



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**Estudio comparativo doble ciego controlado, sobre la eficacia del uso de solución salina hipertónica Vs isotónica en pacientes con rinitis alérgica persistente moderada/severa bajo manejo con esteroide nasal.**

## TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

**DR. JOSÉ MANUEL PÉREZ TIRADO**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO

ASESOR DE TESIS

DRA. ISABEL ROJO GUTIÉRREZ



MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE DE 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**AUTORIZACIONES DE TESIS.**

---

---

**DR. GUILLERMO HERNANDEZ VALENCIA**

**JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA, HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

---

**DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO.**

**PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA INTERNA,  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

---

**DRA. ISABEL ROJO GUTIÉRREZ.**

**ASESOR DE TESIS. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGOLOGÍA.  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

## AGRADECIMIENTOS

Es importante que durante este trayecto tan buscado en el camino de nuestra profesión, nos detengamos un momento para agradecer, no sólo por nuestro trabajo de acreditación, sino por todo el apoyo obtenido durante este largo período de 4 años en los cuales conocimos a nuevas personas que nos han hecho crecer en los 2 ámbitos más importante para nosotros “nuestra familia y la hermosa ciencia y arte por la que nosotros decidimos estar aquí: MEDICINA HUMANA”

Durante este trayecto hemos recibido principalmente la bendición de nuestro señor a quien hoy le digo mil gracias por dejarme hacer lo que amo, esperando me dé siempre la guía para poder realizar mi responsabilidad con la mejor calidad y altruismo que se requiere.

A su vez le agradezco también el haber elegido a esas 2 personas tan importantes en mi vida; que han hecho de mí, todo lo que hasta el momento he logrado: Papá y Mamá, Profesor José Luis Pérez Vieta y Profra. María de Lourdes Tirado Espinoza, Gracias por existir y haberme dado la oportunidad de vivir y crecer a su lado, siempre estaré en deuda con ustedes, mi correspondencia siempre será el amor incondicional que les puedo otorgar; ustedes siempre estarán como hasta ahora en mi mente y corazón.

Gracias también te doy señor por darme la felicidad de tener a mi lado a mi fiel compañera, amiga y esposa Lic. Abril Courier Méndez Hernández que gracias a su apoyo y comprensión ha incentivado la motivación en mí a seguir a adelante en este tan sacrificante camino del posgrado que involucra horas de su tiempo por compartir. ¡Gracias! Abril por estar a mi lado y saber comprender mi labor. ¡Gracias! también te doy por darme durante este período el regalo más maravilloso del mundo “nuestro Hijo José Manuel” tan deseado y amado desde el primer momento que sabíamos que existía en ti.

A ti hijo te digo gracias por honrarnos con tu presencia, créeme que tu madre y yo siempre estaremos a tu lado, nunca te sientas sólo, realiza tus sueños y cumple tus metas, eres y serás eternamente la razón de nuestro existir.

Espero este logro realizado sea motivo de orgullo de todos ustedes, ya que por su confianza, entrega y apoyo se está culminando.

Dra. Isabel Rojo Gutiérrez “Asesor de Tesis”, mejor dicho: maestra y amiga, mil gracias por guiarme durante este proceso, su apoyo incondicional hizo posible la realización de este. He aprendido de un gran ser humano y profesionalista como lo es usted, la capacidad que tiene uno como persona de mantener el equilibrio entre el trabajo y la familia. La admiró en todos los aspectos de su vida. Felicito a su familia (esposo e hija) por darle la oportunidad de realizarse en lo que disfruta, su profesión.

Dr. José Manuel Conde Mercado ¡gracias! Por aceptarme en su curso y darme la oportunidad de ser parte de este magnífico Hospital, mi “Hospital Juárez de México”; parece que fue ayer cuando me preguntó el ¿por qué? De mi interés por el hospital, y a la semana siguiente era confirmada mi estancia en este.

Gracias por compartir durante estos 4 años, horas de su tan ocupado tiempo para ver por nuestra educación médica y clínica. Gracias por interesarse en cada uno de nosotros y brindarse no sólo como maestro, sino como también jefe de nuestra familia de médicos internistas. Usted que ha formado a grandes especialistas, ha forjado en mí el interés por seguir adelante; y créame que de una cosa estoy seguro, no lo defraudaré en mi práctica, ha sido motivación no sólo mía también de mis compañeros. Es un orgullo y honor haber sido su alumno, con todo el respeto Doctor, es un modelo a seguir.

Gracias a ustedes ¡familia! compañeros residentes por haber estado en momentos buenos y malos en el transcurso de nuestra praxis médica, llevo en mí muchos recuerdos; y lo más importante, muy pero muy buenos amigos, que sé que el día de mañana que nos lleguemos a encontrar recordaremos una de las etapas más maravillosas de nuestra formación la residencia médica.

Desearía agradecer a todo el personal que directa o indirectamente estuvo durante este proceso de formación; a esas personas que tal vez no mencione de una a una les quiero también agradecer el haber estado ahí para apoyarme, ojalá continúen con esa labor.

Dr. José Manuel Pérez Tirado Medicina Interna

## ÍNDICE

### Contenido

ÍNDICE .....	5
INDICE DE FIGURAS.....	5
INTRODUCCION: .....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	14
OBJETIVOS.....	14
HIPÓTESIS.....	14
METODOLOGÍA.....	15
Población objetivo .....	15
Método de Muestreo .....	15
DISEÑO .....	17
VARIABLES.....	19
CONSIDERACIONES ETICAS.....	21
RESULTADOS .....	22
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES .....	30
REFERENCIAS.....	32
INDICE DE FIGURAS	
Figura 1: .....	22
Figura 2 .....	24
Figura 3. ....	25
Figura 4 .....	26
Figura 5. ....	27
Figura 6 .....	27
Figura 7 .....	28

## **Estudio comparativo doble ciego controlado sobre la eficacia del uso de solución salina hipertónica (2.3%) Vs solución salina isotónica en pacientes con rinitis alérgica persistente moderada/severa bajo manejo con esteroide nasal.**

### **INTRODUCCION:**

La rinitis alérgica es una enfermedad que afecta a millones de personas a nivel mundial, que afecta la calidad de vida del paciente, el síntoma que causa mayor molestia para el paciente es la obstrucción nasal. El tratamiento de la rinitis alérgica se dirige a disminuir la sintomatología, evitar sus complicaciones, y mejorar la calidad de vida. Los glucocorticoides aplicados por vía nasal son el tratamiento de elección, cuando existen síntomas moderados a severos; los efectos adversos de los glucocorticoides aplicados por esta vía son resequedad mucosa nasal, epistaxis, perforación septal.

**La solución hipertónica** salina, se ha empleado en diversos estudios, como tratamiento complementario para los problemas de rinosinusitis crónica. Tiene efecto sobre el aclaramiento mucociliar, disminuye el consumo de antibióticos, y recientemente se le ha descrito un efecto descongestivo.

Dado que la obstrucción nasal es el síntoma que incomoda más al paciente con rinitis alérgica, se evaluó una alternativa terapéutica junto con el tratamiento estándar. Se realizó un estudio en pacientes con rinitis alérgica persistente moderada a severa para determinar la eficacia de la solución salina hipertónica más budesonida para tratar la sintomatología comparada contra solución salina isotónica más budesonida nasal.

### **RINITIS ALERGICA**

#### **Epidemiología**

La prevalencia de rinitis alérgica, se ha incrementado en décadas recientes y es un importante problema de salud en niños y adultos. <sup>(1)</sup>

El estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños (ISAAC) International Study of Asthma and Allergies in Childhood y el ECRHS European Community Respiratory Health Survey en adultos, han proporcionado la prevalencia de Asma y Rinitis Alérgica a nivel mundial. <sup>(10)</sup>

La prevalencia de síntomas de rinitis en una cohorte mundial de ISAAC en 721 601 fue de 1.4% a 28.9%. En Europa 15% de los adultos con alergia tienen rinitis alérgica.

En Estados Unidos, la encuesta Nacional de Salud, ha encontrado que la prevalencia (18-30%) de rinitis se ha doblado en un período de 15 años. En Australia 35%.

