópico, azelastina, está actualmente disponible para el tratamiento de la rinitis. Está aprobado para el tratamiento de la rinitis alérgica y vasomotora y no parece tener algún beneficio en el tratamiento de la congestión nasal. Tiene un inicio de acción rápido y una buena potencia. Es limitado en su uso por su sedación, incluso como un medicamento de uso tópico, y por su asociación con alteraciones del gusto, por su amargo sabor.^{15,22} Tienen un inicio de acción

rápido de 15 a 30 minutos, mucho más rápido que la vía oral (Inicio en 150 minutos)
Pertenece a una recomendación Opcional, con nivel de evidencia grado A.¹³

Estabilizadores de los mastocitos

Está disponible el cromoglicato de sodio. Estabiliza las membranas de los mastocitos en la mucosa nasal, disminución de su potencial de degranulación y la liberación de histamina en la mucosa. Para maximizar el beneficio de estos medicamentos, deben ser utilizados antes de la exposición al alérgeno, porque no son eficaces una vez que los mastocitos han degranulado. Además, son medicamentos relativamente leves en la eficacia y tienen una muy corta vida media en los tejidos.¹⁵

Los corticosteroides

Están disponibles tanto en forma sistémica para uso oral y tópico nasal, los cuales, tienen un grado de recomendación fuerte y un nivel de evidencia Grado A, según la GPC de RA.

Los corticosteroides funcionan extremadamente bien en la reducción de los síntomas de la rinitis cuando se usa sistémicamente, pero están limitadas por el perfil de evento adverso significativo que acompaña el uso de esteroides sistémicos. Inyecciones de depósito también se han utilizado durante muchos años, pero no se recomienda su uso bajo las directrices actuales para el tratamiento de RA. Los corticosteroides orales se pueden usar durante períodos cortos de tiempo.¹⁵

Los corticosteroides tópicos nasales se han convertido en el principal tratamiento para los pacientes con RA, han demostrado ser más eficaces que los antihistamínicos en el control de síntomas nasales, sin diferencia en síntomas oculares^{1, 13,20}. Disminuyen la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos en la nariz, así como la reducción del edema intracelular. Reducen una variedad de mediadores inflamatorios, así, como la interleucina (IL) -6, IL-8, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), y tanto la IL-4 e IL-5.

Durante la última década, los corticosteroides nasales tópicos han sido ampliamente utilizado y se ha demostrado que tienen perfiles de seguridad muy amplias. Tienen efectos secundarios limitados tanto a nivel local y sistémico. Entre los mas comunes, resequedad nasal, epistaxis y ardor. Estudios han fallado en demostrar el desarrollo de catarata, glaucoma o aumento de presión intraocular.^{13,20}

Los esteroides nasales tópicos han demostrado ser seguros y eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica en niños de 2 años de edad y mayores. Se pueden utilizar tanto para el tratamiento de los síntomas de la RA, así como para la profilaxis de los síntomas en pacientes con RAE.¹⁵

Inhibidores de leucotrienos

La clase más reciente de medicamentos aprobados para el tratamiento de la RA ha sido los antagonistas de los receptores de leucotrienos. Aprobado actualmente para el tratamiento de la RA en los Estados Unidos. Montelukast se ha demostrado ser de beneficio tanto para los síntomas nasales y no nasales de RA. Los leucotrienos son importantes mediadores de la respuesta alérgica tardía, con recomendación en contra y nivel de evidencia grado A (GUIA), como medicamento de primera línea en RA. Se deberá valorar comorbilidades, principalmente asma y grado de respuesta a antihistamínicos, los cuales pueden beneficiarse con su uso.^{13,20}

Anti-IgE

Un agente farmacoterapéutico desarrollado recientemente que ha mostrado un buen beneficio, tanto en el asma y la RA, es el anticuerpo monoclonal anti-IgE, omalizumab. Este medicamento, se administra vía subcutánea, disminuye la carga de la IgE disponible para precipitar una reacción alérgica. Está aprobado para el tratamiento del asma grave y se ha demostrado que tiene un marcado efecto en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes. Los estudios han demostrado su beneficio en la RA, pero en la actualidad su coste y el hecho de que debe ser administrado parenteralmente limita su uso en la RA.¹⁵

INMUNOTERAPIA EN RINITIS ALÉRGICA

Recomendación y nivel de evidencia grado A, por la guía de práctica clínica para RA¹³. La inmunoterapia o vacunación antialérgica consiste en la administración repetida y controlada de alérgenos específicos para pacientes con condiciones mediadas por IgE para reducir la severidad de la enfermedad a la exposición natural a estos alérgenos²³ y cambiar la historia natural de la enfermedad.^{13,20}

La inmunoterapia alérgeno específica y la reducción a la exposición al alérgeno son las únicas intervenciones en las enfermedades alérgicas con el potencial para reducir los síntomas a largo plazo. En la evaluación de las ventajas de la inmunoterapia comparadas con el tratamiento farmacológico exclusivamente, varios aspectos tales como la magnitud de la eficacia, aplicación práctica, efectos secundarios, costo y duración son factores importantes para considerar el uso de inmunoterapia.^{24,25}

La eficacia de la inmunoterapia para pólenes de pastos, ambrosia, artemisa, olivo, cedro, abedul y parietaria han sido claramente documentados, lo mismo que en ácaros y alergia a caspa de gato, en estudios doble ciego con placebo. La eficacia es dosis dependiente y siempre deberá estar en manos del especialista para optimizar la dosis de mantenimiento y obtener buenos resultados y evitar la ineficacia o bien en los efectos secundarios por dosis altas o no supervisadas por una buena indicación y saber cuándo no indicarla por los riesgos propios de la inmunoterapia.^{23,25}

La eficacia de la inmunoterapia radica en la disminución de sintomatología, la disminución o no uso de medicamentos y la mejoría de la calidad de vida del paciente.²⁴

En la revisión de Malling en 1998, evaluando estudios serios de 1980 a 1997 con un total de 43 estudios doble ciego con placebo control en rinitis alérgica, ninguna eficacia fue documentada en 10 estudios, baja en 13, moderada en 14 y alta eficacia en 6 estudios. Los mejores resultados fueron obtenidos en inmunoterapia para polen de pasto y regular en ambrosia. La mayoría de los estudios fueron realizados

en adultos 75%, sólo 8 estudios en niños y la evidencia del efecto benéfico en niños es limitada.²³

La eficacia comparada con medicamentos está documentada en muchos estudios Varney muestra una reducción en síntomas y el uso de medicamentos; la inmunoterapia supera al antihistamínico y es equivalente al esteroide nasal a las dosis habituales.²⁶

INDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA

Existencia de una clara evidencia de una relación entre síntomas y exposición un alérgeno que no puede ser eliminado al cual el paciente es sensible, basados en la historia clínica y pruebas de alergia. Cuando existe dificultad para controlar la alergia con medicamentos; múltiples tratamientos, ineficacia, no aceptación por el paciente o familiar y efectos indeseables.

Existe un beneficio significativo y potencial de la inmunoterapia:

- Si dejamos sin tratar niños y jóvenes, la historia natural de la enfermedad será de sintomatología persistente por largos períodos.
- La intervención temprana con inmunoterapia puede alterar el curso de la enfermedad que rinitis agregue asma.

Falta de respuesta al control ambiental y farmacológico con síntomas severos que incapacitan al paciente con pérdida de días escuela o trabajo, visitas frecuentes al médico, visitas urgentes al hospital, alteración del sueño y rendimiento, concentración y productividad en el trabajo o escuela, que traducen mala calidad de vida.

- Presencia de rinosinusitis recurrente o crónica o de otitis media recurrente o crónica.

Otros factores como edad, duración de la enfermedad, progresión de la rinitis, enfermedades asociadas, medicamentos para otras enfermedades, respuesta la

farmacoterapia y aceptación del paciente se deberán de considerar en la decisión de la inmunoterapia.^{1,10,15,16,17,24-27}

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

Son bien conocidos los mecanismos de acción que tradicionalmente se consideraron en un inicio pero actualmente un mecanismo plausible es la interferencia con los mecanismos patofisiológicos responsables de la liberación de mediadores. El bloqueo de la liberación de mediadores puede reducir la acumulación de células Th2 observadas durante la acción de fase tardía y esto impide la activación de células B y la síntesis de IgE dependiente de IL 4.²⁴

En alergia a veneno la inmunoterapia ha demostrado la reducción de la expresión del receptor de baja afinidad de IgE sobre células T y B.²⁵

Hipotéticamente existe una desviación de la reacción alérgica, por consiguiente, se interrumpe la cadena de eventos que caracterizan a la reacción alérgica. Existe una diferenciación preferencial dentro de células efectoras tipo Th2 a Th1. El cambio del perfil de citocinas para IL2 y INF gama resulta en una inhibición de la producción de IgE dependiente de IL4, reforzada por una disminución de IL4 por parte de las células TH2. Secundariamente, la actividad de las células cebadas esta reducida debida a una carencia de la activación dependiente de IL3, una producción local reducida de IgE y una disminución de la producción de los factores liberadores de histamina.. Una disminución independiente de citocinas en liberación de mediadores de las células cebadas podría simultáneamente estar presente así también como un cambio de células IgE positivo a IgE negativo.^{23,28}

