



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN MÉDICA SECRETARÍA DE

SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, DR. EDUARDO LICEAGA SERVICIO DE ALERGIAS E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA

“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS DEL
SERVICIO DE ALERGIAS E INMUNOLOGÍA”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
DE LA ESPECIALIDAD DE ALERGIAS E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
DR. RODRIGO COLLADO CHAGOYA



ASESORES:
DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO DRA.
ANDREA AIDA VELASCO MEDINA

CIUDAD DE MÉXICO

2018



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

Título:

“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA.”

Servicio participante:

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

Presenta:

Dr. Rodrigo Collado Chagoya
Médico residente del segundo año en la especialidad de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Investigador principal
Alumno del curso universitario de Alergia e Inmunología Clínica, Universidad Nacional Autónoma de México
Email: rodnova87@hotmail.com

**“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES
CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGIA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA.”**

DR. RODRIGO COLLADO

CHAGOYA

PRESENTA

DR. GUILLERMO VELÁZQUEZ SÁMANO

DIRECTOR DE TESIS

**JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

DRA. ANDREA AÍDA VELASCO MEDINA

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis a **mi esposa Carolina Garcia Fuentes**, por su apoyo incondicional, su amor, su confianza y su comprensión que me hacen sentir siempre acompañado. Gracias por ser parte de mi vida y compartir cada triunfo, cada momento de alegría y de tristeza.

Dedico esta tesis a mis Padres **Julian Collado Corona y Lidia Chagoya Medina** por siempre haber sido el ejemplo a seguir en mi vida, por ser la base en cada paso que doy en mi camino y por siempre estar ahí en cada momento que los he necesitado.

A mi asesor el **Dr. Guillermo Velázquez Sámano**, por haberme brindado la oportunidad de cumplir este sueño, por haberme enseñado día a día durante dos años el verdadero significado de amor y dedicación al trabajo, por hacerme amar esta hermosa especialidad y por haberme enseñado cada cosa en la medicina y en la vida.

A mis asesora la **Dra Andrea Aída Velasco Medina** por haberme brindado su fe y confianza en cada momento durante los dos años de este logro, ya que gracias a su apoyo fue posible construir este momento.

Reconozco el invaluable compañerismo y amistad de mis compañeros residentes, **Javier Hernández Romero, Ruben Cruz Pantoja, Gumaro Eliosa Alvarado.**

ÍNDICE

RESUMEN	6
ANTECEDENTES	
Antecedentes de Rinitis	7
Epidemiología	7
Clasificación	8
Fisiopatología	9
Diagnóstico	10
Tratamiento	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	15
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	
Población y tamaño de muestra	16
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	16
VARIABLES	17
Metodología del estudio	18
Cálculo del tamaño de muestra	18
Análisis estadístico	19
Cronograma de actividades	19
Aspectos éticos y de bioseguridad	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS	25
ANEXOS	
Anexo 1 (Carta No Conflicto Intereses)	
Anexo 2(Consentimiento y Asentimiento informado)	27
Anexo 3(Hoja de Recolección Datos)	29
Anexo 4 (Carta Aprobación Bioética)	31

DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA.

Resumen estructurado.

INTRODUCCIÓN: La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal caracterizada por la presencia de síntomas nasales como rinorrea, obstrucción nasal, estornudos, prurito nasal, ocular, ótico y palatino lo cual resulta en inflamación o disfunción de la mucosa nasal. Se han realizado muchos intentos de clasificar y definir el espectro de condiciones que se encuentran bajo el término rinitis. Diversos trabajos han realizado propuestas de fenotipos de acuerdo con el origen, severidad de los síntomas, duración de la enfermedad, síntomas predominantes, control de la enfermedad, respuesta a tratamiento específico. El reporte PRACTALL elaborado por la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ha realizado una propuesta para homologar y definir los seis principales fenotipos: Rinitis No Alérgica, Rinitis Alérgica, Rinitis Infecciosa, Rinosinusitis Crónica, Rinitis Local Alérgica y Rinitis No Alérgica con Síndrome Eosinofílico (NARES), Rinitis con endotipo Neurogénico.

HIPÓTESIS: A partir de marcadores clínicos e inmunológicos, es posible clasificar a los pacientes con rinitis del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México en uno de los seis fenotipos propuestos por PRACTALL REPORT.

OBJETIVOS:

- A) Aplicar diferentes estudios paraclínicos y biomarcadores clínicos e inmunológicos a pacientes con rinitis del Servicio de Alergia e Inmunología.
- B) Agrupar a los pacientes con rinitis dentro de los fenotipos propuestos por Practall Report.

METODOLOGÍA: El estudio incluirá 60 pacientes con diagnóstico de rinitis que acuden a consulta en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México. A todos los pacientes se les realizarán pruebas para determinar biomarcadores inmunológicos, clínicos y paraclínicos con base a los criterios utilizados dentro del reporte PRACTALL para la clasificación por fenotipos y Endotipos de los pacientes con rinitis.

Resultados: Se estudiaron a un total de 60 pacientes, se eliminaron 10 pacientes en base a los criterios de eliminación. Se estudiaron un total de 28 del Género Femenino (56%) y 22 pacientes del género Masculino (44%). El fenotipo más frecuente encontrado fue el Rinitis Alérgica en un total de 24 pacientes (48%) seguido del Fenotipo Rinitis No Alérgica en un total de 13 pacientes (26%). Se encontraron 14 pacientes (28%) con Fenotipo Combinado (Síndrome Superposición). El Endotipo más frecuente encontrado fue el Endotipo TH2 (32 pacientes (64%).

Conclusiones: El fenotipo más frecuente en base al consenso de clasificación PRACTALL REPORT es la Rinitis Alérgica. El Endotipo más frecuente observado es el Endotipo TH2. Los biomarcadores más importantes es la Inmunoglobulina E, los Eosinófilos en Sangre y los Eosinófilos en Moco Nasal.

Palabras Clave: Rinitis, Fenotipos, Endotipos, Rinitis Alérgica, Rinitis No Alérgica, Rinitis No Alérgica con Síndrome Eosinofílico, Rinosinusitis Crónica, Rinitis Infecciosa.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Antecedentes de Rinitis

La rinitis es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal caracterizada por la presencia de síntomas nasales como rinorrea, obstrucción nasal, estornudos, prurito nasal, ocular, ótico y palatino dando como resultado inflamación o disfunción de la mucosa nasal. La rinitis es un factor de riesgo para asma y el desarrollo de enfermedades crónicas como rinosinusitis. La rinitis reduce significativamente la calidad de vida, interfiriendo con los niveles de asistencia y rendimiento escolar y laboral y por ende elevando en gran medida los costos de los sistemas de salud(1,2).

Epidemiología

La rinitis alérgica es una enfermedad con marcada prevalencia que afecta aproximadamente a 20% de la población adulta de Estados Unidos e incluso a 40% de los niños. Siendo su prevalencia en México mayor, donde se reportan síntomas en 49 % de los niños entre seis y siete años y en 41 % de los individuos entre 13 y 14 años, que alteran severamente la calidad de vida y repercuten en las actividades cotidianas. (2,3).

Se ha demostrado las grandes consecuencias para la salud y productividad de no ser tratada adecuadamente. La rinitis es un factor de riesgo de enfermedades comórbidas como el asma, la otitis media con efusión, trastornos del sueño, hipertrofia adenoidea y sinusitis. Del mismo modo la Rinitis conlleva un impacto económico familiar llevando a un gasto calculado en aproximadamente 16.7 millones de dólares en visitas al médico cada año, y en aproximadamente 4,500 millones de dólares al año derivado de su tratamiento en Estados Unidos. Además, un estimado de gastos indirecto de 3.8 millones de dólares en días de ausentismo laboral y escolar anualmente en Estados Unidos. (2,3)

Fisiopatología:

A diferencia de la mucosa nasal sana, compuesta por epitelio de células estructurales (c. ciliadas, caliciformes, mucosa) e inmunocompetentes (linfocitos, mastocitos), en la rinitis alérgica la mucosa está infiltrada por eosinófilos activados, que no se encuentran en condiciones normales. Este infiltrado es el resultado de un complejo proceso inmunológico regulado por los linfocitos T “cooperadores” (Th), en el que interactúan diversos tipos celulares, que se comunican físicamente mediante moléculas de adhesión y cuya función es modulada por una intrincada red de citocinas y quimiocinas [4]. Durante la presentación del antígeno, el linfocito Th no estimulado (Th0) se polariza de forma irreversible a un fenotipo determinado (Th1, Th2, Th9, Th10, Th17), que se distingue por el perfil de citocinas que sintetizan y que les confiere su función. La polarización de la célula Th0 es modulada por una serie de factores genéticos e inmunológicos(4). Las citocinas liberadas por las células Th2 desempeñan un papel crucial en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación de la vía aérea por lo que se tiende a considerar que las enfermedades alérgicas respiratorias son consecuencia de una respuesta Th2 frente a antígenos inocuos. Los eosinófilos y mastocitos activados liberan pequeñas cantidades de “citocinas Th2” que, aunque insuficientes para iniciar la polarización de la célula Th0, amplifican la respuesta Th2 y contribuyen a la cronicidad de la inflamación. Otras citocinas, liberadas preferentemente por monocitos y macrófagos, intervienen en la modulación de la inflamación de la mucosa respiratoria(4).

Clasificación

La rinitis puede derivarse de múltiples etiologías como infecciones, reacciones alérgicas inmediatas, pero se ha asociado a múltiples factores desencadenantes tales como; irritantes, medicamentos, tratamientos hormonales, disfunción neuronal. La rinitis se ha clasificado clásicamente en 3 fenotipos mayores: Rinitis alérgica, rinitis no alérgica, rinitis infecciosa. Sin embargo, esta clasificación es muy limitada puesto que existen muchos fenotipos combinados en la mayoría de los pacientes. Del mismo modo muchos sistemas de clasificación por criterios independientes pueden llevar a un fenotipo por superposición tales como edad de inicio de enfermedad, severidad, síntomas, patrón de síntomas / frecuencia, agentes causales y fisiopatología. (CUADRO 1)(2,3).

Cuadro 1. Clasificación de la rinitis conforme a los criterios de ARIA y el consenso PRACTALL	
ARIA	PRACTALL (EAACI y AAAAI)
Infeciosa	Rinitis infecciosa
Alérgica	Rinosinusitis crónica
Ocupacional	Rinitis alérgica
Inducida por fármacos	Rinitis local alérgica y rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico (NARES)
Hormonal idiopática	Rinitis no alérgica (rinitis vasomotora, rinitis gustatoria, rinitis inducida por drogas, rinitis hormonal, rinitis ocupacional, rinitis atrófica)
Otras causas (rinitis atrófica, NARES, gustatoria, etcétera)	Rinitis endotipo neurogénico

ARIA = Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma, EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology, AAAAI = American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, NARES = rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico

CUADRO 1: Clasificación RINITIS: Consensos PRACTALL y ARIA.

FENOTIPOS RINITIS:

A partir de la aparición del concepto de fenotipo, definido como: "Las propiedades observables de un organismo que son producidas por la interacción del genotipo y el ambiente" han surgido múltiples enfoques del diagnóstico y tratamiento de una enfermedad a partir de distintos fenotipos(5). Recientemente se sugirió la clasificación por endotipos definido como "la vía de señalización que puede explicar un fenotipo" (4,5). La clasificación por endotipos tiene el potencial de poder explicar algunas de las variabilidades observadas en la presentación clínica y en la respuesta al tratamiento. Han existido muchos intentos para poder clasificar y definir el espectro de condiciones que se encuentran bajo el espectro del término rinitis(5).

Los fenotipos de la rinitis pueden ser descritos con base en la severidad de los síntomas (leve, moderada, severa, enfermedad severa crónica de la vía aérea superior (SCUAD), duración de la enfermedad (aguda o crónica, intermitente o persistente), patrón de presentación de los síntomas (estacional o perenne), síntomas predominantes (obstrucción nasal o rinorrea), control de la enfermedad (controlado o descontrolado), factor desencadenante aparente (alérgico, infeccioso, medicamentoso, etc...), respuesta a tratamiento específico (con o sin respuesta a esteroides). Se han propuesto fenotipos adicionales basados en la presencia de comorbilidades comunes (rinoconjuntivitis, alergia respiratoria). Y solo en algunos casos el fenotipo puede ser idéntico al endotipo identificado, siempre que su definición está dada por la fisiopatología (Rinitis No Alérgica con Síndrome Eosinofílico- NARES, o Rinitis local Alérgica), para las cuales existen biomarcadores específicos(6,7).