La prevalencia de Rinitis Alérgica en México (Cuernavaca) reportado por Del Río, siguiendo la metodología del ISAAC, fue 4.9% (IC 95%, 4.3-5.3), para síntomas nasal sin resfriado 24.2% (IC 95% 23.3-25.3) y 9.9%(IC 95% 9.1-10.7) para rinoconjuntivitis, En Ciudad Juárez, la prevalencia de síntomas nasales sin resfriado y rinoconjuntivitis fue 28% (IC 95% 28-30) y 16.6% (IC 95% 15.6-17.5), respectivamente. <sup>(11)</sup>

La prevalencia de la rinitis alérgica a nivel mundial, se ha referido entre un 10% y un 40% de la población abierta. <sup>(10)</sup>

#### Definición:

Trastorno sintomático de la nariz, inducido por la inflamación mediada por la inmunoglobulina IgE de la mucosa nasal después de la exposición a un alérgeno <sup>(1)</sup>

#### Clasificación:

Anteriormente la RA se clasificó en estacional (en caso de que los síntomas se presentaran en alguna época específica de polinización durante el año) o perenne (cuando la sintomatología se presentaba durante nueve meses al año). <sup>(1)</sup>

Actualmente se recurre a la clasificación ARIA, por sus siglas en inglés, significa: Rinitis alérgica y su impacto en asma (Allergic Rhinitis and Its Impacto Asthma). Este documento esta avalado por la Organización Mundial de Alergia y la Asociación Internacional de Alergología e Inmunología Clínica. Se propone que la RA debe ser clasificada con base en la duración e intensidad de los síntomas (lo cual se refleja en el detrimento que provoca en la calidad de vida); de acuerdo con esto, se divide en intermitente o persistente, por su duración en leve o moderada-severa por su intensidad. <sup>(10)</sup>

La respuesta inflamatoria mediada por la interacción del antígeno con la IgE, unida a la superficie de las células cebadas y a los basófilos, desencadena la liberación de



mediadores vasoactivos, enzimáticos y quimiotácticos, así como citocinas proinflamatorias.<sup>(16)</sup>

La interacción de los mediadores puede inducir una respuesta bifásica: una fase temprana, mediada principalmente por histamina, y una fase tardía mediada por citocinas, factores quimiotácticos preformados, metabolitos del ácido araquidónico(leucotrienos) y el factor activador de plaquetas.

La respuesta de la fase temprana acontece minutos después de la exposición al antígeno, el paciente alérgico comienza a estornudar y a incrementar la secreción nasal. Casi a los cinco minutos el paciente desarrolla tumefacción de la mucosa, lo cual disminuye el flujo de aire.

Desde el punto de vista histológico, este tipo de respuesta se caracteriza por vasodilatación, edema e infiltrado celular.<sup>(19)</sup>

La respuesta de fase tardía puede seguir a la fase de respuesta temprana (respuesta dual) o presentarse como un evento aislado.<sup>(16)</sup>

Las reacciones de esta fase inician 2 a 4 horas después de la exposición inicial al antígeno, alcanzan la actividad máxima a las 6 a 12 horas y por lo general se resuelven en un lapso de 12 a 24 horas. Los pacientes manifiestan obstrucción nasal como resultado de la disminución del flujo de aire.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad alérgica nasal, se originan en la interacción entre los mediadores de las células cebadas y de los basófilos, y el tejido blanco de la nariz.<sup>(15)</sup>

Los síntomas de la rinitis alérgica aparecen inmediatamente después de la exposición a un alérgeno relevante (respuesta de fase temprana), aunque muchos pacientes presentan síntomas crónicos y recidivantes con base en la respuesta de la fase tardía.

La histamina secretada por las células cebadas y basófilos durante etapas tempranas de la respuesta ocasiona el prurito de la rinitis alérgica. El estornudo se produce por la estimulación de las terminaciones nerviosas locales, irritadas con el inicio de los reflejos neurales centrales.<sup>(17)</sup>

La rinorrea se debe a la excitación de las vías colinérgicas parasimpáticas. Los síntomas de la fase temprana se tratan mejor evitando los alérgenos y con antihistamínicos, los cuales antagonizan competitivamente los sitios del receptor H1 en los tejidos blanco.

La obstrucción nasal es consecuencia de la inflamación después de la secreción de mediadores de la inflamación por células cebadas, y de la barrera física producida por el incremento de las secreciones viscosas. Con frecuencia, los síntomas de la obstrucción nasal se presentan durante la respuesta de fase tardía.

El tratamiento eficaz de la fase tardía o de los síntomas crónicos como la obstrucción nasal, requiere de antiinflamatorios tópicos con o sin inmunoterapia específica del alérgeno. Los esteroides nasales son el tratamiento de elección cuando existe obstrucción nasal. <sup>(13)</sup>

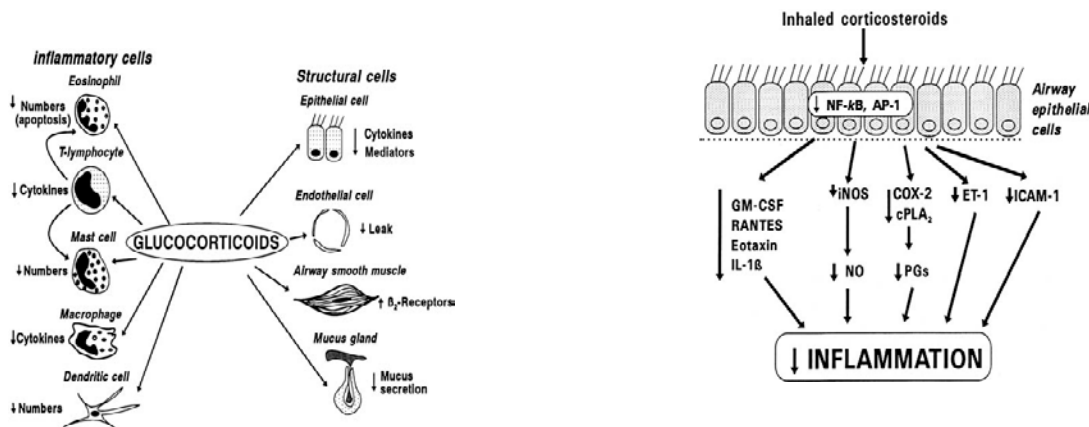
El tratamiento de la rinitis alérgica depende de la clasificación de ARIA, de acuerdo con la gravedad de los síntomas. <sup>(10,13)</sup>

Las metas del tratamiento de la rinitis alérgica incluyen: restaurar la función nasal normal, restituir el libre paso aéreo nasal, y controlar las secreciones. <sup>(12)</sup>

Los antihistamínicos, antagonistas de los receptores para la histamina tipo H-1, son una opción útil y práctica en el control de los síntomas de la rinitis, particularmente rinorrea, prurito nasal y estornudos. Son poco eficaces para aliviar la obstrucción nasal. <sup>(12)</sup>

Los medicamentos usados para la rinitis alérgica son más comúnmente administrados por vía oral o nasal; su eficacia puede diferir entre pacientes. El tratamiento de la rinitis alérgica debería considerar la severidad y duración de la enfermedad, la preferencia del paciente, así como la eficacia, la disponibilidad y el costo de los medicamentos. <sup>(10)</sup>

Los glucocorticoides intranasales se recomiendan como primera línea para tratar la rinitis alérgica cuando los síntomas son moderado-severos <sup>(34)</sup>; en adultos y en niños se les considera los medicamentos más efectivos para tratar esta enfermedad, tanto en la forma intermitente como en la persistente. Aunque no es la función primordial se conoce que los glucocorticoides disminuyen la función de Th2 permitiendo así la actividad de Th1.



Debido a su mecanismo de acción, su efecto aparece después de 7 a 8 horas de administración, pero su eficacia máxima requiere más de dos semanas.<sup>(10,12)</sup> Algunos autores han reportado que los glucocorticoides administrados por razón necesaria, pueden tener el mismo efecto que los antihistamínicos H1 sobre los síntomas nasales, pero es menos efectivo, que si se aplica en forma continua<sup>(31)</sup>

Algunos pacientes (5%) refieren efectos adversos, como epistaxis o resequead nasal<sup>(34)</sup>. Las soluciones hipertónicas son aquellas que tienen una mayor concentración de solutos respecto al medio citoplasmático de la célula; el contenido de sal en la solución produce un efecto osmótico. La concentración de cloruro de sodio de la mayoría de soluciones hipertónicas comerciales es de 23 g/L de cloruro de sodio, es decir es una solución salina con una concentración de 2.3% de cloruro de sodio, lo cual le confiere propiedades hipertónicas.<sup>(32)</sup>

Su mecanismo de acción es producir un efecto osmótico. Es un fenómeno que consiste en el paso del solvente, de una solución desde una zona de baja concentración de soluto a una de alta concentración de soluto, separadas por una membrana semipermeable, que permite que el soluto la atraviese sin alterar su estructura interna, mediante transporte de difusión pasiva.<sup>(23)</sup>

La irrigación de solución salina se ha empleado como terapia adjunta para tratar los síntomas de rinosinusitis y sinusitis crónica; sin embargo, la mayoría de los reportes son anecdóticos y no hay suficiente evidencia estadística que sustente su eficacia<sup>(29)</sup>.

