

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

11290  
3

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACION DE VITAMINA E A PACIENTES CON  
RINITIS ALERGICA PERENNE, EN LA SINTOMATOLOGIA NASAL Y  
LA CONCENTRACION DE INMUNOGLOBULINA E SERICA ESPECIFICA.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA**

**BERTHA BEATRIZ MONTAÑO VELAZQUEZ**

**ASESOR**

**KATHRINE JAUREGUI RENAUD**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TUTOR**

---

**KATHRINE JAUREGUI RENAUD**

**RESPONSABLE DEL CAMPO DE  
ESTUDIOS EN EPIDEMIOLOGIA CLINICA**

---

**DRA. PATRICIA CLARK P**

**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**

**COLABORADORES:**

**DRA. ALEJANDRA DEL CARMEN BAÑUELOS ARIAS<sup>1</sup>**

**DR. JULIO CESAR AYALA<sup>2</sup>**

**DRA. MARIA DOLORES MOGICA MARTINEZ<sup>2</sup>**

**DR. RAMON CAMPILLO NAVARRETE<sup>2</sup>**

**QPB. ROSALIA ISABEL SILVA VERA<sup>2</sup>**

**QPB. MA. DEL REFUGIO CISNEROS SALAZAR<sup>2</sup>**

**DR. HORACIO ALFONSO CASTILLA SERRANO<sup>1</sup>**

**MC. ALICIA OCAÑA MONDRAGON<sup>3</sup>**

**MC. ROSENDO LURIA PEREZ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA, HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

<sup>2</sup>SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA".

<sup>3</sup>UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN INMUNOLOGIA E INFECTOLOGIA, HOSPITAL DE INFECTOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA", INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MEXICO D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**INDICE**

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Justificación</b>	<b>10</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos</b>	<b>12</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>13</b>
<b>Aspectos éticos</b>	<b>21</b>
<b>Resultados</b>	<b>22</b>
<b>Discusión</b>	<b>26</b>
<b>Conclusión</b>	<b>34</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>35</b>
<b>Anexos</b>	<b>42</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>56</b>

**RESUMEN**

**Efecto de la administración de la vitamina E a pacientes con rinitis alérgica perenne, en la sintomatología nasal y la concentración de IgE sérica específica.**

**Objetivo:** En pacientes con rinitis alérgica perenne de 10 a 19 años, habitantes de la región Norte de la Ciudad de México: identificar y comparar el efecto de la administración de vitamina E vía oral combinada con el tratamiento habitual (loratadina/ pseudoefedrina) o placebo y tratamiento habitual (loratadina/ pseudoefedrina), la intensidad de presentación de los síntomas nasales (obstrucción nasal, prurito, rinorrea y estornudos), evaluados a través de una entrevista directa con cuestionario, y la concentración de inmunoglobulina E sérica específica, mediante la prueba de AlaSTAT obtenida por muestra sanguínea.

**Diseño:** Experimental intragrupo con mediciones antes y después con grupo control.

**Métodos:** Aceptaron participar 63 pacientes con rinitis alérgica perenne, con una edad media de 12 años (desviación estándar, 2.4). Treinta y nueve hombres (62%) y 24 mujeres (38%), con una evolución media de 5 años (D.E. 3.5), de 1 a 15 años. Todos sin evidencia de enfermedad infecciosa aguda, exposición a humo del tabaco o tratamiento con esteroides, antihistamínicos o vitaminas. Después de una evaluación clínica, fueron incluidos de forma aleatoria y cegada a uno de dos grupos de tratamiento: I. Vitamina E (400 UI/ día/ 4 semanas) con loratadina/ pseudoefedrina (2 semanas). II. Placebo (4 semanas) con loratadina/ pseudoefedrina (2 semanas). Mediante entrevista con cuestionario validado en población mexicana, se identificó la intensidad de los síntomas nasales antes del tratamiento y cada semana durante 4 semanas. También se obtuvo muestra sanguínea para la determinación de la concentración de IgE específica a los 5 alérgenos inhalables más frecuentes en el Centro Médico Nacional La Raza, antes del tratamiento y a la semana 4. El control del tratamiento se efectuó mediante el conteo de cápsulas y la medición de hidroperóxidos lipídicos. Los resultados se analizaron con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, U de Mann Whitney, Wilcoxon, Z para diferencia de proporciones y Friedman con un nivel de significancia de 0.05.

**Resultados:** Los dos grupos de estudio difirieron en la relación hombre/ mujer (1:1 vs 1:2.8) y en la severidad de los síntomas, aunque sin significado clínico. Los cambios en la severidad de los síntomas durante y después del tratamiento fue similar para los dos grupos. En los dos grupos y en la misma proporción, en los dos grupos el único cambio significativo se observó una semana después de ingresar al estudio ( $p < 0.05$ , Wilcoxon), pero sin mayor cambio a la semana 4. Los alérgenos más frecuentes fueron *Dermatophagoides p* y *f* y negativo para la Capriola, Aspergillus y cucaracha, de acuerdo al punto de corte que se utiliza para determinar el significado clínico de las mediciones  $\geq 0.35$  kU/L. La comparación intra y entre-grupos tampoco mostró diferencias significativas en la concentración de IgE específica para los alérgenos evaluados.

**Conclusión:** La administración de vitamina E a 400 UI al día durante 4 semanas comparada con placebo a pacientes con rinitis alérgica perenne habitantes de la Ciudad de México, de 10 a 19 años de edad, no tuvo efecto en la intensidad de los síntomas nasales ni en la concentración de IgE sérica específica para *Dermatophagoides p* y *f*.

SUMMARY

**Vitamin E effect on nasal symptoms and serum specific IgE on patients with perennial allergic rhinitis.**

*Objective:* To identify and compare the effect of oral vitamin E combined with loratadine/ pseudoephedrine versus placebo combined with loratadine/ pseudoephedrine on the severity of nasal symptoms (nasal obstruction, itching, rhinorrhea and sneezes) and serum levels of IgE, evaluated by AlaSTAT, on patients with perennial allergic rhinitis of 10 to 19 years, inhabitants of the north region of Mexico City.

*Design:* Pre-test/ post-test experimental design with a control group.

*Methods:* Sixty three patients accepted to participate, mean age 2 years (standard deviation 2.4). Thirty nine were men (62%) and 24 were women (38%). All of them had a history of perennial allergic rhinitis of 1 to 15 years. None of them had evidence of acute infectious disease, tobacco exposure or use of steroids, antihistamines or vitamins. After a clinical evaluation to confirm the diagnosis, they were randomly included in one of two groups of treatment: I. Vitamin E (400 UI/ day/ 4 weeks) with loratadine/ pseudoephedrine (2 weeks). II. Placebo (4 weeks) with loratadine/ pseudoephedrine (2 weeks). Before the treatment and 4 weeks after it a symptoms questionnaire (validated in Mexico) was administered and a serum sample was obtained to identify serum levels of specific IgE to the 5 more frequent air-borne allergens on the National Medical Centre La Raza. Follow-up of treatment compliance was performed by count of capsules and serum levels of lipid peroxides. Statistical analysis was carried out using Kolmogorov-Smirnov test, Mann Whitney U test, Wilcoxon signed rank test, Z test for proportions and Friedman test. Statistical significance was considered when p values were lower than 0.05.

*Results:* After opening the treatment codes we observed the following differences between groups: more men were included in the placebo group than in the vitamin group (1:2.8 versus 1:1) and the score of symptom severity was lower on the placebo group than on the vitamin group (5 versus 7), still with no clinical significance. During and after treatment, the score of symptom severity showed similar changes on the 2 groups, the only significant change within each group was observed after the first week of follow-up ( $p < 0.05$ , Wilcoxon) and no further changes were observed at week 4. *Dermatophagoides p y f* were the only allergens showing serum levels of specific IgE  $\geq 0.35$  kU/L, which is a cut point for clinical significance). Comparison within and between groups did not show any significant change of the serum levels of specific IgE during or after treatment.

*Conclusion:* In patients with perennial allergic rhinitis from the North Region of Mexico City, Oral Vitamin E at 400 UI per day, during 4 weeks, compared to placebo, did not show any effect on the severity of nasal symptoms or the serum levels of specific IgE for *Dermatophagoides p y f*.

## INTRODUCCION

### Rinitis Alérgica

La rinitis alérgica se define como un proceso inflamatorio de origen inmunológico que se delimita a la región nasal. Es ocasionada por la exposición a alérgenos (como el polvo doméstico, el pelo o parásitos de perros y gatos, esporas y pólenes) que provocan la producción de anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) específicos. Clínicamente se caracteriza por la presencia de congestión nasal, rinorrea, estornudos, prurito y mucosa nasal pálida e ingurgitada o con un matiz azulado debido a la congestión venosa.<sup>1</sup>

### Clasificación

Existen dos tipos de presentación de la rinitis alérgica, una denominada estacional por su relación a los periodos de floración o polinización, al inicio de la primavera y al final del verano, los alérgenos son pólenes de árboles, pasto y maleza, y otra denominada crónica o perenne, vinculada con la exposición a polvos, ácaros, cucarachas, hongos, epitelio de gato y perro, con manifestaciones clínicas que persisten la mayor parte del año.<sup>2,3</sup> Otra clasificación reciente se propone para la rinitis alérgica: "*Intermitente*" los síntomas se presentan: a) en menos de 4 días a la semana, b) en menos de 4 semanas; "*Persistente*" los síntomas se presentan: a) en más de 4 días a la semana, b) en más de 4 semanas y que subdivide en leve y moderada-severa: "Leve" ninguno de los siguientes síntomas está presente: a) alteraciones del sueño, b) deterioro en las actividades diarias, horas libres o deportes, c) deterioro en la escuela y el trabajo, d) síntomas molestos; "Moderada-severa" uno o más de los siguientes síntomas está presente: a) alteraciones en el sueño, b) deterioro en las actividades diarias, horas libres o deportes, c) deterioro en la escuela y el trabajo.<sup>4</sup>



### Epidemiología

En diversos países, estudios epidemiológicos han mostrado un aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas como la rinitis, asma y eczema, con frecuencias de 14 a 20% de la población de escolares, adolescentes y adultos jóvenes.<sup>5,6</sup> Este aumento en la prevalencia se ha relacionado a varios factores como la mayor exposición a contaminantes ambientales<sup>7</sup> y tabaco,<sup>8,9</sup> factores genéticos particularmente con antecedentes familiares de rinitis alérgica,<sup>10,11</sup> sensibilización a alérgenos en etapas tempranas de la vida,<sup>12</sup> cambios en los hábitos alimenticios, estilo de vida,<sup>13</sup> familias con un número mayor de integrantes en donde las infecciones son comunes<sup>14</sup> y otros han propuesto una acción protectora de la vacunación temprana con BCG.<sup>15</sup>

Actualmente existe una mayor atención al deterioro en la calidad de vida que produce sobre todo en la población escolar.<sup>16,17</sup> En Estados Unidos de Norteamérica se estima que produce una pérdida de 324,000 días escuela por año<sup>16</sup> y un costo anual de 2.4 billones de dólares.<sup>18,19</sup> Se realizó un estudio en donde se estimó una prevalencia del 5% de rinitis alérgica estacional en niños de 13 a 14 años en México,<sup>20</sup> y en niños de 6 y 14 años de la Ciudad de Cuernavaca Morelos, México, se estimó que el 5% presentaba rinitis alérgica,<sup>6</sup> y otro estudio realizado en el área Metropolitana de Monterrey se determinó que la prevalencia de la rinitis alérgica de 1979 a 1991 se incrementó al 5.4% y ocupa el primer lugar en frecuencia de las enfermedades alérgicas,<sup>21</sup> desafortunadamente no contamos con otros datos estadísticos en nuestro país. Es de interés señalar que frecuentemente la rinitis alérgica coexiste con asma bronquial.<sup>22,23</sup> Los individuos con rinitis alérgica, en el 78% de los casos padecen asma o hiper-reactividad bronquial inespecífica y aquellos con asma en el 38% presentan rinitis alérgica.<sup>24</sup> También se relaciona a la rinitis alérgica como un factor de riesgo para el desarrollo de asma en el adulto (OR<sub>j</sub> 3.21, IC 95% 2.19-4.71).<sup>25</sup> Las dos enfermedades comparten mecanismos anatómicos y fisiopatológicos similares.<sup>26,27</sup> La intensidad de los síntomas del asma se clasifican como intermitente, leve persistente, moderada persistente y severa persistente.<sup>28,29</sup>

### Fisiopatología

La rinitis alérgica se caracteriza por una reacción de hipersensibilidad de tipo I según la clasificación de Geil y Coombs, en la que, después de la exposición al alérgeno, se produce una sensibilización caracterizada por el procesamiento del antígeno en los macrófagos, activación de los linfocitos T cooperadores (TH<sub>2</sub>) con memoria permanente en éstas células, activación de los linfocitos B a células plasmáticas para producir anticuerpos específicos y entonces se prepara el organismo en caso de que se presente otra exposición al alérgeno. En el caso de éste último evento, los anticuerpos IgE específicos se unen a los receptores celulares de los mastocitos o basófilos que se encuentran en la mucosa nasal y junto con la unión del alérgeno esta inmunoglobulina produce la liberación de gránulos de los mastocitos como la histamina, triptasa, quinasa, y los factores quimiotácticos de los eosinófilos.<sup>3,30,31</sup> La cronicidad de la enfermedad se considera que está relacionada con el incremento de las células T cooperadoras del tipo TH<sub>2</sub> productoras de interleucinas 3 (IL-3), 4 (IL-4) y 5 (IL-5), mientras que los sujetos sanos producen mayor cantidad de células TH<sub>1</sub> y la alta concentración de IL-4 desvía a las células B hacia la producción de IgE.<sup>32</sup>

La respuesta alérgica ocurre en dos fases, una que se considera "temprana" y una "tardía". La fase temprana ocurre en minutos después de la exposición al alérgeno y tiende a producir, estornudos, prurito y rinorrea, y la respuesta tardía ocurre en 48 horas después de la exposición al alérgeno y se caracteriza por obstrucción nasal, fatiga, malestar e irritabilidad.<sup>33</sup> Se ha identificado el daño producido al epitelio respiratorio en pacientes con rinitis alérgica perenne que consiste en un incremento de células epiteliales con citoplasma vacuolado, en la amplitud de los espacios intercelulares<sup>34</sup> y una disminución en el transporte mucociliar nasal.<sup>35</sup>