Los fenotipos propuestos en el PRACTALL REPORT son los siguientes:

Rinitis infecciosa:

La mayoría de rinitis infecciosas son de etiología viral (90%), los agentes causales más frecuentes son los; coronavirus, adenovirus y rinovirus. La presentación del cuadro es agudo, autolimitado, también llamado resfriado común. Muchas condiciones, incluyendo la presencia de cuerpo extraño o perforación septal hacen que sea más susceptible a rinitis infecciosas prolongadas. Es común que una rinosinusitis aguda viral se complique con una infección bacteriana estableciendo un endotipo de rinitis bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). (4,8). Otra forma de presentación de rinitis infecciosa es la rinitis fúngica, una entidad con la presencia de múltiples subtipos como la invasiva (aguda invasiva, granulomatosa invasiva y crónica invasiva) y formas no invasivas (infección fúngica saprofítica, rinosinusitis fúngica eosinofílica)(4,8).

Rinosinusitis crónica:

El fenotipo de rinosinusitis crónica requiere de la persistencia de síntomas específicos de la enfermedad (rinorrea, congestión nasal, alteraciones en el olfato y opresión facial) durante al menos 12 semanas con la confirmación diagnóstica de la enfermedad mediante la ocupación de al menos un seno paranasal visualizado en un estudio de gabinete (Tomografía: Gold Estándar)(9).

Rinitis Alérgica:

El fenotipo de rinitis alérgica es una enfermedad inducida después de la exposición a un alérgeno vía inmunoglobulina E (IgE) mediado por reacciones de hipersensibilidad inmediata. Esta exposición alérgica es llevada por células presentadoras de antígeno vía moléculas de histocompatibilidad Clase II, las cuales presentan a linfocitos TCD4 vírgenes lo que resulta en una diferenciación de linfocitos hacia una respuesta tipo Th2, los cuales al ser activados secretan una serie de citocinas (IL4, IL5, IL13) que inducen un cambio de isotipo en los linfocitos B para la

producción de IgE Específica y la proliferación de eosinófilos, mastocitos y neutrófilos(10,11).

Rinitis Local Alérgica y Rinitis No Alérgica con Síndrome Eosinofílico (NARES):

Rinitis Local Alérgica:

Es una respuesta nasal alérgica local sin presencia de respuesta sistémica caracterizada por la respuesta local de anticuerpos específicos (IgE específica), un fenotipo Th2 expresado en la infiltración de células a la mucosa ante la exposición a un aeroalérgeno y una respuesta positiva al test de provocación del alérgeno específico nasal. Se ha demostrado mediante ensayos con citometría de flujo en lavados nasales un endotipo alérgico bien definido donde se observa un patrón Th2, la existencia de niveles aumentados de eosinófilos, basófilos, mastocitos, linfocitos T CD3+CD4+-. durante la exposición natural al alérgeno. Previamente muchos casos de Rinitis Local Alérgica se han clasificado como Rinitis No alérgica ante la ausencia de producción sistémica de marcadores alérgicos. Sin embargo, se ha demostrado que pueden tener una producción local de IgE específica y en casos sugestivos de la enfermedad deberá considerarse la realización de test de provocación de alérgeno local nasal. El estudio en lavados nasales es un método no invasivo con una alta especificidad (70-90%) pero una baja sensibilidad (22-40%) durante la exposición natural o la exposición provocada. El test de provocación nasal con un aeroalérgeno (NAPT) es una herramienta con una sensibilidad más alta (90-95%) que el lavado nasal, siendo muy útil para el diagnóstico de rinitis local alérgica. Los pacientes responden usualmente al tratamiento con corticoides nasales y antihistamínicos orales y se encuentra en estudio el uso de inmunoterapia específica con resultados prometedores(12,13,14).

Rinitis No Alérgica con Síndrome Eosinofílico (NARES):

Es una inflamación eosinofílica de la mucosa nasal sin ninguna otra evidencia de alergia u otras patologías nasales. Está caracterizada por la presencia de ataques de estornudos, rinorrea acuosa excesiva, prurito nasopalatino, obstrucción nasal y en sujetos no atópicos se pueden presentar alteraciones en el olfato (disosmia, anosmia). Las pruebas cutáneas o la IgE específica son negativas por lo que no se corrobora la presencia de atopia, mostrando como patrón característico un predominio de eosinófilos en la citología nasal. Pacientes con Rinitis No Alérgica con Síndrome Eosinofílico presentan síntomas nasales más severos que en otros tipos de rinitis alérgica y no alérgica, además pueden desarrollar síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño. La fisiopatología de la enfermedad incluye la liberación crónica e inespecífica de histamina y la infiltración eosinofílica, demostrada con una citología de moco nasal con la presencia de más de 20% de eosinófilos como criterio diagnóstico no asociado a enfermedad alérgica, teniendo como diferencia entre la rinitis alérgica la ausencia de producción de anticuerpos específicos locales y por ende la ausencia de cualquier tipo respuesta alérgica(15,16).

Rinitis No Alérgica:

Las rinitis no alérgicas no infecciosas es un grupo heterogéneo de condiciones nasales con síntomas de rinitis. El diagnóstico se realiza por historia clínica y por exclusión de una infección endonasal o signos de sensibilización alérgica. Existen cerca de 6 subtipos que pueden subsistir en el contexto de una rinitis no alérgica: Rinitis Gustatoria, Rinitis Medicamentosa, Rinitis Hormonal, Rinitis del Anciano, Rinitis Atrófica, Rinitis Idiopática (rinitis vasomotora)(4,8,17).

Rinitis con endotipo neurogénico:

Este fenotipo es un subgrupo de la rinitis no alérgica en el cual los síntomas son causados por una desregulación neurosensorial, demostrado por la presencia de mucosa nasal normal sin presencia de infiltrados celulares, hiperreactividad al aire frío, y una mejoría de los síntomas ante la aplicación repetitiva de la capsaicina al estimular los receptores de potencial transitorio (TRPV1), en la fibras c de carácter nociceptor (4,8,17).

Disfunción epitelial:

La disfunción epitelial puede ser desencadenada por una respuesta primaria o secundaria de tipo Th2 o Th1. Puede ser dividida entre la vía de la disfunción ciliar y la vía de la disfunción de mecanismo de barrera con reducción de la expresión de uniones intraepiteliales ocluyentes (occludina 1) facilitando la migración epitelial de moléculas estimulantes exógenas (4,18,19).

Los esfuerzos por clasificar la rinitis en sus diferentes endotipos se han descrito diferentes biomarcadores como la IgE específica, eosinofilia sanguínea, eosinófilos nasales, conteo de neutrófilos, niveles IL-5, niveles IL-13, Eosinófilos derivado de neurotoxina, peroxidasa del eosinófilo, sustancia p, neurocinina-1, IL-33, linfopoyetina estromal tímica (TSLP), biopsias con la obtención de TRPV-1, zonula occludens 1, occludina (20).

Estos biomarcadores deberían ser confirmados con estudios fisiológicos nasales tales como flujometría nasal (confirmar obstrucción nasal), reactividad al aire frío (confirmar hiperreactividad nasal), provocación alérgeno nasal (confirmar relevancia clínica de alérgenos). (20)

La determinación clara de los distintos fenotipos y la caracterización por endotipos de los mismos ofrece una perspectiva futura de diagnóstico, pronóstico y tratamiento, pudiendo ofrecer terapéutica específica para cada fenotipo y endotipo distinto, conociendo los sustratos fisiopatológicos y generando nuevas investigaciones en el uso de agentes biológicos para cada tipo distinto de Rinitis.

Planteamiento del Problema

La rinitis es una enfermedad que afecta al 40% de la población en México, es la primera causa de consulta al servicio de Inmunología Clínica y Alergia, es una enfermedad crónica que condiciona deterioro en la calidad de vida y un aumento importante en el gasto económico familiar.

Existen diferentes tipos de Rinitis basados en sus características clínicas y determinantes fisiopatológicas (Fenotipos y Endotipos) cada una de ellas con diferentes consideraciones de diagnóstico, tratamiento y pronóstico. En la actualidad no existe un enfoque diagnóstico para la diferenciación de fenotipos de Rinitis, resultando en un infradiagnóstico de múltiples Fenotipos y en un tratamiento incorrecto de la enfermedad.

Por lo cual el adecuado y necesario estudio de nuestros pacientes y la adecuada clasificación de su enfermedad en su distinto Fenotipo y Endotipo es necesario en el Servicio de Inmunología y Alergia de este centro hospitalario, en otros Centro Especializados para la atención de la Rinitis y en cualquier Médico de Atención Primaria (Otorrinolaringología, Medicina Familiar).

Justificación

La rinitis se define como una enfermedad crónica inflamatoria de la mucosa nasal que disminuye drásticamente la calidad de vida, el rendimiento escolar y laboral e implica altos costos en la salud pública. Presenta un alto grado de poligenicidad de acuerdo a su origen, reacción inmunológica inducida y respuesta al tratamiento, a su vez se ha intentado integrar en diferentes fenotipos. Sin embargo, en la actualidad existe mucha controversia sobre estos fenotipos de rinitis.

El Reporte PRACTALL del 2015 (Practicing Allergology) es una iniciativa de las sociedades de alergia europea y norteamericana, en la que han trabajado 40 expertos de 20 países que se ha utilizado para tipificar los diferentes fenotipos y endotipos de la rinitis alérgica que busca homogeneizar los criterios para asignar los fenotipos de acuerdo a su origen y respuesta inmunológica.

Los marcadores clínicos de cada fenotipo de rinitis son accesibles a todo personal médico y brindan una orientación diagnóstica inicial para cada fenotipo de Rinitis. Los marcadores clínicos más comúnmente utilizados son: Prurito, estornudos (Rinitis Alérgica y Rinitis Local Alérgica), la opresión facial, las alteraciones de la olfacción (rinosinusitis Crónica), Rinorrea mucopurulenta, febrícula, malestar general (Rinitis Infecciosa) y la congestión nasal como síntoma único (Rinitis No Alérgica).

Los marcadores diagnósticos de los fenotipos de Rinitis son aquellos que permiten la confirmación diagnóstica de la enfermedad. Los marcadores diagnósticos de los fenotipos propuestos por Practall Report son: Cultivo moco nasal (Rinitis Infecciosa), la tomografía axial computerizada (Rinosinusitis Crónica), las pruebas cutáneas, la IgE Específica (Rinitis Alérgica), la citología nasal, las pruebas de provocación nasal con alérgeno específico (Rinitis Local Alérgica y Rinitis No Alérgica con Síndrome Eosinofílico (NARES)), pruebas provocación nasal con aire frío (Rinitis Neurogénica) la flujometría nasal y las pruebas de provocación nasal inespecíficas con histamina (Rinitis No Alérgica).

Los marcadores inmunológicos son los que permitirán clasificar los diferentes fenotipos en un endotipo específico de la enfermedad. Los marcadores inmunológicos propuestos son: IL-4, IL-5, IL-13 (Th2), IL-1, IFN- γ , IL-8, TNF α (Th1), IL-17, IL-22 (Th17), IL-10, TGF β (Treg).

Es fundamental conocer los diferentes fenotipos y endotipos de rinitis alérgica ya que esto permitirá establecer un diagnóstico y tratamiento correctos de la enfermedad con el fin de mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes.

Hipótesis

Si se clasifican a los pacientes del Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Hospital General de México de acuerdo con el reporte PRACTALL, se encontrara un predominio de Fenotipo de Rinitis Alérgica con un Endotipo Th2.

Objetivos

General

- Clasificar a los pacientes con rinitis en los diferentes fenotipos de acuerdo con la clasificación propuesta en el reporte PRACTALL

Específicos

- Aplicar diferentes biomarcadores clínicos e inmunológicos en pacientes con rinitis
- Agrupar a los pacientes con rinitis dentro de alguno de los fenotipos y endotipos propuestos por el PRACTALL REPORT.
- Generar un protocolo de clasificación en los pacientes con rinitis en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pregunta De Investigación

¿Cuáles son los fenotipos y endotipos de rinitis que predominan en la población mexicana del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México?

Metodología

Tipo y diseño del estudio

Estudio prospectivo, transversal y descriptivo.

Población y tamaño de muestra

A partir de los pacientes de 8 a 60 años de edad atendidos en el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México, se seleccionarán a aquellos que tengan un diagnóstico confirmado de rinitis según los criterios clínicos establecidos por ARIA.

Considerando el universo de muestra la población de consulta de pacientes con rinitis de 600 durante 3 meses de tiempo de cohorte y aplicando un error muestra de 5% y un intervalo de confianza de 95% con base a la fórmula de población finita se considera un tamaño de muestra de 60 pacientes.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- **N = Total de la población**
- **Z_α = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)**
- **p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)**
- **q = 1 - p (en este caso 1-0.05 = 0.95)**
- **d = precisión (en su investigación use un 5%).**

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

De inclusión

- Pacientes con edad mayor a 8 años y menor a 60 años.
- Pacientes con cuadro clínico de rinitis.
- Pacientes pertenecientes a consulta externa del Hospital General de México
- Pacientes que firmen el asentimiento y consentimiento informado, según corresponda.