Los lavados de la cavidad nasal facilitan la eliminación de los alérgenos e irritantes de la mucosa nasal. <sup>(25,26)</sup> Varios ensayos clínicos controlados sugieren que las irrigaciones de solución salina son seguras, efectivas y tolerables como terapia para los síntomas de la rinosinusitis y la sinusitis crónica. <sup>(28,29)</sup>

El empleo de solución salina al 2%, se ha asociado con satisfacción en el paciente, mejoría de su calidad de vida y disminución en el uso de antibióticos y aerosoles nasales.

<sup>(26)</sup>

Los aerosoles nasales de solución salina pueden tener propiedades descongestivas. También se ha observado que el transporte mucociliar mejora después de la irrigación nasal con soluciones hipertónicas.

Un estudio comparó la eficacia de la solución hipertónica de mar contra triamcinolona en pacientes con rinitis alérgica intermitente; los resultados sugieren que la solución hipertónica fue eficaz para tratar un grado de rinitis alérgica, pero el número de pacientes fue reducido y la eficacia se evaluó con un cuestionario de calidad de vida. <sup>(28)</sup>

#### Medición de la sintomatología

La mayor parte de los cuestionarios usados para valorar los síntomas nasales de los pacientes con rinitis alérgica evalúan su impacto sobre la calidad de vida. Entre los instrumentos que se utilizan con este fin destacan los cuestionarios de calidad de vida para rinoconjuntivitis completo y reducido, que evalúan la interferencia de los síntomas nasales con la realización de actividades cotidianas. <sup>(3)</sup>

El cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis fue desarrollado para medir los problemas que experimentan diariamente en su vida los adultos con rinoconjuntivitis <sup>(6, 7,8)</sup> Existen también cuestionarios diseñados para diferenciar esta enfermedad de otros tipos de rinitis, para medir la respuesta de algún tratamiento o para identificar y evaluar los síntomas de estos pacientes. <sup>(8)</sup>

Uno de los instrumentos más completos para evaluar los síntomas nasales de un paciente es un cuestionario diseñado en Inglaterra, aunque debido a su extensión, su uso en la práctica clínica resulta poco práctico. <sup>(2)</sup>

Existe en México un cuestionario de síntomas nasales confiable para evaluar la severidad y frecuencia de cuatro síntomas nasales en un paciente con rinitis alérgica, así como su

evolución en un período de una a cuatro semanas; esta validado en reproducibilidad y coherencia.

El paciente califica con una escala de 0 al 3 la severidad o frecuencia de los síntomas que integran las preguntas de este cuestionario, el puntaje total máximo que puede obtenerse es de 12. <sup>(3)</sup> Las modificaciones en sintomatología se evalúan mediante la comparación de los puntajes totales de los pacientes.

Los resultados de reproductibilidad obtenidos en sujetos sanos demuestran que el cuestionario es un instrumento confiable para el seguimiento de las manifestaciones clínicas; su coeficiente de reproducibilidad tiene valores cercanos a 2, lo que indica que sólo es confiable para evaluar un cambio en la puntuación total, que sea igual o mayor a 2 puntos. <sup>(3)</sup>

La curva ROC (receiver operator characteristics), permitió identificar que una puntuación total de 5 es el punto de corte más adecuado para distinguir a los sujetos con rinitis alérgica.

En un estudio realizado para determinar la magnitud de los síntomas nasales en pacientes con rinitis alérgica, en el Hospital Juárez de México, la sintomatología nasal tuvo una puntuación promedio de 6.26, (D.E.± 2.09), el rango intercuartílico fue de 5 a 8 puntos, con mediana de 6.

La obstrucción nasal aportó la mayor proporción de la sintomatología nasal, seguida en orden descendente por la rinorrea, el prurito y los estornudos. Al analizar cada componente de la variable síntomas se encontró una magnitud promedio para la obstrucción nasal de 1.95 puntos (D.E. ± 0.96), para la rinorrea de 1.63 (D.E. ± 0.82), para el prurito nasal de 1.47 (D.E. ± 0.97) y para los episodios de estornudos de 1.21 (D.E. ± 0.47). Los I.C. del 95% mostraron que la obstrucción nasal tuvo una magnitud superior (88.2%, 80.9 a 95.5), en forma consistente, a las del prurito (90.8%, I.C. 95% 84.3 a 97.3) y los episodios de estornudos (90.8%, I.C. 95% 84.3 a 97.3).

La respuesta alérgica es un fenómeno de hipersensibilidad tipo I mediado por IgE, esta inmunoglobulina es inducida por fenómenos moleculares que incluyen actividad de los LTh2.<sup>(10)</sup> Por otro lado la respuesta Th1 (medida por IFN-gama) es antagónica de la respuesta alérgica, por lo tanto el aumento en Th1 está en relación a la mejoría del fenómeno alérgico.

La evolución favorable de la enfermedad alérgica se determina por el aumento en los niveles de IFN- gama y disminución de IL-4, IgE.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si la sintomatología que refiere el paciente con rinitis alérgica esta ocasionada principalmente por la obstrucción nasal, y la obstrucción nasal es causada por edema de la mucosa nasal, los glucocorticoides son el tratamiento estándar o de oro, y en este caso usamos budesonida, cuando el paciente presenta este síntoma, y la solución salina hipertónica tiene efecto sobre el aclaramiento mucociliar entonces la combinación de ambos tratamientos mejorará la magnitud de la sintomatología nasal en pacientes con rinitis alérgica.

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el efecto de la solución hipertónica de cloruro de sodio al 2.3% contra la solución isotónica en pacientes con rinitis alérgica que usan esteroides nasales?

## OBJETIVOS

Principal

Determinar la eficacia de la solución salina hipertónica en aerosol aplicada por vía nasal con budesonida, comparándola con isotónica - budesonida en pacientes con rinitis alérgica y con uso de budesonida sola en pacientes.

## HIPÓTESIS

La budesonida nasal y la solución hipertónica salina en aerosol, aplicada por vía nasal son más eficaces que la budesonida y la solución isotónica para reducir la magnitud de la sintomatología nasal y que la budesonida sola, en pacientes con rinitis alérgica.

## METODOLOGÍA

### Población objetivo

Pacientes con rinitis alérgica persistente moderada-severa, de la Ciudad de México y su área metropolitana. La población estudiada se conformará por pacientes con rinitis alérgica persistente moderada-severa, atendidos en el Hospital Juárez de México.

### Método de Muestreo

#### Criterios de Selección

#### De Inclusión:

1. Edad de 14 en adelante ( en general mayores de 45K de peso)
2. Cualquier género
3. Diagnóstico de rinitis alérgica persistente, moderada-severa
4. Consentimiento informado por escrito

#### No Inclusión:

1. Cuadro infeccioso nasal o de senos paranasales
2. Desviación septal obstructiva.
3. Tratamiento con glucocorticoides sistémicos
4. Diabetes mellitus
5. Hipotiroidismo
6. Hipertiroidismo
7. Poliposis nasal
8. Trauma nasal agudo
9. Rinitis vasomotora
10. Rinitis atrófica
11. Embarazo



## Criterios de Salida

### De exclusión:

1. Exacerbación de la sintomatología a pesar del tratamiento
2. Evento adverso al tratamiento por vía nasal
3. Traumatismo nasal que se presente después de iniciado el periodo de evaluación
4. Pérdida de seguimiento por enfermedad que requiera hospitalización

### De eliminación:

1. Suspensión del tratamiento antes de la segunda medición
2. Abandono del estudio antes de la segunda medición
3. Retiro voluntario del consentimiento informado.