La disminución de la actividad de las células cebadas resulta en un decremento de la liberación de mediadores, por consiguiente, disminución de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, y la actividad de los factores quimiotácticos tales como PAF y factores quimiotácticos de eosinófilos. En combinación con producción reducida de IL5 la actividad de los eosinófilos esta disminuida resultando en menos inflamación y destrucción.²⁵

RIESGOS DE LA INMUNOTERAPIA

El mayor riesgo de la inmunoterapia es la anafilaxia, la cual puede ser fatal, por lo que este procedimiento tendrá que estar en manos del inmunoalergólogo. Si el paciente con rinitis coexiste con asma bronquial, el mayor riesgo es la broncoconstricción. Esta puede asociarse a anafilaxia, pudiendo ser fatal. Las reacciones pueden ser locales o sistémicas. Las primeras usualmente se presentan en los primeros 30 minutos y pueden persistir a lo largo del día, siendo necesario hacer una reevaluación y ajuste de la dosis dada. En las reacciones sistémicas; puede ser severa si inicia antes de los 20 minutos después de la aplicación, moderada posterior a los 20 minutos de la aplicación. En ambos casos, tratamiento específico de urgencia, y reevaluación del programa de inmunoterapia.^{23,25}

CONTRAINDICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA

Pacientes que estén en tratamiento con medicamentos beta bloqueadores.

Pacientes con condiciones médicas que reducen la respuesta para sobrevivir a reacciones alérgicas sistémicas, tales como: Asma severa y pobremente controlada. Angina inestable. Infarto miocárdico reciente o arritmias severas. Hipertensión arterial no controlada. Insuficiencia de sistemas orgánicos mayores (insuficiencia renal, hepática). Enfermedad pulmonar grave (enfisema, neumonitis, fibrosis pulmonar). Reacciones sistémicas a inmunoterapia previamente.²³⁻²⁸

SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA

Las reacciones son potencialmente presentes y se han reportado muertes. Se han hecho excelentes revisiones y todos están de acuerdo en que las reacciones severas en un 60% en la inmunoterapia rutinaria no son discernibles, el 27% está relacionado a error al hacer cambios en la ampolla, y el 14% debido a dosis equivocadas o erróneas o incrementos no documentados e Insuficiencia para tomar en consideración el intervalo entre cada una de las aplicaciones.²³⁻²⁸

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Las metas en el tratamiento de la rinitis alérgica incluyen: restaurar la función nasal normal, el paso aéreo nasal, control de secreciones, corregir las alteraciones estructurales e infecciosas, evitar complicaciones y secuelas y lograr curación de nuestros pacientes, ya que esta patología representa una de las enfermedades con mayor impacto en la calidad de vida del paciente.^{11,29,30}

La inmunoterapia o vacunación antialérgica consiste en la administración repetida y controlada de alérgenos específicos para pacientes con condiciones mediadas por IgE para reducir severidad de enfermedad a la exposición natural de estos alérgenos.^{10,24}

La inmunoterapia alérgeno específica y la reducción a la exposición al alérgeno son las únicas intervenciones para reducir síntomas a largo plazo. La inmunoterapia puede ser aplicada vía sublingual o subcutánea. Ambos métodos, han demostrado ser eficaces en el control de la enfermedad y reducción de síntomas de RA en múltiples estudios sistemáticos y ensayos clínicos controlados. En el 2013, una revisión sistemática de la eficacia de ambos métodos, incluyó 61 pacientes, concluyó en una reducción moderada-alta del uso de medicamentos y síntomas en RA.^{13,20}

Inmunoterapia subcutánea

El extracto se administra por vía subcutánea, en dosis seriadas, crecientes, generalmente semanales, según una pauta preestablecida por el fabricante o por el alergólogo (fase de iniciación), hasta llegar a la dosis máxima o de mantenimiento, que se repite de forma mensual (fase de mantenimiento). Según la pauta utilizada para alcanzar la dosis de mantenimiento distinguimos pauta clásica o convencional y pautas rápidas. La pauta convencional es la única que puede administrarse desde las primeras dosis en los Centros de Atención Primaria. Se administra una dosis a la semana y la dosis de mantenimiento se alcanza en un período variable,

generalmente de 10 a 12 semanas. En las pautas rápidas el tiempo de la fase de iniciación se reduce, pero el paciente no llega a Atención Primaria hasta que ha alcanzado la fase de mantenimiento.¹⁰ La eficacia de la Inmunoterapia específica subcutánea con pólenes, ácaros y epitelio de gato está bien documentada mediante ensayos doble ciego y así lo recoge el International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis³¹, American College of Allergy, Asthma and Immunology, (21) en el Position Paper: Immunotherapy de la EAA- CI1, y en el reciente documento ARIA (Allergic Rhinitis and its impacts on asthma)^{20,32,34}

También está documentada su eficacia en el asma por sensibilización al hongo alternaria. La eficacia es dosis-dependiente, mencionada también en la guía de prácticas clínicas de la rinitis alérgica por Fornadle³³. Las dosis bajas suelen ser ineficaces, pero las dosis muy elevadas tienen riesgo de producir reacciones adversas. Por lo tanto, hay que ser muy cuidadoso con la administración, tratando de obtener la dosis óptima de mantenimiento en cada paciente. La IT es más efectiva en niños, adolescentes y adultos jóvenes.³⁴

Nkiruka Erekosima et al, realizan una revisión sistemática en Marzo 2014. Donde se incluyeron 61 artículos, Reportando que existe fuerte evidencia que apoya la efectividad de la terapia subcutánea para el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma. Principalmente en régimen de inmunoterapia vs 1 solo alérgeno.

Inmunoterapia sublingual

Los principales inconvenientes de la inmunoterapia subcutánea se deben al riesgo de reacciones adversas graves, a las molestias locales originadas por la inyección y a la incomodidad que supone el tener que acudir periódicamente a un centro médico para recibir el tratamiento. Como solución a estos problemas se ha desarrollado la inmunoterapia sublingual. En esta modalidad el extracto se administra en forma de gotas. El extracto se mantiene bajo la lengua 2 ó 3 minutos y posteriormente se traga.

Para que sea eficaz, se necesitan concentraciones de antígeno 50 -100 veces superiores a las habitualmente utilizadas en la forma subcutánea.^{10,32} Este tipo de

tratamiento siendo nuevo, ha sido controversial, sin embargo en los últimos años, se ha realizado múltiples estudios para confirmar su eficacia y seguridad. Rauf Tahamiler et al, en su artículo de eficacia largo plazo de inmunoterapia sublingual en pacientes con rinitis perenne, realizada en 137 pacientes, por un periodo de 6 años de seguimiento, concluye que en pacientes que no acepten la vía subcutánea, se sugiere la inmunoterapia sublingual por un periodo de 3 años, ya que es cuando se empieza a observar los resultados.²⁷ Igualmente, Burton, Krouse y Rosenfeld en el artículo publicado de Extractos de Cochrane, Inmunoterapia sublingual para la rinitis alérgica, Llegan a la conclusión que la inmunoterapia sublingual es igual de efectiva y segura que el tratamiento convencional.³⁵

Edward Z. Zhang, en su estudio para valorar la eficacia y seguridad en pacientes con terapia sublingual por más de 12 meses, entre el 2007 y 2010, en 20 pacientes. Se valoró su respuesta con el cuestionario de resultados sinonasales (SNOT-20), reportando un seguimiento promedio de 17.5 meses, 14 pacientes presentaron reacciones adversas, siendo el más común el prurito y rash. Ninguno requirió discontinuar tratamiento o ingreso hospitalario. Se reporta una mejoría sintomática a partir del tercer mes.¹² Está probada, con ensayos doble ciego controlado con placebo, la eficacia en la rinitis de la Inmunoterapia administrada por vía sublingual con dosis altas de alérgeno³². Existe asociación de la rinitis alérgica y el asma, siendo comorbilidades comunes, El asma ha sido diagnosticada en 21-58% de los pacientes con rinitis alérgica y esta se ha diagnosticado en 28-92% de pacientes con asma.²⁹ También existe fuerte relación entre la rinosinusitis crónica y la alergia, mencionado por Helen Fox Krause en su artículo en el 2013, haciendo énfasis también en la implicancia del desarrollo de la otitis media con efusión. ³⁶

Existen múltiples revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados que confirman la reducción de los scores en cuestionarios de calidad de vida y en el uso de medicamentos.²⁻⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia y seguridad de la inmunoterapia comparado con terapia convencional en el paciente con rinitis alérgica?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud del problema. La rinitis alérgica representa la patología crónica más común en niños y la 5ta en adultos en EUA. Con una frecuencia en México, entre 20 y 30% aproximadamente. Siendo su tratamiento con farmacoterapia uno de los más costosos a nivel mundial y repercute directa e indirectamente en la calidad de vida del paciente.

Trascendencia del problema a estudiar. Actualmente, el tratamiento y control de los síntomas de la rinitis alérgica es difícil, existen múltiples revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados comparados con placebo y farmacoterapia, en los cuales se demuestra la eficacia de la inmunoterapia, sin embargo, hay pocos reportes sobre la comparación de farmacoterapia combinada vs inmunoterapia y el impacto del tratamiento en la calidad de vida del paciente.

