

11236
Def.
12



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE
I. S. S. S. T. E.

**"VALORACION CLINICA DEL MEBENDAZOL Y/O
CLORFENIRAMINA EN RINITIS ALERGICA"**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
O T O R R I N O L A R I N G O L O G I A
P R E S E N T A :
DRA. MARIA CHAVEZ MENDEZ



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988



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.

I N D I C E

- I. Introducción
- II. Antecedentes
 - A. Mecanismo Inmunológico de la Respuesta Alérgica
 - B. Aspectos Clínicos de la Rinitis Alérgica
 - C. Generalidades del Tratamiento Médico de la Rinitis Alérgica
 - D. El Mebendazol
- III. Material y Métodos
- IV. Resultados y Análisis
- V. Discusión
- VI. Bibliografía

INTRODUCCION

Los trastornos alérgicos que afectan a los oídos, a la nariz y a la garganta, son mucho más frecuentes de lo que se piensa. La nariz es uno de los órganos de choque más importantes en las enfermedades alérgicas y presenta muchas manifestaciones primarias, rinitis crónica y sinusitis, sobrepuestas a los cambios de origen alérgico. Se calcula que en Estados Unidos la alergia en general afecta a 35 millones de personas de las cuales 15 millones padecen rinitis alérgica estacional (1) y se ha dicho que una alergia nasal subyacente es la causa de la cronicidad de por lo menos 70% de todos los casos de sinusitis crónica y 90% de todos los casos de infección nasal crónica -- (2).

En la actualidad le corresponde al otorrinolaringólogo bien preparado estar familiarizado con los síntomas, la patogenia y el tratamiento de este importante componente de la práctica de la especialidad. A nadie escapa la relación que hay entre los padecimientos otorrinolaringológicos y los alérgicos, ya que a excepción de las alergias cutáneas, los demás afectan casi siempre todo o parte del aparato respiratorio. Tanto es así, que en países como México y Estados Unidos, más del 60% de los pacientes alérgicos son diagnosticados y tratados por Otorrinolaringólogos, aunque sea inicialmente. (3)

ANTECEDENTES

A. MECANISMO INMUNOLOGICO DE LA RESPUESTA ALERGICA

El estado alérgico requiere dos fases antes de que resulte posible la reacción alérgica, una etapa sensibilizante y la prueba o ataque subsiguiente (5,6). La fase de sensibilización se inicia cuando un individuo genéticamente predispuesto esta en contacto con un antígeno proteínico de configuración molecular adecuada para servir de alérgeno (6). La sustancia extraña penetra al torrente sanguíneo, ya sea en forma directa (inyección) o indirecta - por vía de la mucosa respiratoria (polen) o de tubo digestivo (alimento) (6), es captado por el macrófago que responde secretando un factor soluble, interleucina 1. Este es un factor activador linfocitario que estimula células precursoras de T cooperadoras para diferenciarse en células T cooperadoras maduras. Estas secretan un segundo factor soluble, la interleucina 2, que es un poderoso estimulador inmunitario capaz de originar la expansión clonal de células T cooperadoras y estimular la diferenciación de células B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. No sabemos en que forma las células T cooperadoras influyan en las células B para producir anticuerpos específicos del antígeno. El proceso en términos generales se esquematiza en la Fig.1.

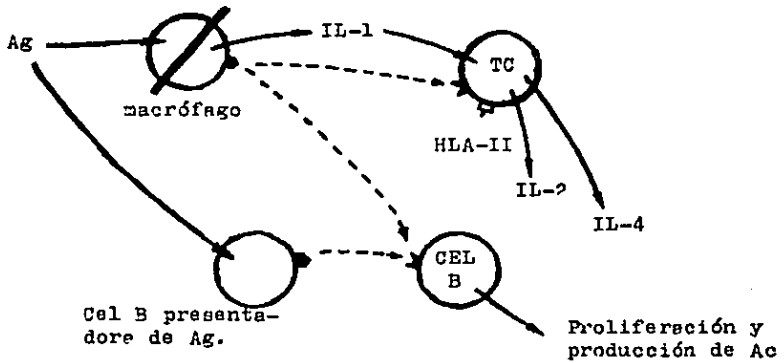


Fig. No. 1: Mecanismo de la producción de anticuerpos.