## DISEÑO

Se realizó un estudio clínico controlado para determinar la eficacia de la budesonida nasal más la solución salina hipertónica comparándola con el uso de la budesonida nasal y solución isotónica., en pacientes con rinitis alérgica.

Se evaluó la reducción de la sintomatología nasal mediante un cuestionario validado, donde se consideró un cambio clínico, cuando existió una reducción de 2 puntos en la evaluación final del puntaje del cuestionario.

Se hizo un seguimiento por tres semanas antes, durante y después del tratamiento, donde el paciente se citó cada semana, para la aplicación del cuestionario, en cada visita, se realizaron tres evaluaciones;

Utilizamos un grupo control con uso exclusivo de budesonida nasal con fines comparativos.

Se tomaron muestras de suero y sangre periférica total para medir IL-4 representativa de Th2, además de IFN-  $\gamma$  representativo de Th1, con la finalidad de evaluar dichas citocinas al inicio y al final del estudio para determinar cambios inducidos por la medicación y posteriormente se correlacionó con la mejoría clínica; además de ser parte de la rutina metodológica del servicio para determinar componente Th2.

El diagnóstico de rinitis alérgica, fue clínico en base a los cuatro síntomas de la enfermedad (obstrucción nasal, rinorrea, estornudos y prurito) como lo propone la Guía ARIA y con pruebas cutáneas por escarificación, contra 48 antígenos glicerizados en presentación p/v 1:20 marca Allerstand. La consideramos como la prueba de mayor valor en este diagnóstico.

Para esta prueba se aplican los antígenos en la espalda colocados por lo menos a 2cm de distancia uno de otro y midiendo en mm la roncha provocada y el eritema, además los resultados se comparan con un control positivo realizado por la misma técnica con histamina a dilución 1:100 tomando como positivas las respuestas similares o superiores a la histamina, para evitar cualquier duda también se aplica un diluyente similar al que los antígenos glicerizados como testigo negativo, midiendo de la misma forma que las anteriores.

Se trató de un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo de tres grupos antes-después, doble ciego.

### Método de asignación

Se realizó una asignación aleatoria de la maniobra experimental, mediante insaculación.

Donde el paciente se asignó a uno de los tres grupos:

Grupo 1 Budesonida 64  $\mu$ gr 1 disparo cada 12 horas total dosis 256  $\mu$ gr. solución hipertónica salina al 2.3% 2 disparos cada 12 horas por tres semanas.

Grupo 2 Budesonida 64  $\mu$ gr 1 disparos cada 12 horas +solución isotónica 2 disparos cada 12 horas por tres semanas

Grupo 3 Budesonida 64  $\mu$ gr 1 cada 12h por 3 semanas

(el grupo control no está segado por cuestiones técnicas).

## VARIABLES

**Independiente:** Tratamiento con solución salina hipertónica aplicada por vía nasal más budesonida nasal.

Categoría: Cualitativa

Escala: nominal ordinal

Unidad de Medición: Se calificó como grupo:

- 1 leve (Síntoma ocasional)
- 2 moderado (síntomas diarios pero sólo por períodos cortos)
- 3 severo ( Síntomas clínicos por períodos largos de tiempo)

Descripción operativa: Se calificó como grupo 1 cuando el paciente recibió budesonida 64µgr 1 disparo cada 12 horas total dosis 256 µmgr por tres semanas en ambas fosas nasales, como grupo 2 cuando el paciente recibió budesonida 64 µgr 1 disparo cada 12 horas más solución hipertónica salina al 2.3% 2 y como grupo 3 cuando el paciente recibió budesonida 64 µgr 1 disparo cada 12 horas más solución salina isotónica al 0.09%

**Dependiente:**

*Magnitud de la sintomatología nasal en rinitis alérgica.*

Categoría: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de Medición: Se calificó en puntos

Descripción operativa: Se aplicó un cuestionario estandarizado de síntomas nasales(TSSQ4), donde cero es ausencia de síntomas y 12 es la calificación máxima en severidad. Se consideró que el paciente presentó una reducción de la magnitud de la sintomatología nasal si existe una reducción de 2 puntos en su calificación final comparada con la calificación inicial.

Perfil Celular Th1-Th2

Categoría: Cuantitativa

Escala: Continua

Unidad de medición: De acuerdo a parámetros de laboratorio

Descripción operativa: Al paciente se le tomaron muestras de suero y sangre periférica total con la finalidad de medir IL-4 e IFN-Gamma, al inicio y al final del estudio.

Descripción operativa del estudio.

El estudio se desarrolló en el servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Juárez de México. Los pacientes que cumplían los criterios de selección fueron asignados aleatoriamente para recibir cualquiera de los 3 tratamientos (solución hipertónica salina más budesonida; solución isotónica más budesonida y budesonida sola). Se indicó al paciente que reportara cualquier molestia posterior a la aplicación del fármaco y cualquier otra sintomatología nasal, aunque no se relacionara con la administración del medicamento. Los pacientes fueron citados para una segunda y tercera medición a la semana de haber iniciado el tratamiento. Se les aplicó el cuestionario de síntomas nasales antes de iniciar la aplicación del tratamiento, y en cada revisión; se midió el flujo inspiratorio nasal en cada visita. Se les instruyó sobre la manera correcta de aplicar el medicamento en las fosas nasales, y se les proporcionó el medicamento correspondiente.

## CONSIDERACIONES ETICAS

### Riesgo

Mayor al mínimo. El riesgo será la probabilidad de eventos adversos a la aplicación nasal de la solución hipertónica salina más budesonida.

### Procedimiento que condiciona el riesgo

El uso terapéutico nuevo para un medicamento ya conocido. (aplicación de solución salina hipertónica más budesonida por vía nasal, dos veces al día, durante tres semanas, en pacientes con rinitis alérgica) y el procedimiento de aleatorización.

### Propuesta de control de riesgo

Prevención: Todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento disponible para bloquear la reacción alérgica (bloqueador H1)

Minimización: Entrenamiento del paciente en la aplicación del tratamiento tópico, verificación de la técnica de aplicación, y monitoreo de la aparición de molestias a nivel nasal después de aplicar el tratamiento (resequedad nasal, escozor, epistaxis).

### Identificación temprana de eventos adversos

En caso de presentarse un evento adverso al tratamiento, se excluiría al paciente del estudio y se le administraría fármacos tópicos (solución salina isotónica cada 12 horas) y sistémicos (loratadina+fenilefrina cada 12 horas por cinco días).

Se solicitó consentimiento por escrito a todos los pacientes (anexo 1)

## RESULTADOS

Se evaluaron 88 pacientes que cumplieron criterios de inclusión y ninguno de exclusión de los cuales 72 completaron el estudio, fueron 63.63% de mujeres y 36.36% de sexo masculino. Dividiéndose al azar en 3 grupos(1: esteroide, 2: esteroide + Solución Isotónica y 3: esteroide + Solución Hipertónica), los cuales estaban conformados de la siguiente manera:

Grupo 1: 27 pacientes que corresponde a un 37.5% de la población estudiada; grupo 2: 23 pacientes correspondiente a un 31.9 %; grupo 3: 22 pacientes 30.6%, obteniendo así el 100% de acuerdo al número de pacientes ingresados.

Todos los pacientes iniciaron con una media de puntuación global de TSSQ<sub>4</sub> de 7.8 en la primera semana, terminando con una puntuación de 5.6, para la segunda semana de 4.5 y tercer semana de 3.5(figura 1)

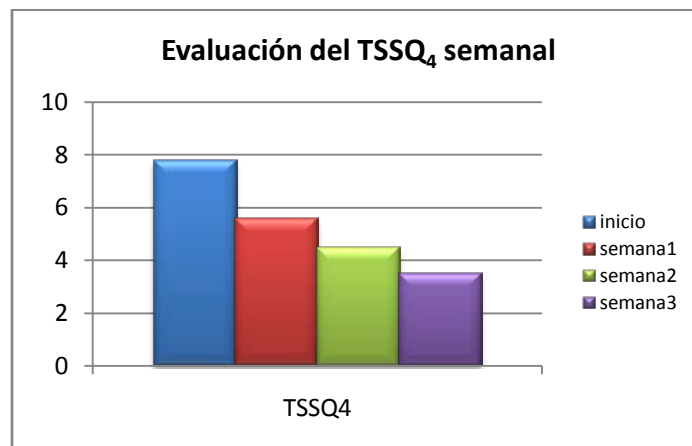


Figura 1: corresponde a las medias de el inicio del estudio( en azul), el valor referido como semana 1 es la media de la puntuación final de la semana 1(rojo), la siguiente barra corresponde al final de la semana 2 (verde) y por ultimo la media del score final de la semana 3 (violeta).