### Diagnóstico

Cuando se efectúa el diagnostico de la rinitis alérgica (tabla I) se consideran la historia clínica, presencia de IgE sérica total, eosinofilia y eosinofilos en moco nasal.<sup>3,30,36,37</sup> Pero además se procuran descartar parasitosis y otras enfermedades,

a través de las manifestaciones clínicas y de estudios de laboratorio y gabinete.<sup>36</sup> Ante la sospecha de rinitis alérgica, el diagnóstico se confirma por la realización de pruebas cutáneas como "prick" o intradérmicas y/ o pruebas sanguíneas como RAST (Radioalergosorbent Test), AlaSTAT (Microplate Allergen-Specific IgE Standard Scoring), MAST (Immunoquimioluminiscence Allergen System Test) y otras.<sup>38,39</sup> Estas pruebas sanguíneas pueden ser positivas para pólenes (rinitis alérgica estacional) o bien para *Dermatophagoides sp*, polvo casero, hongos, etcétera (rinitis alérgica perenne), con la ventaja de que los resultados no se ven afectados por la ingesta previa de medicamentos.<sup>40</sup> La prueba de AlaSTAT, mide la concentración de IgE sérica específica mediante un radio-alergeno-adsorbente (marcador radioactivo) o un marcador que genera color o fluorescencia. Esta prueba comparada con las pruebas cutáneas, tiene una sensibilidad del 88% y una especificidad del 83%, y en relación a su precisión presenta un coeficiente de variación (CV) del 9% intra-ensayo y del 8.9% inter-ensayo, una sensibilidad química (0.05 kU/L) y una especificidad del 100%.<sup>41</sup>

Existen otras pruebas que tienen como desventaja utilizar mayor tiempo para su realización.<sup>42</sup> La inmunoglobulina E es producida por las células plasmáticas y está compuesta por dos cadenas pesadas y dos ligeras unidas por un puente disulfuro, con la presencia de dos sitios de unión al alérgeno encontrando la región variable que es específica para cada tipo de antígeno o alérgeno (Fab), y la región constante (Fc) que se fija a la célula ya sea mastocito o basófilo.<sup>37</sup>

#### Tratamiento

Un problema para el tratamiento de la rinitis alérgica es que no hay un control total de los síntomas, por la exposición constante de los alérgenos, y los tratamientos farmacológicos no se pueden administrar por largos periodos debido a sus efectos adversos.<sup>43</sup> La evolución de los síntomas con diversos tratamientos reportan que el 52% de los pacientes refieren pobre mejoría de los síntomas y el 22% no mejoran.<sup>44</sup>

Constituyen medidas terapéuticas: el evitar la exposición a los alérgenos, la administración de antihistamínicos, vasoconstrictores locales y sistémicos, esteroides tópicos y sistémicos, cromoglicato de sodio y la inmunoterapia.<sup>30</sup> Los antihistamínicos más utilizados son los de segunda generación por presentar menos efectos adversos (sedación, sequedad de boca, visión borrosa), como la loratadina que disminuye la presencia de estornudos, prurito y rinorrea. La pseudoefedrina es un vasoconstrictor que disminuye la obstrucción nasal. El uso de la combinación de la loratadina con pseudoefedrina en niños mayores de 6 años, es eficaz y segura, por no presentar efectos colaterales importantes al administrarse durante dos semanas.<sup>45,46</sup>

**Tabla I.** Criterios que se utilizan en el Centro Médico Nacional La Raza para el diagnóstico de rinitis alérgica.

CRITERIOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia clínica y examen físico</li> <li>• Pruebas para IgE</li> <li>• Pruebas cutáneas (PRICK o Intradérmicas)</li> <li>• Pruebas <i>in vitro</i> (RAST, AlaSTAT)*</li> <li>• IgE total *</li> <li>• Citología nasal en 3 series (eosinófilos &gt;5%)</li> <li>• Eosinofilia*</li> <li>• Radiografía o TC Nariz y senos paranasales Tórax</li> <li>• Otros:</li> </ul>
<p style="margin-left: 40px;">Examen general de orina, coproparasitoscópico en 3 series</p>

\*De acuerdo a los valores de sus límites de referencia.  
 RAST Prueba de radioinmunoabsorbencia.  
 TC Tomografía computada.

Corren y colaboradores evaluaron este medicamento comparándolo con tratamiento placebo mediante la medición de una escala de síntomas nasales alérgicos y observaron una mejoría clínica significativa de éstos síntomas del 20%.<sup>45</sup> La dosis y vía de administración para la loratadina es de 0.2 mg/kg, en dos tomas vía oral cada 12 horas (1 mililitro contiene: 1mg de loratadina y 12.0 mg de pseudoefedrina).<sup>45,47-49</sup>

El uso de los esteroides aunque mejoran los síntomas no previenen la reacción alérgica, además producen otros efectos como irritación nasal y sangrado, por lo que no se considera utilizarlos de primera elección.<sup>30,43</sup> Cuando los síntomas nasales no son controlados con las medidas de prevención y el tratamiento médico antes señalado, se considera el uso de la inmunoterapia, este tratamiento consiste en la aplicación de vacunas de antígenos por vía parenteral, que estimulan la formación de anticuerpos IgG alérgeno-específicos, para inhibir de forma competitiva los sitios receptores de la IgE.<sup>30</sup> Sin embargo, en los niños existe en ocasiones poca adherencia terapéutica por las inyecciones frecuentes a largo plazo así como la posibilidad de reacción anafiláctica (aunque es rara).<sup>43</sup> Este último tratamiento mejora los síntomas en un 50 a 80% de los casos.<sup>40</sup>

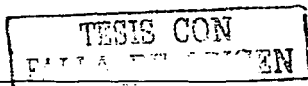
### Vitamina E

La vitamina E es un nutrimento esencial, que existe en dos grupos principales los tocoferoles y tocotrienoles. Los miembros de cada grupo se denominan *alfa*, *beta*, *epsilon* o *delta*. Esta sustancia se encuentra principalmente en plantas aceitosas comestibles, vegetales y frutas.<sup>50</sup> Además de tener efecto antioxidante<sup>51,52,53</sup> podría tener un efecto inmunomodulador.<sup>52,53,54</sup> En enfermedades con depresión inmunológica, como el SIDA, después de la administración de la vitamina E se incrementa la producción de IL-2 y IFN, que son producidos por las células cooperadoras TH1 y disminuye la producción de IL-4, 5 y 6 producidas por las células TH2.<sup>54</sup> Sustancias que también se encuentran elevadas en las enfermedades alérgicas.<sup>32</sup>

En cultivos de linfocitos de mesenterio de ratones se ha identificado que la vitamina E disminuye la concentración de IgE.<sup>55</sup> En pacientes adultos con atopia identificada, la administración de vitamina E, se ha asociado a disminución de la concentración de IgE.<sup>56</sup>

En pacientes con asma se ha relacionado la ingesta de vitamina E con la mejoría de las pruebas de función pulmonar<sup>57</sup> y un cambio en otros marcadores biológicos.<sup>58</sup> En ratones con alergia nasal provocada, la administración de vitamina E durante la fase de hipersensibilidad, disminuyó los síntomas nasales de alergia, la proliferación de linfocitos, la producción de IL-4 e IL-5 y la concentración sérica de inmunoglobulina E, este estudio sugiere que la administración de dosis altas de vitamina E (mayores a los requerimientos habituales) lograría reducir la severidad de la alergia nasal en sujetos con hipersensibilidad y obtener un probable beneficio clínico, así como realizar otros estudios para poder explicar y definir el posible mecanismo de acción de la vitamina E.<sup>54</sup>

La vitamina E debido a su hidrofobicidad requiere de un mecanismo especial de transporte en el ambiente acuoso del plasma y las células. Cuando se ingiere, se solubiliza junto con los componentes grasos de los alimentos, la lipólisis y la emulsificación de las gotas lipídicas que forman micelas, se absorben en el intestino, luego se ensambla a quilomicrones que son almacenados como gránulos y se excretan hacia el componente linfático para luego llegar a la vía sanguínea. Se absorbe el 40%, porcentaje que disminuye todavía más ante un exceso de ácidos grasos en la luz intestinal, dos terceras partes se unen a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el resto a otras lipoproteínas. Tiene una depuración de 24 a 48 horas, ya que es captada rápidamente por el hígado, parte se secreta a la bilis y parte se transfiere de las lipoproteínas a las células.<sup>52,59</sup> La mayor parte de la vitamina E se almacena en el tejido adiposo. Las necesidades diarias de vitamina E son de 10-20 UI ó 7-13 mg (1.43 mg equivalen a 1 UI) en adultos y en los niños es de 2-3 mg al día. No se conocen efectos tóxicos importantes con la ingesta de 600 mg al



día (800 a 900 UI), y eventualmente a estas dosis se han descrito: debilidad, cansancio, cefalea y náusea y los efectos adversos indeseables observados son: fatiga, aumento de lípidos plasmáticos, disminución de la absorción del tratamiento con hierro por vía oral, potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina y alteración de la función de los leucocitos.<sup>52</sup> Como antioxidante se ha observado que reduce los productos de la peroxidación lipídica a dosis de 400 y 600 UI al día, durante 4 semanas consecutivas.<sup>59-62</sup>

Debido a la elevada prevalencia de la rinitis alérgica<sup>4,5,19</sup> y el daño a la calidad de vida que produce sobre todo en la población escolar,<sup>16,17</sup> se ha considerado como un área importante de estudio que ha justificado la búsqueda de medidas terapéuticas alternas.<sup>17</sup> En años recientes, se ha informado de los posibles beneficios clínicos que ofrece la vitamina E en enfermedades de tipo inmunológico,<sup>56</sup> como las de tipo alérgico. En modelo de animales con rinitis alérgica en donde se ha propuesto su posible beneficio clínico en los síntomas<sup>54</sup> y en marcadores inmunológicos como la IgE que caracterizan a la enfermedad alérgica.<sup>53,55,60</sup> Sin embargo, en los seres humanos se desconoce el efecto de la vitamina E en los síntomas nasales y la concentración de IgE sérica. Por lo tanto, este estudio se realizó para explorar y posiblemente para modificar la evolución de la enfermedad mediante la obtención de información básica referente a cada uno de estos aspectos y sustentar otros proyectos de investigación que permitan, en caso pertinente, determinar el posible valor terapéutico de la vitamina E en el tratamiento de la rinitis alérgica en seres humanos. Por ello nos cuestionamos o surge la necesidad de investigar si existe diferencia en el efecto de la administración de vitamina E oral combinada con loratadina/ pseudoefedrina o placebo con loratadina/ pseudoefedrina en la intensidad de la presentación de los síntomas nasales (obstrucción nasal, prurito, rinorrea y estornudos) evaluados por entrevista directa con cuestionario y en la concentración de IgE sérica específica evaluada mediante la prueba de AlaSTAT.

## HIPOTESIS

En pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica perenne, de 10 a 19 años de edad, habitantes de la región Norte de la Ciudad de México:

La administración de vitamina E con loratadina/ pseudoefedrina disminuye la intensidad de la presentación de los síntomas nasales (obstrucción nasal, prurito, rinorrea y estornudos) en al menos el 20% más que la administración de placebo con loratadina/ pseudoefedrina.

La administración de vitamina E con loratadina/ pseudoefedrina disminuye la concentración de inmunoglobulina E sérica específica en comparación con placebo con loratadina/ pseudoefedrina.

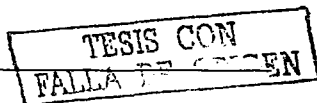


## OBJETIVOS

En pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica perenne, de 10 a 19 años de edad, habitantes de la región Norte de la Ciudad de México:

Identificar y comparar antes y después de la administración de vitamina E combinada con el tratamiento habitual o placebo combinado con el tratamiento habitual, la intensidad de la presentación de los síntomas nasales (obstrucción nasal, prurito, rinorrea y estornudos), evaluada mediante entrevista con cuestionario.

Identificar y comparar antes y después de la administración de vitamina E combinada con el tratamiento habitual o placebo combinado con el tratamiento habitual, la concentración de inmunoglobulina E sérica específica, mediante la prueba de AlaSTAT obtenida por muestra sanguínea.



## TIPO DE ESTUDIO

Estudio clínico, con diseño experimental intra-grupo con mediciones antes y después y con grupo control.<sup>63</sup>

## METODOS

### *SUJETOS*

Por muestreo consecutivo se capturaron 69 sujetos con diagnóstico de rinitis alérgica perenne según los criterios mencionados en los antecedentes (Tabla I), de los cuales solo 63 sujetos permanecieron en el estudio con una edad media de 12 años (D.E. 2.4) de 10 a 19 años. Treinta y nueve hombres (62%) y 24 mujeres (38%), con evolución media de 5 años (D.E. 3.5): de 1 a 5 años, 40 pacientes (64%), de 6 a 10 años, 17 pacientes (27%), y de 11 a 15 años 6 pacientes (10%) y todos fueron estudiantes con excepción de un caso que era obrero, montador de acero.

Los pacientes fueron seleccionados por:

- ser habitantes del Norte de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México,
- padecer rinitis alérgica perenne,
- tener una edad entre 10 y 19 años,
- ser del sexo masculino o femenino y
- aceptar participar con firma de carta de consentimiento informado por el padre o tutor.

No se incluyó a ninguno con antecedentes o evidencia de:

- poliposis nasal,
- enfermedad infecciosa aguda de la nariz y/ o los senos paranasales,
- exposición a humo de tabaco activa o pasiva y el tratamiento con esteroides, antihistaminicos o vitaminas,

- pacientes con enfermedades concomitantes que contraindiquen el tratamiento habitual (enfermedades cardiovasculares o renales) y
- embarazo o su diagnóstico durante el estudio.

Se eliminaron del estudio:

- a 5 sujetos por enfermedad infecciosa aguda durante el seguimiento (4 hombres, edad media de 12 años y D.E. 2) y
- a un sujeto que lo abandonó (mujer de 15 años).