Vulnerabilidad. Debido a que la rinitis alérgica tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, incluso alcanzando peores indicadores que la diabetes mellitus, artritis reumatoide, migraña y asma, se pretende valorar la respuesta terapéutica mediante aplicación de cuestionarios.

Factibilidad. El presente estudio pretende demostrar la eficacia de la inmunoterapia sobre tratamiento con farmacoterapia y valorar la mejoría en calidad de vida de ambos siendo fácilmente reproducible.

Viabilidad. Es posible la realización del estudio ya que se cuentan con todos los recursos para su diagnóstico, estudio y seguimiento, además de que es posible para el paciente el acceso a las diferentes modalidades de tratamiento.

HIPÓTESIS

El uso de inmunoterapia, ya sea sublingual o subcutáneo, es más eficiente y seguro que la farmacoterapia (Antihistamínico vía oral y corticoesteroide tópico nasal) en pacientes con rinitis alérgica severa.

OBJETIVOS GENERALES:

Determinar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia comparada con el tratamiento convencional, en pacientes con rinitis alérgica severa, valorado mediante SNOT-22 y ESPRINT15.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar la frecuencia de pacientes que presentan una mejoría sintomática en el cuestionario SNOT-22 posterior al tratamiento con inmunoterapia.
2. Determinar la frecuencia de pacientes que presentan una mejoría sintomática en el cuestionario ESPRINT-15 posterior al tratamiento con inmunoterapia.
3. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con rinitis alérgica severa tratados de grupo control y grupo inmunoterapia
4. Determinar los principales alérgenos de los pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica severa en tratamiento con inmunoterapia

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Experimental, Aleatorizado, Prospectivo y Comparativo.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y servicio de Alergología del Hospital Civil de Culiacán.

LUGAR DE REALIZACIÓN:

Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Civil de Culiacán.

PERIODO DE TIEMPO DE REALIZACIÓN:

Se realizó de Marzo del 2014 a febrero del 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica
- 2.- Pruebas cutáneas positivas
- 3.- Firmar consentimiento informado
- 4.- Clasificación ARIA Severa

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Patología con deformidad anatómica nasal
- 2.- Paciente Analfabeta
- 3.- Menores de 7 años
- 4.- No se otorgó consentimiento informado
- 5.- No disponibilidad para participar en llenado de cuestionarios

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1.- Solicitud por el paciente
- 2.- Pérdida del seguimiento
- 3.- Paciente del grupo control que requiera inmunoterapia
- 4.- Intervención quirúrgica nasosinusal durante el seguimiento
- 5.- Mal apego a tratamiento

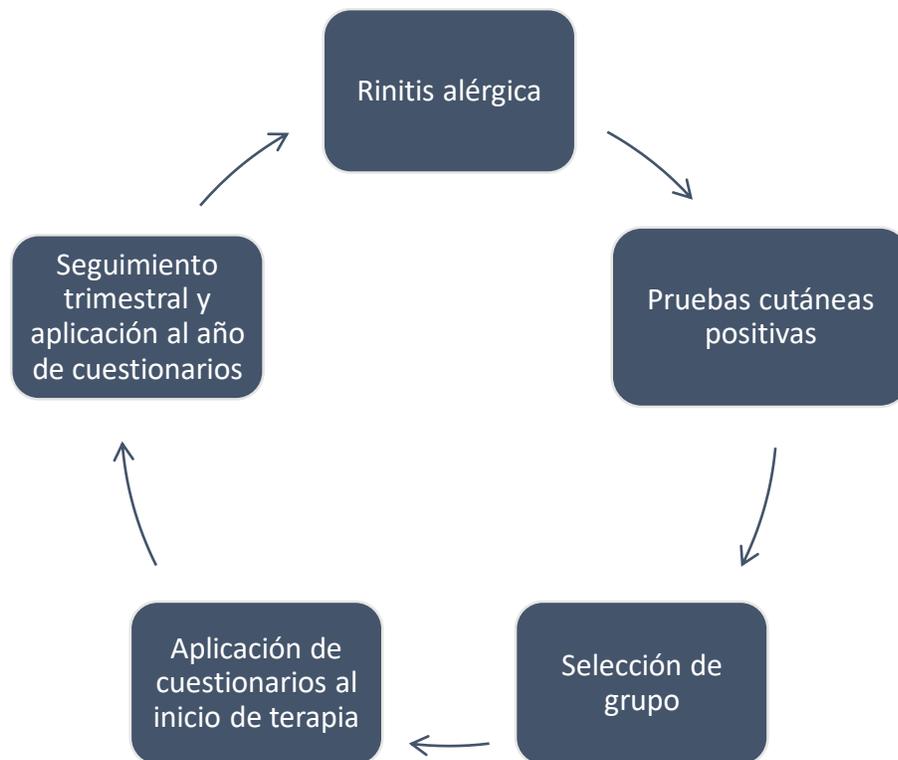
ANÁLISIS ESTADÍSTICO PROPUESTO

Los datos categóricos se resumen en frecuencias y porcentajes y los numéricos con medias y desviación estándar. Se utilizó un ANOVA de muestras repetidas para comparar los tratamientos antes y después. Otras comparaciones con variables numéricas se realizaron con pruebas t y pruebas chi-cuadrada para variables categóricas. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Los datos se analizaron en SPSS v21.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Se requiere un tamaño de muestra de **23** pacientes por grupo. El cálculo de muestra se realizó para una diferencia de medias final estimada de 15 y una desviación estándar entre 10 y 15 ($DE=7.5$) para SNOT entre los grupos de tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO



Se reclutarán a pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, valorando historia clínica, exploración física y pruebas epicutáneas positivas. Una vez que el paciente aceptó participar y firmar el consentimiento informado, se realizó su aleatorización a 2 posibles grupos de tratamiento:

Grupo 1: Tratamiento con Inmunoterapia (Grupo Inmunoterapia)

Grupo 2: Tratamiento con farmacoterapia (Grupo control)

Se llevó a cabo una valoración inicial de cabeza y cuello y aplicación de cuestionarios ESPRINT 15, SNOT 22 y uno formulado por investigador orientado a

preguntas de inmunoterapia y severidad de la enfermedad (Ver Anexo B), previo inicio a tratamiento con inmunoterapia, el mismo paso se dio para el grupo control o tratamiento convencional, el cual se trató con loratadina y mometasona tópica nasal. Llevado a cabo en el consultorio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y cuello en el Hospital Civil de Culiacán.

Se dio seguimiento trimestral con búsqueda principal de efectos adversos, uso de antihistamínicos o tratamiento adyuvante en caso necesario o recaída, y posteriormente se realizó valoración 12 meses después y aplicación de cuestionarios nuevamente.

Una vez recolectados los datos demográficos, clínicos, frecuencia de resolución, persistencia y recurrencia de los síntomas en los grupos, se procedió a su vaciamiento en una base de datos en el programa SPSS V21, para su organización, codificación y análisis estadístico propuesto.

En casos de recaídas o exacerbaciones de cuadro alérgico o complicaciones, se dio cita abierta, en caso de lo contrario, seguimiento trimestral convencional. Una vez concluido el análisis estadístico de los datos, se procedió a la interpretación crítica de los resultados y posteriormente a la redacción de la tesis con los resultados obtenidos.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

1.- Variable Dependiente: Rinitis Alérgica

2.- Variable independiente

A: De interés primario: Disminución de síntomas de rinitis alérgica

B: De interés secundario: Persistencia/empeoramiento de la sintomatología

Nombre de la variable	Indicadores	Categoría/Unidad	Escala de medición
Rinitis Alérgica	Clínica Pruebas cutáneas IgE	SI NO	Nominal dicotómica
Edad	Fecha de nacimiento	Años	Numérica continua
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino Femenino	Nominal
Pruebas cutáneas	Reacción positiva	SI NO	Nominal dicotómica
ESPRINT 15	Síntomas, Actividades de la vida diaria, Sueño, Afectación Psicológica.	Puntos	Numérica
SNOT 22	Síntomas. Actividades de la vida diaria y afectación	Puntos	Numérica
Mejoría	A partir del uso de inmunoterapia, mejoría observada por el paciente.	1-3 Meses 3-6 Meses 6-12 Meses 12-24 Meses	Categórica Ordinal
Efecto Adverso	Resultado que de manera intencional produjo daño. <i>Gastrointestinales</i> (náusea, dolor abdominal, vómito), <i>Dermatológicas</i> (exantema, urticaria) <i>Respiratorias</i> (tos, disnea, asma) así como <i>reacciones generalizadas</i> (fiebre, cansancio, reacciones alérgicas).	SI NO	Nominal Dicotómica

ESTANDARIZACIÓN DE INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Cuestionario para la Medición de la Calidad de Vida (ESPRINT 15 Ítems).

Se evaluarán síntomas de rinitis alérgica, actividades de la vida diaria, sueño y afectación psicológica. Evaluando sintomatología en las últimas 2 semanas. (Ver apartado de anexos)

Cuestionario SNOT 22 (Sino-Nasal Outcome Test)

Donde se evaluarán síntomas sinonasales en frecuencia de presentación, además de afectación psicológica y emocional. Se evaluará sintomatología en las últimas 2 semanas (Ver apartado de anexos)

Cuestionario formulado por investigador.