Realizando el desglose de los síntomas evaluados en TSSQ4 desde el inicio del estudio hasta la evaluación final posterior a las 3 semanas, encontrándose:

- a) Prurito inicial de 1.7 y final de 0.8
- b) estornudos inicial de 2.1 y final de 0.8
- c) rinorrea inicial de 2.1 y final de 0.9
- d) obstrucción inicial 2 y final de 1.1

	inicio	final
Prurito	1.7	0.8
Estornudo	2.1	0.8
Rinorrea	2.1	0.9
Obstrucción	2	1.1

Se realizó el análisis estadístico por grupo en el período comprendido 3 semanas al inicio y al final de cada semana, donde se observó de acuerdo a resultados de medias una disminución considerable en la sintomatología presentada por los pacientes en general; al realizar el análisis de comparación de medias se obtuvieron los siguientes resultados:

Grupo 1: los síntomas en general mejoraron de manera significativa durante las 3 semanas ( $p < 0.0001$ ). Al evaluar las significancias semanales encontramos resultados significativos en la primera y segunda semana ( $p \leq 0.006$  y  $p \leq 0.05$ ) la tercer semana no fue significativa. (figura 2)

Grupo 2 los síntomas generales entre el inicio y el final del estudio mejoraron significativamente ( $p < 0.0001$ ) y el estudio semanal reportó predominantemente en la primer semana con significancia estadística  $p < 0.001$ , a diferencia de la segunda y tercer semana, en los cuales se encontró una  $P > 0.05$  (figura 2).

Grupo 3 las 3 semanas fueron significativas en mejoría, alcanzando esta su máxima significancia con valores de  $p < 0.0001$ . El estudio semanal reportó una diferencia de medias altamente significativa en las 3 semanas con  $p < 0.0001$  para la primer semana,  $p < 0.001$  para la segunda semana y  $p < 0.02$  en la tercer semana (figura 2).



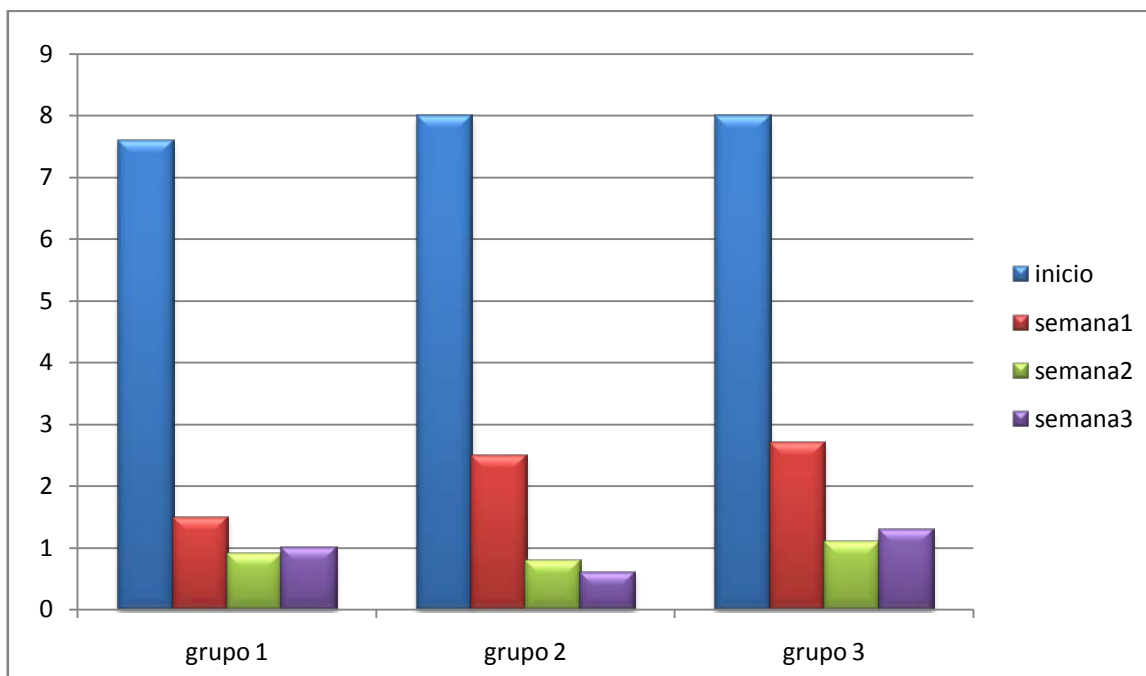


Figura 2 corresponde a la comparación de medias entre grupo donde los datos iniciales son las evaluaciones al ingreso (azul), semana 1 media de la puntuación al final de la primera semana (rojo), semana 2 corresponde a la evaluación final de la segunda semana (verde) y semana 3 corresponde a la evaluación final de la tercer semana . El análisis de comparación de medias reporta significativa la diferencia entre inicio y final de la tercer semana ( $p < 0.0001$ )

La diferencia de medias por grupo, comparando un grupo con otro, parece tener mejoría superior en el grupo 3, sin embargo al realizar un análisis de comparación de medias pareadas, se encontraron diferencias significativas entre grupos.

La significancia por síntomas de acuerdo a TSSQ4 calificó Prurito, Rinorrea, Estornudos, y Obstrucción por grupos, para la evaluación se revisó el valor inicial por grupo y al final del estudio, donde se obtuvieron los siguientes resultados:

Grupo 1: 27 pacientes, la mejoría de los síntomas evaluados fue altamente significativa, se observó que en general había significancia estadística para cada uno de ellos con los siguientes valores de p: prurito  $p = 0.014$ , estornudos y rinorrea con una  $p < 0.0001$ , y obstrucción con valor de  $p = 0.001$ .(figura 3)

Grupo 2: 23 pacientes, se obtuvieron los siguientes resultados: prurito mejoría significativa con valor de  $p = 0.006$ , estornudos  $p < 0.0001$ , rinorrea y obstrucción con valores de  $p < 0.005$ . Demostrando mejoría importante de los síntomas con valores altamente significativos.(figura 3)

Grupo 3: 22 pacientes, este grupo demostró haber obtenido los valores máximos de significancia en todos los síntomas alcanzando un valor de  $P < 0.0001$  para prurito, estornudo, rinorrea y obstrucción. (figura 3)

Se analizaron las medias de los síntomas en forma individual comparando la mejoría entre grupos donde se observa :

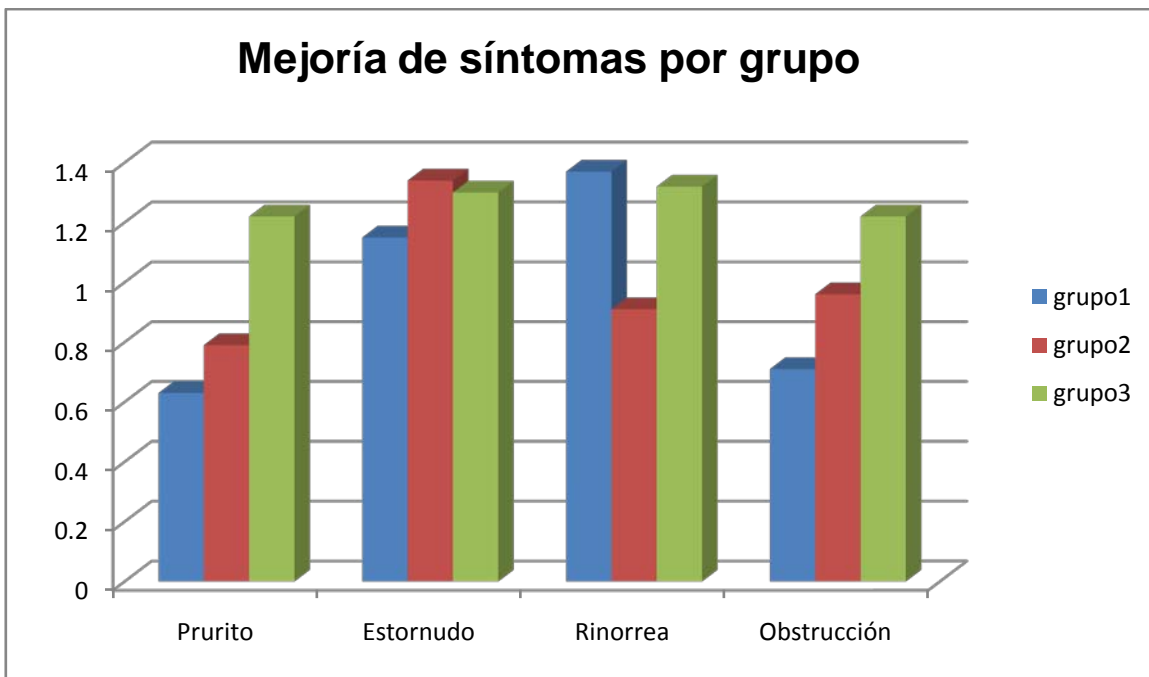


Figura 3 : mejoría de síntomas por grupo donde la máxima respuesta para prurito y obstrucción se obtuvo en el grupo 3. El estornudo fue superior en el grupo 2 y la rinorrea demostró máxima mejoría en el grupo 1.