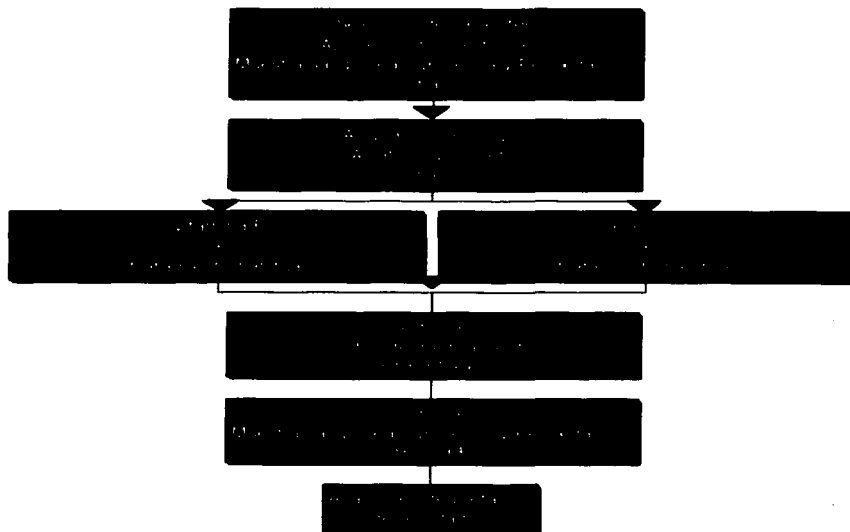
#### *DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO*

A todos los participantes se les efectuó historia clínica otorrinolaringológica en la que se identificó edad, sexo, índice de masa corporal, ocupación y tiempo de evolución de la enfermedad. La indicación de medidas de control ambiental para disminuir la exposición a potenciales alérgenos ambientales se efectuó al ingresar al estudio de la misma forma durante entrevista directa con el investigador y de acuerdo con el anexo I. Entonces al ingresar al estudio (día 1), se aplicó un cuestionario de síntomas nasales mediante entrevista y también se obtuvo una muestra sanguínea para la determinación de la concentración de IgE sérica específica a cinco alérgenos inhalables y del mismo suero se efectuó la determinación de hidro-peróxidos lipídicos como control de la administración de la vitamina E. Luego se llevó a cabo la asignación de la administración de la vitamina E o placebo de forma aleatoria y cegada.

La aplicación del cuestionario y el control de medicamentos se realizó cada semana durante las semanas 1, 2 y 3 por el mismo entrevistador.

Al término de la cuarta semana se aplicó el cuestionario y se obtuvo una segunda muestra sanguínea para realizar la determinación de la concentración de IgE sérica específica a los cinco alérgenos inhalables y de los hidro-peróxidos lipídicos. Se concentraron los resultados para su análisis e interpretación (Figura 1).

Figura 1. Descripción general del estudio.



## PROCEDIMIENTOS

### *Asignación del tratamiento*

La asignación de la administración de vitamina E o placebo se llevó a cabo de acuerdo a una tabla de números aleatorios proporcionada por el laboratorio que aportó la vitamina E y el placebo en frascos idénticos que estaban etiquetados con sus respectivos códigos. Los sujetos fueron asignados a uno de dos grupos:

- I. Administración de loratadina/ pseudoefedrina con vitamina E o
- II. Administración de loratadina/ pseudoefedrina con placebo, éste último con la misma presentación que la vitamina E.

Los investigadores participantes no tuvieron acceso a los códigos durante las evaluaciones de las variables de interés hasta que se completó la recolección de todos los resultados tanto de los cuestionarios de los síntomas nasales como de las muestras séricas para la determinación de la concentración de IgE sérica específica y de los hidroperóxidos lipídicos.

### *Administración del tratamiento convencional y de la vitamina E.*

Todos los pacientes recibieron loratadina/ pseudoefedrina en presentación de jarabe, a una dosis de 0.2 mg/ kg de peso dividido en 2 tomas al día durante dos semanas. La supervisión de la ingesta del medicamento se efectuó a través de la información del familiar y el conteo de los mililitros del jarabe cada semana. Los familiares de los participantes informaron que la ingesta se realizó de acuerdo a las indicaciones, lo que fue acorde al conteo de los mililitros del jarabe. La vitamina E se proporcionó en forma de cápsulas de 400 UI, contenidas en frascos de 30 cápsulas. El placebo se proporcionó con apariencia igual a la de la vitamina E, en frascos con 30 cápsulas, elaborados por el laboratorio que fabricó la vitamina E. Los pacientes recibieron la indicación de tomar una cápsula cada 24 horas por la mañana durante 4 semanas. La etiqueta de cada cápsula contenía un código y el control de los códigos lo efectuó la compañía farmacéutica. La supervisión de la ingesta de la vitamina E o el placebo

se efectuó mediante el informe del familiar, el conteo de cápsulas cada semana y la determinación de los hidroperóxidos lipídicos en suero (técnica en anexo 2), con el Kit LPO-CC (Kamiya Biomedical Company). Los familiares de los participantes informaron que la ingesta se realizó de acuerdo a las indicaciones, lo que fue acorde al conteo de las cápsulas. Sin embargo, la determinación de hidro-peróxidos lipídicos en el suero antes y después del tratamiento no mostró diferencias significativas intrasujeto ni entre grupos. La concentración de los hidro-peróxidos lipídicos en nml/ml del grupo con vitamina E fue de (mediana 1.92, percentil 25-75 de 0-2.94) día 1 y de (1.70, 0-4.98) a la semana 4 y para el grupo con placebo fue de (2.21, 0.96-5.77) día 1 y de (2.89, 1.47-3.85) a la semana 4.

*Medición de síntomas nasales.*

Los síntomas nasales se evaluaron mediante la aplicación de un cuestionario de severidad de síntomas nasales,<sup>45,46,47</sup> que se muestra en la Tabla II. Durante el estudio, el cuestionario se aplicó mediante entrevista directa al paciente al ingresar al estudio (día 1) y cada semana durante 4 semanas. Se interrogaron los síntomas de obstrucción nasal, rinorrea, prurito y estornudos que manifestaron el día anterior a la entrevista. Cada cuestionario fue calificado mediante la suma de todos los puntos, para obtener un puntaje total. El cuestionario consta de cuatro preguntas como: dificultad para respirar a través de la nariz, frecuencia de comezón, cantidad de moco que escurre, y veces al día en que ocurren los estornudos las cuales tienen a su vez cada una cuatro opciones de respuesta que se califican como ninguna que se le asigna un valor de 0, leve 1, moderado 2 y severo 3. Al final se suman las calificaciones de cada respuesta para dar un puntaje global mínimo de 0 y máximo de 12. Antes de la aplicación del cuestionario se llevó a cabo la estandarización de la aplicación del cuestionario en población mexicana<sup>64</sup> (anexo 3).

*Medición de la concentración de IgE sérica específica.*

Se obtuvieron muestras séricas al día 1 y a la semana 4 de la administración de la vitamina E *versus* placebo y se mantuvieron congeladas a  $-50^{\circ}\text{C}$ . Las muestras se procesaron en bloques para la determinación de la concentración de IgE sérica específica a cinco alérgenos inhalables.

Los alérgenos se escogieron por ser los que con mayor frecuencia se identifican en las pruebas cutáneas en el departamento de Alergia e Inmunología del CMN La Raza y fueron los siguientes: *Dermatofagoides pteronissimus* y *farinae*, Capriola, Aspergillus y Cucaracha. La determinación de IgE específica se efectuó por el método de AlaSTAT a través de un lector de microplaca (STAT FAX 300, USA) y se registraron los resultados en kilo Unidades/ Litro (kU/L) (ver anexo 4). Los resultados se evaluaron tanto en cifras totales como de acuerdo al punto de corte con que se identifica su significado clínico  $\geq 0.35$  kU/L.<sup>40</sup>

*Ajuste de la aplicación de instrumentos*

Cuestionario. Antes de la aplicación del cuestionario, se efectuó su evaluación en población mexicana, con medición de la reproducibilidad de las mediciones repetidas cada semana con intervalo de 4 semanas, la cual mostró un coeficiente de repetibilidad de 1.9, lo que señaló la pertinencia de otorgar significado clínico a los cambios de 2 o más puntos, como se refiere en el apartado siguiente (anexo 3).

Determinación de IgE sérica específica. Antes de llevar a cabo la medición, se realizó la calibración de la prueba con 6 estándares o calibradores conocidos. El control de calidad se realizó con controles positivo y negativo para la validación de la prueba, se consideró como valor negativo de referencia si era menor al punto de corte de 0.35 y un valor positivo si el valor obtenido fue igual o mayor a 0.35 kU/L, el resultado obtenido fue adecuado con un valor de 0.2 kU/L y de 21.8 kU/L respectivamente. La sensibilidad de la técnica es de 0.05 y la especificidad es del 100%.

Tabla II. Cuestionario de síntomas nasales

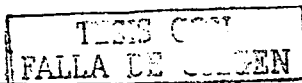
Severidad	0 Ninguna	1 Leve	2 Moderada	3 Severa
¿Dificultad para respirar a través de la nariz?	Ninguna	Leve	Difícil	Muy difícil o imposible
¿Qué tan frecuente tiene comezón en la nariz?	Ninguna	Ocasional	Frecuente	Persistente o todo el día
¿Cuánto moco escurre por la nariz?	Ninguna	Ocasional	Frecuente	Persistente o todo el día
¿Cuántas veces al día ocurren los estornudos?	0	1 y 4	5 y 9	Igual o mayor a 10

Total: \_\_\_\_\_

Nota: 1. ninguna obstrucción nasal es cuando puede respirar a través de su nariz sin abrir la boca, 2. la obstrucción nasal leve es cuando tiene dificultad para respirar a través de la nariz pero no abre la boca, 3. la obstrucción nasal difícil es cuando en ocasiones respira con la boca abierta, 4. La obstrucción nasal muy difícil o imposible es cuando todo el tiempo está con la boca abierta y 5. los estornudos se refieren al número de estornudos en salva.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN





### *Aspectos estadísticos*

Antes de analizar los resultados se comparó la distribución de los mismos con la distribución normal utilizando la prueba Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de las diferencias entre grupos e intra-grupo se utilizaron las pruebas: U de Mann Whitney, Wilcoxon, Z para diferencia de proporciones y Friedman, con un  $\alpha$  de 0.05.

### ASPECTOS ETICOS

El proyecto de investigación fue evaluado y autorizado por el Comité Local de Investigación del Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, con el número de registro 2001-691-0004. La propuesta y la ejecución del estudio se efectuó respetando la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud y las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social. No violó ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong y Venecia. La autorización del paciente para ser incluido al estudio se solicitó después de haber proporcionado información amplia y detallada del estudio tanto al paciente como a su familiar responsable o tutor; quienes tuvieron la oportunidad de efectuar preguntas y solicitar aclaraciones antes de firmar la carta de consentimiento informado (anexo 5A y B). Durante el estudio tuvieron conocimiento de su derecho a terminar su participación sin que ello tuviera repercusión sobre su atención médica. Un paciente decidió terminar su participación quien continuó su atención con un médico tratante del servicio de Alergología e Inmunología, Centro Médico La Raza.

Todos los procedimientos del estudio, se efectuaron por personal entrenado y con la participación de médicos. Para la determinación de IgE sérica específica se obtuvieron dos muestras de sangre venosa de 5 ml con intervalo entre las mismas de 4 semanas, lo cual representó un riesgo mínimo de acuerdo con la Ley General de Salud en el artículo 17.

Tabla II. Cuestionario de síntomas nasales

Severidad	0 Ninguna	1 Leve	2 Moderada	3 Severa
¿Dificultad para respirar a través de la nariz?	Ninguna	Leve	Difícil	Muy difícil o imposible
¿Qué tan frecuente tiene comezón en la nariz?	Ninguna	Ocasional	Frecuente	Persistente o todo el día
¿Cuánto moco escurre por la nariz?	Ninguna	Ocasional	Frecuente	Persistente o todo el día
¿Cuántas veces al día ocurren los estornudos?	0	1 y 4	5 y 9	Igual o mayor a 10

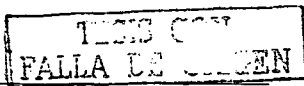
Total: \_\_\_\_\_

Nota: 1. ninguna obstrucción nasal es cuando puede respirar a través de su nariz sin abrir la boca, 2. la obstrucción nasal leve es cuando tiene dificultad para respirar a través de la nariz pero no abre la boca, 3. la obstrucción nasal difícil es cuando en ocasiones respira con la boca abierta, 4. La obstrucción nasal muy difícil o imposible es cuando todo el tiempo está con la boca abierta y 5. los estornudos se refieren al número de estornudos en salva.

TESIS CON  
 FALTA DE ORIGEN

**FALTA  
PAGINA**

**20**



### *Aspectos estadísticos*

Antes de analizar los resultados se comparó la distribución de los mismos con la distribución normal utilizando la prueba Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de las diferencias entre grupos e intra-grupo se utilizaron las pruebas: U de Mann Whitney, Wilcoxon, Z para diferencia de proporciones y Friedman, con un  $\alpha$  de 0.05.

### ASPECTOS ETICOS

El proyecto de investigación fue evaluado y autorizado por el Comité Local de Investigación del Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, con el número de registro 2001-691-0004. La propuesta y la ejecución del estudio se efectuó respetando la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud y las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social. No violó ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong y Venecia. La autorización del paciente para ser incluido al estudio se solicitó después de haber proporcionado información amplia y detallada del estudio tanto al paciente como a su familiar responsable o tutor; quienes tuvieron la oportunidad de efectuar preguntas y solicitar aclaraciones antes de firmar la carta de consentimiento informado (anexo 5A y B). Durante el estudio tuvieron conocimiento de su derecho a terminar su participación sin que ello tuviera repercusión sobre su atención médica. Un paciente decidió terminar su participación quien continuó su atención con un médico tratante del servicio de Alergología e Inmunología, Centro Médico La Raza.

Todos los procedimientos del estudio, se efectuaron por personal entrenado y con la participación de médicos. Para la determinación de IgE sérica específica se obtuvieron dos muestras de sangre venosa de 5 ml con intervalo entre las mismas de 4 semanas, lo cual representó un riesgo mínimo de acuerdo con la Ley General de Salud en el artículo 17.

## RESULTADOS

Las características generales de los pacientes que participaron en cada grupo del estudio se muestran en la Tabla III. Observamos que al comenzar el estudio, los dos grupos de pacientes fueron similares en edad, índice de masa corporal, tiempo de evolución, concentración de IgE sérica específica y total, pero diferentes en la relación mujer/ hombre y en la severidad de los síntomas nasales. Esta última diferencia fue clínicamente limitrofe, por ser de 2 puntos.