De exclusión

- Pacientes con infecciones parasitarias activas.
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con inmunodeficiencia primaria, secundaria (VIH, neoplasia, etc....) o enfermedades autoinmunes.
- Pacientes con dermatosis generalizadas que impidan realización pruebas cutáneas

De eliminación

- Pacientes que no acudan a realización de estudios.
- Pacientes que no acudan a sus citas de seguimiento.
- Pacientes que no autoricen procedimientos

Metodología del Estudio

Previo al inicio del estudio, todos los participantes firmaron consentimiento /asentimiento informado. Durante este período, a los pacientes que sean diagnosticados con rinitis y que no se encuentren en ninguno de los criterios de exclusión contemplados se les tomaran muestras sanguíneas, de moco nasal y se realizará una flujometría nasal. Se seleccionaron pacientes del género femenino y masculino de 8 a 60 años que acudan al servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" con diagnóstico de Rinitis (Rinitis Alérgica, Rinitis no Alérgica, Rinitis infecciosa, Rinosinusitis, NARES, RAL, Rinitis Neurogénica). A los pacientes que acepten incorporarse al estudio se les realizaron los estudios descritos a continuación (CUADRO 2):

- **Cuantificación de IgE**

Se obtendrán 5 ml de sangre periférica y se enviara para su procesamiento por medio de una técnica de inmunoensayo ligado a enzimas para la identificación semicuantitativa al servicio de Laboratorio Central del Hospital General de México. Este parámetro es pieza angular para la determinación del fenotipo alérgico en los pacientes asmáticos. Se consideró valores elevados IgE aquellos por encima de 165 U/ml en adultos y mayores 100 U/ml en niños. (20) Falta el método a emplear.

- **Cuantificación de los eosinófilos periféricos**

Se obtendrán 5 ml de sangre periférica y se enviara para su procesamiento al servicio de Laboratorio Central del Hospital General de México. En el laboratorio, la sangre se coloca en una lámina de vidrio y se tiñe. Los eosinófilos mostrarán gránulos de color rojo-naranja. Se cuenta el número de células de eosinófilos en un área dada por cada 100 células. El porcentaje de eosinófilos se multiplica por el conteo de GB para obtener el conteo absoluto de eosinófilos. La cuantificación de estas células en circulación junto a los niveles de IgE son los principales marcadores para la determinación de asma alérgica. Se consideró eosinofilia periférica valores por encima de 300 o un porcentaje mayor del 3% (20)..

- **Cuantificación de citocinas**

El estado inmunitario de los pacientes se analizará mediante la cuantificación de las citocinas circulantes a partir del suero (5 ml de sangre en tubo sin anticoagulante que se centrifugará para separar el suero, el cual se mantendrá bajo congelación a una temperatura de -70°C hasta su procesamiento). Se determinarán las concentraciones de IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL 1, IL8, IFN- γ , IL-6, IL10, TNF α y TGF β utilizando el kit LEGENDplex™ de BioLegend mediante citometría de flujo. Todos los procedimientos se realizarán de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y serán llevados a cabo en el laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas, 6to piso torre de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM. La cuantificación de las citocinas permitió la clasificación por endotipos de la enfermedad y son los principales marcadores inmunológicos a evaluar en el estudio.

- **Pruebas cutáneas:**

Las pruebas cutáneas (prick) constituyen la prueba más importante para el diagnóstico alergológico de la rinitis por su sencillez de realización, rapidez, bajo coste, seguridad y alta sensibilidad. Demuestran la existencia de IgE específica en la superficie de los mastocitos dérmicos y desencadenan en pacientes sensibles una respuesta cutánea pruriginosa caracterizada por una pápula rodeada de una zona eritematosa. (20,21)

Debido a la variabilidad de la respuesta cutánea, se debe utilizar un control positivo y otro negativo. Como control negativo se utiliza el diluyente utilizado en el extracto alergénico y como control positivo, la histamina. Su lectura se realiza a los 15 minutos, siendo infrecuente la aparición de una reacción retardada. Se consideró positiva cuando se produce una pápula de 3 mm de diámetro o una diferencia de 3 mm con respecto al control negativo. Se realizaron pruebas cutáneas a todos los pacientes del estudio y se solicitaron los aeroalérgenos más frecuentes en nuestra población (pólenes, ácaros, mohos y epitelios).

- **Citología nasal**

Se realizará un cepillado de la mucosa nasal con un hisopo de algodón para la búsqueda de células inflamatorias. Este estudio se realizará a cargo del laboratorio central del Hospital General de México y se valorará la presencia de eosinófilos, neutrófilos y células epiteliales mediante visualización directa al microscopio. Se realizará a todos los pacientes dentro del diagnóstico diferencial entre rinitis alérgica y rinitis no alérgica eosinofílica o NARES (presencia de eosinófilos) con otras formas de rinitis, como la infecciosa (presencia de neutrófilos) y la vasomotora o colinérgica. Se consideró positivo para NARES presencia de más de 20% eosinófilos nasales y más de 5% en caso de rinitis alérgica (local y sistémica). (22,23)

- **Cultivo de Exudado Nasal**

Se realizará un exudado nasal con hisopo estéril, introduciéndolo aproximadamente 2.5 cm en la fosa nasal, imprimiendo un movimiento de rotación presionándolo contra la mucosa nasal, siendo posteriormente enviados y analizados por el servicio de bacteriología en laboratorio central del Hospital General de México. Se utiliza medio de transporte de Stuart con pH regulado y posteriormente se realizará la siembra en los medios de cultivo AS y AMS. Se consideró positivo la presencia de bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) en el cultivo de exudado nasal. (22,23)

- **Test provocación nasal:**

Se considerará test de provocación nasal inespecíficos para los fenotipos de rinitis no alérgica considerando la aplicación bilateral de histamina, aire frío, evaluando posteriormente la aparición de síntomas nasales mediante la determinación del Score Total de Síntomas Nasales (TNSS) y cambios en la Flujometría nasal.

Se considerarán test de provocación nasal específicos para los fenotipos de rinitis no alérgica donde exista sospecha de rinitis alérgica local (RAL) con la aplicación local del alérgeno y evaluando posteriormente la aparición de síntomas nasales mediante la determinación del Score Total de Síntomas Nasales (TNSS)(Tabla1).

En ambos casos se comenzará con una solución control (SF 0.9% o diluyente) en cada fosa nasal, posteriormente si la solución control produce descensos >20% en el flujo aéreo nasal (PNIF) o cambios en el Score total de Síntomas Nasales se interpreta con hiperreactividad nasal inespecífica y se detendrá la provocación. Posteriormente en pacientes con sospecha de Rinitis Neurogénica se realizará test de provocación Nasal con frío mediante la introducción de gotas de agua fría (0-5 °C) de acuerdo a la metodología descrita por EAACI y GA₂LEN (25).

Posteriormente en pacientes con Pruebas cutáneas negativas y sospecha NARES/RAL se realizarán test provocación nasal específica mediante la introducción de 0.1-0.2 mL de un extracto alergénico en la mucosa nasal. (24)

TABLA 1: SCORE TOTAL DE SÍNTOMAS NASALES (SÍNTOMAS COMO PRURITO, RINORREA, ESTORNUDOS Y OBSTRUCCIÓN NASAL) SE CATEGORIZARA DE 0-3

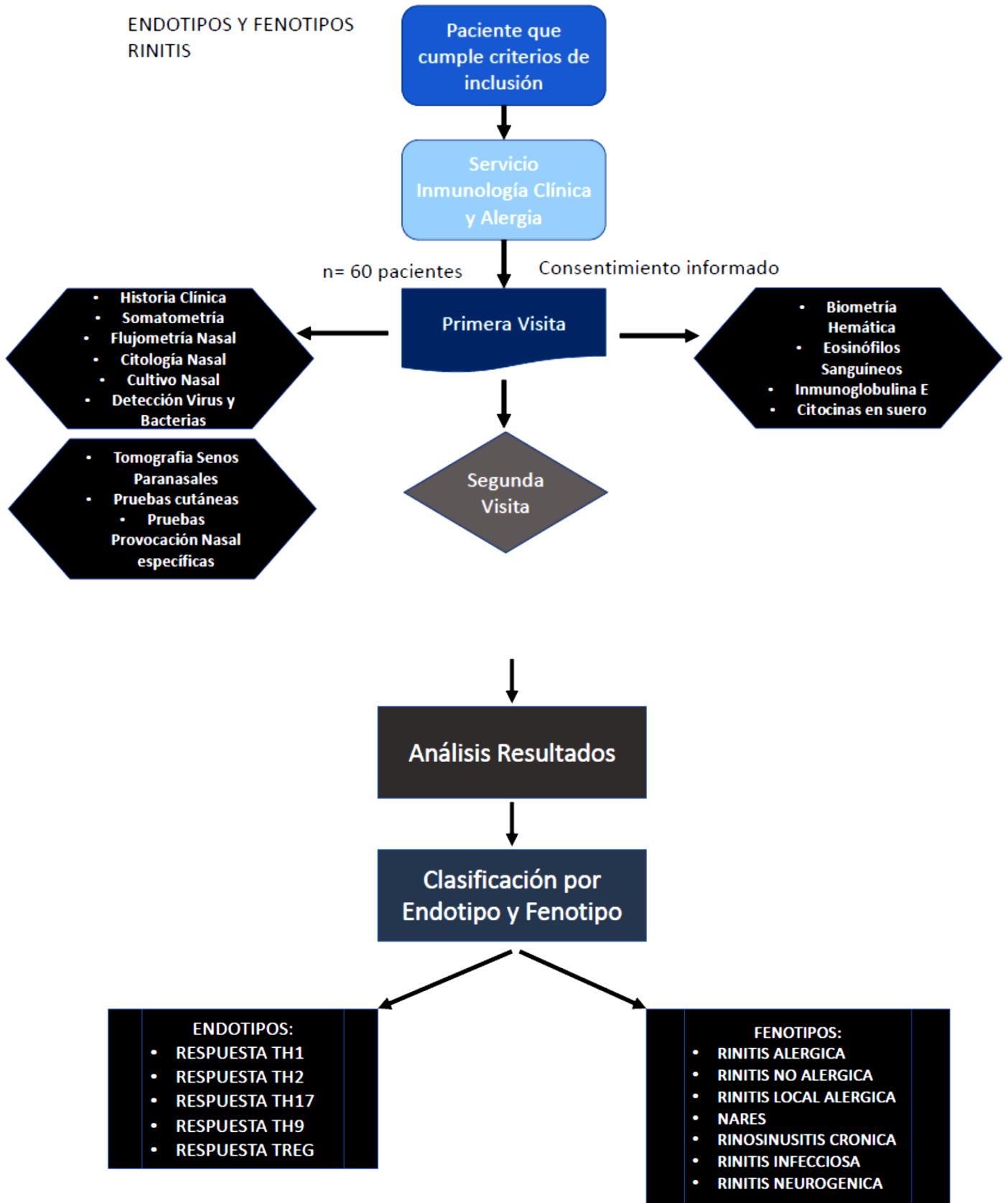
SCORE	SÍNTOMAS
0= NINGUNA	SIN SÍNTOMAS EVIDENTES
1= LEVE	SÍNTOMAS PRESENTES PERO FÁCILMENTE TOLERABLES
2= MODERADO	SÍNTOMAS TOLERABLES PERO MOLESTOS
3= SEVERO	SÍNTOMAS DIFÍCILES TOLERAR, INTERFIERE ACTIVIDAD DIARIA

En ambos casos se realizó una rinoscopia posterior a los 15 y 30 minutos, y se aplicará el Score Total de Síntomas Nasaes, y se realizará una evaluación objetiva de obstrucción nasal en forma de PFIN (pico flujo máximo inspiratorio o espiratorio). Se consideró positivas las pruebas con un aumento en el puntaje del Score Total de Síntomas Nasaes o un Descenso del 20% en la flujometria nasal máxima inspiratoria.

- **Tomografía Cráneo Computarizada:**

El objetivo principal de las técnicas de imagen en la nariz y senos paranasales es demostrar las variantes anatómicas de la zona y establecer la presencia y extensión de los procesos patológicos. La tomografía computarizada (TAC) es más sensible que la radiología convencional en definir la extensión de la patología nasosinusal. Se realizará TAC de senos paranasales en los pacientes con sospecha de rinitis No Alérgica. Se consideró positiva para rinosinusitis crónica la presencia de opacificación de los senos paranasales y síntomas compatibles de la enfermedad mayores por más de 12 semanas.