Se realizaron toma de muestras sanguíneas con la finalidad de obtener la medición de células participantes en la respuesta inmune y citocinas del perfil Th1 y Th2; al inicio y al final del estudio para cada paciente.

Evaluamos 55 pacientes que accedieron a participar con toma de muestra sanguínea, los cuales presentaron una media de edad de 25 años.

El conteo de CD4, CD8, CD3, relación CD4/CD8, así como interleucinas IL-2,4,5,10, TNF e IFN  $\gamma$ , se evaluó al inicio y al final del tratamiento encontrando los siguientes resultados. Cambios significativos en las celularidad de CD3,CD4,CD8 y relación CD4/CD8 además en forma global se demostraron significancia en los cambios de IL-2.

Análisis de diferencia de medias			
	N	Correlación	significancia
cd41 & cd42	55	.575	.000
cd81 & cd82	55	.635	.000
cd31 & cd32	55	.548	.000
rel1 & rel2	55	.918	.000
IL21 & IL22	55	.452	.001
IL41 & IL42	55	.185	.177
IL51 & IL52	55	.189	.166
IL101 & IL102	55	.139	.312
TNF1 & TNF2	55	-.116	.401
IFNg1 & IFNg2	55	.011	.936

El análisis de comparación de medias por grupo de las células fue el siguiente

Grupo 1 (figura 4), Grupo2 (figura 5), Grupo 3 (figura 6).

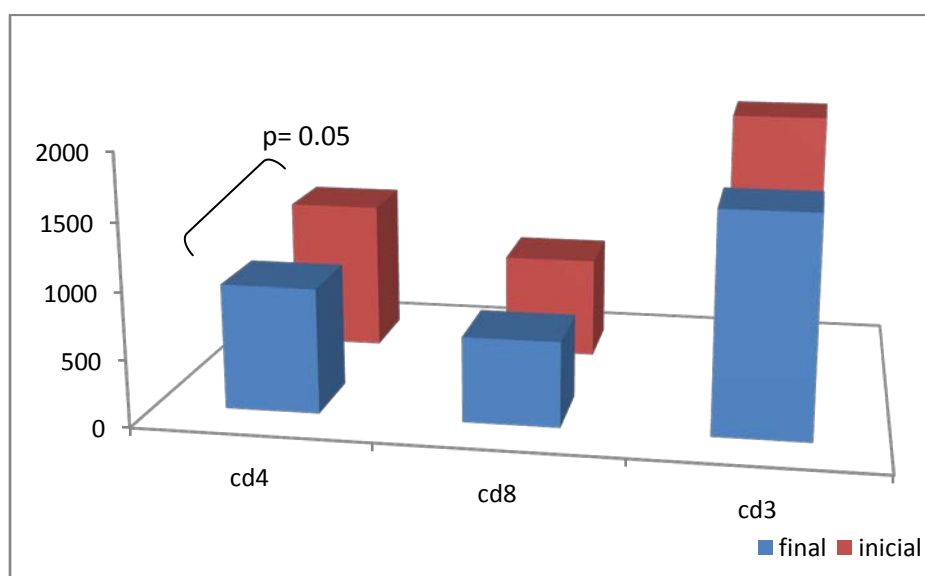


Figura 4 Comparación de Medias ( grupo 1 ): Diferencia de medias entre el inicio y final con las siguientes significancias: CD4  $p= 0.05$ , CD8 con  $p=0.06$  y CD3 con  $p=0.95$ .

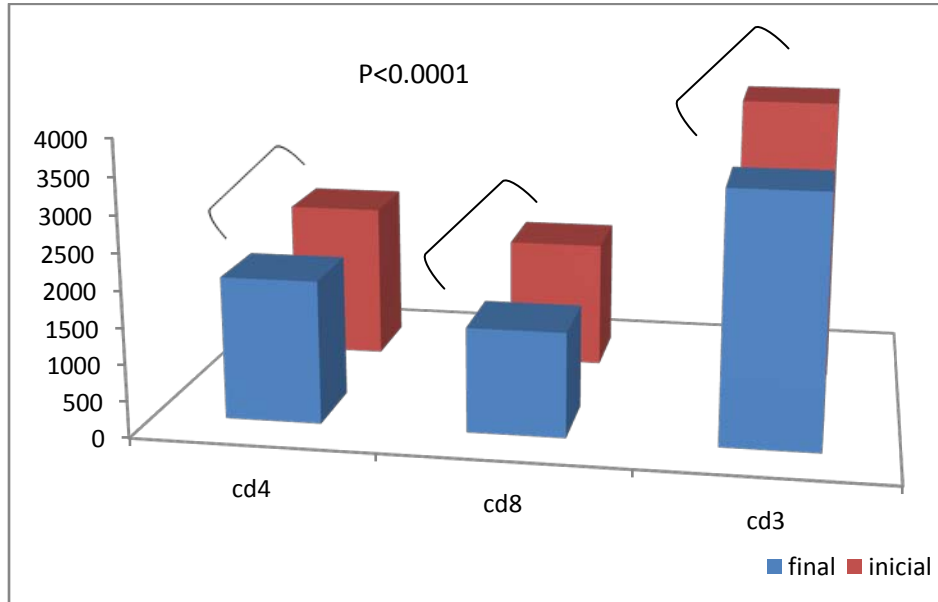


Figura 5: Comparación de Medias ( grupo 2 ): Diferencia de medias entre el inicio y el final con las siguientes significancias: CD4 , CD8 y CD3  $p < 0.0001$ .

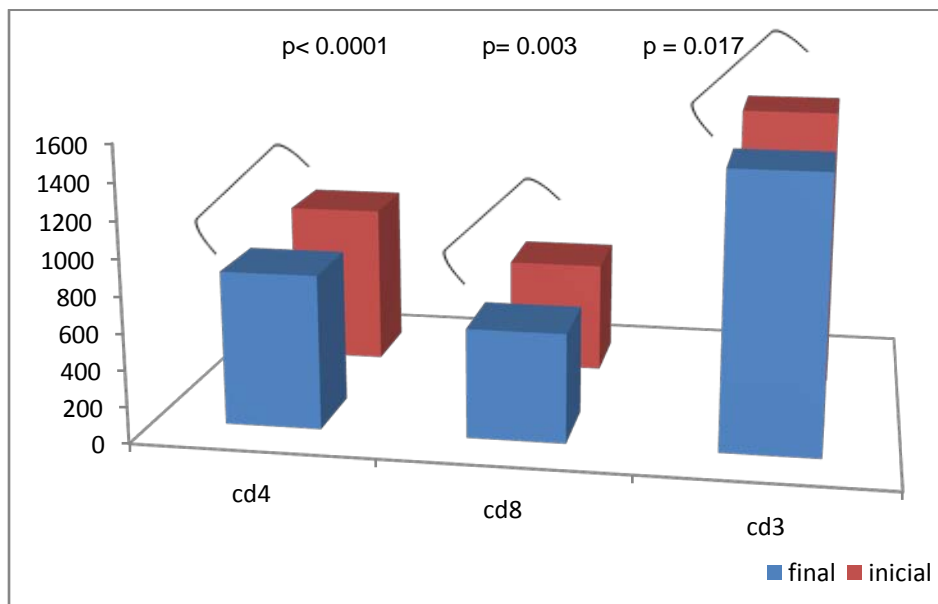


Figura 6: Comparación de Medias (Grupo 3): Diferencia de medias entre el inicio y el final con las siguientes significancias: CD4  $p < 0.0001$ , CD8  $p = 0.003$  y CD3  $p = 0.017$