**Tabla III.** Características generales al comienzo del estudio (día 1) de los pacientes con rinitis alérgica perenne que recibieron vitamina E y placebo.

Característica	Grupo con vitamina E (n=32)	Grupo con placebo (n=31)	p
	media ± D.E.	media ± D.E.	
Edad (años)	12 ± 2.4	12 ± 2.5	-
Índice de masa corporal	21.1 ± 4.8	21.3 ± 4.1	-
Tiempo de evolución (años)	4 ± 2.6	5 ± 4.1	-
1 a 5 años	3 ± 1.5	3 ± 1.6	-
6 a 10 años	8 ± 1.4	7 ± 1.4	-
11 a 15 años	13 ± 1.4	11 ± 0	-
Relación mujer/hombre	1 / 1	1 / 2.8	-
	<b>Mediana, Perc 25-75</b>	<b>Mediana, Perc 25-75</b>	<b>p</b>
Síntomas	7 (5-8)	5 (4-6)	*
IgE total	368 (19-4036)	387 (33-3847)	-
IgE específica (kU/L)			
<i>Dermatophagoides p</i>	41.95(19.13-55.60)	35.95(17.23-65.58)	-
<i>Dermatophagoides f</i>	27.55( 8.90-49.50)	31.55( 3.63-50.63)	-
Capriola	0.20(0.10-0.20)	0.20(0.20-0.20)	-
Aspergillus	0.20(0.13-0.20)	0.20(0.13-0.20)	-
Cucaracha	0.20(0.10-0.20)	0.20(0.10-0.20)	-
Productos de peroxidación lipídica (nanomoles/ml)	1.923 (0.000-2.941)	2.206 (0.962-5.769)	-

D.E. = Desviación estándar.

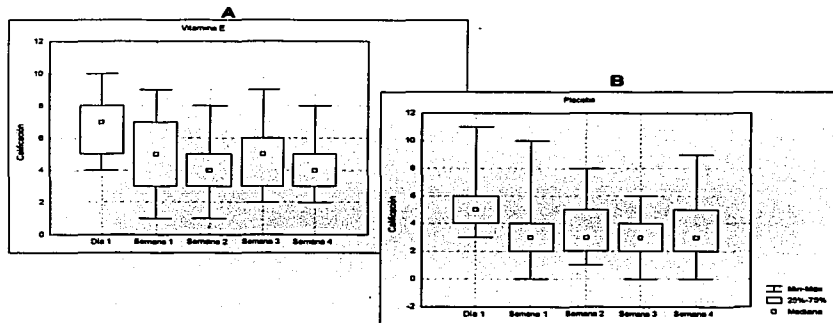
Perc. = Percentil.

\*  $p \leq 0.05$ .

*Síntomas nasales.*

En la evaluación intra-grupo, los cambios de la puntuación total de la severidad de los síntomas nasales mostró ser similar para los dos grupos (vitamina E *versus* placebo). El único cambio significativo se observó en la medición efectuada una semana después de ingresar al estudio ( $p < 0.05$ , Wilcoxon). Después, la puntuación permaneció estable en los dos grupos (Figura 2). Al terminar el estudio a la semana 4, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en el cambio de la puntuación. La respuesta de los síntomas en mujeres/ hombres en el grupo con vitamina E, en el día 1 fue de mediana 6 (perc 25-75 de 5-9)/ 6 (5-7); a la semana 4 fue de 4 (3-6)/ 4 (3-6). En tanto que en el grupo con placebo, la respuesta de los síntomas en mujeres/ hombres en el día 1 fue de 5 (4-7)/ 4 (4-6); a la semana 4 fue de 3 (2-6)/ 2 (1-4). La diferencia en la respuesta de los síntomas después de la administración de vitamina E *versus* placebo fue similar en mujeres y hombres ( $p > 0.05$ , Wilcoxon).

**Figura 2.** Mediana y percentiles 25-75 de la evolución de la puntuación total del cuestionario de síntomas nasales de los pacientes con rinitis alérgica perenne en el grupo con vitamina E (A) *versus* placebo (B).



*Concentración de IgE sérica específica.*

En los 63 sujetos la concentración de IgE específica a los cinco alérgenos estudiados fue: *Dermatophagoides f* mediana 39 kU/L perc 25-75 (23-53), *Dermatophagoides p* 22 (8-42), *Capriola* 0.20 (0.10-0.20), *Aspergillus* 0.20 (0.10-0.20) y *Cucaracha* 0.20 (0.10-0.20).

De acuerdo al punto de corte que se utiliza con fines de determinar el significado clínico de las mediciones ( $\geq 0.35$  kU/L), la concentración de IgE sérica específica al día 1 del estudio fue positiva para *Dermatophagoides p*, en 61 sujetos (97%), *Dermatophagoides f* en 59 (94%), *Capriola* 5(8%), *Aspergillus* 3 (5%) y *cucaracha* 5 (8%). A la semana 4 del estudio fue positiva para *Dermatophagoides p*, en 62 sujetos (98%), *Dermatophagoides f* en 58 (92%), *Capriola* 6 (9.6%), *Aspergillus* 4 (6.4%) y *cucaracha* 3 (5%). La frecuencia con la que al menos dos alérgenos fueron positivos de acuerdo con el punto de corte con significado clínico de las mediciones fue de 57 (90.5%).

La concentración de IgE sérica específica para *Dermatophagoides p* en mujeres/ hombres en el grupo con vitamina E, en el día 1 fue de mediana 44 (perc 25-75 de 32-56)/ 32 (7-66); a la semana 4 fue de 44 (18-84)/ 24 (10-55). En tanto que en el grupo con placebo, la concentración en mujeres/ hombres en el día 1 fue de 36 (25-53)/ 32 (25-52); a la semana 4 fue de 37 (10-61)/ 27 (15-67). La concentración de IgE sérica específica para *Dermatophagoides f* en mujeres/ hombres del grupo con vitamina E, en el día 1 fue de mediana 32 (13-51)/ 24 (3-45); a la semana 4 fue de 33 (6-55)/ 21 (3-47). En tanto que en el grupo con placebo, la concentración en mujeres/ hombres en el día 1 fue de 27 (15-42)/ 19 (5-38); a la semana 4 fue de 28 (7-41)/ 22 (7-29). La diferencia de la concentración de IgE sérica específica después de la administración de vitamina E *versus* placebo también fue similar para mujeres y hombres ( $p > 0.05$ , Wilcoxon).

**Tabla IV.** Concentración de IgE sérica específica a cinco alérgenos con rinitis alérgica perenne vitamina E *versus* placebo.

Concentración de IgE sérica específica UKL	Grupo con vitamina E (n=32)				Grupo con placebo (n=31)			
	Día 1		Semana 4		Día 1		Semana 4	
	Mediana	Perc 25-75	Mediana	Perc 25-75	Mediana	Perc 25-75	Mediana	Perc 25-75
<i>D. farinae</i> *	41.95	(19.45-55.60)	35.95	(17.23-65.58)	33.70	(25.40-51.80)	27.40	(2.20-13.60)
<i>D. pteroyissinus</i> *	27.55	( 8.90-49.50)	31.55	( 3.63-50.63)	19.20	(7.30-38.40)	24.00	(6.60-33.70)
Capriola	0.20	(0.10-0.20)	0.20	(0.20-0.20)	0.20	(0.10-0.20)	0.20	(0.10-0.20)
Aspergillus	0.20	(0.13-0.20)	0.20	(0.12-0.20)	0.20	(0.10-0.20)	0.20	(0.00-0.20)
Cucaracha	0.20	(0.10-0.20)	0.20	(0.10-0.20)	0.20	(0.00-0.20)	0.20	(0.00-0.20)

Perc = percentil

\* Con significado clínico

La concentración de IgE sérica específica a los 5 alérgenos estudiados en el grupo con vitamina E y placebo al día 1 y semana 4 se muestra en la Tabla IV. No se observó diferencia significativa entre las mediciones del día 1 y semana 4 intra-grupo ( $p > 0.05$ , Wilcoxon) ni entre grupos ( $p > 0.05$ , U de Mann-Whitney) con la administración de vitamina E o placebo.

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas a la semana 4 comparada con el día 1 intra-grupo ( $p > 0.05$ , Wilcoxon) ni entre grupos ( $p > 0.05$ , U de Mann-Whitney) para ninguno de los alérgenos, tanto cuando se analizó la concentración total como cuando se analizó considerando la significancia clínica, mediante la comparación de proporciones ( $p > 0.05$ , Z para la diferencia de proporciones).



## DISCUSION

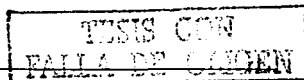
El propósito de este trabajo fue investigar los posibles efectos de la administración de vitamina E en los síntomas nasales y la concentración de IgE sérica específica de pacientes con rinitis alérgica perenne a quienes se les administró tratamiento con loratadina/ pseudoefedrina. Los resultados muestran que en habitantes de la Región Norte de la Ciudad de México, de 10 a 19 años de edad, la administración de vitamina E a dosis de 400 UI/ día/ 4 semanas, comparada con placebo, no tuvo efecto en la severidad de los síntomas ni en la concentración de IgE sérica específica.

### Características demográficas del grupo de pacientes evaluados

Las características demográficas de los participantes de esta investigación son congruentes con los informes nacionales e internacionales de una mayor prevalencia de la enfermedad en escolares y adolescentes y predominio en el sexo masculino.<sup>5,6</sup> La edad media de los pacientes evaluados fue de 12 años y la relación mujer: hombre fue de 1:1.1. Sin embargo, después de la asignación aleatoria y cegada a cada una de las 2 opciones terapéuticas, en el grupo de pacientes que recibió placebo se observó una mayor proporción de hombres que en el grupo que recibió vitamina E, (relación mujer: hombre de 1:2.8 *versus* 1.1). Sin embargo, este factor no tuvo repercusión en los resultados ya que la respuesta de hombres y mujeres fue similar en los dos grupos.

### Frecuencia de alérgenos

La elección de los cinco alérgenos evaluados en este estudio se fundamentó en la consulta del banco de datos del Laboratorio de Inmunología y Alergia del Centro Médico Nacional La Raza y el informe de Balderrama y cols (1990) sobre los alérgenos que se identificaron con mayor frecuencia en las pruebas cutáneas de



pacientes con rinitis alérgica y asma bronquial evaluados en el Centro Médico Nacional La Raza.<sup>65</sup> En 100 pacientes de 3 a 68 años, Balderrama y cols identificaron los siguientes alérgenos: cucaracha en 84%, *Dermatophagoides sp* en 69%, polvo casero en 66%, Capriola en 59%, Bermuda 49%, *Aspergillus* en 46% y otros en menor frecuencia.<sup>65</sup> Los alérgenos que se identificaron como más frecuentes coinciden con los de otros informes. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, se evaluaron a 126 niños, de 1 a 14 años de edad, con diagnóstico de asma, rinitis alérgica, urticaria y dermatitis atópica, a quienes por el método de punción con lanceta 15 minutos después de aplicado el alérgeno se les identificó el alérgeno inhalable más frecuente. En el grupo de niños de dos a cinco años de edad los alérgenos fueron: *Dermatophagoides p* 30% y *Dermatophagoides f* 29%, mientras que para el grupo de 6 a 14 años fueron: *Dermatophagoides p* 30%, *Dermatophagoides f* 18%, *Salsola*, *Schinus*, polvo casero 20% y un grupo de alérgenos formado por *Ambrosia*, *Artemisa*, *Plantago*, *Aspergillus*, *Prosopis*, *Fraxinus*, *Quercus*, *Salsola*, *Franseria*, *Holcus*, *Lolium* y *Capriola* 32%.<sup>66</sup> En otro estudio en el que se revisaron los expedientes de 247 pacientes del Hospital Regional de Zona Gabriel Mancera del IMSS, con diagnóstico de asma y rinitis alérgica, los alérgenos inhalables más frecuentes fueron: *Dermatophagoides p* 42%, polvo casero 26%, gato 13%, *Ambrosia*, *Amaranthus* y *Populus* 10%, *Lolium p* 8.5%, *Fraxinus* 8%, cucaracha 6% y perro 5%.<sup>67</sup>

En el presente estudio los alérgenos más frecuentes fueron *Dermatophagoides p* en 61 (97%) y *Dermatophagoides f* 59 (93%). Lo que es comparable con los resultados de los otros estudios.<sup>68-72</sup> Este hecho señala que la información obtenida de los sujetos que participaron en el presente estudio puede ser comparada no sólo con la de otros pacientes del Centro Médico Nacional La Raza, sino también con la de pacientes de otros centros hospitalarios de la Ciudad de México.

La frecuencia con que se identificaron los alérgenos en cada uno de los dos grupos de tratamiento de este estudio, fue similar. Los dos alérgenos más frecuentes y que tuvieron una concentración clínicamente significativa fueron los mismos (Tabla IV), lo que señala que este factor no interfirió con los resultados.

### Síntomas nasales

La aplicación del cuestionario de síntomas nasales antes de la administración de la vitamina E *versus* placebo mostró calificaciones similares a las que han sido informadas en la literatura, en pacientes con rinitis alérgica.<sup>45</sup> En este estudio la mediana de la calificación del cuestionario de todos los participantes (n=63) fue de 6, intervalo de 2 a 11. Sin embargo, después de la asignación aleatoria y cegada al grupo de tratamiento, el grupo de pacientes que recibió vitamina E mostró una calificación mayor que la observada en el grupo de pacientes que recibió placebo (7 *versus* 5). Pero es pertinente destacar que esta diferencia fue menor a la considerada como clínicamente significativa, de acuerdo con el coeficiente de repetibilidad de la medición.<sup>64</sup> También se debe destacar que la misma diferencia persistió a lo largo de todo el estudio, con cambios paralelos (Figura 2), y sin mostrar interferencia aparente en los resultados. En cada uno de los dos grupos, se identificó una disminución temprana y de magnitud similar de la intensidad de los síntomas después de la primera semana de haber comenzado el tratamiento, sin observarse más cambios durante el resto del seguimiento de 4 semanas.