ENDOTIPOS Y FENOTIPOS RINITIS



CUADRO 2: FLUJOGRAMA ACTIVIDADES

DEFINICIÓN OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

Variables	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo Variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de último seguimiento	Tiempo transcurrido	Años cumplidos desde la fecha de su nacimiento	Numérica	Cuantitativa Discreta
Género	Son las características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer	Características fenotípicas	Fenotipo	1.- Hombre 2.-Mujer	Cualitativa Nominal
Residencia habitual	Lugar en que usualmente vive (por más de 6 meses) en el momento de la entrevista.	Lugar de residencia y tiempo	Lugar de residencia y tiempo	1.- urbano 2.- rural	Cualitativa Nominal
Peso	Cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona	Peso	Valor expresado en Kilogramos	Numérica	Cuantitativa Continua
Talla	Estatura o altura de las personas	Escala	Valor expresado en metros	Numérica	Cuantitativa continua
Rinitis	Inflamación de la mucosa nasal caracterizada por rinorrea, estornudos, obstrucción nasal prurito nasal con o sin datos de conjuntivitis	Entrevista directa y revisión de expediente	Entrevista directa y revisión de expediente y resultado de estudios.	Clasificación según PRACTALL	Cualitativa Ordinal
IgE sérica total	Recuento en sangre periférica de Inmunoglobulina E total	Normal (menos de 165UI/ml) y patológica (mayor de 165UI/ml)	Normal (menos de 165UI/ml) y patológica (mayor de 165UI/ml)	1.- Normal 2.- Patológico	Cuantitativa Continua
Eosinófilos totales	Recuento en sangre periférica de eosinófilos totales	Normal: 100-300 células/ μ l	Normal: 100-300 células/ μ l	1.- Normal 2.- Patológico	Cuantitativa Continua
Citología nasal	Recuento de células en la mucosa nasal	Cantidad de células encontradas	Eosinófilos	0 = Ausentes 0-1 Eo/ C = $\frac{1}{2}$ + 1.1-5.0 Eo/ C = 1+ 5.1-15.0 Eo/C = 2+ 15-20 Eo/C = 3+; > 20 Eo/ C = 4+.	Cuantitativa Discreta
Cuantificación de citocinas	Son proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares.	Se determinarán las concentraciones de IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL 1, IL8, IL12 IFN- γ , TNF α , IL-10 y TGF β mediante citometría de flujo.	Valores en pg/ml	Elevación de 1-Si 2-No	Cuantitativa Continua
Flujometría Nasal	Prueba sencilla, no invasiva y objetiva para la medida del flujo nasal para determinar presencia de obstrucción nasal.	Se realizarán 3 pruebas de flujometría nasal.	(PNIF (l/m) = Altura (centímetros) x 0.7 + 11.2, para hombres y PNIF (l/m) = Altura	PRESENCIA OBSTRUCCIÓN NASAL: 1.-SI 2.-NO	Cuantitativa Continua

			(centímetros) x 0.7, para mujeres		
Pruebas cutáneas	Las pruebas cutáneas consisten en tratar de reproducir en la piel una reacción alérgica.	Se realizara pruebas cutáneas a todos los pacientes del estudio se solicitaran aeroalérgenos más frecuentes en nuestra población (pólenes, ácaros, mohos y epitelios).	Se considera positiva cuando se produce una pápula de 3 mm de diámetro o una diferencia de 3 mm con respecto al control negativo	1.-POSITIVAS 2.- NEGATIVAS	Cualitativa nominal
Pruebas provocación nasal específicas	Método de diagnóstico inmunológico "in vivo" que pone de manifiesto la clínica referida por el paciente mediante la exposición al alérgeno.	Se someterá a realizar la pulverización de 0.1-0.2 mL de un extracto alérgico en la mucosa nasal	Score De Síntomas Nasales: >20%	1-SI 2-NO	Cualitativa nominal
Tomografía Senos Paranasales	Técnica exploratoria radiográfica que permite obtener imágenes radiológicas de senos paranasales.	Presencia de cambios densidad y opacidad de senos paranasales.	Valor en Unidades Hounsfield	Presencia rinosinusitis 1-Si 2-No	Cualitativa Nominal
Cultivo nasal	Método para la multiplicación de microorganismos en el sustrato proveniente de mucosa nasal.	Se procederá a tomar exudado nasal obtenido con hisopo estéril, introduciendo el hisopo aproximadamente 2.5 cm en la fosa nasal, imprimiendo un movimiento de rotación presionándolo contra la mucosa nasal.	Se evaluará en el laboratorio central del Hospital General de México	1-POSITIVO 2-NEGATIVO	Cualitativa Nominal
Virus y bacterias	Método conveniente para el aislamiento del ARN total de muestras de células y tejidos.	Se obtendrán lavados nasofaríngeos instilando 1 mL de solución salina fisiológica, mediante una sonda de alimentación estéril, en cada una de las narinas	Se utilizará el kit de GeneAll® Ribospin vRD y PCR en tiempo real en el equipo CFX96 (Bio-Rad) utilizando el kit Anyplex™II RV16 y RB5 (Seegene)	14 VIRUS RNA Y 2 DNA. 1-POSITIVO 2-NEGATIVO	Cualitativa Nominal

VARIABLES FENOTIPOS Y ENDOTIPOS RINITIS								
FENOTIPOS	IGE	EOSINÓFILOS	CITOCINAS	CITOLOGÍA EXUDADO NASAL	CULTIVO EXUDADO NASAL	TEST PROVOCACIÓN NASAL	FLUJO MÁXIMO NASAL (PMNI)	TAC
RINITIS ALÉRGICA	↑↑	↑↑	↑IL4, IL5, IL13	EOSINÓFILOS	--	NO SE REALIZARAN	↓↓	==
RINITIS NO ALÉRGICA	+/-	↑↑ O ↓↓	↑IL1, IL17, IL8, IL12 IFN Y	PMN (NEUTROFILOS)	--	+INESPECIFICO	↓↓	==
RINOSINUSITIS CRÓNICA	↑↑ O ↓↓	↑↑ O ↓↓	↑IL4, IL5, IL13 O IL1, IL17, IL8, IL12 IFN Y	PMN (NEUTROFILOS) O EOSINÓFILOS	--	+INESPECIFICO Y ESPECIFICO	↓↓	PATOLOGICA
RAL Y NARES	===	↑↑↑↑	↑ IL4, IL5, IL13	EOSINÓFILOS	--	+INESPECIFICO: NARES + ESPECIFICOS: RAL	↓↓	==
RINITIS INFECCIOSA	===	===	IL1, IL17, IL8, IL12 IFN Y	PMN (NEUTROFILOS)	++	+INESPECIFICO	↓↓	==
RINITIS NEUROGENICA	===	===	IL1, IL17, IL8, IL12 IFN Y	PMN (NEUTROFILOS)	--	+INESPECIFICO POSITIVO AIRE FRIO	= O ↓↓	==

== (NORMAL), ↓↓ (DISMINUIDO), ↑↑ (ELEVADO), +/- (ELEVADO O BAJO), TAC: TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA

VARIABLES ENDOTIPOS DE RINITIS	
RINITIS ALÉRGICA	ENOTIPO Th2, <Th Treg
RINITIS NO ALÉRGICA	ENDOTIPO Th1 o Th17, <Treg
RINOSINUSITIS CRÓNICA	ENDOTIPO Th1, Th2 o Th17. <Treg
RAL Y NARES	ENDOTIPO Th2, <Treg
RINITIS INFECCIOSA	ENDOTIPO Th1 o Th17, <Treg
RINITIS NEUROGENICA	ENDOTIPO Th1 o Th17, <Treg

Análisis estadístico

Para el procesamiento de los datos se utilizará el paquete estadístico SPSS V.20 en el cual se realizará estadística descriptiva e inferencial según corresponda.

La estadística descriptiva consistirá en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se empleará la media, la desviación estándar, el mínimo y el máximo.

La comparación de las características basales (edad, % femeninos y masculinos, flujo inspiratorio nasal, citología nasal, eosinófilos, IgE, resultados tomográficos, citocinas, test provocación nasal, pruebas cutáneas) entre grupos se realizará con la prueba U de Mann-Whitney y X^2 . Para evaluar los cambios intragrupos y el antes y después se utilizarán la prueba de McNemar. Se considerará significativa una $p < 0.05$. Se utilizarán tablas y gráficos para presentar la información.

Cronograma de Actividades

Cronograma de actividades															
	Enero 2018			Enero-febrero 2018			Marzo 2018			Abril – 2018			Octubre 2018		
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R												
2.- Diseño del protocolo				R	R	R									
3.-Aprobación del protocolo							R	R	R						
4.- Desarrollo del protocolo y recolección de datos										P	P	P			
5.- Análisis de datos y entrega de resultados													P	P	P

Aspectos éticos y de bioseguridad

Se trata de un estudio con riesgo mínimo para el paciente ya que se realizaron pruebas mínimamente invasivas de uso rutinario en la práctica clínica (pruebas cutáneas, test provocación nasal) que pueden tener efectos adversos raramente reportados (anafilaxia, rash, broncoespasmo) además de la realización de estudios sanguíneos y una ficha de recolección de datos. Se conservará la confidencialidad del paciente al utilizar una clave alfanumérica para identificar los cuestionarios pero no utilizar los datos del paciente. La información obtenida se conservará y sólo es accesible para los integrantes del equipo de investigación. En caso de que el paciente quiera conocer los resultados del estudio, se le proporcionarán.

Resultados

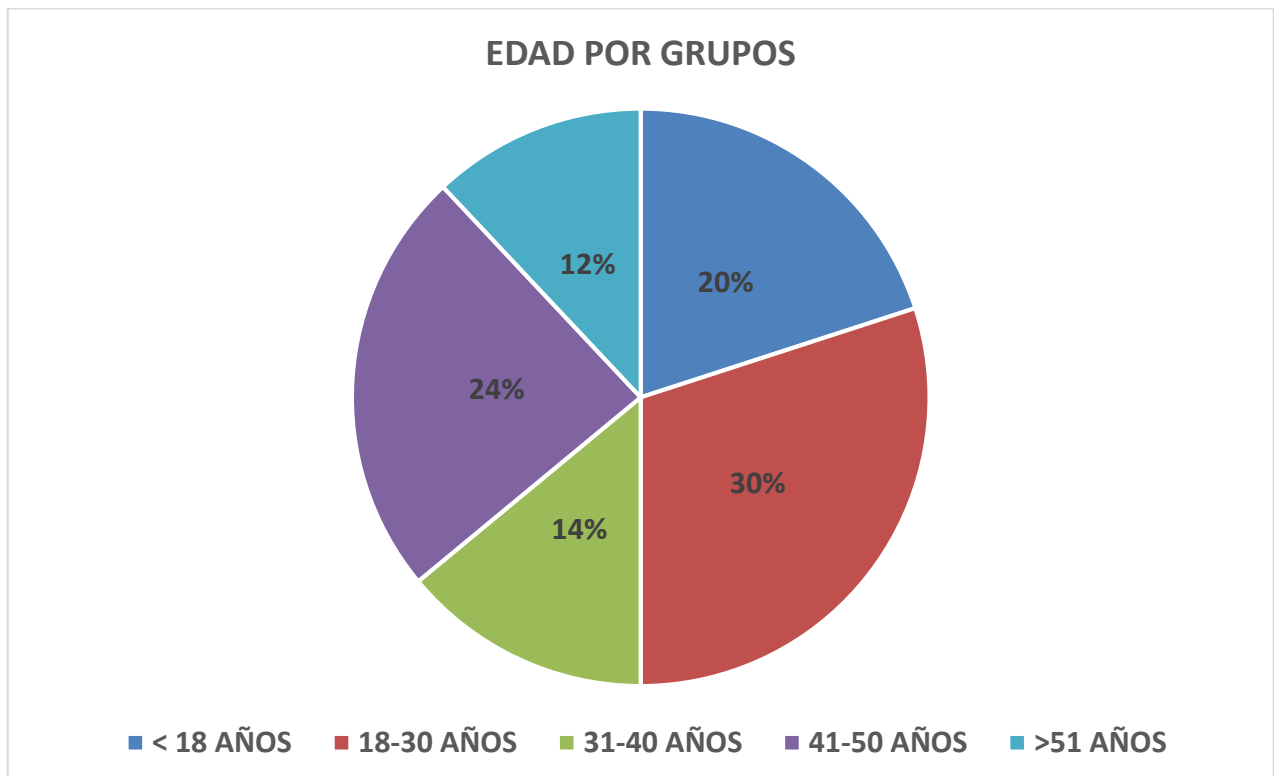
En total se incluyeron 60 pacientes con el diagnóstico de Rinitis, siendo eliminados 10 previamente por los siguientes motivos (4 no regresaron para los estudios subsecuentes, 3 por insuficiencia económica para la realización de estudio de imagen, 2 por contar con dermatosis generalizada y 1 por estar en estudio por una probable neoplasia) quedando 50 pacientes con los criterios de inclusión.