El Análisis de comparación de medias de las interleucinas no hubieron cambios estadísticamente significativos en ninguno de los grupos a excepción de la IL2 que presentó disminución en el grupo 1 y 2 (figura 7)

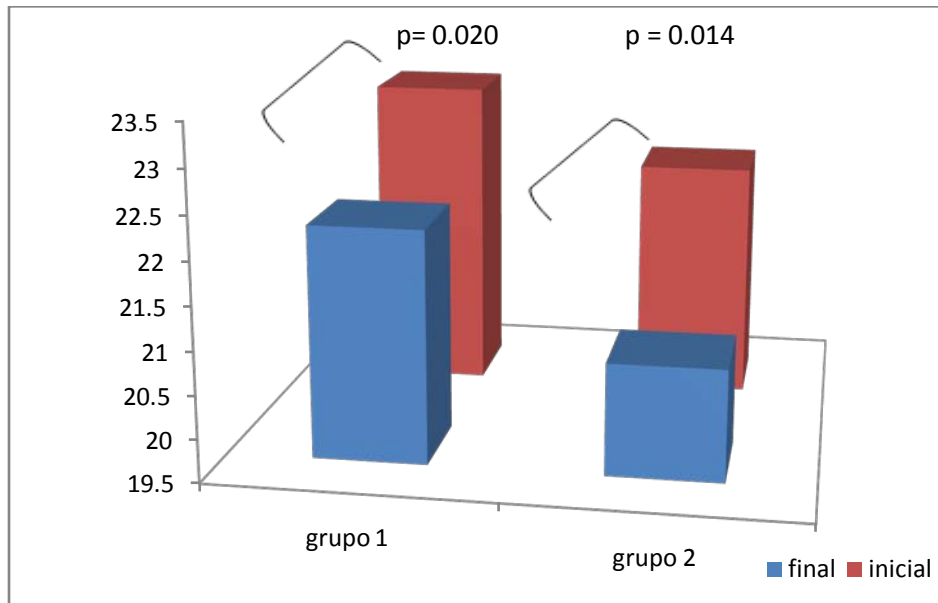


Figura 7: Comparación de Medias (grupo 1 y 2): Diferencia de medias entre el inicio y el final para IL2

Grupo 1  $p = 0.020$ , y Grupo 2  $p = 0.014$

## DISCUSIÓN

El esteroide nasal (budesonida) a razón de 64mcg cada 12h es capaz de inhibir desde la primera semana de uso la sintomatología nasal en general, con predominio de la rinorrea. Lo cual es conocido y han convertido a los esteroides tópicos como el estándar de oro en el tratamiento de la Rinitis alérgica.

Las soluciones nasales isotónicas e hipertónicas limpian la nariz y probablemente gracias a ese cambio de osmolaridad se favorezca la penetración del esteroide e incrementen la eficacia de los mismos reduciendo los síntomas nasales.

Las soluciones isotónicas aumentan la eficacia para controlar el prurito, por otro lado las hipertónicas demostraron eficacia para reducir la obstrucción y el estornudo.

Las soluciones salinas mejoraron la eficacia de los esteroides en todos los síntomas locales a nivel nasal, excepto en la rinorrea, lo anterior probablemente por efecto directo de la solución que aumentan la percepción de humedad nasal, sin que llegue a cambiar la eficacia dada por el esteroide solo.

El esteroide reduce la respuesta inflamatoria local en todos los pacientes mediante varios mecanismos, uno de estos mecanismos es la reducción de la cantidad de células como son los linfocitos T CD4. Lo anterior por inhibición de la transcripción nuclear de citocinas y señales de activación como las moléculas de adhesión.

Sin embargo la solución Hipertónica al igual que la isotónica reduce otras células como CD3 y CD8 probablemente al reducir la viscosidad del moco y facilitar la penetración del esteroide que finalmente es capaz de inhibir al factor nuclear Kb y así reducir la proliferación celular de todas las células incluyendo las CD3 y CD8 que no responden rápidamente a la presencia del esteroide.

Por otro lado la IL2 es una de las primeras citocinas producto de la activación celular por lo que fue la primera en responder a la baja, sin embargo el resto de citocinas no demostró cambios, lo que solo puede ser cuestión de tiempo.

## CONCLUSIONES

Se realiza el estudio evaluando el estándar de oro en el tratamiento de la RA, comparando la efectividad de este sólo; o en conjunto con soluciones isotónicas e hipertónicas, por lo que se distribuyeron 3 grupos.

El sexo femenino representó a un 63% de la población estudiada.

La mejoría observada durante las 3 semanas:

grupo 1 mejoría significativamente superior para la semana 1 y 2.

grupo 2 mejoría significativamente superior para la semana 1.

grupo 3 mejoría significativa para las 3 semanas.

Se analizó la significancia de acuerdo a síntomas de cada grupo. Se encontró de manera global mejoría significativa para los 4 síntomas (Prurito, estornudos, rinorrea y obstrucción).

Existieron diferencias para cada grupo: se encontró en el grupo 1 valores de p muy significativos para rinorrea. En el caso del grupo 2 mejoraron los estornudos con un valor de  $p < 0.0001$ . Y en el grupo 3 se obtuvo la mejoría para todos los síntomas con valores superiores al estándar de oro en prurito y obstrucción.

Se registró un número de 55 pacientes quienes accedieron a realizarle las pruebas sanguíneas al inicio y al final del estudio.

De manera global se encontraron cambios significativos en el recuento de CD3, CD4, CD8 y relación CD4/CD8 así como para una de las citocinas IL-2, disminuyendo el número de estos con relación al inicio del tratamiento, obteniendo valores de  $p < 0.0001$ .

Realizamos el análisis de diferencia medias por grupo:

El grupo 1: CD4  $p = 0.05$ , CD8 con  $p = 0.06$  y CD3 con  $p = 0.95$ .

El grupo 2 : CD4 , CD8 y CD3  $p < 0.0001$ .

El grupo 3 : CD4  $p < 0.0001$ , CD8  $p = 0.003$  y CD3  $p = 0.017$

El esteroide nasal induce mejoría clínica en todos los pacientes desde la primera semana de uso en los 3 grupos.

La solución salina Hipertónica combinada con el esteroide aumenta el grado de mejora de los pacientes principalmente para el prurito y la obstrucción incluso superior al esteroide.

La solución salina Isotónica reduce principalmente el estornudo.

El esteroide que es el estándar de oro en comparación con los demás grupos redujo de manera considerable la rinorrea.

Al realizar la medición de células y citocinas se encontró reducción significativa de valores, de manera global para CD4, CD8, CD3, relación CD4/CD8 e IL-2. Al realizar el análisis por grupo la reducción celular fue similar para los 3 grupos en CD4, sin embargo CD3 y CD8 redujo significativamente solo en grupo 2 y 3.

La IL2 redujo de manera significativa en el grupo 1 y 2.