Sea cual sea el mecanismo, la síntesis de IgE es un proceso inmunitario dependiente de la célula T (7,8). Una vez completado este proceso, cada célula plasmática elabora anticuerpos de una composición determinada. Una vez completada la síntesis de IgE siguen dos vías diferentes, la primera es la difusión, penetran en tejidos linfoides-vecinos, donde tiene lugar el encuentro con células cebadas, y se fijan a receptores Fc específicos de IgE en las células cebadas (9). La segunda vía hace que las IgE se transporten hacia el suero y tiene lugar una fijación similar a receptores Fc de IgE en los leucocitos basófilos-

de la sangre (9) y circula hacia tejidos linfoides distan-
tos donde se encuentran celulas cebadas adicionales y se-
produce la fijación.

La fase de prueba empieza con una segunda exposición y
la interacción de celulas del huesped sensibilizadas con-
un alergeno (6). Un antígeno divalente hace el puente en-
tre dos moléculas vecinas de IgE de especificidad idénti-
ca fijadas a la célula y establece una gran proximidad en-
tre las dos moléculas receptoras (10,11,12). Este trastor
no local de estructuras de membrana o interacción entre -
moléculas receptoras vecinas, activa enzimas asociadas --
con la membrana, proteínquinasa. Despues estas enzimas es-
timulan la célula para liberar aminas vasoactivas y otras
sustancias farmacológicamente activas, causa de las mani-
festaciones clínicas de la hipersensibilidad inmediata me-
diada por IgE (13,14). La fijación de IgE a receptores de
la célula mediadora guarda relación directa con la concen-
tración sérica de IgE. Cuanto mas alta la concentración -
sérica de IgE, mayor la fijación de IgE a celulas cebadas
y basófilos y mayor la sensibilidad del paciente (11). --
Cuanto mayor sea la sensibilidad del paciente, menos anti-
genos se necesitará para iniciar una reacción alérgica --
(11). El enlace cruzado de IgE unido a la célula tiene --
por resultado varios acontecimientos bioquímicos comple-
jos relacionados con enzimas. Estos culminan en una dismi-

nución de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular y la facilitación de la degranulación de las células cebadas con lo que se liberan hacia el microambiente gránulos que contienen histamina y otros mediadores preformados (13,14,15). Los receptores de IgE Fc de la membrana de la célula cebada están unidos a la adenilciclase que es activada por la combinación de antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) (13). El sustrato de la adenilciclase es el trifosfato de adenosina (ATP) que es reducido a AMP con la consiguiente activación de una cinasa proteínica dependiente de AMP. Todo esto tiene por consecuencia una serie de acontecimientos bioquímicos todavía no bien caracterizados que hacen que los gránulos citoplásmicos de la célula cebada se desplacen hacia la superficie celular y se fusionen unos con otros y luego con la membrana celular (13), produciéndose la exocitosis de los gránulos. Sean cuales sean los mecanismos precisos, la activación de células cebadas y basófilos está modulada por su concentración intracelular de cAMP (16,17). Normalmente existe un equilibrio entre los valores intracelulares de cAMP y los valores de monofosfato cíclico de guanina (cGMP) con predominio de los efectos de cAMP (16,17). Los valores altos de cAMP disminuyen la secreción de mediadores inflamatorios. Los valores altos de cGMP aumentan la secreción de mediadores (16,17). Además puede sobreañadirse y coexistir con

el desequilibrio de nucleótidos cíclicos, problemas de indole inmunológico o desequilibrio del sistema nervioso autónomo (17). La acción armónica de estos tres sistemas se parados pero entrelazados, origina una heterogeneidad de-posibles mecanismos patológicos (17). Las respuestas del-sistema nervioso autónomo se ejercen a través del sistema de nucleótidos cíclicos. La estimulación del sistema colinérgico parasimpático por vía del nervio vago origina producción de acetilcolina, activación de cGMP y liberación-del mediador (16). La estimulación del sistema adrenérgi-co simpático tiene dos posibles efectos. El primero, estimulación de receptores alfa, que disminuye los valores intracelulares de cAMP y aumenta la liberación del mediador. El segundo, la estimulación del receptor beta aumenta el-cAMP e inhibe la liberación del mediador (16).