Se harán preguntas orientadas a severidad de síntomas, tiempo de uso de inmunoterapia, causas de deserción, tiempo en dejar tratamiento o tiempo de inicio de mejoría sintomática. Entre otras. (Ver apartado de anexos)

IgE sérica.

Un nivel normal de IgE es de 4,2-595 U/mL o 0,05% de la concentración de IgG. Los niveles altos de IgE pueden ser señal de infección, reacción alérgica, enfermedad autoinmune o presencia de cáncer. Los niveles bajos de IgE son difíciles de detectar y suelen asociarse solamente con enfermedad de inmunodeficiencia.

Pruebas cutáneas

Se valorará positividad a cualquiera de los siguientes: Árboles y pastos, hongos, tabaco, pelo de animales, ácaros, alimentos, entre otros. (Ver Anexo)

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se acogerá y respetará las regulaciones y consideraciones éticas emitidas con relación a la investigación donde participen seres humanos. Igualmente se someterá a evaluación por el Comité de Bioética e Investigación Clínica del CIDOCS para su aprobación.

Este protocolo se regirá de acuerdo a la Ley General de Salud en su Título Quinto “Investigación para la salud” Capítulo único, Artículo 100; donde se establece los principios científicos y éticos para el desarrollo de investigaciones en materia de salud.

Y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud lo correspondiente al Título Segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” Capítulo 1, Artículos 13 al 27 y al Título Noveno “Del seguimiento y la observancia. Capítulo Único.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

RECURSOS HUMANOS

- Participación de médicos adscritos, residentes y enfermeras del servicio de Otorrinolaringología y Alergología del C.I.D.O.C.S.

RECURSOS MATERIALES

- Pago de consulta primera vez \$200.00 MN
- Pruebas cutáneas \$500.00 MN
- Estudios para establecer diagnóstico, a cargo del paciente
- Cubrir estudios de laboratorio (IgE, IgA, Eosinófilos en moco nasal, BH, radiografía de Nariz y SPN)
- Consumibles de papelería, computadora, impresora, paquete estadístico.
- Los costos pueden variar dependiendo la actualización de costos de la institución.

INFRAESTRUCTURA

Instalaciones del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y el servicio de Alergología de HCC- CIDOCS

- Microscopio Kaps.
- Lámpara frontal Welch Allyn
- Equipo de exploración Otorrinolaringológica

RECURSOS FINANCIEROS:

No contamos con recursos financieros para realizar la tesis

RESULTADOS

Se registraron y se incluyeron 45 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica severa, desde marzo 2014 a febrero del 2016. Del total de los casos incluidos 66.6% (n=30) correspondió a las mujeres y 33.4% a los hombres (n=15). Se dividieron aleatoriamente en 2 grupos, Grupo Inmunoterapia (GrupoIT) con 23 pacientes (51.2%) y en grupo control (GrupoTC) se incluyeron 22 pacientes (48.8%). La media etaria fue de 26.02 años (rango de 8 a 64) con una desviación estándar de 12.96. Con una desviación estándar de 13.1 en GrupoIT y de 11.4 en GrupoTC. La principal alteración a la exploración física, fue hipertrofia de cornetes con un 71.1% (n=32). El tiempo de mejoría de los síntomas por grupo fue de 5.2 meses en Grupo Inmunoterapia y de 1.2 meses en Grupo control. En la **tabla 1** se muestran las características clínicas y datos demográficos por grupo.

Datos clínicos y demográficos de los grupos de estudio

Característica clínica	Grupo Inmunoterapia (N=23)	Grupo Control (N=22)	Valor de P
<i>Edad</i>	30.34	21.5	.020
<i>Sexo</i> <i>Hombres (H)</i> <i>Mujeres (M)</i>	H: 6 (26.1%) M: 17 (73.9%)	H: 9 (40.1%) M: 13 (59.9%)	.353
<i>Hipertrofia de cornetes</i>	N=17 (73.9%)	N=16 (72.2%)	1.0
<i>Desviación septal</i>	N=5 (21.7%)	N=2 (9%)	.414
<i>Quiste de retención</i>	N=2 (8.6%)	N=2 (18.1%)	1.0
<i>Mejoría referida en meses</i>	5.2	1.2	.00

Tabla 1. Características clínicas y demográficas comparadas entre ambos grupos.

La hipertrofia de cornetes representa la principal alteración anatómica en pacientes con rinitis alérgica en ambos grupos, asociada a respuesta a estímulos y relacionada directamente con la enfermedad en estudio. Se encontraron hipertrofias de cornetes con coloraciones Violáceas – Pálidas en la mayoría de los pacientes, además de puentes mucohialinos, entre cornete y mucosa septal. La desviación septal, fue la segunda alteración anatómica, conocida como una causa de obstrucción nasal, en el presente estudio solo se incluyeron desviaciones septales no obstructivas, no contactante y que no alteraron válvula nasal. Como hallazgo radiológico, se encontró en 4 pacientes quistes de retención en senos maxilares, unilaterales en todos los casos, sin obstrucción del ostium ni síntomas asociados al mismo. La mejoría en meses, subjetivamente, se obtuvo en la primera cita de seguimiento (3er mes), donde se preguntó directamente al paciente la percepción de la disminución de los síntomas.

El grupo de tratamiento control (Medicamento) refirió mejoría a corto plazo. Se observó un SNOT22 Inicial en GrupoIT de 53.3 y final de 24.6 ($p < 0.005$). En el GrupoTC 57.5 inicial y 42.8 final ($p = .003$) intervalo de confianza de 95% (tabla 2 y 3). Con mejoría en ambos grupos, siendo mayor en el GrupoIT, con una diferencia de 18.2 puntos (Figura 1).

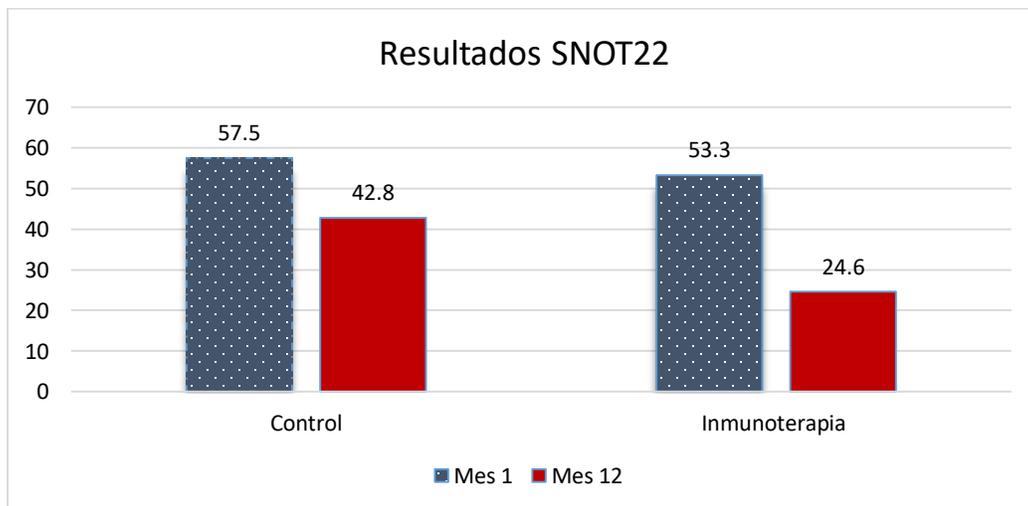


Figura 1. Resultados del Cuestionario SNOT22, comparando grupo control (57.5 a 42.8) e Inmunoterapia (53.3 a 24.6).

<i>Resultados pre y post Tratamiento en SNOT22</i>					
Grupo	Tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Control	Mes 1	57.5	4.6	48.1	66.8
	Mes 12	42.8	5.0	32.7	52.9
Inmunoterapia	Mes 1	53.3	4.5	44.1	62.4
	Mes 12	24.6	4.9	14.7	34.5

Tabla 2. Comparación de resultados al mes 1 y al mes 12 en ambos grupos de estudio en cuestionario SNOT-22

<i>Comparación de resultados en ambos grupos en SNOT22</i>					
Grupo	Inicial	Final	Diferencia de medias	Error estándar	Valor de P
Control	57.5	42.6	-14.682	4.682	.003
Inmunoterapia	53.3	24.6	-28.696	4.579	.000

Tabla 3. Diferencia del resultado de los valores totales en el cuestionario SNOT 22 previo inicio del tratamiento y al mes 12.

El ítem con mayor puntuación fue estornudos en salva (3.4 pts) seguido por limpiarse la nariz/Rinorrea (3.37 pts) en el grupo IT. Por otro lado, los síntomas predominantes en el grupo control con mayor puntaje fue obstrucción nasal (3.6 pts), seguido por estornudos en salva (3.5 pts).