Las características demográficas de los pacientes del estudio fueron las siguientes (TABLA 1).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS PACIENTES RINITIS	
NUMERO PACIENTES	50
GÉNERO	
FEMENINO	28 (56%)
MASCULINO	22 (44%)
DOMICILIO	ESTADO DE MÉXICO (14 (28%)) CIUDAD DE MÉXICO (33 (66%)) HIDALGO (2 (4%)) OAXACA (1 (2%))
IMC	
DESNUTRICIÓN (<18)	5 (10%)
NORMAL (18-24.9)	18 (36%)
SOBREPESO (25-29.9)	17 (34%)
OBESIDAD GI (30-34.9)	8 (16%)
OBESIDAD GII (35-39.9)	1 (2%)
OBESIDAD GIII MORBIDA (>40)	1 (2%)
FENOTIPOS	
RINITIS ALERGICA	24 (48%)
RINITIS NO ALERGICA	13 (26%)
RINITIS INFECCIOSA	3 (6%)
RINOSINUSITIS CRONICA	8 (16%)
NARES O RAL	2 (4%)
TOMOGRAFIA DE SENOS PARANASALES	POSITIVAS SINUSITIS PRESENTE 12 (24%) NEGATIVAS SINUSITIS AUSENTE 38 (76%)
PRUEBAS CUTÁNEAS	POSITIVAS SENSIBILIZACIÓN AEROELÉRGENOS 28 (56%) NEGATIVAS SIN SENSIBILIZACIÓN AEROELÉRGENOS 22 (44%)
CITOLOGÍA NASAL	SIN EOSINOFILOS EN MOCO NASAL 13 (26%) EOSINOFILOS NASALES LEVES (+) 13 (26%) EOSINOFILOS NASALES MODERADOS (++) 16 (32%) EOSINOFILOS NASALES SEVEROS (+++) 6 (12%)
CULTIVOS NASALES	POSITIVOS CRECIMIENTO BACTERIANO 3 (6%) SIN CRECIMIENTO BACTERIANO (94%)

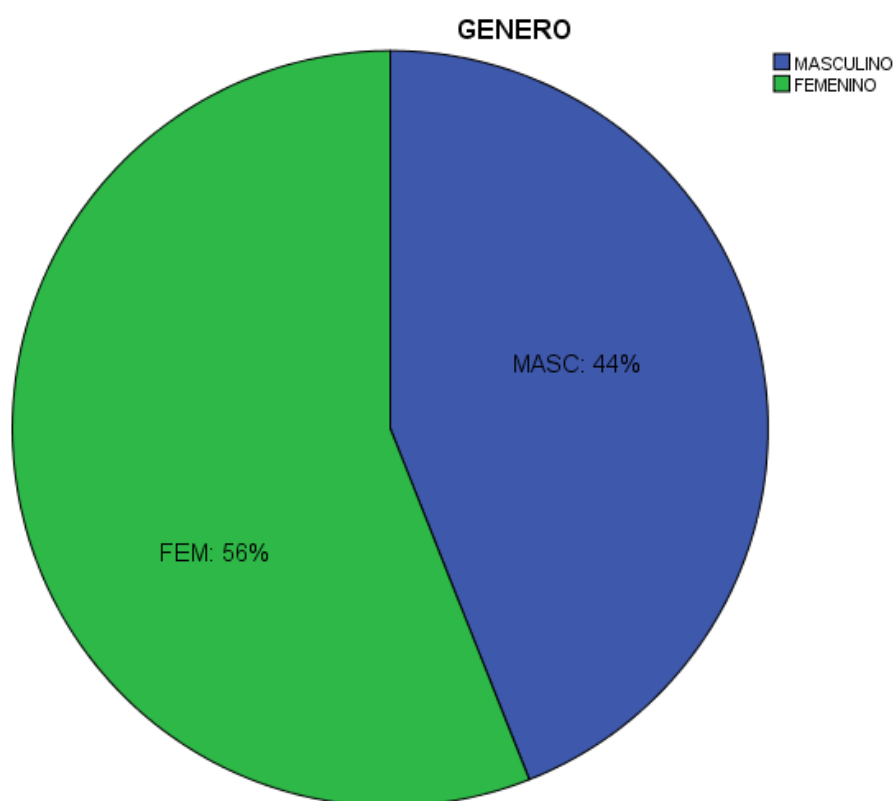
En el análisis univariado de edad por metodología descriptiva se determinaron los siguientes resultados. Del total de 50 pacientes la edad mínima fue 8 y la edad máxima fue 70, teniendo, la edad Media del rango de estudio 31 años, y teniendo la edad con mayor número de pacientes 18 años. Siendo clasificados por categorías de Grupo de edad <18 años: 10 pacientes (20%), 18-30 años : 15 pacientes (30%), 31-40 años: 7 pacientes (14%), 41-50 años: 12 pacientes (24%), >50 años: 6 pacientes (12%).

Estadísticos		
EDAD		
N	Válido	50
	Perdidos	0
Media		32.40
Error estándar de la media		2.319
Mediana		31.00
Moda		18
Desviación estándar		16.401
Rango		62
Mínimo		8
Máximo		70



En el análisis univariado por estadística descriptiva por género encontramos del total de pacientes 28 del género femenino (56%) y 22 del género Masculino (44%).

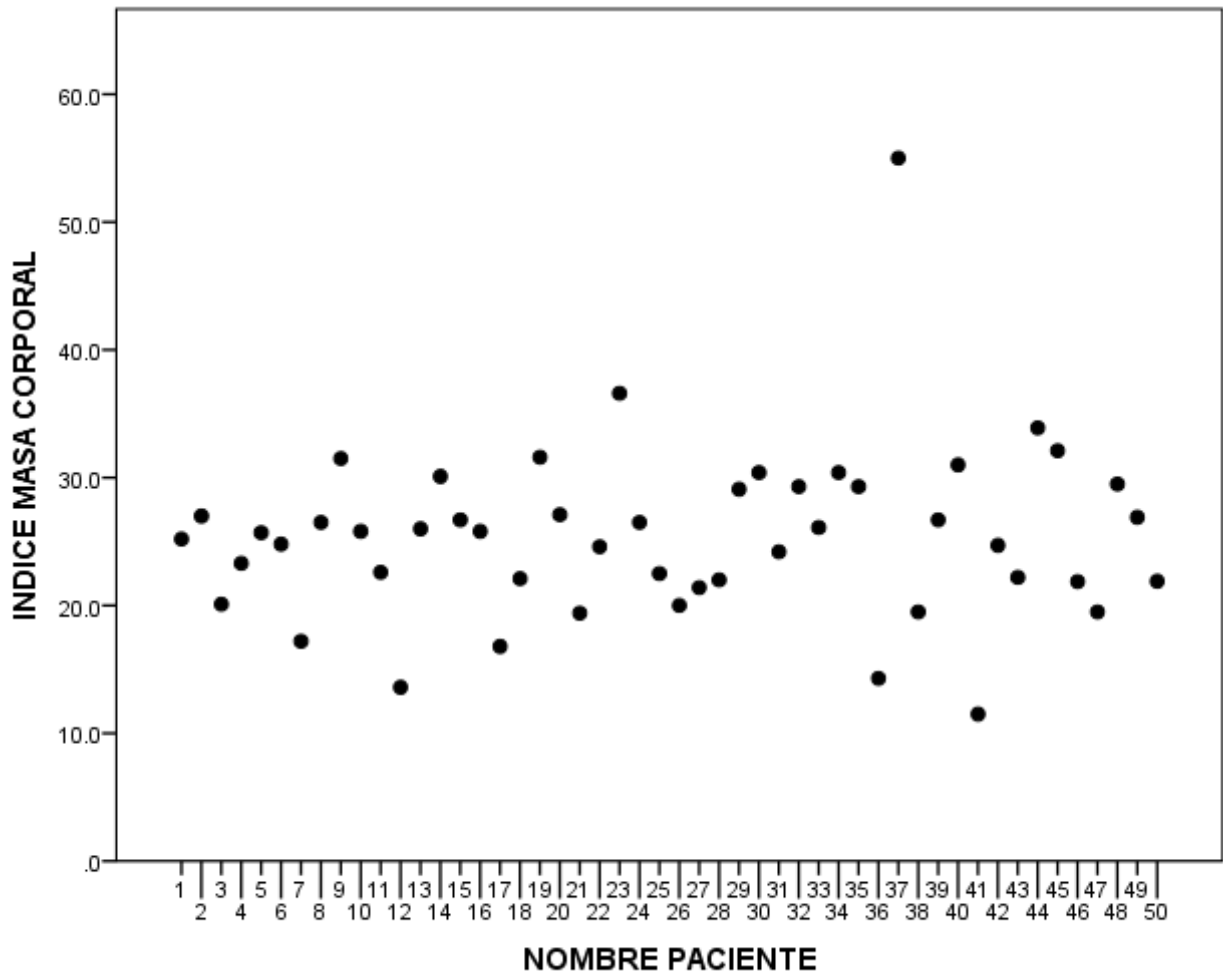
GENERO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MASCULINO	22	44.0	44.0	44.0
	FEMENINO	28	56.0	56.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	



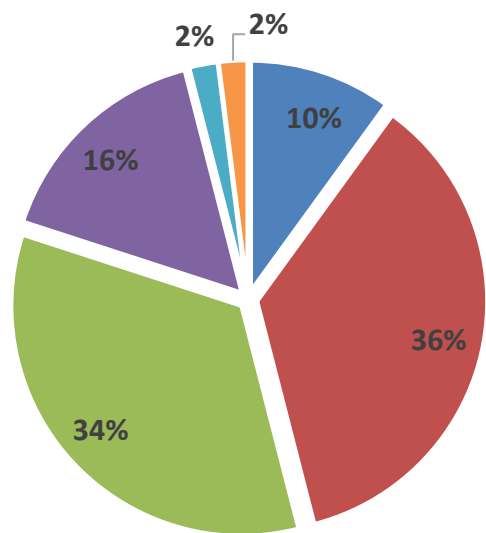
En el análisis univariado por Índice de Masa Corporal se encuentran los siguientes resultados. En base a la Clasificación por Grupos (Normal 18-24.9, 25-29.9 Sobrepeso, Obesidad Grado I 30-34.9, Obesidad Grado II 35-39.9, Obesidad GIII >40) se encontraron 18 pacientes en Grupo Peso Normal (36%) 17 pacientes con Sobrepeso (34%) 8 pacientes con Obesidad GI (16%), 1 paciente con Obesidad GII (2%), 1 paciente con Obesidad Morbida (2%) y 5 pacientes en Desnutrición (10%). Siendo la Media de la Población estudiada 25.4 en Rango de Sobrepeso y la Mediana de 25.75 del mismo modo en Sobrepeso.

Estadísticos
INDICE MASA CORPORAL

N	Válido	50
	Perdidos	0
Media		25.438
Error estándar de la media		.9541
Mediana		25.750
Moda		19.5 ^a
Desviación estándar		6.7466
Varianza		45.517
Rango		43.5
Mínimo		11.5
Máximo		55.0
Suma		1271.9
Percentiles	25	21.893
	50	25.750
	75	29.300
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.		



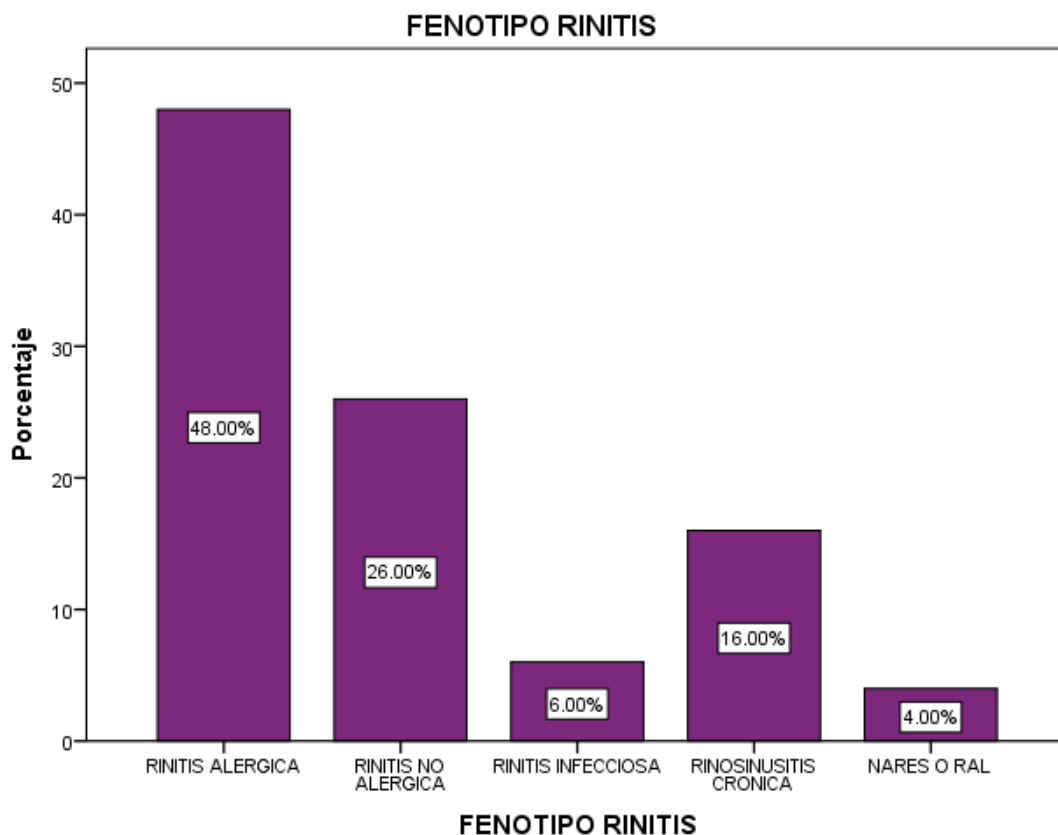
CLASIFICACIÓN POR GRUPOS INDICE MASA CORPORAL



- DESNUTRICIÓN
- NORMAL
- SOBREPESO
- OBESIDAD GRADO I
- OBESIDAD GRADO II
- OBESIDAD GRADO III (MORBIDA)

En el análisis univariado correspondiente a los Fenotipos de Rinitis en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia los resultados fueron los siguientes. EL fenotipo más frecuente encontrado en los pacientes con Rinitis fue el de Rinitis Alérgica en un total de 24 pacientes (48%), posteriormente Rinitis No Alérgica en un total de 13 pacientes (26%), Rinosinusitis Crónica en un total de 8 pacientes (16%), Rinitis Infecciosa en un total de 3 pacientes (6%) y NARES en un total de 2 pacientes (4%).