B. ASPECTOS CLINICOS DE LA RINITIS ALERGICA

Estos sujetos atópicos predispuestos genéticamente (4) producen en el tejido linfoide del tracto respiratorio -- una respuesta de anticuerpos IgE intensa y duradera ante la exposición a alergen^{os} inhalantes (4). A los pocos minutos de un nuevo contacto con el alergen^o específico, se inicia una reacción por puenteo de las moléculas de IgE -- específicas, unidas a los mastocitos de la luz nasal. Esta reacción conduce a la liberación de mediadores quími--cos como histamina, leucotrienos y factor quimiotáctico -- de eosinófilos de la anafilaxia. En la nariz, éstas moléculas farmacológicamente activas producen: 1) aumento de -- la permeabilidad de la mucosa, facilitando el contacto -- con el alergen^o con nuevos mastocitos tisulares, amplificando la reacción; 2) vasodilatación y edema (congestión -- nasal); 3) aumento de la secreción mucosa y de celularidad 4) alteración del equilibrio de control nervioso autónomo -- de la función nasal, con predominio colinérgico, que produce mayor vasodilatación local refleja e hipersecreción -- (rinorrea); 5) prurito local y reducción del umbral del es -- tornudo, permitiendo que irritantes inespecíficos o cam -- bios de la temperatura produzcan frecuentes salvas de es -- tornudos y rinorrea adicionales (4).

Después de una exposición continuada diariamente al a --

lergeno, se produce un efecto de impregnación de la mucosa nasal, que ocasiona que cantidades menores del alérgeno específico del final de la temporada y cantidades menores de lo habitual de un segundo alérgeno, puedan producir sintomatología nasal intensa (18). Los síntomas oculares característicos, como lagrimeo, prurito e inflamación tan frecuentemente asociados a la rinitis alérgica, se producen por un mecanismo patogénico análogo.

El paciente alérgico muchas veces se anuncia el mismo sin decir una palabra. El aspecto de la cara puede demostrar hinchazón generalizada, especialmente alrededor de los ojos, acompañada de círculos oscuros debajo de ellos. Estos ojos amoratados alérgicos, dependen de congestión nasal venosa crónica, que se descubre por examen de la nariz. El espasmo del músculo no estriado de Müller en el párpado inferior aumenta el aspecto palpebral muy hinchado y el cuadro de "ojo abolsado". Este mismo espasmo muscular pone de relieve una serie de líneas semilunares en el párpado inferior en dirección lateral desde el ángulo interno. Estas son las líneas denominadas de "Danny" (19)

También es frecuente un surco cutáneo transversal inmediatamente detrás de la punta nasal, causado por la repetición de la maniobra que consiste en elevar la punta de la nariz con la mano para secarla y abrir paso al aire. Esta maniobra se denomina "saludo alérgico" y suele ir --

acompañado de diversas muecas faciales e inspiratorias intensas. En niños alérgicos resulta particularmente notable las pestañas largas, onduladas y desiguales. También es frecuente observar eccema palpebral marginal y blefaritis. La esclerótica puede estar muy inyectada, con lagrimeo profuso y viscoso. Puede haber conjuntivitis palpebral, la superficie inferior del párpado presenta muy frecuentemente aspecto de "guijarro" (adoquinado). La conjuntivitis del limbo causa empastamiento a nivel del la esclerótica y cornea. Puede observarse un pseudopannus alérgico asintomático en pacientes con rinitis alérgica recurrente, se presenta como una banda radial arriba de la córnea que da el aspecto de un limbo extraordinariamente amplio (19).

En los niños, la obstrucción respiratoria alta crónica y la respiración por la boca suele originar el desarrollo de maxilar inferior retraído, una variedad de la maloclusión en la cual el maxilar se sobrepone a los incisivos. Contribuyendo a esta deformidad facial desagradable, esta el desarrollo simultáneo de un paladar arqueado, alto o en forma de "V"; la palpación del cuello suele demostrar una adenopatía linfática cervical generalizada a consecuencia del problema alérgico primario y también de las infecciones secundarias repetidas de vías respiratorias altas y oído. Los pacientes con alergia otolaríngea, espe

cialmente los niños, suelen estar afectados repetidamente por tales infecciones porque su resistencia natural está disminuida por los cambios tisulares alérgicos (20).

La imagen callejera de la nariz roja, tumefacta y gotteando y los ojos rojos, hinchados, de la persona que sufre fiebre del heno, corresponde al consumidor continuo - antihistamínicos de venta libre. La rinitis alérgica muchas veces se presenta en la forma familiar de cornetes hinchados, pálidos y pastosos y el exudado acuoso, clero, típico de la polinosis estacional aguda, tipo I. Sin embargo los cornetes y la mucosa pueden tener color gris - purpúrico o rojo, con exudado mucoso espeso. Esta forma es más típica de un problema alérgico permanente de tipo I, como ocurre en la reacción alérgica a polvo casero, polilla, moho o a la piel de perro o gato (19).