En el cuestionario de ESPRINT15 GrupoIT 45.6 inicial y 18.5 final ($p=.000$) y en GrupoTC 49.7 inicial y 35.5 final ($p=.001$). (Tabla 4 y 5). En un periodo de seguimiento de 12 meses en ambos grupos y cuestionarios. (Figura 2)

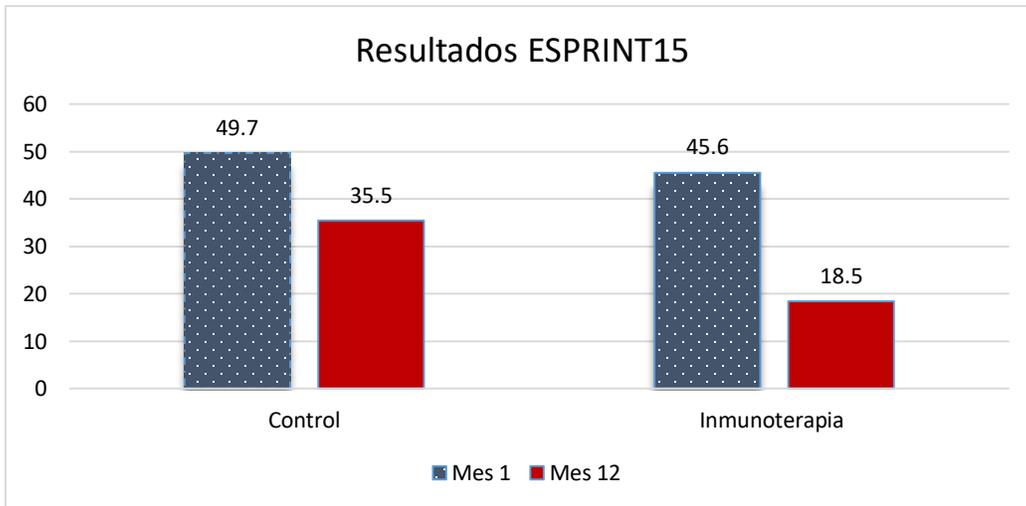


Figura 2. Resultados del Cuestionario ESPRINT15, comparando grupo control (49.7 a 35.5) e Inmunoterapia (45.6 a 18.5).

Grupo	Tiempo	Media	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Control	Mes 1	49.682	4.026	41.562	57.801
	Mes 12	35.500	4.070	27.292	43.708
Inmunoterapia	Mes 1	45.565	3.938	37.624	53.506
	Mes 12	18.522	3.981	10.494	26.549

Tabla 4. Comparación de resultados al mes 1 y al mes 12 en ambos grupos de estudio en cuestionario ESPRINT15

Grupo	Inicial	Final	Diferencia de medias	Error estándar	Sig.
Control	49.6	35.5	-14.182	3.962	.001
Inmunoterapia	45.5	18.5	-27.043	3.874	.000

Tabla 5. Diferencia del resultado de los valores totales en el cuestionario ESPRINT15 previo inicio del tratamiento y al mes 12 y su valor estadístico.

Los principales síntomas/ítems en el grupo Inmunoterapia con mayor puntuación fueron obstrucción nasal (4.04 pts) y prurito nasal (3.87pts), en 1er y segundo lugar, respectivamente. En el grupo control el síntoma predominante fue Prurito nasal (4.8 pts), seguido por obstrucción nasal (4.2 pts).

En el cuestionario inicial no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, con un valor de P de .469 para ESRINT15 y .522 en SNOT22, sin embargo, se observó diferencia de valores posterior al tratamiento en la valoración final, de .005 para ESRINT15 y .013 para SNOT22.

No se reportaron efectos adversos en el grupo de Inmunoterapia. 5/23 pacientes, presentaron recaída de síntomas alérgicos, referidos en menor intensidad.

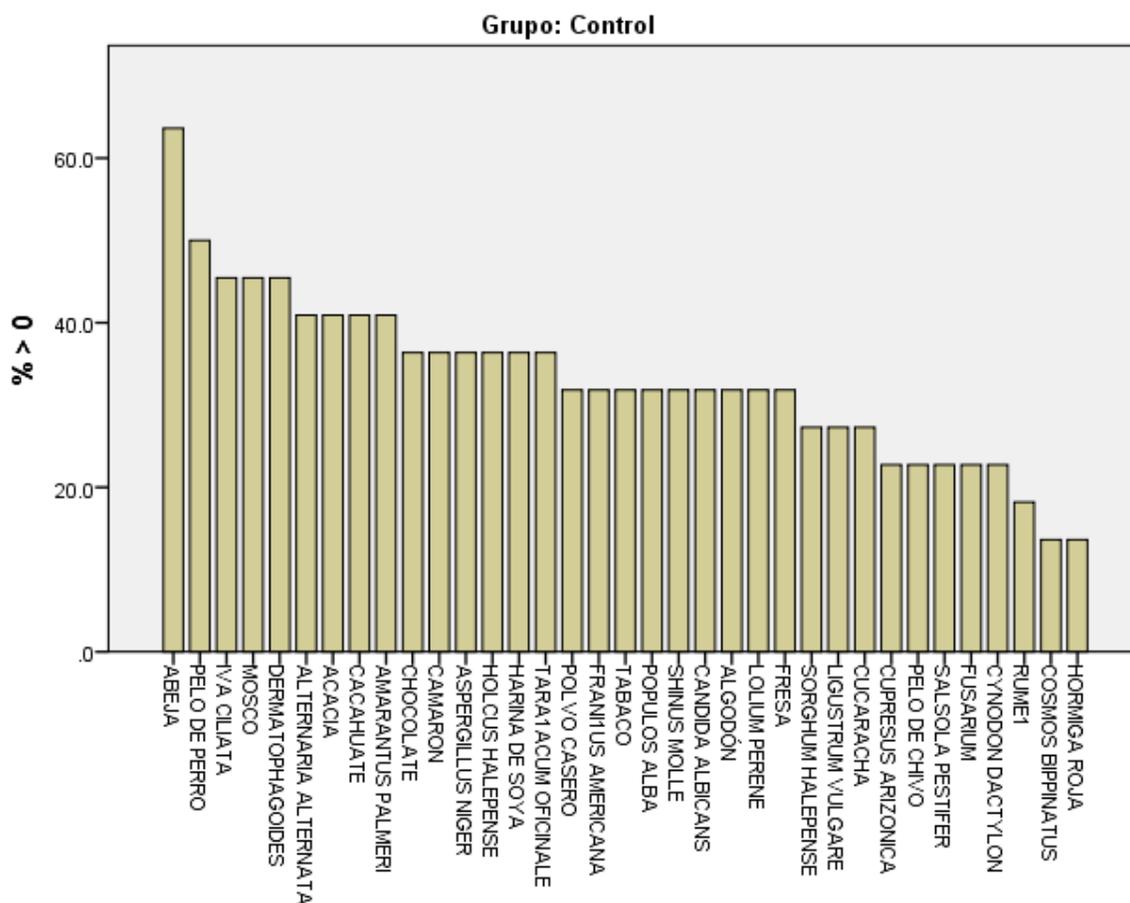


Figura 3. Principales alérgenos del grupo Control

Se obtuvieron como principales alérgenos, según las pruebas cutáneas, Pópulos alba, Iva Ciliata, abeja y pelo de perro, dentro de ambos grupos. En la figura 5. Se compara la incidencia por alérgeno.