La comparación entre-grupos no mostró ningún efecto de la vitamina E en la intensidad de los síntomas nasales. La diferencia del día 1 con la semana 4 del grupo con vitamina E, fue similar a la observada en el grupo de placebo. El análisis secundario de los resultados para identificar el posible efecto de la intensidad de los síntomas al comienzo del estudio en la evolución, tampoco mostró diferencias entre grupos. Sin embargo, en los dos grupos, el análisis intra-grupo mostró una disminución significativa y estable a partir de la primera semana de seguimiento, pero

sin otros cambios significativos en las semanas 2, 3 y 4. Este efecto se puede atribuir a la administración de loratadina/ pseudoefedrina. Resultados similares con la administración de éste tratamiento se han observado en estudios con mediciones semanales con seguimiento de 2 y 3 semanas.<sup>73,74</sup> En un estudio en pacientes con edad de 12 a 70 años con rinitis alérgica a quienes se les administró loratadina/ pseudoefedrina a las mismas dosis durante dos semanas y con seguimiento de 6 semanas utilizando el mismo cuestionario, se observó disminución de los síntomas a la primera semana, con estabilidad de la medición después de la tercera semana de seguimiento.<sup>45</sup>

La evidencia ha mostrado que el efecto esperado de la administración de loratadina/ pseudoefedrina a la dosis de 0.2mg/kg y 0.5mg/kg, respectivamente, dos veces al día, actúa y perdura durante su administración y hasta 7 días después de suspenderlo.<sup>75</sup> Por lo que es pertinente considerar la influencia de otros factores además del tratamiento farmacológico *per se* que pudieran influir en el comportamiento clínico en ambos grupos, como el control ambiental en sujetos con rinitis alérgica, (ej. evitar la exposición a los alergenos) como parte del tratamiento de la enfermedad alérgica,<sup>76</sup> y no descartamos el efecto Hawthorne (los sujetos modifican sus actitudes o respuestas por el simple hecho de participar en el estudio).<sup>77</sup>

En el diseño de la presente investigación se consideró el posible efecto de que se llevaran a cabo de forma variable las medidas de control ambiental, necesarias para el tratamiento adecuado de los pacientes con rinitis alérgica. Con este propósito se dieron las mismas indicaciones (anexo 1) a todos los participantes y durante el seguimiento se insistió sobre la necesidad de apego a las mismas. Otro factor que fue difícil de controlar fue la exposición a los contaminantes ambientales. Para procurar limitar su posible efecto, todos los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron procedentes de la misma región de la Ciudad de México (diferente a la de otras regiones por concentrarse un mayor número de fábricas)<sup>78</sup> y se procuró que la

captación y seguimiento se efectuara durante la misma época climática (invernal seca).<sup>79</sup> Aunque por tratarse de rinitis alérgica perenne no fue posible controlar aspectos de la enfermedad *per se*, en la cual las características inmunológicas y clínicas son de evolución crónica.<sup>80</sup>

Estos y otros factores pudieron haber influido en los resultados generales, pero consideramos poco probable que hayan tenido alguna influencia sobre la comparación de los dos grupos para identificar el efecto de la vitamina E.

La evidencia actual aún es insuficiente para determinar si la vitamina E tiene o no efecto en la evolución clínica de las enfermedades atópicas. Un estudio realizado en 6 niños de 3 a 7 años con dermatitis atópica a quienes se les administró una dosis de vitamina E de 19.5 UI una vez al día durante 2 semanas, no mostró efecto significativo en el prurito en la piel aunque tampoco se identificó cambio en la concentración de la vitamina E en eritrocitos y en plasma, ni en la concentración de los productos de la peroxidación lipídica (malondialdehído).<sup>81</sup> Mientras que en un estudio cruzado y doble ciego, en el que se evaluó el efecto de la dieta con vitamina E (400 UI) y vitamina C (500 mg) en sujetos adultos con asma a quienes se les provocó hiperreactividad bronquial con la exposición a ozono (0.12 partículas por millón) durante 45 minutos durante el ejercicio moderado intermitente, observaron que los sujetos a quienes se les administraron antioxidantes tuvieron una respuesta menos severa que los sujetos que recibieron placebo. Los resultados sugieren que el suplemento dietético con vitamina E y C podría beneficiar a sujetos con asma que se encuentran expuestos a contaminantes aéreos.<sup>82</sup> Otros investigadores han propuesto que el equilibrio de antioxidantes/ oxidantes podría estar alterado en niños que padecen asma bronquial debido a un aumento de la concentración de oxidantes y disminución de los antioxidantes como la vitamina E.<sup>83-85</sup>

### Concentración de IgE sérica específica

Al comienzo del estudio, la concentración de IgE sérica específica a los cinco alérgenos evaluados fue similar en los dos grupos (vitamina E y placebo). Por lo que a este respecto consideramos que los grupos fueron comparables.

La concentración de IgE para alérgenos específicos no mostró diferencias antes-después en ninguno de los dos grupos, tanto en cifras absolutas como después de clasificar los resultados de acuerdo a los puntos de corte para identificar su significado clínico. Durante el seguimiento no se observaron diferencias significativas entre grupos atribuibles a la vitamina E. Es pertinente destacar la disociación entre este resultado y la disminución de la intensidad de los síntomas que se observó en cada uno de los dos grupos con el tratamiento convencional loratadina/pseudoefedrina durante la primera semana, sin embargo no tuvo efecto en la concentración de IgE sérica específica. Por lo que en los resultados se observó la ausencia de efecto de la administración de vitamina E sobre la concentración de inmunoglobulinas.<sup>86</sup> En el contexto del estudio, esta aseveración es válida a las dosis administradas y con el uso de la técnica de AlaSTAT para efectuar las mediciones.

Las pruebas diagnósticas disponibles para la determinación de anticuerpos IgE específicos mediante pruebas séricas *in vitro* son: RAST (radioalergosorbent test system), MAST (multiple allergosorbent test system), el ensayo de inmunoabsorbencia ligado a enzimas (ELISA), AlaSTAT e Inmuno CAP, entre otras.<sup>87, 88</sup> El RAST fue la primera técnica *in vitro* para detectar los anticuerpos IgE alérgeno-específicos en el suero mediante métodos de radioisótopos o colorimetría, y los resultados no se afectan por la administración previa de medicamentos.<sup>87</sup> Esta prueba tiene una correlación del 92% comparada con las pruebas cutáneas y el reto nasal<sup>88,89</sup> y se ha reportado una sensibilidad del 67% al 89% y una especificidad del 83 al 97%.<sup>89</sup> Se utilizó para la determinación de la concentración de IgE sérica específica *in vitro* la prueba de AlaSTAT, porque es un método más automatizado en

comparación a otras pruebas como el RAST (radioalergosorbent test system), MAST (multiple alergosorbent test system), (ELISA) ensayo de inmunoabsorbencia ligado a enzimas, entre otras.<sup>89,90</sup> La técnica de AlaSTAT emplea un antígeno líquido y ha mostrado una adecuada correlación con las pruebas cutáneas y con otras pruebas *in vitro* con una sensibilidad del 57 al 94% y una especificidad del 74 al 83%.<sup>89,90,91</sup> Por lo que consideramos que la utilización de esta prueba en nuestro estudio fue adecuada.

#### Vitamina E y enfermedad alérgica

El mecanismo por el cual actúa la vitamina E no es claro. Zheng y cols (1999), en un modelo murino al que se le administró vitamina E por vial ora por 4 semanas, observó una reducción en la proliferación de linfocitos (células TH2), interleucinas 4 y 5, niveles séricos de IgE y de la respuesta nasal después de la exposición a disiocianato de tolueno (sensibilizante). Los autores sugirieron que sus resultados podrían ser explicados por un posible efecto de la vitamina E sobre la producción de prostaglandinas (PG<sub>12</sub>) que inhiben el efecto de la histamina (importante mediador químico en la respuesta nasal de tipo alérgico).<sup>54</sup> Lo cual ha sido documentado en estudios en ratones, con evidencia de un incremento en la producción de prostaglandinas después de la administración de vitamina E al actuar como un antioxidante en las membranas celulares y al bloquear la peroxidación de ácidos grasos poli-insaturados.<sup>92,93</sup> Aunque también se ha identificado en otros estudios en ratones que las dosis altas de vitamina E disminuyen la producción de IgE<sup>94</sup> y otros mediadores de tipo inmunológico.<sup>95-100</sup> Sin embargo, en nuestro estudio no se observó ningún efecto sobre los síntomas nasales ni en la concentración de IgE sérica específica.

### Alcances y limitaciones del estudio

La administración de vitamina E a sujetos con rinitis alérgica perenne se realizó a la dosis de 400 UI al día durante 4 semanas. Esta dosis y el tiempo de su administración, se seleccionó por la evidencia en pacientes con asma de su efecto antioxidante,<sup>57,58</sup> así como su efecto inmunomodulador al disminuir la concentración de IL-4, 5 y 6 en pacientes con SIDA.<sup>54</sup> Serán necesarios otros estudios en los que se administre la vitamina E a mayor dosis y/ o durante más tiempo de seguimiento para evaluar efectos tanto clínicos como en otros marcadores inmunológicos como la IL-4 y 5 además de la IgE sérica específica.

Es pertinente destacar que este estudio se diseñó para evaluar como eventos terminales los síntomas y la producción de inmunoglobulina E sérica específica, pero no se efectuó la medición de otros marcadores inmunológicos. Por este motivo los resultados no niegan ni apoyan otros posibles efectos de la administración de vitamina E a este grupo de pacientes.

Los resultados que obtuvimos sólo se pueden aplicar a sujetos con rinitis alérgica perenne, pero no descarta que pudiera tener algún efecto en aquellos sujetos con una enfermedad alérgica con fluctuaciones de los síntomas como la rinitis estacional.



## CONCLUSION

La administración de la vitamina E comparada con placebo, en pacientes con rinitis alérgica perenne, de 10 a 19 años de edad y habitantes de la Ciudad de México, no mostró efecto en la sintomatología nasal ni en la concentración de IgE sérica específica para *Dermatophagoides p* y *Dermatophagoides f*.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 Winther L, Moseholm L, Reimer CM, Sthal SP, Kaergaard PL. Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54:436-45.
- 2 Howarth PH. Is allergy increasing? Early life influences. *Clin Exp Allergy* 1998;28:S2-7.
- 3 Nathan R, Metzger O, Selner J, Storms W. Prevalence of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S808-14.
- 4 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 suppl):147-334.
- 5 The Working Group. International conference on allergic rhinitis in childhood. *Allergy* 1999;55(suppl 54):4-14.
- 6 Tatoo-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, Gonzalez V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca México. *Salud Publica Mex* 1997;39:497-506.
- 7 Davies RJ, Rusznak C, Devalia JL. Why is allergy increasing? Environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1998;6:S8-14.
- 8 von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
- 9 Martinez FD, Antognoni G, Macri F et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year-old children. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:518-23.
- 10 Barnes KC, Marsh DG. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19:325-32.
- 11 Bahna SL. Factors determining development of allergy in infants. *Allergy Proc* 1992;13:21-5.
- 12 Strachan DP. Is allergic disease programmed in early life? *Clin Exp Allergy* 1994;24:603-5.
- 13 The Working Group. International conference on allergic rhinitis in childhood. *Allergy* 1999;55(suppl 54):22-7.
- 14 Holt P. Environmental factors and primary T-cell sensitisation to inhalant allergens in infancy; reappraisal of the role of infections and air pollution. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:1-10.

- 15 Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 1997;350:400-3.
- 16 Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S805-28.
- 17 Malone DC, Lawson KA, Smith DH, Arrighi HM, Battista C. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:22-7.
- 18 Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: Treating the child. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S616-21.
- 19 Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S773-80.
- 20 Strachan D, Sibbald B, Weiland S et al. World wide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
- 21 Canseco GC, Leal HL, Mora ZH, Galindo JG. Epidemiology of allergic diseases in the metropolitan area of Monterrey. *Rev Alerg Mex* 1991;38:95-101.
- 22 Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S781-6.
- 23 Vigola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998;53:833-9.
- 24 Persson CG, Svensson C, Greiff L et al. The use of the nose to study the inflammatory response of the respiratory tract. *Thorax* 1992;47:993-1000.
- 25 Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
- 26 Renfro LB. Alergia en Otorrinolaringología pediátrica. *Clin Otorrinolaring Ped* 1994;213:31.
- 27 Malebuff JD. Allergic rhinitis. In: *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Cummings WC. 3a ed. E. U.:Mosby, 1998;902-11.
- 28 National Institutes of Health/ National Heart, Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: a NHLBI/ NHI workshop report. Publication no. 95-3659. Bethesda (MD): The Institutes; 1995.
- 29 National Institutes of Health/ National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication no. 7-4051. Bethesda (MD): The Institutes; 1997.

- 30 Mabry LR. Allergic rhinosinusitis. In: Head and Neck Surgery Otolaryngology. Bailey BJ, Johnson T.J. 2a. ed. E. U.: Lippincott-Raven Publishers,1998;359-70.
- 31 Baranuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S763-72.
- 32 Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 2da ed. España: Interamericana-McGraw-Hill, 1995;313-28.
- 33 Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. J Allergy Clin Immunol 2001;103:S2-8.
- 34 Nagata H, Motosugi H, Sanai A et al. Enhancement of submicroscopic damage of the nasal epithelium by topical allergen challenge in patients with perennial nasal allergy. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:236-242.
- 35 Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH. Evaluation of nasal mucociliary clearance function in allergic rhinitis patients with technetium 99m-Labeled macroaggregated albumin rhinoscintigraphy. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111:77-9.
- 36 Roitt I. Inmunología fundamentos. 9ª. ed. Buenos Aires: Panamericana,1998:43-62.
- 37 Balcells A. La clínica y el laboratorio. 16ª ed. México: Masson, 1995:335 y 621.
- 38 Lund V. Allergic rhinitis-making the correct diagnosis. Clin Exp Allergy 1998;28:S25-8.
- 39 Escalante DA, Mercado OV, Sienna MJ. Rinosisinitis alérgica. Temas de pediatría: Alergia e Inmunología. México:McGraw-Hill, 1997:141-54.
- 40 Gleich JG, Yunginger WJ, Stobo DJ. Laboratory methods for studies of allergy, principles and interpretation. In: Allergy principles and practice. Middleton EJr, Reed EC, Ellis FE. 2a ed. St. Louis:The C. V. Mosby Company, 1983;271-93.
- 41 Tateishi T, Yoshimine N, Kuzuya F. Serum lipid peroxide assayed by a new colorimetric method. Exp Gerontol 1987;22:103-11.
- 42 Agata H, Yomo A, Hanashiro Y, Muraki T, Kondo N, Orii T. Comparison of the MAST chemiluminescent assay system with RAST and skin tests in allergic children. Ann Allergy 1993;70:153-7.
- 43 Meltzer E. Treatment options for the child with allergic rhinitis. Clin Pediatrics 1998:1-10.
- 44 Storms W, Meltzer OE, Nathan AR, Selner CJ. Allergic rhinitis: The patients perspective. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S825-8.
- 45 Corren J, Harris AG, Aaronson D et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoefedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. J Allergy Clin Immunol 1997;100:781-8.