La poliposis nasal y de senos paranasales siempre ha planteado al otorrinolaringólogo un enigma en cuanto a la etiología. Si bien, generalmente se indica que nunca se ha demostrado que la atopia sea causa de poliposis es de observación común el hecho de que muchos pacientes alérgicos tienen polipos nasales y sinusales. La infección crónica también desempeña un papel etiológico importante, -- aunque la poliposis no es obligada en la sinusitis crónica. La triada frecuente de poliposis nasal y sinusal, asma e hipersensibilidad a la aspirina es bien conocida (19)

Los trastornos alérgicos afectan a la faringe en forma primaria o secundaria; principalmente suele observarse hiperemia pastosa crónica de la mucosa, a menudo acompañada de hipertrofia de tejido linfoide. Es diagnóstico el aspecto de la faringe folicular de "guijarro", con hipertrofia e irritación linfoide de bandas laterales y amígdala-lingual o palatina. En la boca, la mucosa bucal y palatina y las encías suelen presentar exantemas y úlceras por alérgias a medicamentos. El niño con alergia crónica que respira por la boca suele presentarse con hinchazón hiperplásica gingival marginal e interdental alrededor de caninos e incisivos superiores (19).

El Dr. John Boyles en su presentación ante el congreso de Otolología en Chicago en 1984, aportó algunos datos impresionantes contestando a cuestionario que presentó a 300 pacientes con alergia, el 5o síntoma en orden de frecuencia señalado por ellos fue el vértigo (59%), en más del 25% había tinnitus, dolor de oído en 15% y sensación de plenitud ótica en 14%. Se produjo otitis serosa en 10% pérdida de la audición en 10%, infecciones recurrentes de oído en 5% y prurito en el conducto auditivo externo 5%. Fisiológicamente la enfermedad crónica de oído medio depende de una función inadecuada de la trompa de Eustaquio y la consiguiente presión negativa crónica a nivel de oído medio. El órgano de choque primario suele ser el reves

timiento de la trompa. Esta conclusión resulta lógica cuando se recuerda que el revestimiento de la trompa es una extensión de la mucosa nasofaríngea afectada por la alergia.

C. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO MEDICO DE LA RINITIS ALERGICA

Los métodos de tratamiento general incluyen medicación y desensibilización. El tratamiento médico de la rinitis alérgica en la actualidad esta dirigido básicamente a dar alivio sintomático y que los ataques mas leves y de corta duración se obtenga un resultado satisfactorio, mientras no se pueda hacer el diagnóstico específico de alergia y tratar a esta como tal. (21).

Las drogas que se suelen administrar se agrupan en 5 - categorías: 1)antihistamínicos, 2)sedantes y tranquilizantes, 3) vasoconstrictores y broncodilatadores, 4)corticosteroides y 5)agentes mucolíticos. Los antihistamínicos se desarrollaron años despues de demostrarse que la histamina es importante en el mecanismo de la alergia, se administran como medida general e inicial. Estos medicamentos no evitan el contacto del alergen con el anticuerpo, ni la degranulación de sustancias químicas por las células cebadas y basófilos, sino que compiten con la histamina -

ya liberada (3). En general dan buenos resultados pero no ayudan a resolver el problema de fondo. Su inconveniente es la somnolencia y la resequead de la mucosa que producen en algunos pacientes. Los corticoides sistémicos se utilizan en formas mas graves, rebeldes y agudas de la enfermedad alérgica, o cuando se pone en peligro la vida del paciente; en algunos casos se puede usar un tratamiento de corta duración con esteroides del tipo de la cortisona (3). En casos de rinitis estacional alérgica, se puede utilizar prednisona durante 5 días, despues de lo cual se disminuye la dosis. Los corticoides tópicos nesales (dipropionato de beclometasona) determinan que se produzca escasa o nula reacción Ag-Ac, con menor número de células y basófilos destruidos y sin liberación por ellos de mediadores químicos. Simultáneamente hay disminución de eosinófilos en el moco nasal y en la biopsia (22). Todo esto coincide con mejoría de la obstrucción, la rinorrea y el prurito.

D. EL MEBENDAZOL

El mebendazol o metil (5-benzoil)-1H-benzimidazol-2-1) carbamato es insoluble en agua y en alcohol, pobremente absorbido en el tracto intestinal y la cantidad excretada por la orina depende de cada especie. En humanos despues-

de recibir oralmente 200 mg/día durante 3 días, los niveles plasmáticos nunca excedieron 30 ng de mebendazol/ml - y se puede recuperar hasta 10% de la dosis en orina después de su administración oral, en un término de 24 a 48-hrs.