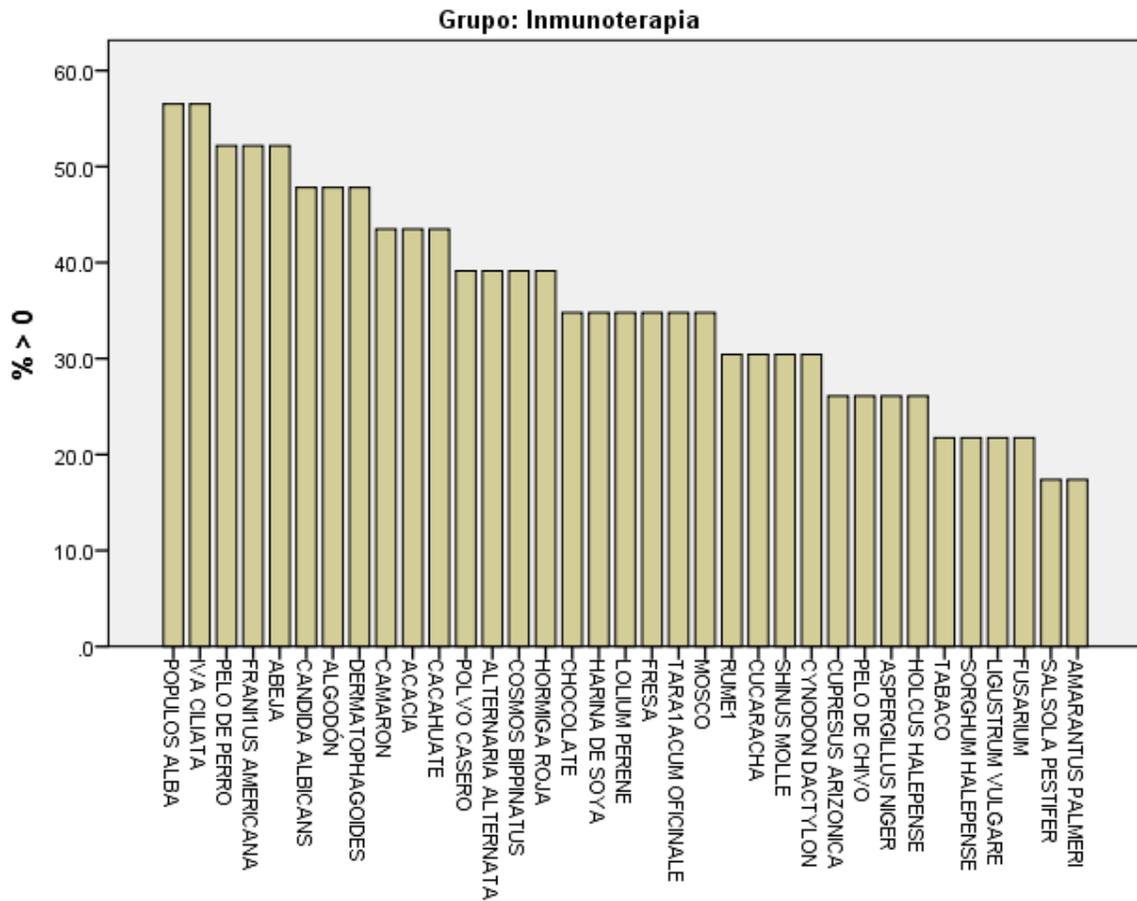


Figura 4. Principales alérgenos del grupo Inmunoterapia

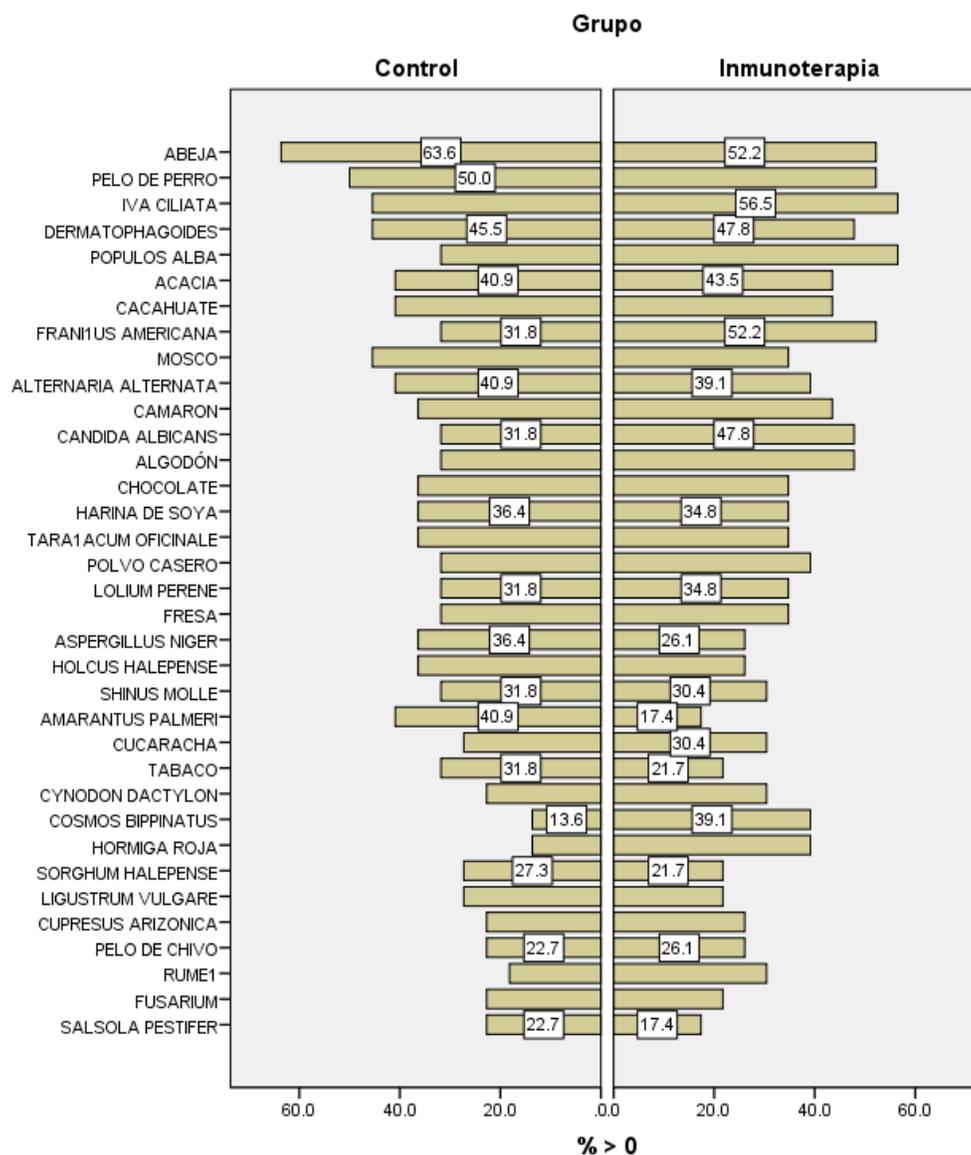


Figura 5. Comparación de alérgenos entre grupo control y grupo inmunoterapia

Se excluyeron 3 pacientes por pruebas cutáneas negativas, con síntomas clínicos positivos para rinitis alérgica y con cuestionarios de SNOT22 y ESRIN15 con puntaje alto, no se realizó prueba de reto nasal para descartar rinitis alérgica local, pero se realizaron pruebas de IgE, IgA totales séricas a todos los pacientes, además de Biometría hemática completa, radiografía Waters y eosinófilos en moco nasal. 4 Pacientes recibieron cirugía, 2 pacientes con poliposis nasal y 2 pacientes con desviación septal obstructiva, los cuales se realizó rinoseptoplastia.

DISCUSIÓN

Dentro de las opciones de tratamiento para la rinitis alérgica existen una gran cantidad de alternativas, desde medicamentos, tratamientos alternativos, evitar alérgenos, control ambiental, inmunoterapia, entre otras más, en la actualidad las principales recomendaciones para su tratamiento es el uso de corticoesteroides nasales y antihistamínicos orales, en casos de rinitis alérgica severa, se recomienda en niños y adultos el uso de inmunoterapia, ya sea sublingual o subcutáneo.¹³

La Guía ARIA, en pacientes con rinitis alérgica sin asma concomitante ya sean niños o adultos, en el alivio de los síntomas de la RA, reporto mejoría en los cuestionarios de calidad de vida y mínimos efectos adversos en el uso de inmunoterapia subcutánea, sin embargo, es una recomendación condicional y de calidad de evidencia moderada-baja, basado en 480 ensayos clínicos controlados, y sugiriendo en su guía que se necesita mayor cantidad de evidencia. En nuestro estudio, por medio de cuestionarios, observamos una mejoría clínica en ambos grupos, siendo mayor en el grupo de inmunoterapia.²⁰

El impacto en la calidad de vida, sueño, desempeño académico, laboral y productividad se ha valorado con múltiples cuestionarios, solo algunos siendo validados para su aplicación en rinitis alérgica como el ESPRINT15. El SNOT es uno de los cuestionarios de los más utilizados por el otorrinolaringólogo para rinosinusitis y validado para su aplicación en algunos países², sin embargo no se ha realizado ningún estudio para su validación en México. En nuestro estudio encontramos similitudes entre los ítems con mayor puntuación, principalmente los síntomas alérgicos, los cuales fueron estornudos en salva, necesidad de limpiarse la nariz/rinorrea y obstrucción nasal. Mientras tanto, los síntomas predominantes en ambos grupos en el cuestionario ESPRINT15, fueron obstrucción nasal y prurito nasal.

A pesar que el tratamiento de la rinitis alérgica aún no está bien establecido, su impacto en la severidad aún no está bien evaluado. Mullol y Bartra encontraron que el tratamiento disminuye la severidad de la rinitis alérgica, sin embargo, no importa

la opción de tratamiento, muchos pacientes permanecen en clasificación severa y necesitan un seguimiento mayor de un mes. En nuestros pacientes, el seguimiento se realizó por 12.1 meses, con mejoría referida por el paciente en grupo control de 1.2 meses y de 5.2 meses en pacientes del grupo de inmunoterapia. Esto debido, al mecanismo de acción del tratamiento utilizado. A pesar, de esto, a largo plazo la mejoría sintomática y en calidad de vida es mayor en grupo IT.³⁷

Igualmente Valero A. y col. encontró una mejoría en los scores de ESPRINT 15 y ARIA a la 4 semana de uso de antihistamínico (Rupatadina).³⁸

Erskine y col. Encontraron un SNOT 22 basal (en pacientes sanos) se considera con un puntaje de 12, variando entre hombres (10.5) y mujeres (9)³⁹. En nuestro estudio, encontramos una afectación inicial promedio de 55.4, con mejoría en ambos grupos sin llegar a un SNOT 22 basal. Lange y col. encontraron en pacientes sin Rinosinusitis crónica un puntaje promedio de 10.5, con puntajes de 9.1 a 11.9, y concluyendo que los pacientes con rinitis alérgica tienen mayor puntaje.⁴⁰

Mehdi Bakhshaei y colaboradores, valoraron la respuesta a silymarin en pacientes con rinitis alérgica, mediante SNOT 20, con mejoría en los síntomas clínicos en ambos grupos (control y silymarin) relacionado con eosinófilos en moco nasal y niveles de citosina, concluyendo que los efectos en el alivio de la severidad de la RA es estadísticamente significativo.⁴¹

Edward Z. Zhang Utilizo el SNOT 20 para valor respuesta entre inmunoterapia sublingual y subcutánea.^{12,42}

El SNOT 20 ha sido validado a múltiples idiomas, para su uso en distintas patologías o situaciones,⁴³⁻⁴⁵ y validado para su aplicación en español en rinitis alérgica por Breinbauer y colaboradores, con una muestra de 181 pacientes, tiempo de 5 minutos por aplicación, 85% de los pacientes refirieron que es un cuestionario fácil de llenar, con un correlación de .92 y Cronbach alpha de 0.946. Correlación de SNOT20 con un instrumento independiente de 0.82 ($p=0.003$) concluyen que el SNOT 20 es un método de evaluación viable, valido y fácil de aplicar a los pacientes chilenos.²

Se sugiere un estudio similar, para validación del SNOT en México en pacientes con rinitis alérgica sin asma. Sin embargo, el SNOT de 22 ítems incluye vergüenza y tristeza, lo cual sería más conveniente para valorar el impacto emocional de los pacientes en esta patología.