- 46 Bronsky E, Boggs P, Findlay S et al. Comparative efficacy and safety of a once-daily loratadine-pseudoephedrine combination versus its components alone and placebo in the management of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:139-47.
- 47 Paz MD, Rosales PE. Comparative assesment of astemizole-pseudoephedrine in children with allergic rhinitis. *Rev Alerg Mex* 1995;6:105-8.
- 48 Rodríguez CR. *Vademécum académico de medicamentos*. 2da ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 1994:505 y 736.
- 49 Sandoval G. *Terapéutica farmacológica en Otorrinolaringología*. México: Trillas, 1997:129.
- 50 van Acker SA, Koymans LM, Bast A. Molecular pharmacology of vitamin E: structural aspects of antioxidant activity. *Free Radical Biol Med* 1993;15:311-28.
- 51 Southorn PA, Powis G. Free radicals in Medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988;63:381-9.
- 52 Alpers HD, Clouse ER, Stenson FW. *Manual de la Terapéutica nutricional*. 2da a ed. Barcelona: Salvat editores, 1990:60-5.
- 53 Stocker A, Azzi A. Tocopherol-binding proteins: Their function and physiological significance. *Antioxid Redox Signal* 2000;2:397-404.
- 54 Wang Y, Huang DS, Liang B, Watson RR. Nutritional Status and immune responses in mice with murine AIDS are normalized by vitamin E supplementation. *J Nutr* 1994;124:2024-32.
- 55 Yamada K, Hung P, Yoshimura K, Taniguchi S, Lim BO, Sugano M. Effect of unsaturated fatty acids and antioxidants on Immunoglobulin production by mesenteric lymph node lymphocytes of Sprague-Dawley rats. *J Biochem* 1996;120:138-144.
- 56 Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations and atopy. *Lancet* 2000;356:1573-4.
- 57 Britton RJ, Pavord DI, Richards AK et al. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1383-7.
- 58 Centanni S, Santus P, Di Marco F, Fumagalli F, Zarini S, Sala A. The potencial role of tocopherol in asthma and allergies: modification of the leucotriene pathway. *BioDrugs* 2001;15:81-6.
- 59 Zheng K, Adjei AA, Shinjo M, Shinjo S, Todoriki H, Arizumi M. Effect of dietary vitamin E supplementation on murine nasal allergy. *Am J Med Sci* 1999;318:49-54.
- 60 Oghihara T, Miyake M, Kawamura N, Tamai H, Kitagawa M, Mino M. Tocopherol concentrations of leukocytes in neonates. *Ann NY Acad Sci* 1989;570:487-90.

- 61 Jain SK. Vitamin E and membrana abnormalities in red cells of sickle cell disease patients an newborn infants. Ann NY Acad Sci 1989;570:461-3.
- 62 Mol MJ, De Rijke YB, Demacker PN, Stalenhoef AF. Plasma levels of lipid and cholesterol oxidation products and cytokines in diabetes mellitus and cigarette smoking: effects of vitamin E treatment. Atherosclerosis 1997;129:169-76.
- 63 Gross PL, Watkins PM. Foundations of clinical research. 2da ed. Prentice Hall: New Jersey 2000, 179.
- 64 Montaña VBB, Jáuregui-Reanud K, Campillo NMR, Mojica MMD, Ruíz HA, Becerril AM. Evaluación de un cuestionario para la medición de síntomas nasales en sujetos con rinitis alérgica. Rev Alerg Mex 2003;1:17-21.
- 65 Balderrama JL, Perez A, Becerril M. Cockroach allergy in México City. Ann Allergy 1990;64:97. Abstracts.
- 66 Wakida G, Huerta J, Muñoz V, Garza R, Pedroza A, Limón A. Frecuencia de alergenos en las respuestas alérgicas cutáneas tipo inmediata, tardía y dual en el Instituto Nacional de Pediatría. Rev Alergia Mex 1995;42:69-73.
- 67 Hernández LA, Hernández DD, Martínez-Cairo S. Alergenos frecuentes del Valle de México en niños. Rev Alergia Mex 1999;46:23-25.
- 68 Enriquez PO, Hernandez CL, Sarrazola SDM, Segura MNH, Hernandez CDD, Martínez-Cairo S. Aeroallergens, skin tests and allergic diseases in 1091 patients. Rev Alerg Mex 1997;44:63-6.
- 69 Gomez CCA, Martínez-Cairo S. Diagnostic use of enzymatic RAST skin tests and determination of eosinophils in nasal mucosa in allergic rhinitis. Rev Alerg Mex 1998;45:150-8.
- 70 Espinoza MS, Bolaños AJ, Miranda FA. Hipersensibilidad a aeroalergenos y su relación con la residencia. Estudio de hipersensibilidad cutánea: intradérmica a extractos alérgicos y residencia. Rev Alerg Mex 1993;40:13-14.
- 71 Williams-Gotti M, Sienna MJJ, Del Rio NB. Skin response to the allergen of the roach in allergic patients. Rev Alerg Mex 1991;38:139-143.
- 72 Ramos MCJ, Canseco GC. Hypersensitivity to airborne allergens common in the central region of Coahuila. Rev Alerg Mex 1994;41:84-7.
- 73 Davila VJ, Sánchez GM. Evaluación terapéutica de un antihistamínico asociado a pseudoefedrina en niños con rinitis alérgica perenne. Invest Med Int 1993;20:85-91.

- 74 Fregoso A. Loratadina/ pseudoefedrina en rinitis alérgica. *Alergia, Asma Inmunol Ped* 2001;10:6-11.
- 75 Gazca AA, Del Rio NB, Sienna MJJ. Antihistaminics. *Rev Alerg Mex* 1996;43:34-40.
- 76 van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
- 77 Cummings SR, Grady D, Hulley SB. Designing an Experiment: clinical trials I y II. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, eds. *Designing clinical reseach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;143-174.
- 78 [www.sma.df.gov.mx](http://www.sma.df.gov.mx) (Secretaría del Medio Ambiente).
- 79 Ponciano-Rodríguez G, Rivero-Serrano O. Factores ambientales y salud en el ambiente urbano. El caso de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México. Eds. Rivero SO, Ponciano RG. *Riesgos ambientales para la salud en la Ciudad de México*. México. Programa Universitario de Medio Ambiente 1996:443-56.
- 80 Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1 suppl):2-8. Review
- 81 Balabolkin II, Gordeeva GF, Fuseva ED, Dzhunelov AB, Kalugina OL, Khamidova MM. Use of vitamins in allergic illnesses in children. *Vopr Med Khim* 1992;38:36-40.
- 82 Trenga CA, Koenig JQ, Williams PV. Dietary antioxidants and ozone-induced bronchial hyperresponsiveness in adults with asthma. *Arch Environ Health* 2001;56:242-9.
- 83 Postepski J, Tuszkiewicz-Misztal E, Emeryk A, Gornicka G, Wawrzyszuk M. Selected parameters of the oxidative-antioxidative balance in children with chronic severe bronchial asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 2001;69:553-63.
- 84 Postepski J. Selected parameters of the oxidative-antioxidative balance in children with bronchial asthma exacerbations. *Pol Merkuriusz Lek* 2001;11:385-8.
- 85 Pletsityi KD, Vasipa SB, Davydova TV, Fomina VG. Vitamin E: immunocorrecting effect in bronchial asthma patients. *Vopr Med Khim* 1995;41:33-6.
- 86 Bachert C. Histamine -a major role in allergy? *Clin Exp Allergy* 1998;28:S15-9.
- 87 Hadley J. Evaluación y manejo de la rinitis alérgica. *Med Clin North Am* 1999;83:13-24.
- 88 Emanuel I. Pruebas in vitro para diagnóstico de alergia. Comparación de métodos de uso común. *Pediatr Clin North Am* 1986;25-32.
- 89 Emanuel I. A comparison of in vitro allergy diagnostic assays. *ENT* 1990;69:27-41.

- 90 van Houte AJ, Bartels PC. Comparative evaluation of the pharmacía CAP system and the DPC AlaSTAT system for in vitro detection of allergen-specific IgE with the skin prick test. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1992;30:101-5.
- 91 Miyamoto IK et al. Usefulness of AlaSTAT a new method for the measurement of IgE. Arerugi 1991;40:444-53.
- 92 Bendich A, Babriel E, Machlin LJ. Dietary vitamin E requirement for optimum immune responses in rats. J Nutr 1986;116:675-81.
- 93 Moriguchi S, Kobayashi N, Kishino Y. High dietary intakes of vitamin E and cellular immune functions in rats. J Nutr 1990;120:1096-1102.
- 94 Inagaki N, Nagai H, Koda A. Effect of vitamin E on IgE antibody formation in mice. J Pharm Dyn 1984;7:70-4.
- 95 Sugimoto M, Sugiyama S, Yanagita N et al. Laser high performance liquid chromatography determination of prostaglandins in nasal lavage fluid in allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 1994;24:324-9.
- 96 Okuda M, Watase T, Mezawa A et al. The role of leukotriene D4 in allergic rhinitis. Ann Allergy 1988;60:537-40.
- 97 Flowers BK, Proud D, Kageyobotka A. The effect of a leukotriene antagonist on the early response to antigen. Otolaryngol Head Neck Surg 1990;102:219-24.
- 98 Knani J, Campbell A, Ehander I, Peterson CG, Michel FB, Bousquet J. Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1992;90:880-9.
- 99 Tanaka J, Fujiwara H, Torisu M. Vitamin E and immune response, enhancement of helper T-cell activity by dietary supplementation of vitamin E in mice. Immunology 1979;38:727-34.
- 100 Heller A, Koch T, Schmeck J et al. Lipid mediators in inflammatory disorders. Drugs 1998;55:487-96.



## ANEXO 1. Actividades de control ambiental para pacientes alérgicos

Para el paciente alérgico la recámara es el lugar más importante dado que es donde pasa la mayor parte del tiempo. Por lo mismo, le recomendamos tomar en cuenta las siguientes indicaciones:

### GENERALES

Evite que alguien fume dentro de la casa.

Prescinda de alfombras y tapetes.

La humedad, el salitre y las láminas de asbesto no deben existir en el entorno del paciente alérgico.

Olvídese de los desodorantes ambientales y los insecticidas en aerosol.

No tenga animales domésticos como perros, gatos, conejos y todo tipo de aves: ni dentro ni fuera de la casa (en el patio o en la azotea).

Las plantas naturales o artificiales pueden ser las causantes de los problemas de salud del paciente alérgico, aléjelas por completo de toda la casa.

Mantenga cerradas las ventanas de su casa si en los medios de comunicación se anuncian niveles elevados de contaminación.

### DE LIMPIEZA

Cuando se haga la limpieza de la casa el paciente alérgico no debe estar presente; en caso de que tenga que permanecer en ella no barra ni sacuda: sólo limpie con trapo húmedo para evitar que las partículas de polvo se dispersen por el aire. No use sacudidores ni plumeros.

Los objetos de peluche suelen provocar serias molestias a los pacientes alérgicos: olvídense de ellos.

Si el paciente alérgico es un niño o niña, sus juguetes únicamente deben ser de madera o de plástico.

#### EN LA RECAMARA

Lo más recomendable es que el paciente alérgico duerma solo en la cama.

Forre el colchón de la cama de paciente alérgico con una funda de plástico grueso y cámbiela a más tardar cada cuatro años.

Las almohadas del paciente alérgico deben ser de hule espuma y lavarse una vez al mes. No use las de trapos, borra o plumas de ganso.

Las cobijas y los cobertores de peluche o de lana producen pelusa. No las utilice.

Procure no guardar en el clóset o en el ropero objetos que pudieran acumular polvo; además mantenga siempre las puertas de éstos cerradas.

Evite las sillas y sillones tapizados; de preferencia use muebles de metal o de madera.

**ANEXO 2. Determinación de la concentración de peróxidos lipídicos.**

Los peróxidos lipídicos en suero, se producen por la auto-oxidación de ácidos grasos insaturados en el cuerpo humano. Los peróxidos lipídicos se encuentran usualmente en concentraciones muy bajas en el suero o plasma de los seres humanos, de 0 a 1.3 nmol/ml. Se realizó la determinación de la concentración de peróxidos lipídicos con el Kit LPO-CC (Kamiya Biomedical Company). El principio de esta prueba se fundamenta en que los hidroperóxidos lipídicos en presencia de hemoglobina, se reducen a derivados hidroxil (alcoholes lipídicos) y un cromógeno MCDP que se adhiere a la porción oxidada y forma azul de metileno en una reacción equimolar. Los peróxidos se cuantifican por la medición colorimétrica del azul de metileno a 675 nm. Se utilizó la medición de la absorbancia de forma automática con el método de ELISA (TECAN A-5082, Austria) y la utilización de un Software (Magellan) para obtener la lectura de las mediciones a una longitud de onda a 675 nm.

Los sueros se mantuvieron congelados a  $-70^{\circ}\text{C}$  en viales hasta completar la muestra total para procesarse en bloques. Luego se descongelaron progresivamente a  $-20^{\circ}\text{C}$ , luego a  $4^{\circ}\text{C}$  y finalmente a temperatura ambiente. Todas las muestras se homogeneizaron. El reactivo 1 (líoofilizado de la enzima), se preparó disolviendo inicialmente el reactivo 1A (lipoproteína lipasa y oxidasa ascórbica) con el reactivo 1B (buffer), se incubaron durante 15 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$ . Luego se preparó el reactivo 2 (líoofilizado cromógeno) disolviendo el reactivo 2A (MCDP) con el reactivo 2B (buffer y hemoglobina) y se incubaron por 15 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$ . Se preparó el blanco con solución salina y el estándar proporcionado por el kit (cumeno hidroperóxidos).