Farmacológicamente, el mebendazol es una sustancia inerte, no tiene efectos en el sistema nervioso central, - ni tampoco tiene efectos analgésicos, hipnóticos ni anti-convulsivantes. La dosis letal media por vía oral resultó ser mayor de 1.28 gr/kg en conejos, perros y gatos. Cuando se administró a perros, ovejas, cerdos o caballos, durante la organogénesis, no se observaron efectos teratogénicos o embriogénicos.

El mebendazol afecta la absorción de la glucosa in vitro y en vivo por céstodos y nemátodos. En áscaris lumbricoides la mayor parte del medicamento se absorbe a través de esófago y células intestinales, donde se le detecta -- principalmente unidos a proteínas de peso molecular menor a 100,000, mismo peso que corresponde al monómero y dímero de la tubulina (23). La tubulina es la unidad funcional de los microtúbulos, los cuales participan en varias funciones importantes, como en el transporte de materiales dentro de la célula. El mebendazol bloquea el ensamblaje de los microtúbulos debido a que se adhieren a la - tubulina (24,25).

Sus efectos en el aparato inmunológico humano se desconoce casi en su totalidad. Existen en la literatura extranjera diversos reportes de estudios sobre las propiedades inmunorreguladoras e inmunestimuladoras del levamisol, e incluso su efecto indiscutible en pacientes jóvenes con infecciones estafilocócicas recurrentes, rash -- eczematoide, gran elevación de IgE y eosinofilia, asociados con defectos en la quimiotaxis de neutrófilos y otras alteraciones inmunológicas (26,27). En estos pacientes hubo una notoria mejoría clínica después de un año de tratamiento con levamisol al comprobar por laboratorio una corrección parcial de dichos defectos inmunológicos. Debido a su gran semejanza bioquímica, como en su mecanismo de acción, se extrapolaron estos efectos del levamisol sobre el sistema inmunológico humano al mebendazol, ya que cuando se iniciaron estos estudios en nuestro país, no contábamos con el levamisol, era de difícil obtención y elevado costo, no así el mebendazol que era ya un medicamento bien conocido, de bajo costo y de efectos secundarios bien conocidos en nuestra población.

Para el presente trabajo postulamos que además de actuar el mebendazol en el bloqueo del ensamblaje de los microtúbulos, debido a que se adhiere a la tubulina (24,25) tiene efecto sobre la respuesta alérgica al bloquear a nivel celular el paso de GMP no cíclico a cGMP que en la --

respuesta alérgica anormal se encuentra aumentado, evitando así la desmedida liberación de mediadores.

Existen además en la literatura, otros reportes acerca de la gran variedad de efectos del mebendazol, tales como su efecto sobre la secreción de insulina (28), en el metabolismo de los esteroides (29), y efectos antiinflamatorios aun no bien precisados (30).

El objetivo de este trabajo es demostrar que el mebendazol es útil en el tratamiento médico de la rinitis alérgica ya que sus propiedades inmanorreguladoras influyen teóricamente de manera positiva en la entidad.

III. MATERIAL Y METODOS

Este estudio fué realizado durante los meses de marzo-noviembre de 1987 con pacientes seleccionados de la consulta externa del servicio de Otorrinolaringología del Hospital Regional "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E.

Es un estudio prospectivo y transversal que comprendió 30 pacientes con diagnóstico clínico de rinitis alérgica-estacional o perenne divididos en 3 grupos de la siguiente manera:

Grupo I: 10 pacientes a quienes se les administró 200-mg de mebendazol, 4 veces a la semana durante 4 semanas.

Grupo II: 10 pacientes a quienes se les administró 4 -mg de clorfeniramina, 2 veces al día, durante 4 semanas.

Grupo III: 10 pacientes a quienes se les administró -- los 2 medicamentos mencionados a las dosis in decadas y por el mismo período de tiempo.

Se incluyeron aquellos pacientes con sintomatología y-datos clínicos de rinitis alérgica y no se incluyeron pa-cientes que se encontraran o que hubieran recibido inmunoterapia.