En un estudio por Delgado J. Y colaboradores, para valorar la relación de alérgeno específico y su afectación de calidad de vida, mediante ESPRINT 15, concluyeron que los pacientes con asma, tienen mayor afectación en calidad de vida.⁴⁶

Valero A. y colaboradores, realizaron un estudio con ESPRINT 15 y la clasificación de severidad de ARIA modificada, encontrando que las mujeres tienen una mayor afectación que los hombres a pesar de tener misma afectación en clasificación ARIA.⁴⁷

En nuestro estudio encontramos que a clasificación ARIA, es muy subjetiva respecto a severidad y su impacto en la vida diaria. Por tanto debería de aplicarse un cuestionario que evalúe su afectación en calidad de vida, sugerimos la aplicación de al menos un cuestionario de calidad de vida y seguimiento con estos mismos, en este caso ESPRINT 15. Valero A, Muñoz Castro y col. concluyen que la clasificación de ARIA modificada, en leve moderada y severa, claramente discrimina el impacto de la rinitis alérgica en todos los terrenos de la calidad de vida y score de los síntomas.⁴⁸

Thompson AK concluye que el uso de cuestionarios de calidad de vida, específicamente en su artículo HRQOL, es particularmente importante en el uso de patologías que no amenazan la vida, para indicar el riesgo/beneficio y costo/beneficio de las opciones de tratamiento y valorar nueva intervención terapéutica.⁴⁹ Gutman y col. mencionan la importancia de la relación de rinosinusitis crónica y rinitis alérgica, consideramos por tanto relevante el hecho de realizar el cuestionario SNOT22 en este tipo de pacientes.⁵⁰

Concluimos que la inmunoterapia es más efectiva y segura que el tratamiento medicamentoso convencional a largo plazo, y que a todo paciente se debería de

aplicar un cuestionario de calidad de vida sin importar la clasificación ARIA a la que pertenezca el paciente.

La principal limitación de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra. Sugerimos realizar estudios orientados para la validación del cuestionario SNOT 22 para el idioma español en México, dirigido a rinitis alérgica, con un adecuado tamaño de muestra, tiempo de seguimiento de al menos 6 meses y correlacionar con estudios de investigación que ya han realizado su validación al idioma español.

CONCLUSIONES

La Inmunoterapia es más efectiva y segura que los antihistamínicos orales y corticoesteroides tópicos nasales en el tratamiento de la rinitis alérgica severa a largo plazo.

Se recomienda aplicar ESPRINT 15 a todo paciente con rinitis alérgica sin importar su clasificación ARIA.

Se sugiere realizar estudios para validación en México en idioma español de SNOT22 para la evaluación en pacientes con rinitis alérgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Byron J. Bailey, Jonas T. Tohnson, et al., Allergic and Nonallergic Rhinitis, Bailey's Head and Neck Surgery - Otolaryngology; 5a Edición. USA. 2014. Vol 1. P. 379-488.
- 2.- Breinbauer et al. Encuesta de síntomas SNOT20 para rinitis alérgica y rinosinusitis: validación en Chile. Rev Med Chile 2011; 139: 886-895
3. Van Oene C, et al W. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. Allergy 2007; 62: 1359-71
4. Meltzer E, Hamilos D, Hadley J, et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 131 (6): s1-61.
5. Piccirillo J, Merrit M, Richards M. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 126:41-7.
6. Browne J, Hopkins C, Slack R, Cano S. The Sino-Nasal Outcome Test (SNOT): Can we make it more clinically meaningful? Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 136: 736-41.
7. Morley A, Sharp H. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? Clin Otolaryngol 2005; 31:103-9
8. Ling F, Kountakis S. Rhinosinusitis task force symptoms versus the Sinonasal Outcomes Test in patients evaluated for chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol 2007; 21: 495-498.
9. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2006; 116: 189-93
10. Ana Fiandor Román, Santiago Olalde Sánchez, Inmunoterapia específica con alérgenos, Inf Ter Sist Nac Salud 2008;32:39-44
11. M. Jennifer Derebery, Allergy and health-related quality of life, Otolaryngol Head Neck Surg 2000;123:393-399
12. Edward Z. Zhang, et al. Sublingual Immunotherapy for allergic rhinitis, Otolaryngol Head Neck Surg 2012;147 : P256
13. Seldman et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis, Otolaryngology– Head and Neck Surgery, 2015, Vol. 152(1S) S1 – S43.

14. Raza Pasha, Justin Golub, Otolaryngology Head and Neck Surgery, 4ta edicion, USA, Ed Plural Publishing, 2014, P: 32-44
15. Anil K. Lalwani, Rinitis alérgica y no alérgica, Diagnóstico y Tratamiento en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, 2a edición, McGraw Hill, 2009. P. 264-272
16. G. Banche, et al., Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects, International Journal of immunopathology and pharmacology, 2007. Vol 20, no 1, 129-138
17. Cummings C, Haughey B, Thomas J., et al. Allergic rhinitis, Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery; 4a. Edición. USA: Mosby. 2010 p. 2116 – 2130
18. Cemal Cingi, Effects of montelukast on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis, Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 142:654-658
19. Berrylin J. ferguson, Influences of allergic rhinitis on sleep, Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:617-627
20. Jan L. Brozek et al, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 Revision, Allergic Rhinitis And Its Impact On Asthma Guidelines, 2010.
21. Bernstein LE, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(3 suppl 3):S1-S148.
22. John A. Fornadely, et al, Allergic rhinitis: clinical practice guideline, Otolaryngol Head Neck Surg 1996;115:115-122
23. Horak, F, Stubner U. New trends in allergic rhinitis. ACI Int. 10/3 1998.
24. Christodoulopoulos, P, Cameron L. Etal. Molecular pathology of allergic diseaseses II. Upper airway disease. JACI feb. 2000.
25. Busse, W Mechanisms and advances in allergic diseases. JACI. Jun 2000.
26. Togias, A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. JACI. Jun 2000.
27. Rauf Tahamiler, Gkioukxel Saritzali, Sali Canakcioglu, Long-Term Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. Laryngoscope 117:965-969, 2007
28. Kempen, M. Et al. An update on the role of eosinophils in nasal hyperreactivity. ACI Int. 12/3 2000.
29. Fuad M. Baroody, Allergic rhinitis: Broader disease effects and implications for management, Otolaryngology Head and Neck Surgery 2003;128:616-631

30. Muciño HMI, Macías RH, Cruz RAM, Macedo RC y col. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica. *An Orl Mex* 2009;54(3):102-8.
31. International Consensus Report On The Diagnosis And Management Of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 19 (Suppl): 5-23.
32. Bousquet J And The Aria Workshop Group. Allergic Rhinitis And Its Impact On Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S240-7.
33. John A. Fornadely, et al, Allergic rhinitis: clinical practice guideline, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;115:115-122
34. Position Paper: Immunotherapy. EAACI Immunotherapy Subcommittee. *Allergy* 1993;14 (Suppl): 7-30.
35. Martin J. Burton, John H. Krouse, Richard M. Rosenfeld. Extracts from The Cochrane Library: Sublingual Immunotherapy for Allergic Rhinitis, *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144; 149-153.
36. Helen Fox Krause, Allergy and Chronic Rhinosinusitis, *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128:146
37. Mulloj J. et al, Specialist-based treatment reduces the severity of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013 Jul;43(7):723-9
38. Valero A. et al, Rupatadine improves nasal symptoms, quality of life (ESPRINT-15) and severity in a subanalysis of a cohort of Spanish allergic rhinitis patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):229-35
39. S.E. Erskine et al, SNOT-22 in a control population, *Clin. Otolaryngol*. 2016
40. Lange B et al, The Sinonasal Outcome Test 22 score in persons without chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2016 Apr;41(2):127-30
41. Bakhshae et al. Effect of Silymarin in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011, 145, 904-909.
42. Zhang et al, Sublingual Immunotherapy for Allergic Rhinitis, *Otolaryngol Head Neck Surg* June 2012, 147(2s), p256.
43. Crump RT et al. Analyzing the 22-item Sino-Nasal Outcome Test using item response theory. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Jun 9. 1002
44. Shapira Galitz et al, Sino-Nasal Outcome Test-22: Translation, Cross-cultural Adaptation, and Validation in Hebrew-Speaking Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 May;154(5):951-6
45. Rudmik L et al, Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. *Rhinology*. 2016 Jun;54(2):111-6