Se calcularon los volúmenes de la muestra y los reactivos para mantener la siguiente razón: muestra: reactivo = 1:30; reactivo 1: reactivo 2 = 1:2, por lo tanto la concentración de la muestra fue de 8  $\mu\text{l}$ , del reactivo 1 (enzima) 83  $\mu\text{l}$  y del reactivo 2 (cromógeno) 166  $\mu\text{l}$ . La curva de calibración se obtuvo considerando dos puntos: como blanco a la solución salina (0 nmol/ml) y como el estándar, los cumeno hidroperóxidos (50nmol/ml). Se agregaron a los pozos el suero (8  $\mu\text{l}$ ) y el blanco (8  $\mu\text{l}$ ) luego se agregó el reactivo 1 (enzima) a todos los pozos (83  $\mu\text{l}$ ), se mezclaron y se incubaron 10 min a  $37.5^{\circ}\text{C}$ , después se agregó el reactivo 2 (cromógeno) a todos los pozos (166 $\mu\text{l}$ ), se incubaron 20 minutos a  $37.5^{\circ}\text{C}$ . Las muestras en

todo el procedimiento se protegieron de la luz con papel aluminio y utilizando luz visible escasa. La lectura de las muestras se realizó en las placas para ELISA a 675 nm. El control de calidad se corroboró con la lectura del blanco que fue menor a 0.100 de absorbancia y del estándar se obtuvo dentro del rango de 0.115 a 0.135.

Los valores de la concentración de los peróxidos lipídicos en nmol/ml se determinaron utilizando la siguiente ecuación:  $(\text{muestra} - \text{blanco}) \times 50.0 / (\text{estándar} - \text{blanco})$ .

ANEXO 3.

Evaluación de un cuestionario para la medición de síntomas nasales  
en sujetos con rinitis alérgica perenne.  
Rev Alerg Mex 2003;1:17-21.

Bertha Beatriz Montaña Velázquez\*, Kathrine Jáuregui Renaud\*, Manuel Ramón Campillo Navarrete\*\*, María Dolores Mogica Martínez\*\*, Arturo Ruiz Hinojosa\*\*\*, Martín Becerril Angeles\*\*

\*Unidad de Investigación Médica

\*\*Servicio de Alergia e Inmunología Clínica

\*\*\*Servicio de Otorrinolaringología

Hospital Centro Médico La Raza

Artículo original

## Evaluación de un cuestionario para la medición de síntomas nasales en sujetos con rinitis alérgica

Bertha Beatriz Montañó Velázquez,\* Kathrine Jäuregui Renaud,\* Manuel Ramón Campillo Navarrete,\*\* María Dolores Mogica Martínez,\*\* Arturo Ruiz Hinojosa,\*\*\* Martín Becerra Angeles\*\*

### Resumen

**Antecedentes:** existen varios instrumentos que se usan en la evaluación de los síntomas nasales de los pacientes con rinitis alérgica. El más utilizado en México por su calidad práctica no se ha investigado en función de su efectividad.

**Objetivo:** evaluar la coherencia y reproducibilidad de un cuestionario de síntomas nasales para pacientes con rinitis alérgica.

**Material y métodos:** se reclutaron 224 pacientes de 10 a 19 años de edad a los que se les aplicó un cuestionario para medir la frecuencia y la severidad de cuatro síntomas nasales, en el que la puntuación máxima posible era de 12. La coherencia se evaluó en 62 pacientes con rinitis alérgica y 62 sujetos sanos. La reproducibilidad de la puntuación, después de una a cuatro semanas, se evaluó en 100 personas sanas con el método de Bland y Altman.

**Resultados:** la puntuación obtenida entre ambos grupos, con y sin rinitis alérgica, fue significativamente diferente ( $7.1 \pm 2$ , y  $1.9 \pm 1$ , respectivamente) y el coeficiente  $\alpha$  para la puntuación total fue de 0.86. La aplicación repetida del cuestionario mostró una reproducibilidad de las respuestas mayor al 96% y un coeficiente de reproducibilidad cercano a 2.

**Conclusión:** el cuestionario de síntomas nasales es un instrumento confiable para evaluar la severidad y la frecuencia de los síntomas nasales en un paciente con rinitis alérgica, así como su evolución en un periodo de una a cuatro semanas.

**Palabras clave:** rinitis alérgica, cuestionario, validación, síntomas nasales.

\* Unidad de Investigación Médica,  
\*\* Servicio de Alergia e Inmunología Clínica,  
\*\*\* Servicio de Otorrinolaringología,  
Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS.

Correspondencia: Dra. Kathrine Jäuregui Renaud, Unidad de Investigación Médica, Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, Av. Vallejo y Jacarandas, Col. La Raza, CP 02990, México, D.F. Tel.: (52-55) 5782 1976, fax: (52-55) 5782-1976. E-mail: kjaurejn@data.net.mx  
Recibido octubre, 2002. Aceptado: diciembre, 2002.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

### Abstract

**Background:** For the assessment of nasal symptoms in allergic rhinitis patients, most of the questionnaires evaluate the impact of symptoms on patient's quality life.

**Objective:** To assess the consistent and reliability of a nasal symptom questionnaire in patients with allergic rhinitis.

**Material and methods:** 224 patients (10 to 19 years old) accepted to participate in the study. All the patients completed a questionnaire, which evaluates the severity and frequency of four nasal symptoms using a maximum total score of 12 points. The consistent was studied after the questionnaire was administered to 62 patients with allergic rhinitis and 62 patients without it. The reliability after one to four weeks was studied on 100 healthy subjects with the Bland and Altman's method.

**Results:** The total score of patients with allergic rhinitis was significantly different to the score of the patients without it ( $7.1 \pm 2$  and  $1.9 \pm 1$ , respectively). The  $\alpha$  coefficient for the total score was 0.86. The repeated measures showed a repeatability of 96% with a repeatability coefficient of 2.

**Conclusion:** The nasal symptom questionnaire is a reliable tool for the follow up of allergic rhinitis during periods of one to four weeks.

**Key words:** allergic rhinitis, questionnaire, validity, nasal symptoms.

### Introducción

La rinitis alérgica es un proceso inflamatorio de origen inmunológico limitado a la región nasal.<sup>1</sup> En las últimas décadas esta enfermedad ha mostrado un incremento del 10 al 20% en su prevalencia.<sup>2</sup>

La mayor parte de los cuestionarios que se usan para valorar los síntomas nasales de los pacientes con rinitis alérgica evalúan su impacto sobre la calidad de vida.<sup>3,4</sup> Entre los instrumentos que se utilizan con este fin destacan los cuestionarios de calidad de vida para rinoconjuntivitis,

completo y reducido, que evalúa la interferencia de los síntomas nasales con la realización de las actividades cotidianas.<sup>10,12</sup> Existen otros cuestionarios diseñados para diferenciar esta enfermedad de otros tipos de rinitis,<sup>13</sup> para medir los resultados de la aplicación de algún tratamiento,<sup>14,15</sup> o para identificar y evaluar los síntomas en estos pacientes.<sup>13,16</sup>

Uno de los instrumentos más completos para evaluar los síntomas nasales de un paciente es un cuestionario diseñado en Inglaterra<sup>17</sup> aunque, debido a su extensión, su uso en la práctica clínica resulta poco práctico. Otros instrumentos usados con el mismo fin tienen inconvenientes que limitan su utilidad, como el uso de escalas muy amplias<sup>18,20,21</sup> o su diseño incompleto de evaluación.<sup>22</sup>

Es difícil encontrar estudios publicados en el idioma español que evalúen la eficacia de los instrumentos dichos para medir la frecuencia y la severidad de los síntomas de la rinitis alérgica, y para interpretar adecuadamente los resultados de los estudios longitudinales sobre la eficacia de algún tratamiento. En México y otros países se utiliza un cuestionario para valorar los síntomas de la rinitis alérgica en un paciente antes, durante y después de recibir un tratamiento<sup>16,27</sup> (cuadro 1). El paciente califica con una escala del 0 al 3 la severidad o la frecuencia de los cuatro síntomas que integran las preguntas de este cuestionario, el puntaje máximo que se puede obtener es de 12 puntos.

La efectividad de este cuestionario, a pesar de su amplia utilización, no se ha investigado en función de su reproducibilidad y coherencia, ambas características fundamentales que permiten la interpretación de los resultados de cualquier estudio que usa mediciones repetidas, principalmente en los diseñados para medir el efecto de un tratamiento. La reproducibilidad<sup>24</sup> mide la variación que

existe cuando el instrumento se le aplica al mismo sujeto en más de una ocasión, la coherencia externa, una función del diseño de las preguntas que evalúa su interpretación individual, se mide a través de la aplicación del cuestionario a un mismo sujeto en ocasiones diferentes y por dos o más investigadores, y la coherencia interna, la relación que existe entre la pregunta que se plantea y la probabilidad de obtener una misma respuesta en todos los casos se evalúa a través del coeficiente  $\alpha$  de Cronbach.<sup>25</sup>

#### Objetivo

Evaluar la coherencia y la reproducibilidad de un cuestionario de síntomas nasales que se aplica en la práctica clínica a los pacientes con rinitis alérgica.

#### Material y métodos Participantes

Para evaluar la coherencia se reclutaron 62 pacientes del servicio de alergia e inmunología clínica, de uno y otro sexo, de 10 a 19 años de edad (promedio 12 años, DE 2.3), a quienes se diagnosticó, *de novo*, rinitis alérgica perenne mediante el uso de pruebas cutáneas (PRICK), sin tratamiento, pólipos o enfermedad infecciosa aguda al momento de su inclusión; y 62 pacientes de otro servicio hospitalario, de uno y otro sexo, de 10 a 19 años (promedio 13 años, DE 3.4), sin alteraciones de la nariz o senos paranasales, ni administración previa de medicamentos que pudieran interferir con los síntomas nasales.

Para la valoración de la reproducibilidad se reclutaron al azar 100 sujetos de la zona metropolitana de la Ciudad de México, de uno y otro sexo, de 10 a 19 años de edad (promedio 17 años, DE 2.7), ninguno tenía antecedentes o evidencia de enfermedad nasal o de los senos paranasales.

Cuadro 1. Cuestionario de síntomas nasales

Severidad	(0) Ninguno	(1) Leve	(2) Moderado	(3) Severo
¿Dificultad para respirar a través de la nariz?	Ninguna	Leve	Difícil	Muy difícil o imposible
¿Con qué frecuencia tiene córonen en la nariz?	Ninguna	Ocasional	Frecuente	Permanente o todo el día
¿Cuánto moco escurre por la nariz?	Ninguno	Ocasional	Frecuente	Permanente o todo el día
¿Cuántas veces al día ocurren los estornudos?	0	1 a 4	5 a 9	Igual o mayor a 10

**Nota:** ninguna obstrucción nasal significa que puede respirar a través de la nariz sin abrir la boca. Obstrucción nasal leve significa que, aunque tiene dificultad para respirar a través de la nariz, no necesita abrir la boca. Obstrucción nasal difícil significa que ocasionalmente tiene que respirar con la boca abierta. Obstrucción nasal muy difícil o imposible, significa que tiene que respirar todo el tiempo con la boca abierta. Los estornudos que ocurren en un día se refiere al número de ellos en un episodio.<sup>16,27</sup>

### Procedimientos

Antes de aplicar el cuestionario a los sujetos del estudio se compararon las respuestas obtenidas, antes de una consulta, de 13 pacientes con rinitis alérgica (edad promedio 13 años, DE 2.7, 7 hombres) con las obtenidas de su médico tratante, después de la consulta. La correlación entre los resultados obtenidos, medida en función de la prueba de Pearson, tuvo un valor  $r$  de 0.77 ( $p < 0.05$ ).

El cuestionario de síntomas nasales se aplicó mediante interrogatorio directo por un solo investigador. El paciente, antes de contestar el cuestionario, recibió la instrucción de escuchar con atención cada pregunta y dar una respuesta con base en los síntomas que hubiera experimentado el día anterior; además, se unificaron los criterios para las respuestas de acuerdo con las siguientes definiciones:<sup>18-27</sup>

1. Ninguna obstrucción nasal significa que puede respirar a través de la nariz sin abrir la boca.
2. Obstrucción nasal leve significa que, aunque tiene dificultad para respirar a través de la nariz, no necesita abrir la boca.
3. Obstrucción nasal difícil significa que ocasionalmente tiene que respirar con la boca abierta.
4. Obstrucción nasal muy difícil o imposible significa que tiene que respirar todo el tiempo con la boca abierta.
5. Los estornudos que ocurren en un día se refiere al número de ellos en un episodio.

En el momento de aplicar el cuestionario, si un paciente solicitaba mayor información a la que se había proporcionado al principio, el entrevistador se limitaba a releer la pregunta. Las respuestas se registraron mediante una cruz en la casilla correspondiente.

Los resultados obtenidos de los grupos con o sin rinitis se compararon mediante una prueba de la chi al cuadrado. Posteriormente, se obtuvo la media de los puntajes totales de cada grupo y se sometieron a la prueba de la  $t$  de Student para muestras independientes con un intervalo de confianza del 95%. La identificación del punto de corte para distinguir a los enfermos con rinitis alérgica de los pacientes que no la padecían se obtuvo mediante una curva operante del receptor, y se calculó su sensibilidad y especificidad. Para evaluar la coherencia externa se calculó el coeficiente de correlación intraclase, y para valorar la coherencia interna se utilizó el coeficiente  $\alpha$  de Cronbach.

Para valorar la reproducibilidad de las respuestas, se le aplicó el cuestionario de síntomas nasales a los sujetos sin enfermedad en cuatro ocasiones diferentes, en el mismo

lugar, en un horario similar y con un intervalo de una semana entre las aplicaciones. La reproducibilidad de las respuestas se evaluó con el método de Bland y Altman,<sup>28</sup> con el cálculo del coeficiente de reproducibilidad y mediante el análisis ANOVA con un intervalo de confianza del 95%.