FENOTIPO RINITIS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	RINITIS ALERGICA	24	48.0	48.0	48.0
	RINITIS NO ALERGICA	13	26.0	26.0	74.0
	RINITIS INFECCIOSA	3	6.0	6.0	80.0
	RINOSINUSITIS CRONICA	8	16.0	16.0	96.0
	NARES O RAL	2	4.0	4.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0	
	Fenotipos Mixtos	7	14	14	
	R/RSC	5			
	RNA/RSC	1			
	RSC/RI	1			

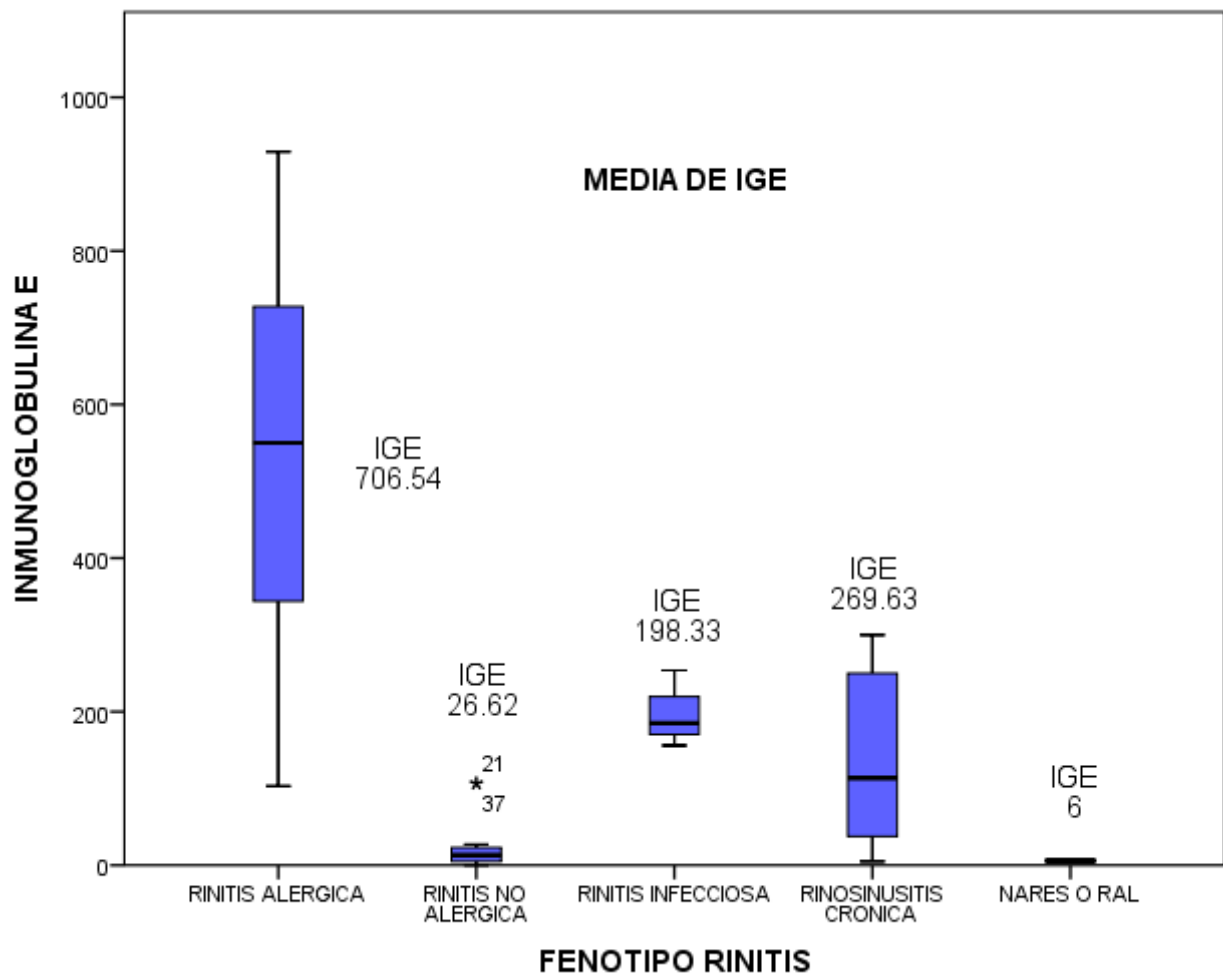


En el análisis multivariado se encuentran los siguientes resultados. La correlación fue directamente proporcional entre los niveles de Inmunoglobulina y el tipo de Fenotipo encontrado Rinitis, siendo la media de IgE en Rinitis Alérgica de 706.54, en pacientes con Rinosinusitis Crónica una Media de 269.63, en pacientes con Rinitis Infecciosa una media de IgE de 198.33, una media de IgE en pacientes con Rinitis No Alérgica con un total de 26.62 y por último una media de 6 en pacientes con NARES/RAL.

Informe

INMUNOGLOBULINA E

FENOTIPO RINITIS	Media	N	Desviación estándar	Máximo	Mínimo	Mediana
RINITIS ALERGICA	706.54	24	787.072	3950	103	550.00
RINITIS NO ALERGICA	26.62	13	36.363	107	0	13.00
RINITIS INFECCIOSA	198.33	3	50.342	254	156	185.00
RINOSINUSITIS CRONICA	269.63	8	447.877	1350	5	113.50
NARES O RAL	6.00	2	1.414	7	5	6.00
Total	401.34	50	643.796	3950	0	202.50

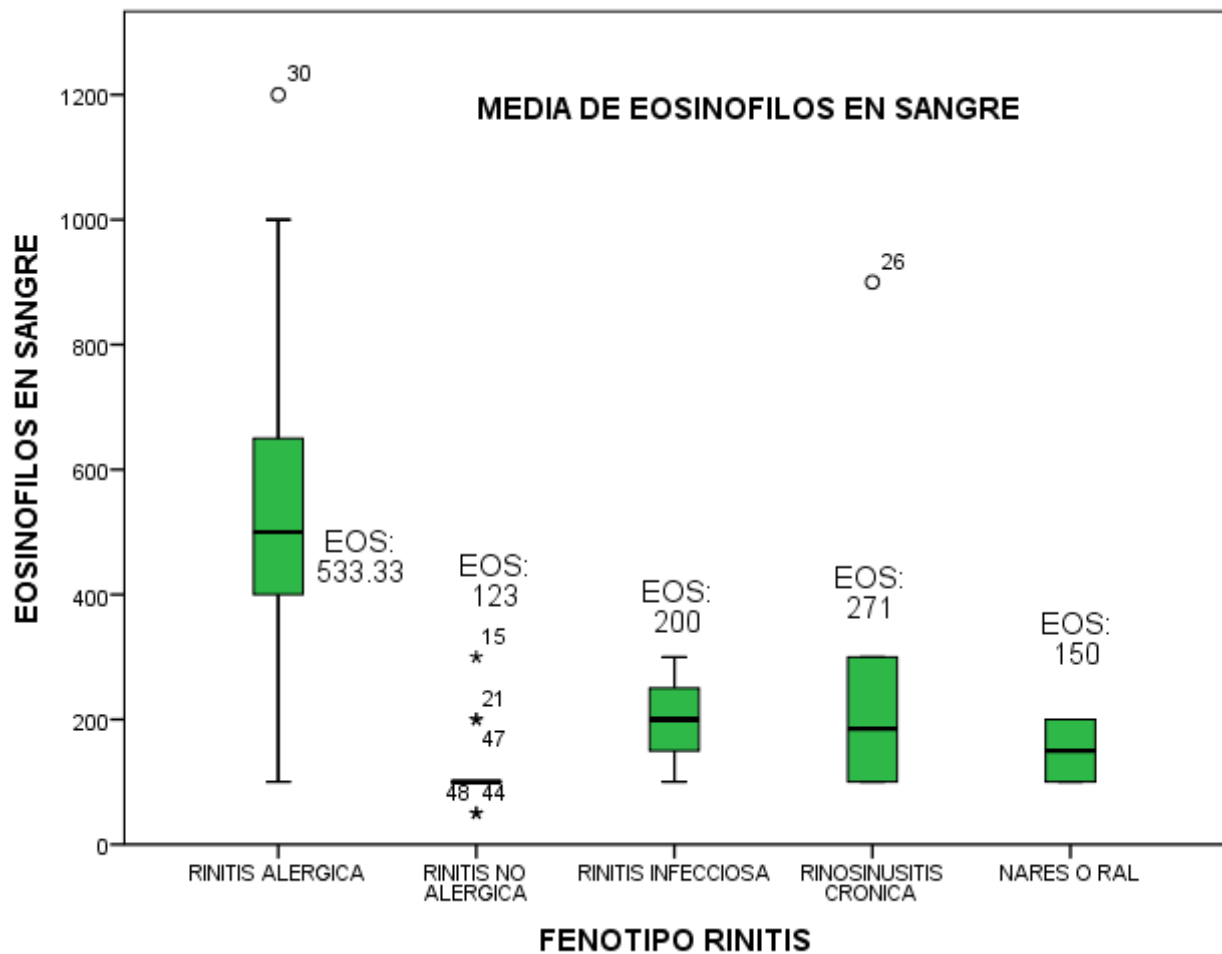


En el análisis multivariado de correlación estadística entre los distintos fenotipos de Rinitis y los Niveles de Eosinófilos se Encontraron los siguientes resultados. La media de Eosinófilos fue mayor en pacientes con Fenotipo de Rinitis Alérgica siendo de 533.33, seguido de los pacientes con Fenotipo de Rinosinusitis Crónica con una media de 271.25, posteriormente los pacientes con Rinitis Infecciosa con una media de 200.00, seguido de los pacientes con Fenotipo NARES/RAL con una media de 150 de Eosinófilos en sangre y por ultimo en el Fenotipo de Rinitis No Alergia una media de 123 de Eosinófilos en sangre.

Informe

EOSINOFILOS EN SANGRE

FENOTIPO RINITIS	Media	N	Desviación estándar	Máximo	Mínimo	Mediana
RINITIS ALERGICA	533.33	24	277.671	1200	100	500.00
RINITIS NO ALERGICA	123.08	13	69.568	300	50	100.00
RINITIS INFECCIOSA	200.00	3	100.000	300	100	200.00
RINOSINUSITIS CRONICA	271.25	8	271.053	900	100	185.00
NARES O RAL	150.00	2	70.711	200	100	150.00
Total	349.40	50	287.277	1200	50	300.00



Discusión

La rinitis es un término general para describir los síntomas nasales como congestión nasal, rinorrea, estornudos y prurito resultante de la inflamación ("itis") y / o disfunción de la mucosa nasal siendo una de las condiciones médicas más comunes, con una morbilidad significativa y un considerable gasto económico familiar. Además de que en algunas de sus formas presenta un factor de riesgo para enfermedades de mayor severidad como Asma Bronquial, Dermatitis Atópica, Urticaria Crónica, Síndrome de Apnea Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS), derivando en un efecto nocivo en la calidad de sueño, disminución de la productividad del trabajo y desempeño escolar, alteración del comportamiento y al final un impacto directo en la calidad de vida.

A pesar de que se conocen distintas etiologías (Infecciosas, Alergicas, Hormonales, etc...) que pueden concluir con la aparición de la enfermedad, la Rinitis siempre ha sido visualizada como una entidad única, lo que ha llevado a una atención poco personalizada, a un tratamiento no individualizado y un retardo en su diagnóstico y una mala respuesta al tratamiento con la aparición de complicaciones de la enfermedad.