46. Delgado J et al, Quality of life in patients with respiratory allergy is influenced by the causative allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(5):309-14.
47. Valero A. et al, ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version): reference values according to disease severity using both the original and the modified ARIA classifications. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(1):14-9.
48. Valero A. et al, The impact of allergic rhinitis on symptoms, and quality of life using the new criterion of ARIA severity classification. *Rhinology.* 2012 Mar;50(1):33-6
49. Thompson AK et al. Quality of life in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000 Nov;85(5):338-47
50. Michael Gutman, et al, Prevalence of Allergy in patients with chronic rhinosinusitis, *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:545-551

FIGURAS

FECHA	ACTIVIDAD	QUIEN REALIZA
Noviembre 2013	Elaboración del protocolo	Investigador
Mayo 2014 - Enero 2016	Realización de estudio propuesto	Investigador + Colaboradores
Febrero 2016	Recolección de datos	Investigador
Septiembre 2016	Análisis estadístico	Investigador + Asesor estadístico
2017	Presentación de resultados	Investigador

Cronograma de actividades

ANEXOS

CUESTIONARIO SNOT 22

Nombre: _____ Fecha: _____

A continuación, encontrará un listado de síntomas y consecuencias sociales/emocionales relacionadas con su problema nasal. Nos gustaría conocer más acerca de estos problemas y le agradecemos de antemano su tiempo en contestar estas respuestas de acuerdo a sus síntomas. No existe una respuesta correcta o incorrecta, y solo usted podrá darnos esta información.

Por favor cuantifique sus problemas y como se han presentado en las **últimas 2 semanas**. Gracias por su participación.

Por favor lea los síntomas que se presentan y utilice una escala numérica para evaluar la severidad de los síntomas de acuerdo a la frecuencia y problema que ocasionan. Al final, encierre una de las siguientes de que tal mal se siente usted: →	Sin problema	Problema MUY Leve	Problema Leve	Problema Moderado	Problema severo	Problema MUY Severo
1. Necesidad de limpiarse la nariz	0	1	2	3	4	5
2. Estornudos	0	1	2	3	4	5
3. Obstrucción nasal	0	1	2	3	4	5
4. Tos	0	1	2	3	4	5
5. Sensación de moco que cae detrás de la nariz	0	1	2	3	4	5
6. Secreción de moco espeso en la nariz	0	1	2	3	4	5
7. Sensación de oído tapado	0	1	2	3	4	5
8. Mareo	0	1	2	3	4	5
9. Dolor de oído	0	1	2	3	4	5
10. Dolor facial o sensación de presión facial	0	1	2	3	4	5
11. Dificultad para dormir	0	1	2	3	4	5
12. Despertar en la mitad de la noche	0	1	2	3	4	5
13. Falta de buen sueño por la noche	0	1	2	3	4	5
14. Despertar cansado por la mañana	0	1	2	3	4	5
15. Fatiga durante el día	0	1	2	3	4	5
16. Productividad reducida (Pobre rendimiento)	0	1	2	3	4	5
17. Concentración reducida	0	1	2	3	4	5
18. Impaciencia o sensación de frustración	0	1	2	3	4	5
19. Tristeza	0	1	2	3	4	5
20. vergüenza	0	1	2	3	4	5
21. Pérdida del olfato o de sabores	0	1	2	3	4	5
22. Comezón nasal	0	1	2	3	4	5
Total						
Total general						

CUESTIONARIO 1

Registro No. _____	
Nombre: _____	
Edad: _____	Teléfono o celular: _____
Diagnóstico: _____	Tiempo de uso de vacunas: _____

<p>1.- Deformidad Estructural:</p> <p>Desviación Septal <input type="checkbox"/></p> <p>Hipertrofia de cornetes <input type="checkbox"/></p> <p>2.-Metodo de aplicación de vacunas</p> <p>Inyección <input type="checkbox"/> Sublingual <input type="checkbox"/></p> <p>3.- ¿A partir de cuánto tiempo presento mejoría?</p> <p>1 a 3 Meses <input type="checkbox"/></p> <p>3 a 6 meses <input type="checkbox"/></p> <p>6 a 12 meses <input type="checkbox"/></p> <p>1 a 2 años <input type="checkbox"/></p> <p>2 a 3 años <input type="checkbox"/></p> <p>3 años o más <input type="checkbox"/> Especifique: _____</p>	<p>4.- ¿Desde el inicio del uso de vacunas, sus síntomas han disminuido?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>5.-En caso de haber dejado las vacunas, cual fue la causa:</p> <p>Económico <input type="checkbox"/></p> <p>Olvido <input type="checkbox"/></p> <p>Forma de aplicación <input type="checkbox"/></p> <p>Otro <input type="checkbox"/> Especifique: _____</p> <p>6.- ¿Ha presentado reactivación de síntomas?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> 6.1 ¿Cuál Síntoma? _____</p> <p>No <input type="checkbox"/></p>
--	--

<p>7.- ¿Ha presentado efectos adversos durante la aplicación de vacunas?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> Especifique: _____</p> <p>No <input type="checkbox"/></p> <p>8.- Del 0-10, ¿Cuál ha sido la mejoría de los síntomas de rinitis alérgica?</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><u>0</u></td> <td><u>1</u></td> <td><u>2</u></td> <td><u>3</u></td> <td><u>4</u></td> <td><u>5</u></td> <td><u>6</u></td> <td><u>7</u></td> <td><u>8</u></td> <td><u>9</u></td> <td><u>10</u></td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">No mejoría Mejoría</p>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	

<p>9.-Mencione los medicamentos que ha utilizado durante las últimas 2 semanas:</p> <p>10.-Describiria sus alergias nasales como por temporadas del año (estaciones) o diría que están durante todo el año (persistentes)?</p> <p>Estacionales <input type="checkbox"/> Persistentes <input type="checkbox"/></p>

ESPRINT 15

Seguidamente, encontrará algunas preguntas sobre las molestias ocasionadas por la rinitis. Por favor, rodee con un círculo el número correspondiente a la respuesta que Usted elija. Es importante que conteste a todas las preguntas.

Durante las <u>últimas 2 semanas</u> , ¿cuánto le ha molestado cada uno de los siguientes síntomas?							
Síntomas	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
1. La sensación de tener la nariz tapada o la sensación de obstrucción	0	1	2	3	4	5	6
2. La mucosidad nasal líquida o como agua	0	1	2	3	4	5	6
3. El picor en la nariz o estornudos repetidos	0	1	2	3	4	5	6
4. El picor de ojos o tener que rascarse los ojos	0	1	2	3	4	5	6
5. La dificultad para respirar, la sensación de asfixia o ahogo	0	1	2	3	4	5	6
Durante las <u>últimas 2 semanas</u> , ¿cuánto le ha molestado cada una de las siguientes situaciones?							
Actividades de la vida diaria	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
6. La incomodidad o dificultad para trabajar, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
7. Los síntomas de la rinitis cenando o tomando algo fuera de casa	0	1	2	3	4	5	6
8. Interrumpir constantemente lo que estaba haciendo, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
Sueño	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
9. Los problemas para dormir o las dificultades para conciliar el sueño, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
10. Levantarse con sequedad en la boca o despertarse por esto, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
11. Dormir mal, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
Afectación psicológica	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
12. Tener que estar pendiente de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
13. Estar más irritable o de mal humor, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
14. Pasarlo mal o sentirse mal, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
15. En general, teniendo en cuenta su rinitis y ningún otro trastorno, ¿cómo diría que es su salud?							
<input type="checkbox"/> Excelente	<input type="checkbox"/> Muy Buena		<input type="checkbox"/> Buena		<input type="checkbox"/> Regular		<input type="checkbox"/> Mala



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

**Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
Hospital Civil de Culiacán**

TÍTULO DEL PROTOCOLO:

Respuesta terapéutica a inmunoterapia en pacientes con rinitis alérgica en el Hospital Civil de Culiacán.

INVESTIGADORES: Dr. Alan Burgos Páez, Dr. José Vicente Solórzano Barrón

SEDE DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO: Hospital Civil de Culiacán

Nombre del Paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Determinar la respuesta terapéutica del uso de vacunas en pacientes con rinitis alérgica

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

Determinar el papel terapéutico de las vacunas

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y aplicación de cuestionarios.

5. ACLARACIONES

- a) Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

- b) No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- c) Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- d) No recibirá pago por su participación.
- e) En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- f) La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- g) Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

6. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

 Nombre y Firma del Participante O del
 Tutor.

 Nombre y Firma de Testigo

7.-ESTA PARTE DEBE SER COMPLETADA POR EL INVESTIGADOR O SU REPRESENTANTE:

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Culiacán, Sinaloa, a ____ de _____ del 20____

 Nombre y Firma del Investigador