### Resultados

#### Frecuencia de los síntomas

Los cuatro síntomas que se investigan con la aplicación del cuestionario se manifestaron con mayor frecuencia y severidad en los pacientes con rinitis alérgica en comparación con el grupo control ( $p < 0.05$ ). En los pacientes con rinitis alérgica la frecuencia global de los síntomas fue la siguiente: estornudos en 100% de los casos, rinorrea en 98.3%, obstrucción nasal en 96.5% y prurito en 91.4%. Aunque dos terceras partes de los pacientes sin rinitis alérgica refirieron tener estornudos, su severidad fue menor o igual que 1, mientras que todos los pacientes con rinitis alérgica refirieron tener estornudos con una severidad mayor que 1 en 50% de los casos. El resto de los síntomas en los sujetos sin rinitis alérgica se manifestó en dos terceras partes con una severidad de 0 y en la parte restante con una severidad igual a 1.

#### Coherencia

El promedio de la puntuación total obtenida en el grupo de pacientes con rinitis alérgica fue de 7.1 puntos (DE 2), mientras que en el grupo de pacientes sin rinitis alérgica el puntaje global promedio los 1.9 puntos (DE 1.4). Esta diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativamente ( $p < 0.001$ ).

En el grupo con rinitis alérgica 94% de los pacientes obtuvo una puntuación igual o mayor que 5, mientras que la puntuación obtenida por 93% de los sujetos en el grupo control varió entre 0 a 4 puntos. La curva operante del receptor elaborada con estos datos permitió identificar que una puntuación de 5 es el punto de corte ideal que permite distinguir a los sujetos entre ambos grupos, con una sensibilidad de 0.93 (IC 95%, 0.88-0.97) y una especificidad de 0.95 (IC 95%, 0.91-0.99). El coeficiente de correlación intraclase calculado fue de 0.89 y el valor de  $\alpha$  fue de 0.83 de acuerdo con el análisis de Cronbach.

#### Reproducibilidad

Las puntuaciones obtenidas de los cuestionarios aplicados a los 100 individuos sanos durante las cuatro semanas que



# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

duró esta valoración no mostraron diferencias estadísticamente significativas. En la primera semana la puntuación fue reproducible en 99% de los sujetos, en la segunda semana se repitió en 98%, en la tercera en 100% y en la cuarta en 97%. El coeficiente de reproducibilidad calculado para cada semana fue de 1.7, 1.9, 1.6 y 1.9, respectivamente.

## Discusión

El presente estudio demostró que el cuestionario evaluado tiene una coherencia, externa e interna, adecuada para su uso, lo que significa que es un instrumento apropiado para valorar la frecuencia y la severidad de los síntomas nasales de los pacientes con rinitis alérgica.

Los resultados de reproducibilidad obtenidos de sujetos sanos demuestran que, además, es un instrumento confiable para el seguimiento de las manifestaciones clínicas que además explora el coeficiente de reproducibilidad con valores cercanos a 2, lo que indica que sólo es confiable para evaluar un cambio en la puntuación total que sea igual o mayor que 2 puntos, lo que significa que variaciones de la puntuación de un solo punto se relacionan con otros factores, asociados al paciente, y no se les debe asignar relevancia clínica alguna en los estudios de seguimiento.

## Conclusión

El cuestionario evaluado en el presente artículo es un instrumento confiable en la valoración de la severidad y la frecuencia de los principales síntomas que manifiesta un paciente con rinitis alérgica, además, permite evaluar la respuesta individual al tratamiento que ocurre en un plazo de cuatro semanas mediante estudios de seguimiento en los que, variaciones menores a la unidad carecen de significado clínico.

## REFERENCIAS

1. Winther L, Moseholm L, *et al*. Basophilic histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54:436-45.
2. Van Cauwenberge. Bachert C, Passalacqua G, *et al*. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
3. Metzger E, Nathan R, Selner J, Storms W. Quality of life and rhinitis symptoms: Results of a nation wide survey with the SF-36 and RPLP questionnaires. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:815-9.
4. Malone DC, Lawson KA, *et al*. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:22-7.
5. Bousquet J, Bullinger M, *et al*. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the SF-36 version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:182-8.
6. Ellis AK, Rafero E, Day JH. Quality of life indices may be predictive of placebo and medication response to treatment for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:393-6.
7. Kremer B, Klimek L, Bullinger M, Mosges R. Generic or disease-specific quality of life scales to characterize health status in allergic rhinitis? *Allergy* 2001;56:857-63.
8. Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, Ferris PJ. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:843-5.
9. Juniper EF, Thompson AK, Ferris PJ, Roberts JN. Development and validation of the Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2000;30:132-40.
10. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:413-23.
11. Juniper EF, Thompson AK, Ferris PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:364-9.
12. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991;21:77-83.
13. Lindberg S, Malm L. Comparison of allergic rhinitis and vasomotor rhinitis patients on the basis of a computer questionnaire. *Allergy* 1993;48:602-7.
14. Santilli J, Nathan R, Glaszbeem J, Rockwell W, Gold K. Validation of the Rhinitis Outcomes Questionnaire (ROQ). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:222-5.
15. Revicki DA, Lelvy NK, Brennan-Daemer F, Thompson C, Toggias A. Development and preliminary validation of the multistratibute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res* 1998;7:693-702.
16. Rojas RE, Garfias BY, Jimenez MMC, *et al*. Cell surface markers in patients with allergic rhinitis versus Der p and Der p challenge. *Rev Allergy Mex* 2000;47:190-6.
17. Douglas SA, Marshall AM, Watshaw D, Robson AK, Wilson JA. The development of a General Nasal Patient Inventory. *Clin Otolaryngol* 2001;26:25-9.
18. González CJ, García RG, Ramírez M, Santoyo S, Sánchez G. Estudio comparativo sobre eficacia y seguridad de dos antihistamínicos de nueva generación asociados a pseudoefedrina en niños con rinitis alérgica. *Invest Med Int* 1993;20:80-84.
19. Davila VJ, Sánchez GM. Evaluación terapéutica de un antihistamínico asociado a pseudoefedrina en niños con rinitis alérgica perenne. *Invest Med Int* 1993;20:95-91.
20. Fregoso A. Loratadina/pseudoefedrina en rinitis alérgica. *Alergia, Asma e Inmunol Ped* 2001;10:6-11.
21. Bronsky E, Boggs P, Findlay S, *et al*. Comparative efficacy and safety of a once-daily loratadine-pseudoephedrine combination versus its components alone and placebo in the management of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:139-47.
22. Jordana C, Dolovich J, Briscoe MP, *et al*. Intranasal fluticasone propionate versus loratadine in the treatment of adolescent patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:588-95.
23. Ortolani C, Foresi A, Di Lorenzo G, *et al*. A double-blind,

- placebo-controlled comparison of treatment with fluticasone propionate and levocabastine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54:1173-80.
24. Fregoso A. Estudio abierto y retrospectivo para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación loratadina/pseudoefedrina en solución, en población pediátrica de 2 a 6 años con rinitis alérgica. *Alergia Asma e Inmunol Ped* 2001;10:6-11.
  25. Tinkelman DG, Kemp J, Mitchell DO, Galant SP. Treatment of seasonal allergic rhinitis in children with cetirizine or chlorpheniramine: a multicenter study. *Pediatric Asthma Allergy Immunol* 1996;10:9-17.
  26. Andersson M, Svensson C, Persson C, Akerlund A, Greiff L. Dose-dependent effects of budesonide aqueous nasal spray on symptoms in a daily nasal allergen challenge model. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:279-83.
  27. Corren J, Jarvis AG, Abramson D, Beaucher W, et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:781-8.
  28. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;8:307-10.
  29. Nunnally JC. *Psychometric theory* 2<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1978.
  30. McFadden EA, Gungor A, et al. Loratadine/pseudoephedrine for nasal symptoms in seasonal allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *ENT* 2000;79:254-67.
  31. Walker FD, White PS. Sinus symptom scores: what is the range in healthy individuals? *Clin Otolaryngol* 2000;25:482-4.
  32. Becerril AMH, Perez LA, Azuara PE. Nasal allergenic provocation test. *Rev Allerg Mex* 2000;47:166-8.

El Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, A.C.  
invita a!

## XI Congreso Nacional de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica

**Del 6 al 9 de agosto del 2003**

**Hotel Westin Regina Resort, Puerto Vallarta**

Conferencias magistrales, simposios, talleres, desayuno con expertos,  
trabajos libres, actividades sociales y recreativas.

### Informes y reservaciones:

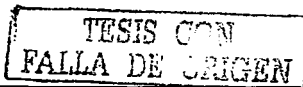
Diproevent, tel.: (01-55) 5446-7051, fax. (01-55) 5645-5262.  
www.diproevent.com.mx, e-mail: diproevent@diproevent.com

Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, A.C.,  
e-mail: cormaape@wtcmexico.com.mx

**ANEXO 4. Determinación de la concentración de IgE sérica específica.**

Todas las muestras se mantuvieron congeladas a  $-50^{\circ}\text{C}$  hasta completar la muestra total y procesarse en bloques. Se realizó la descongelación de forma paulatina del suero almacenado en viales, homogeneización y centrifugación a 3000 revoluciones por minuto (rpm). Los pozos se rotularon para los calibradores correspondientes, controles (negativos y positivos) y para las muestras. Se administraron  $50\ \mu\text{l}$  de cada calibrador, control y muestra en los pozos rotulados. Después se agregaron  $50\ \mu\text{l}$  de cada alérgeno específico a las muestras y  $50\ \mu\text{l}$  de anti-IgE específico a los calibradores y controles. La incubación fue de 1 hora a 1300 rpm a temperatura ambiente en el incubador agitador (STAT 2200 awareness, USA). A todos los pozos se les agregaron  $50\ \mu\text{l}$  de anti-ligando. Nuevamente se incubaron durante 1 hora a 1300 rpm. El lavado (lavador de microplaca SATAT-wash, USA) se realizó en 4 ocasiones con solución de lavado a todos los pozos. Se agregaron  $200\ \mu\text{l}$  de la enzima marcada a todos los pozos, y se incubaron durante 1 hora a 1300 rpm. Una vez más se realizó el lavado en 4 ocasiones con solución de lavado a todos los pozos. Se administraron  $200\ \mu\text{l}$  de TMB (sustrato) a todos los pozos, y se incubaron durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron  $30\ \mu\text{l}$  de solución de paro a todos los pozos ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $0.2\ \mu\text{l}$ ). Se procedió a la lectura de la absorbancia en lector de microplaca (lector de microplaca STAT FAX 300, USA) y se registraron los resultados en kU/L.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



ANEXO 5A. Carta de consentimiento informado para participación en proyectos de investigación clínica para niños. Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. Fecha: \_\_\_\_\_

Por medio del presente autorizo que mi (parentesco): \_\_\_\_\_ participe en el proyecto de investigación titulado "Efecto de la administración de vitamina E en los pacientes con rinitis alérgica perenne, en la sintomatología nasal y la concentración de IgE sérica específica", registrado ante el Comité Local de Investigación con el número 2001-691-0004. El objetivo de este estudio es mejorar la sintomatología nasal en pacientes con rinitis alérgica, ya que con los tratamientos establecidos no se ha logrado obtener un control satisfactorio de los síntomas en ésta enfermedad por lo que proponemos la administración de la vitamina E junto con el convencional (loratadina y pseudoefedrina).

Se me ha explicado que la participación de mi (parentesco): \_\_\_\_\_ consistirá en recibir el tratamiento convencional de loratadina con pseudoefedrina (dos semanas) junto con la vitamina E o placebo (que es una sustancia inactiva) y se administrarán de acuerdo al peso durante cuatro semanas, y la extracción de sangre venosa 5 ml al inicio y al final del tratamiento para realizar la medición de marcadores inmunológicos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de su participación en éste estudio, aunque no se han reportado efectos colaterales importantes a dosis altas de vitamina E en la literatura médica, aún así, estaré pendiente y en contacto con el investigador (radiolocalizador 54471111 clave 9197582) ante la presencia de molestias como náusea, vómito, dolor de cabeza, visión borrosa y debilidad muscular. Se le dará seguimiento semanalmente y se aplicará un cuestionario una vez por semana durante cuatro semanas.

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

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi representado (a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.

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

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma en representación del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y matricula del investigador principal

Testigo

Testigo

**FALTA  
PAGINA**

**54**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 5B. Carta de consentimiento informado para la participación en proyectos de investigación clínica para adultos. Hospital General Centro Médico La Raza.

Fecha: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: "Efecto de la administración de vitamina E en los pacientes con rinitis alérgica perenne, en la sintomatología nasal y la concentración de IgE sérica específica", registrado ante el Comité Local de Investigación con el número 2001-691-0004. El objetivo de este estudio es mejorar la sintomatología nasal en pacientes con rinitis alérgica, ya que con los tratamientos establecidos no se ha logrado obtener un control satisfactorio de los síntomas en ésta enfermedad por lo que proponemos la administración de la vitamina E junto con el convencional (loratadina y pseudoefedrina).

Se me ha explicado que mi participación consistirá en recibir el tratamiento convencional de loratadina con pseudoefedrina (dos semanas) junto con la vitamina E o placebo (que es una sustancia inactiva) y se administrarán de acuerdo al peso durante cuatro semanas, y la extracción de sangre venosa 5 ml al inicio y al final del tratamiento para realizar la medición de marcadores inmunológicos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación en éste estudio, aunque no se han reportado efectos colaterales importantes a dosis altas de vitamina E en la literatura médica, aún así, estaré pendiente y en contacto con el investigador (radiolocalizador 54471111 clave 9197582) ante la presencia de molestias como náusea, vómito, dolor de cabeza, visión borrosa y debilidad muscular. Se me dará seguimiento semanalmente y se aplicará un cuestionario una vez por semana durante cuatro semanas.

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

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

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

Nombre y firma en representación del paciente

Nombre y matrícula del investigador principal

Testigo

Testigo

**AGRADECIMIENTOS**

**Este proyecto recibió apoyo del Fondo para el Fomento de la Investigación,  
Instituto Mexicano del Seguro Social FP-2001/105.**

**La alumna recibió el beneficio de la beca del CONACYT.**

**TESIS CON  
FALLA DE CALZEN**

Al Dr. Mariano Hernández Goribar por su apoyo.

A la Dra. Ma. del Carmen Martínez por sus enseñanzas y  
la confianza proporcionada.

A la Dra. Kathrine Jáuregui Renaud en forma especial  
por proporcionarme su gran apoyo, esfuerzo y  
enseñanza incondicional.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