Se ideó un cuestionario dirigido a los signos y sínto-mas de rinitis alérgica y signos y síntomas secundarios a

a la obstrucción nasal crónica, el cual se les dió a los-pacientes a contestar al inicio del estudio y se les repi-
tió al finalizar el mismo; durante el mes de tratamieto-
tuvieron una cita intermedia para verificar la administra-
ción del medicamento en forma adecuada y la evolución del
cuadro. Para contestar el cuestionario, se elaboró una --
clave del 1 al 5 que describía la gravedad o importencia-
del síntoma, así el 5 correspondía a abundante, el 4 a mu-
cho, el 3 a regular, el 2 a poco y el 1 a nada. En el ---
cuestionario también se indagó el síntoma mas molesto, el
tiempo de evolución y manifestaciones alérgicas a otro ni-
vel.

El grupo I se formó de 5 hombres y 5 mujeres con prome-
dio de edad de 32.9; el grupo II constó de 4 hosmbres y -
6 mujeres, con edad promedio de 27.9 y el Grupo III de 4-
hombres y 6 mujeres y edad promedio de 32.7.

IV RESULTADOS:

En el presente estudio se analizó la respuesta de 3 -- grupos de 10 pacientes cada uno con rinitis alérgica a 3-- esquemas de tratamiento diferentes. Las dosis que se uti-- lizaron estan reportadas en la sección de material y méto-- dos. La conformación por sexos de cada grupo no mostró -- ninguna diferencia significativa, asi mismo el promedio - de edad para los tres grupos fué similar.

El estudio incluyó 22 parámetros clínicos los cuales - fueron calificados por los pacientes antes de iniciar tra-- tamiento y un mes despues de haber iniciado. La figura No 2 muestra los resultados del análisis estadístico. efec-- tuado para los 3 esquemas con los 22 parámetros. Como pue-- de apreciarse claramente, la combinación de mebendazol -- con clorfeniramina aparentemente fué la que mejor resulta-- dos dió, ya que logró una importante disminución de las - manifestaciones en 15 parámetros clínicos (estimación re-- sultado de los valores de p encontrados utilizando la -- prueba de T de Student). Sin embargo también se puede ob-- servar que hubo dos parámetros donde el mebendazol solo - funcionó adecuadamente y solamente tres en donde la clo-- feniramina lo hizo.

Los resultados del mebendazol solo no son de extrañar-- se, sin embargo, llama la atención el aparentemente pobre

resultado de la clofeniramina sola.

Obviamente es muy difícil estandarizar la gravedad de la rinitis alérgica en los pacientes que conformaron los 3 grupos, ya que ésta, está en función de la valoración parcial de los diferentes datos clínicos que se analizaron por separado, sin embargo podemos decir que la mayoría de los pacientes en la valoración inicial calificaron los parámetros de regular a severo, siendo excepcional el individuo que manifestase una calificación mas ligera sobre la mayoría de sus síntomas.

PARAMETRO	MEB+CLOR	MEB	CLOR
Rinorrea hialina	p 0.005	NS	NS
Prurito nasal	p 0.001	NS	NS
Obstrucción nasal periódica	p 0.001	NS	p 0.05
Respiración ruidosa	NS	NS	NS
Estornudos en salva	p 0.001	NS	p 0.02
Prurito faríngeo	p 0.05	NS	NS
Prurito en oídos	p 0.01	NS	NS
Prurito en paladar	p 0.05	NS	NS
Prurito y lagrimeo ojos	p 0.02	p 0.005	NS
Agravamiento de síntomas con polvo o humedad	p 0.05	NS	p 0.01
Rinorrea de color	NS	NS	NS
Obstrucción nasal constante	NS	p 0.02	NS
Respiración oral	NS	NS	NS
Ronquido nocturno	NS	NS	NS
Disfagia	NS	NS	NS
Rinorrea posterior	p 0.05	NS	NS
Disfonía	p 0.05	NS	NS
Otalgia	NS	NS	NS
Otorrea	NS	NS	NS
Oídos tapados	NS	NS	NS
Estridor laríngeo	p 0.05	NS	NS
Dolor facial	NS	NS	NS

Fig. No.2: Tabla de resultados

V. DISCUSION

En el presente estudio se valoró la asociación de la - Clorfeniramina y el mebendazol como una posible opción te rapéutica en el tratamiento de la rinitis alérgica. La -- utilidad de los antihistamínicos se encuentra bien esta-- blecida, no obstante su efectividad en los cuadros de ri-- nitis alérgica es menor en otro tipo de padecimientos(31)

Por otra parte aun cuando el mebendazol es un compues-- to sintetizado como antiparasitario de amplio espectro, - recientemente se ha demostrado que posee otro tipo de ac-- tividades, incluyendo un posible papel en la regulación - de la respuesta inmune, incluso en algunos casos de para-- sitosis (32), ha demostrado una efectividad al disminu-- ir los niveles circulantes de IgE, además posee una alta-- afinidad por tubulina, una proteína del citoesqueleto, ne cesaria para varias funciones celulares, entre ellas, al-- gunos tipos de secreción (24), tambien ejerce algunos e-- fectos, cuyas bases aun no se han determinado completemen-- te (28). Estas características al parecer son compartidas por varios benzimidazoles.