A partir del año 2015 con la creación de una clasificación por fenotipos y Endotipos de Rinitis hecha por Papadopolus y cols y validada por los grupos y consensos de la Academia Europea DE Inmunología Clínica y Alergia (EAACI) y de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAI) se hizo hincapié en la importancia de una clasificación por fenotipos y Endotipos para un correcto diagnóstico y tratamiento de la Rinitis, sin embargo de manera práctica es una clasificación infrutilizada en los medios hospitalarios de referencia.³

Siendo este el primer estudio a nivel de Latinoamérica que clasificó a todos los pacientes de Rinitis en un fenotipo en base a las características clínicas y a estudios de Laboratorio y Gabinete, en base a un flujograma de atención diagnóstica y de tratamiento.

En concordancia con los estudios realizados por Kurukulaaratchy y cols. el Fenotipo de Rinitis Alérgica (Atópica) fue el de mayor relevancia en todos los grupos de edad llegando en nuestros resultados hasta una prevalencia del 70% en menores de 70%, sin embargo, a diferencia de sus resultados la prevalencia de Rinitis Alérgica tiende a disminuir conforme aumenta la edad (57% 18-30 años, 42% en el grupo de 31-40 años, 33% en el grupo de 41-50 años y 33% en el grupo mayor de 50 años).²⁶

En concordancia a los resultados de Cazzoletti y cols. El género más frecuente en el que se encontró la presencia de Rinitis fue Femenino siendo el Fenotipo más frecuente el de Rinitis Alérgica (57%) sugiriendo un probable mecanismo hormonal implicado en la fisiopatología de la Rinitis alérgica. La prevalencia del fenotipo de Rinitis Alérgica disminuyó en el Género Masculino (36%) siendo prácticamente igualado por los fenotipos Rinosinusitis Crónica (27%) y Rinitis No Alérgica (27%) demostrando la importancia de Endotipos diferentes al TH2 en el género Masculino.²⁷

En concordancia con los resultados de Yueh-Ying Han nuestro estudio demostró una mayor prevalencia de Rinitis No Alérgica en los pacientes con obesidad encontrando una prevalencia del Fenotipo Rinosinusitis Crónica del 40% y de Rinitis no Alérgica del 20% en pacientes con IMC mayor de 30, siendo únicamente de 30% la prevalencia de Rinitis Alérgica en pacientes con Obesidad, pudiendo demostrar la presencia de un Endotipo TH1 en pacientes con obesidad y este Endotipo la explicación fisiopatológica de Rinosinusitis y Rinitis No alérgica.²⁸

En similitud con los resultados obtenidos por Yanran Huang, los síntomas predominantes en el Fenotipo de Rinitis Alérgica fue la Rinorrea y el Prurito mientras que los síntomas predominantes en los fenotipos Rinitis No Alérgica, Rinitis Infecciosa, NARES y Rinosinusitis Crónica fue la Congestión Nasal.²⁹

En similitud con Papadopolus y cols. Nosotros encontramos un alta prevalencia de Fenotipos combinados (Síndromes Superposición) en la estela de Rinitis (14%) por lo cual recomendamos que las características clínicas no deben ser utilizadas como único estándar diagnóstico en el estudio de los Fenotipos de Rinitis y siempre deberán ser acompañadas con los Estudios de Laboratorio y Gabinete Pertinentes (Inmunoglobulina E, Eosinófilos, Citología Nasal, Tomografía Senos Paranasales, Estudios de Hiperrreactividad Nasal) para una correcta clasificación diagnóstica. El principal Fenotipo Mixto (Síndrome Superposición) en nuestro estudio fue la combinación de Rinitis Alérgica y Rinosinusitis Crónica (5 pacientes/14%).¹⁸

En resultados parecidos a Gi Min Y, los principales biomarcadores para el Fenotipo de Rinitis Alérgica fueron los niveles elevados de Inmunoglobulina E con una media en nuestro estudio de 706 muy por encima del Fenotipo Rinosinusitis Crónica con una media de 269 y en Segundo lugar los niveles de Eosinófilos en Sangre con una media de 533 en el Fenotipo de Rinitis Alérgica en relación con 271 en el Fenotipo de Rinosinusitis Crónica. El principal biomarcador para el Fenotipo de Rinosinusitis Crónica fue la ocupación de Senos Paranasales en el estudio de Tomografía de Senos Paranasales. El principal biomarcador para el fenotipo de NARES/RAL fue la presencia de Eosinófilos en la Citología de Moco Nasal. El principal biomarcador para el Fenotipo de Rinitis Infecciosa fue la presencia de Desarrollo bacteriano en el estudio de Cultivo de Moco Nasal.¹⁰

Se pudieron cumplir los objetivos generales y particulares del estudio. Se corrobora la hipótesis alterna al demostrar el Fenotipo más frecuente observado en la población fue el Fenotipo de Rinitis Alérgica y demostrar el Endotipo más relacionado con la enfermedad Rinitis, siendo el Endotipo TH2.

Se creó un protocolo de acción para el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia para el correcto protocolo diagnóstico y terapéutico mediante la clasificación por Fenotipos de Rinitis mediante el consenso PRACTAL REPORT.

Conclusiones

En base a la clasificación PRACTALL REPORT el principal Fenotipo de Rinitis es la Rinitis Alérgica. El principal Endotipo asociado en Rinitis es el Endotipo TH2.

La edad influye en el tipo de Fenotipo en Rinitis. La Rinitis alérgica es el principal Fenotipo en Niños, adolescentes (Menores de 18 años) y en adultos jóvenes (< 30 años). La Rinosinusitis Crónica es el principal Fenotipo de Rinitis en Mayores de 50 años.

El género influye en el tipo de Fenotipo en Rinitis. La Rinitis Alérgica se presenta en mayor medida en el género Femenino, los Fenotipos de Rinitis No Alérgica y Rinosinusitis Crónica se presentan en mayor medida en el género Masculino.

El Índice de Masa Corporal influye en el Fenotipo de Rinitis. La Obesidad se presenta en mayor medida en Fenotipos de Rinitis No Alérgica y Rinosinusitis Crónica.

Los biomarcadores más importantes en el Fenotipo de Rinitis Alérgica son la Inmunoglobulina E y los Eosinófilos en Sangre. Los biomarcadores más importantes en el Fenotipo NARES/RAL son los Eosinófilos en Moco Nasal y Sangre. El biomarcador más importante en Rinitis Infecciosa es la presencia de desarrollo bacteriano en Cultivo de Moco Nasal. El biomarcador más importante en Rinosinusitis Crónica es la presencia de opacificación de Senos Paranasales en la Tomografía de Senos Paranasales.

La clasificación por Fenotipos y Endotipos permite un diagnóstico individualizado, un mejor enfoque terapéutico, mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con Rinitis.

Es necesario llevar a cabo mejores enfoques de diagnóstico individualizado por fenotipos en base al consenso PRACTAL y realizar más estudios para conocer más sobre los distintos Endotipos de Rinitis para conocer mejores estrategias de tratamiento.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–824.
- 2.-Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466–476.
- 3.-Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;86:8–160.
- 4.-Papadopoulos N. G., Bernstein J. A., Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report *European Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2015) 474–494
- 5.-Dykewicz MS, Hamilos DL, Rhinitis and sinusitis *J Allergy Clin Immunol* February 2010, *J Allergy Clin Immunol* Volume 125, Number 2s103-110.
- 6.-Khanna P, Shah A. Categorization of patients with allergic rhinitis: a comparative profile of “sneezers and runners” and “blockers”. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:60–64.
- 7.-Bernstein JA, Levin LS, Al-Shuik E, Martin VT. Clinical characteristics of chronic rhinitis patients with high vs low irritant trigger burdens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:173–178.
- 8.-Angier E., Willington J., Scadding G., Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline, *Primary Care Respiratory Journal* (2010); 19(3): 217-222
- 9.-Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1479–1490.
- 10.- Gi Min Y., The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis, *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010 April;2(2):65-76

- 11.- Bousquet, J., et al., Pathophysiology of allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996. 110(3): p. 207-18
- 12.-Rondon C, Romero JJ, Lopez S, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:899–905.
- 13.-Rondon C, Blanca-Lopez N, Aranda A, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1069–1071.
- 14.-Rondon C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1460–1467.
- 15.,Ellis A.K, Keith P.K, et al Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome Current Allergy and Asthma Reports 2006, 6:215–220
- 16.-Gelardi M., Fiorella ML., Gioachino M., Et al Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells (NARESMA) constitutes a new severe nasal disorder. *International journal of immunopathology and pharmacology* 21(2):325-31 · April 2008
- 17.-Segboer CL. Drunen CM, ET AL New Findings in Nonallergic Rhinitis and Local Allergic Rhinitis *Curr Otorhinolaryngol Rep* (2013) 1:106–112.
- 18.-Papadopoulos NG, Guibas GV, et al Rhinitis Subtypes ,Endotypes , and Definitions *Immunol Allergy Clin N Am* - (2016)
- 19.-Muraro A, Lemanske RF, Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology *J Allergy Clin Immunol* 2016 Volume 137, Number 5
- 20.-Wilson S.J., LauL., Howarth P.H. , Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 1998. 28(2): p. 220-7.

21.-Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:1–148.

22.-Wihl, J.A., Baumgarten C.R., Petersson G., Contralateral differences among biomarkers determined by a modified nasal lavage technique after unilateral antigen challenge. *Allergy*, 1995. 50(4): p. 308-15.

23.-Sonawane R., Ahire N., Patil S., et al Study of Eosinophil Count in Nasal and Blood Smear in Allergic Respiratory Diseases *MVP Journal of Medical Sciences*, Vol 3(1), 44-51, January 2016

24.-Wojnarowska AD, Rabski M, Mariusz A, et al An attempt to estimate parameters useful for establishing a normal range for peak nasal inspiratory flow. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2011, vol. 79, no 5, pages 320–325

25.- Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., et al Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*.2017;72:1657–1665.

26.-Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Raza A, Matthews S, Roberts G, Arshad SH. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. *Clin Exp Allergy* 2011;41: 851-859

27.- Lucia Cazzoletti^{1*}, Marcello Ferrari², Mario Olivieri³ y cols, The gender, age and risk factor distribution differs in self-reported allergic and non-allergic rhinitis: a cross-sectional population-based study, *Allergy Asthma Clin Immunol* (2015) 11:36 DOI 10.1186/s13223-015-0101-1.

28.- Yueh-Ying Han, PhD,* Erick Forno, MD, MPH,* Mudita Gogna, Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States 2016 *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1307>.

29.- Yanran Huang, Yuan Zhang and Luo Zhang Prevalence of allergic and nonallergic rhinitis in a rural area of northern China based on sensitization to specific aeroallergens *Allergy Asthma Clin Immunol* (2018) 14:77

DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES

De acuerdo al artículo 63 de la Ley General de Salud en materia de Investigación y al capítulo 7 numeral 4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad que durante el tiempo en que me encuentre desarrollando las funciones asignadas en el Proyecto: **“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA”**, me comprometo en todo momento a actuar bajo los más estrictos principios de ética, para lo cual me apegaré a lo siguiente:

En el desarrollo de mis funciones tendré acceso a cierta información perteneciente a temas científicos y académicos, así como datos personales de los participantes, tal información es de carácter confidencial. En este sentido, declaro que:

1. Cumpliré con mis funciones exclusivamente en el cargo que me encuentre.
2. No tengo ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente, incluyendo ningún interés financiero, personal, familiar u otro tipo en, y otra relación con el patrocinador, que:
 - a. Puede tener un interés comercial atribuido en obtener el acceso a cualquier información confidencial obtenida de la investigación.
 - b. Puede tener un interés personal o familiar, en el resultado de la opinión técnica y ética, pero no limitado a terceros como los fabricantes de insumos para la salud.
3. Hago constar que me conduzco por los principios generales de legalidad, honradez, lealtad, eficiencia, imparcialidad, independencia, integridad, confidencialidad y competencia técnica. El cumplimiento de estos principios garantiza la adecuada emisión de mi opinión técnica y ética solicitada.
4. Al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente lo comunicaré al Presidente o Secretario del Comité de Ética en Investigación.
5. Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del proyecto de investigación.

En todo momento me conduciré con responsabilidad, honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mis actos. Por la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento, a sabiendas de las responsabilidades legales en las que pudiera ocurrir por un mal manejo y desempeño en la honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mi trabajo.

ATENTAMENTE

Nombre: Dra. Andrea Aida Velasco Medina Firma: _____

Institución a la que pertenece: Hospital General de México

Fecha: _____ Cargo a desempeñar: Investigador principal.

Nombre: Rodrigo Collado Chagoya Firma: _____

Institución a la que pertenece: Hospital General de México

Fecha: _____ Cargo a desempeñar: Investigador asociado.

Nombre: Dr. Guillermo Velázquez Sámano Firma: _____

Institución a la que pertenece: Hospital General de México

Fecha: _____ Cargo a desempeñar: Investigador asociado.