## REFERENCIAS

1. Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. Alergia. 2ª Ed, Madrid. Mosby, 2002.
2. Escajadillo JR. Oídos, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello. 2ª Ed. Manual Moderno 2002.
3. Montaña VB, Jáuregui RK, Campillo NM, Mógica MD, Ruiz HA, Becerril AM. Evaluación de un cuestionario para la medición de síntomas nasales en sujetos con rinitis alérgica. Revista Alergia México, 2003, 17-21.
4. Aguilar Angeles D; Rojo Gutiérrez MI; Bermejo MA. Rinitis Alérgica. Síntomas Actuales. Revista Alergia México, 2000. XLVII (5): 169-172.
5. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie JP, Roberts JN. Validation of the standardized versión of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. J Allergy Clin Immunol. 1999; 104(2):364-369.
6. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of questionnaire for clinical trials J Allergy Clin Immunol, 1993. 23(2): 413-423.
7. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J, Griffith LE, Ferrie PJ. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. J Allergy Clin Immunol 1996; 98(4):843-845.
8. Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC, Storms W. Quality of life and rhinitic symptoms: Results of a nationwide survey with the SF-36 and RQLQ questionnaires. J Allergy Clin Immunol. 1997; 99(6): S815-S819
9. Rodríguez Orozco A, Pérez Sánchez AG, Cruz Balandra J, Hernández Chávez L, Farias Rodríguez VM, Ruiz Vega H. Incremento de la incidencia acumulada de rinitis alérgica en adolescentes de la ciudad de Morelia, Michoacán, y su relación con la satisfacción de necesidades vitales y afectivas. Revista Alergia México. 2005; 52(4):159-1663
10. Bousquet J, Khaktaev N, Cruz A, Denburg J, Fokkens W, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA<sup>2</sup> LEN\* and AllerGen\*\*) Allergy 2008; 63(Suppl.86):8-160
11. Del Río-Navarro, Luna-Pech, Berber-Zepeda, Avila-Castañón, Del Río-Chivardi, et al. Factores Associated with Allergic Rhinitis in Children from Northern Mexico City. L. Investig Allergol Clin Immunol. 2007; 17(2): 77-84

12. Sacre-Hazouri JA, Escalante Domínguez AJ, Galindo Rodríguez G, Cerino Javier R, Iduñate Palacios F. Lineamientos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, AC para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica. *Revista Alergia México* 2006; 53:S19-S42
13. Price D, Bond Ch, Bouchard J, Costa R, Keenan J, Levy M. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Management of allergic rhinitis. *Primary Care Respiratory Journal*. 2006; 15: 58-701.
14. Burns D. Management of patients with asthma and allergic rhinitis. *Nursing Standard*. 2007; 21(26):48-56.
15. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SV, Togías A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(3):S442-S459
16. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. 5a Ed. Elsevier España 1998.
17. Jeffery PK, Haahtela T. Allergic rhinitis and asthma: inflammation in a one-airway condition *BMC Pulmonary Medicine*. 2006; 6(Suppl I): 1-12
18. Berger G, Gass S, Ophir D. The Histopathology of the Hypertrophic Inferior Turbinate. *Arch Otolaryngol head Neck Surg*. 2006; 132: 588-594
19. Patou J, Bachert C. Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine. *Clinical and experimental allergy* 2006; 36:972-981
20. Greiff L, Andersson M, Wollmer P, Hypertonic saline increases secretory and exudative responsiveness of human nasal airway in vivo. *Eur Respir J* 2003, 21: 308-312.
21. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barreto B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline irrigation among patients with sinusitis: A randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002; 51(12):49-55
22. Rabago D, Barret B, Marchand L. Qualitative Aspects of Nasal Irrigation Use by Patients with Chronic Sinus Disease in a Multimethod Study. *Ann Fam Med* 2006; 4: 295-301.
23. Cordray S, Harjo JB. Comparison of intranasal hypertonic Dead Sea saline spray and intranasal aqueous triamcinolone spray in seasonal allergic rhinitis. *Ear, Nose Throat J* 2005; 84(7):426-430

24. Garavello W, Di Berardino F, Romagnoli M, Sambataro G, Gaini RM. Nasal rinsing with hypertonic solution : an adjunctive treatment for pediatric seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 137(4): 310-314
25. Friedman M, Vidyasagar R, Joseph N, A Randomized, Prospective, Double-Blind Study on the Efficacy of Dead Sea Salt Nasal Irrigations. *Laryngoscope* 2006; 116:878-882
26. Hauptman G, Ryan M. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 137(5):815-821
27. Baraniuk, JM, Narach . Neuropathology in Rhinosinusitis . *Am J Respir Crit Care Med* Vol 171 2005, 5-11
28. Adam O, A clinical Trial of Hypertonic Saline Nasal Spray in Subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med* 1998;7: 39-43
29. Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000;110(7):1189-93.
30. Berger WE, Kaiser H, Gawchil SM, Tillinghast J, Woodworth TH, Dupday L, et al . Triamcinolone acetonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate are equally effective for relief of nasal symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129(1): 16-23
31. Kaiser HB, Liaq Y, Diener P, Leahy MJ, García J, Georges G. Triamcinolone acetonide and fluticasone propionate nasal sprays provide comparable relief of seasonal allergic rhinitis symptoms regardless of disease severity. *Allergy Asthma Proc.* 2004; 25(6): 423-428
32. Farid R, Farid F, Ghaffari J, Jabbari F, Rahimzadeh M. Evaluation of fluticasone flixonase nasal spray versus beclomethasone beconase nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. *Iranian journal of allergy asthma and immunology* 2003;2:193-196
33. Lumry W, Hampel F, La Force C, Kiechel F, El-Akkad T, Murray JJ. A comparison of once –daily triamcinolone acetonide aqueous and twice-daily beclomethasone dipropionate aqueous nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2003; 24(3): 203-210
34. Yawn B. Comparison of once-daily intranasal corticosteroids for the treatment of allergic
35. rhinitis: are they all the same? *Medscape general medicine* 2006;8:8-23.

## ANEXOS

*Carta de Consentimiento Informado*

Nombre del Proyecto de Investigación: “ **eficacia del uso de solución salina hipertónica (2.3%) Vs solución salina isotónica en pacientes con rinitis alérgica persistente moderada/severa bajo manejo con esteroide inhalado.**”

Yo, \_\_\_\_\_, (nombre del participante o su representante legal) declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación cuyos objetivos, procedimientos, beneficios, y riesgos me han sido explicados; es un estudio doble ciego en el cual como paciente seré asignado al azar a cualquiera de los 3 grupos de estudio que evaluará este protocolo. Entiendo que el proyecto de investigación servirá para conocer la eficacia de la solución hipertónica vs salina en pacientes con rinitis alérgica persistente moderada/severa bajo manejo con esteroide inhalado. Los procedimientos de la investigación consistirán en: Asignación aleatoria de un aerosol nasal de solución hipertónica o solución isotónica más esteroide inhalado; que me aplicaré dos disparos cada 12 horas en ambas fosas nasales, por un período de tres semanas, donde se me realizará un interrogatorio al inicio y en cada visita que acuda a revisión. Se me ha explicado que el estudio (no) implica riesgo para la salud. Entiendo que el estudio no tiene costo adicional para mí y que la atención médica que se me proporciona no se verá afectada por mi participación en el estudio. Los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente no hubiese expresado, o que surja durante el desarrollo de la investigación. El Dr. Pérez Tirado José Manuel se ofreció a responder cualquier duda al respecto en el Hospital Juárez de México con teléfono 5747-7560 ext 7212, de Lunes a Viernes de las 08:00 a las 14:00 horas. Además, me ha ofrecido confidencialidad con la información obtenida. Se me ha garantizado que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione se vea afectada por este hecho y que puedo o no participar en la toma de muestras sanguíneas. Estoy de acuerdo en participar en este estudio, por lo que firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos de mi confianza. En base a la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental en sus artículos 1º, 2º, 4º, 5º, 6º, 10, 18, 19, 20, 21 y 22 fracción V, autorizo a las partes contratantes a utilizar la información obtenida de mi participación en el estudio para su inclusión en los informes científicos correspondientes así como para presentarla en reuniones científicas o publicarla.

México, D. F., a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

**NOMBRE**

**FIRMA**

Investigador	
Participante	
Representante/Esposo/Padre	
<b>Testigo 1</b>	
<b>Testigo 2</b>	

CUESTIONARIO DE SÍNTOMASPRIMER, SEGUNDA Y TERCER SEMANA-PRURITO (COMEZÓN)

- 0) Ausente
- 1) Leve
- 2) Moderado (Diario/ 1 vez al día)
- 3) Severo (Diario/Varias veces al día o todo el día)

-ESTORNUDOS

- 0) Ausente
- 1) Leve
- 2) Moderado (Diario/ 1 vez al día)
- 3) Severo (Diario/Varias veces al día o todo el día)

-RINORREA (Secreción nasal)

- 0) Ausente
- 1) Leve
- 2) Moderado (Diario/ 1 vez al día)
- 3) Severo (Diario/Varias veces al día o todo el día)

-OBSTRUCCIÓN NASAL

- 0) Ausente
- 1) Leve
- 2) Moderado (Diario/ 1 vez al día)
- 3) Severo (Diario/Varias veces al día o todo el día)

Calificación total: suma de puntos.