Debido a la mejor respuesta observada a nivel clínico-- en este estudio se puede especular sobre el posible meca-- nismo de acción. Los antihistamínicos típicamente conoci--

dos son todos derivados de la etilamina sustituida . --
-CH₂CH₂N= estructura que se halla también presente en la
histamina, por lo que su actividad se ejerce ocupando los
sitios receptores específicos para la histamina de una --
forma antagonista en las células efectoras para excluir --
al antagonista antes de que se produzca la respuesta, por
lo tanto son típicos antagonistas competidores, pero no --
influyen a ningún otro nivel como la interacción antígeno
linfocito sensibilizado, ni impiden la formación de IgE o
de histamina o su liberación.

Un estudio previo en este mismo Hospital demostró que
los niveles séricos de IgE en los pacientes con rinitis --
alérgica sometidos a tratamientos con mebendazol disminuían
de manera considerable (33). Lo anterior podría estar
en relación con las actividades "reguladoras" mencionadas
anteriormente que ejercieran su efecto sobre las células--
B productoras de IgE, o bien a otro nivel de la respuesta
inmune, dado que la producción de anticuerpos del tipo --
IgE es sumamente compleja y muy particular pues se halla--
sometida a control principalmente por linfocitos T supre--
sores a diferencia de otros tipos de inmunoglobulina que--
se controlan preferencialmente por la vía de los linfoci--
tos T cooperadores (34).

Otro posible punto de acción sería a través de su acti
vidad sobre la secreción de mediadores de las células ce-

badas y los basófilos, y aun cuando en este caso, sería - de esperarse una mejor resolución de practicamente todos- los síntomas, lo cual no coincide con lo observado en el presente estudio, a pesar de lo anterior es interesante - el dato que demuestra un efecto benéfico a nivel de la -- hinchazón, comezón y lagrimeo ocular, así como la obstruc- ción nasal utilizando unicamente el mebendazol como agen- te terapéutico.

El antihistamínico que se prescribió en el presente es- tudio es ampliamente utilizado en la practica diaria y -- aun cuando se reporta mejoría en solo el 50% de los casos (31), se esperaba una mejor respuesta en el presente estu- dio que la detectada, ya que solo tres parámetros clíni- cos mostraron mejoría estadísticamente significativa con- este medicamento. Una posible explicación a este fenómeno radical en lo subjetivo de la apreciación por parte del - paciente. A raíz de esta experiencia consideramos necesaria la realización de un estudio similar en el que se va- loraran parámetros mas objetivos, tal vez sería de utili- dad, la medición de histamina e IgE localmente en la se- creción nasal de los pacientes.

VI BIBLIOGRAFIA

1. Thimothy, L., Curran, MD., Hartford, CT. "Panel Discusio. Otolaryngologic Allergy its Diagnosis and Treatment". Laryngoscope, 90:1980, 992-996.
2. Hansel, F.K. "Allergy and Immunology in Otolaryngology" - Ed 3, Rochester, Amercian Academy of Ophtalmology and Oto laryngology, 1975, 9-10.
3. Levy-Pinto, S. "Otorrinolaringología Pediátrica". Ed 2.- Interamericana, México, 1985, 241-242.
4. Eli, O., Meltzer, MD et al. "Rinitis Crónica en Lactantes y Niños. Consideraciones Etiológicas, Diagnósticas y Terapéuticas". Clin Ped Nor Am, 3-1982: 829-853.
5. Frick, O.L. "Immediate hypersensitivity". In Stites, D.P. et al (eds). Basic and Clinical Immunology. Los Altos, -- Large Medical Publications, 1982, 250-276.
6. Hamilton, R.G. and Adkinson, M.F. "Clinical Laboratory Methods in allergy disease". Lab Manage, December, 1983.
7. Ishizaka, K. and Ishizaka, T. "Biology of Immunoglobulin-E. Molecular Basis of reaginic hypersensitivity. Prog Allergy, 19:60, 1975.
8. Ramanarayanan, M.P. "Immunoglobulins and the immune system". Otolaryngol. Clin. North Am, 18:627-647, 1985.
9. Geha, R.S. "Human IgE". J.Allergy Clin Immunol, 74:109---120, 1984.
10. Fadal, R.G. and Nalebuff, D.J. "Tools of the Allergist: - Old and New? Continuing Ed. May 1979.
11. Fadal, R.G., Nallebuf, D.J. and Ali, M. "The Allergy Problem". In Spencer, E. and James, T. (eds). Allergy Problems; Current Therapy. Miami, Meded Publishers, 1981.
12. Ishizaka, T. " IgE and mechanism of IgE-mediated hypersensitivity". International IgE Symposium Presentatio, 1982.
13. Austen, K.F. "The heterogeneity of mast cell populations and products". Hosp. Pract. 19:64-67, 1984.

14. Schwartz, L.B. and Austen, K.F. "Structure and Function of the chemical mediators of mast cells". *Prog Allergy*, 34:271 1984.
15. Austen, K.F. "Biologic implications of the structural and-functional characteristics of the chemical mediators of -- immediate-type hypersensitivity". *Harvey Lect*, 73:93, 1979.
16. Bellanti, J. "Immunology III". Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1985.
17. Fadal, R. and Nalebuff, D. (eds). "RAST in Clinical Allergy". Miami, Symposia Specialists, Inc. 1981.
18. Connel, J.T. "Quantitative intranasal pollen challenges. - The priming effect in allergic rhinitis". *Allergy*, 43:33, - 1959.
19. King, W.P. "Trastornos alérgicos en la práctica otorrinolaringológica". *Clin Otor de Nor Am*, Vol 4, 1985, 321-332.
20. Stempel, D.A., Wallace, A.C. et al. "Serum IgE levels and-the Clinical Expression of respiratory illnesses". *J. Ped - August*, 1980, 97: 185-190.
21. Paparella, M. and Shumrick, D.A. "Otorrinolaringología". - 2a Ed. Panamericana, 1982, 2001-2029.
22. Mullarkey, M.F., Hill, J.S. y Webb., D.R. "Allergic and -- nonallergic rhinitis; Their characterization with attentio to the meaning of nasal eosinophilia". *J. Allergy and Clin Immunol.* 65:122-126, 1980.
23. Bossche, H.V., Rochette, F., and Horig, C. "Mebendazole -- and related anthelmintics". *Adv. Phar. and Chem* 19:67-123, 1982.
24. Lacey, E. et al. "Structure activity relationship of mammalian tubulin in vitro". *Biochem Pharmacol*, 1985 apr 3(7);- 1073-7.
25. Luic, C.M., Hamel, E. "Effects of inhibitors of tubulin -- polymerization on GTP hydrolysis". *J. Biol. Chem.* 256:9242 9245. 1981.
26. Harry, R., Hill, MD. et al. "Recurrent staphylococcal --- abscesses associated with defective neutrophil chemotaxis- and allergic rhinitis". *Annals of Internal Medicin*, 85:39- 43, 1976.

27. Businco, L., Laurenti, P. et al. "A child with atopic features, raised serum IgE and recurrent infection treated -- with levamisole". *Arch of Dis in Childhood*, 1981, 56:60-63.
28. Zawalich, W.S. et al. "Influence of mebendazol of insuline secretion from isolated rat islets". *J. Pharmacol, Exp --- ther*, 1986, Jun 237 (3); 826-9.
29. Feldman, E.F. "Ketoconazole and other imidazole derivativs as inhibitors of steroid agensis". *Endocrine Reviews* 7(4) 409-420, Nov 1986.
30. Lazer, E.S. et al. "Benzimidazole derivataves with atypic-- cal antiinflammatory activity". *J Med Chem*, 1987, 30:726-9.
31. Goodman, L.S. and Gilman, A. "The Pharmacological basis of therapeutics". Ed. Macmillan Co; New York, 1965.
32. Gottstein, B. et al. "Determination of parasite-specific - immunoglobulin using ELISA in patients with echinococcies- treated with mebendazole". *Z, Parasitokud*, 1984, 70:385-9.
33. Rico, H.A. "Modificaciones en la concentración de IgE séri ca cuantificada con radioinmunoanálisis con el uso de me-- bendazol en la rinitis alérgica" Tesis de Postgrado en Oto rrinolaringología, ISSSTE, UNAM, 1987.
34. Schon, A.H. "Induction, function and supression of IgE antibodies". *Excerpta medica Amsterdam Oxford Princeton*, --- 1981, pag 4-10.