Nombre: Dr. Miguel Leonardo García León Firma: _____

Institución a la que pertenece: Universidad Nacional Autónoma de México

Fecha: _____ Cargo a desempeñar: Investigador asociado

Nombre: Dra. Rosa María Wong Chew Firma: _____

Institución a la que pertenece: Universidad Nacional Autónoma de México

Fecha: _____ Cargo a desempeñar: Investigador asociado

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALERGICA DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

Investigador principal: Andrea Aida Velasco Medina.

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital General de México.

- El proyecto de investigación corresponde a: Investigación con riesgo mínimo

Iniciales del Paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier duda que tenga al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

I. **Justificación y objetivos del estudio**

En este estudio se tiene como objetivo clasificar a los pacientes que tienen un diagnóstico de rinitis de acuerdo con lo que nos indican las normas internacionales. Para esto se le realizarán diversos estudios de sangre, moco de la nariz y radiografías ya que esto permite determinar el tipo de rinitis que usted presenta. Esta clasificación de rinitis, permite ofrecer mejores tratamiento, acordes con las causas de rinitis que se presentan.

II. **Procedimiento**

En caso de que acepte participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre sus antecedentes médicos, se realizara una exploración física. En una ficha de recolección de datos se escribirá información sobre su historia clínica y los resultados de laboratorio que se le han practicado, así como otros datos que están en su expediente clínico. Se registrarán su información en una base de datos y posteriormente será analizada e interpretada. Se realizarán estudios de sangre (eosinófilos, IgE, citocinas), estudio soplando con la nariz (flujometría nasal), estudio de imagen de la nariz y senos paranasales (tomografía), estudio bacteriológico de moco nasal, (determinación del material genético viral y bacteriano), análisis de moco nasal (citología nasal).

III. **Molestias y riesgos esperados:**

Se le tomara una muestra de sangre de aproximadamente 15 ml (1 cucharada sopera) para determinar los niveles de (eosinófilos, IgE, citocinas) en el laboratorio central por parte del personal calificado. El piquete en el brazo puede generar dolor leve en el sitio de punción y aparición de un moretón.

Con las pruebas cutáneas se han reportado aumento de síntomas nasales (escurrimiento nasal, congestión nasal), síntomas respiratorios (broncoespasmo), síntomas locales (eritema, rubor, induración) y raramente se han reportado síntomas sistémicos (rash, anafilaxia). La tomografía baja dosis (1,5 mSv) de senos paranasales cuenta con un perfil de seguridad comprobado en niños y adultos. La flujometría y lavados nasales no ofrecen ningún riesgo en su utilización.

IV Beneficios que puedan obtenerse.

Usted no recibirá ningún beneficio de este estudio, pero los resultados que se obtengan serán de utilidad en un futuro para los pacientes con rinitis ya que, al clasificarlos se les puede ofrecer mejores alternativas de tratamiento. Los estudios que se le realizarán, no tienen ningún costo para usted ya que serán cubiertos por el presupuesto del estudio. Se realizará seguimiento de la enfermedad en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia durante un periodo de 2 años o hasta la remisión de síntomas y finalización del tratamiento por medio de exploración clínica y Scores Clínicos de Actividad para la enfermedad.

V. Procedimientos asociados alternativos.

El tratamiento será lo propuesto por las diferentes guías y recomendaciones internacionales (Consenso ARIA, consenso PRACTALL, consenso ICON). De momento el único procedimiento que ofrece una alternativa para fines del estudio son las pruebas cutáneas siendo intercambiadas por el estudio in vitro (IgE específicas).

VI. Garantía de recibir respuestas y aclaraciones

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable. Todas sus preguntas e inquietudes serán contestadas en el momento en que usted las solicite.

VII. Libertad de retirar su consentimiento

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y usted puede retirarse del mismo en el momento que lo desee, respetando su decisión y sin que esto afecte su atención subsecuente en este servicio.

VIII. Privacidad

La identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Se utilizará un código alfanumérico para identificar a cada paciente, esta información será accesible únicamente por el equipo de investigación.

IX. Información actualizada

El equipo de investigadores se compromete a que en caso de obtener información actualizada con respecto al estudio, ésta se le proporcionará, aunque esta pudiera afectar su voluntad para continuar participando en el mismo.

X. Gastos adicionales

En caso de existir gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación se le solicita, firmar la carta de consentimiento informado anexa a este documento.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Firma o huellas digitales del participante

Teléfono del participante

Dirección del participante

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”**

Investigador: Esta parte debe ser completada por el investigador (o representante):

He explicado al paciente: _____

La naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar estudios con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuesta, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador

Fecha

En caso de dudas o de requerir información adicional en relación con el proyecto de investigación, usted puede contactar a la Dra. Andrea Aida Velasco Medina del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica en el número de teléfono 5523810531; o bien a la Dra. María Georgina Andrade Morales, Presidenta de la Comisión de Ética en Investigación en el Hospital General de México al teléfono 2789-2000 extensión 1164.

HOJA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑOS DE 8 A 10 AÑOS

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”**

Investigador principal: Andrra Aida Velasco Medina .

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital General de México.

- El proyecto de investigación corresponde a: Investigación con riesgo mínimo.

Iniciales del Paciente: _____

Se te está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participas o no, debes conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como asentimiento informado. Siéntete con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier duda al respecto. Una vez que hayas comprendido el estudio y si deseas participar, entonces se te pedirá que firmes, pongas tu nombre o tus huellas digitales en esta forma de asentimiento, de la cual se te entregará una copia firmada y fechada a tus padres y/o responsable.

I. Justificación y objetivos del estudio

En este estudio se tiene como objetivo clasificar a las diferentes enfermedades de la nariz en base a los síntomas que tu nos refieras, a estudios de sangre, análisis del moco de tu nariz y estudios de imagen. Todo esto con el fin de poderte dar un mejor tratamiento y conocer a fondo tu enfermedad.

II. Procedimiento

Si aceptas participar únicamente tendrás que contestar unas preguntas, lo que nos permitirá elaborar una ficha con tus datos, tus antecedentes y tu expediente clínico. Posteriormente se te realizaran estudios de sangre, estudios de imagen de tu nariz (radiografía senos paranasales y tomografía), estudio del moco de tu nariz (Citológico y cultivo del moco nasal) y estudio para medir la cantidad de aire expulsada de tu nariz (flujometría nasal).

III. Molestias y riesgos esperados:

Las muestras de sangre serán obtenidas a través de una punción en tu brazo por personal capacitado en el servicio de laboratorio central, teniendo como posibles riesgos la presencia de aparición de un moretón, dolor en el sitio de la punción y discreto sangrado.

Los estudios de imagen (radiografía y tomografía) se realizaran en el servicio de Imagenología del Hospital por personal capacitado y en base al poco potencial de radiación otorgado (baja dosis) y al no realizarse con medio de contraste ofrecen un perfil de seguridad elevado y no ofrecen riesgos particulares.

Los estudios de pruebas cutáneas consisten en la aplicación de sustancias potencialmente alérgicas (polvo, pastos, gato, perro, árboles, hongos) con una punción superficial en la piel a nivel de tu espalda pudiendo tener como riesgos molestias locales como comezón, dolor y en casos muy aislados molestias en tus pulmones (chiflido pecho y falta de aire) o síntomas generalizados (anafilaxia).

La medición de aire soplado por tu nariz (flujometría nasal y lavados nasales) no ofrecen ningún riesgo en su utilización más allá de molestias locales como comezón o estornudos.

IV. Beneficios que puedan obtenerse.

Los resultados de los estudios nos permitirán conocer a fondo tu enfermedad, poder clasificarla y poder otorgarte un mejor tratamiento. Todos los resultados serán compartidos contigo y tus padres y/o representantes para su mejor comprensión. Y sin importar los resultados, seguirás siendo nuestro paciente en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia por un periodo de 2 años o hasta la desaparición de los síntomas con el fin de brindarte el mejor tratamiento posible.

V. Procedimientos alternativos.

No existen estudios alternativos a los que te ofrecemos en la institución, que nos puedan brindar la misma seguridad en el diagnóstico de tu enfermedad y tu tratamiento.

VI. Garantía de recibir respuestas y aclaraciones

En el transcurso del estudio tú y tus padres y/o representante podrán solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable. Todas tus preguntas e inquietudes serán contestadas en el momento en que ustedes las soliciten.

VII. Libertad de retirar su consentimiento

La decisión de que participes en el estudio es completamente voluntaria y tú, tus padres y/o representantes, puedes retirarse en el momento que lo deseen, respetando su decisión y sin que esto afecte tu atención subsecuente en este servicio

VIII. Privacidad

La identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Se utilizará un código alfanumérico para identificar a cada paciente, esta información será accesible únicamente por el equipo de investigación.

IX. Información actualizada

El equipo de investigadores se compromete a que en caso de obtener información actualizada con respecto al estudio, ésta se te proporcionará, aunque esta pudiera afectar tu voluntad para continuar participando en el mismo.

X. Gastos adicionales

En caso de existir gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Si consideras que no hay dudas ni preguntas acerca de tu participación se te solicita, firmar la carta de consentimiento informado anexa a este documento.

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”**

CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑOS Y NIÑAS DE 8 A 10 AÑOS DE EDAD

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

Firma o huellas digitales del participante

Teléfono del participante

Dirección del participante

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”**

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PADRE O REPRESENTANTE DE NIÑOS Y NIÑAS DE 8 A 10 AÑOS DE EDAD

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

Firma del Padre o Representante

Teléfono del participante

Dirección del Padre o Representante

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

HOJA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑOS DE 10 A 17 AÑOS

Título del protocolo: “**DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**”

Investigador principal: Andrra Aida Velasco Medina .

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital General de México.

- El proyecto de investigación corresponde a: Investigación con riesgo mínimo.

Iniciales del Paciente: _____

Se te está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participas o no, debes conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como asentimiento informado. Siéntete con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier duda al respecto. Una vez que hayas comprendido el estudio y si deseas participar, entonces se te pedirá que firmes, pongas tu nombre o tus huellas digitales en esta forma de asentimiento, de la cual se te entregará una copia firmada y fechada a tus padres y/o responsable.

I. Justificación y objetivos del estudio

En este estudio se tiene como objetivo clasificar a los pacientes que tienen un diagnóstico de rinitis (inflamación de la nariz) de acuerdo a lo que nos indican las normas internacionales. Para esto se te realizarán diversos estudios de sangre, moco de la nariz y radiografías ya que esto permite determinar el tipo de rinitis que presentas. Esta clasificación de rinitis, permite ofrecer mejores tratamiento, acordes con las causas de rinitis que se presentan.

II. Procedimiento

En caso de que acepte participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre sus antecedentes médicos, se realizara exploración física, En una ficha de recolección de datos se escribirá información sobre su historia clínica y los resultados de laboratorio que se le han practicado, así como otros datos que están en su expediente clínico. Se registrarán su información en una base de datos y posteriormente será analizada e interpretada. Estudiar fenotipos y endotipos de rinitis en servicio Inmunología Clínica y Alergia

Se realizarán estudios de sangre (eosinófilos, IgE, citocinas), estudio soplando con la nariz (flujometría nasal), estudio de imagen de la nariz y senos paranasales (tomografía), estudio bacteriológico de moco nasal, (determinación del material genético viral y bacteriano), análisis de moco nasal (citología nasal).

III. Molestias y riesgos esperados:

Se te tomara una muestra de sangre del brazo de aproximadamente 15 ml (Una cucharada sopera) para determinar los niveles de (eosinófilos, IgE, citocinas) en el servicio laboratorio central por parte del personal calificado. El piquete en el brazo puede generar dolor leve en el sitio de punción y aparición de un moretón.

Al realizar pruebas cutáneas se han reportado aumento en los síntomas nasales (rinorrea obstrucción nasal), síntomas respiratorios (broncoespasmo), síntomas locales (eritema, rubor, induración) y raramente se han reportado síntomas sistémicos (rash, anafilaxia). La tomografía baja dosis (1,5 mSv) de senos paranasales cuenta con un perfil de seguridad comprobado en niños y adultos. La flujometría nasal y lavados nasales no ofrecen ningún riesgo en su utilización.

IV. Beneficios que puedan obtenerse.

Tú no recibirás ningún beneficio con este estudio. Pero los resultados de los estudios serán analizados junto con los de los demás pacientes y concluiremos los diferentes endotipos y fenotipos de la rinitis para ofrecer una mejor perspectiva diagnóstica y de tratamiento. Se les notificará a tus padres o representantes del resultado de la medición de los laboratorios y en caso de necesario, se les ofrecerá tratamiento específico para cada enfermedad. Se realizará seguimiento de la enfermedad en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia durante un periodo de 2 años o hasta la remisión de síntomas y finalización del tratamiento por medio de exploración clínica y Scores Clínicos de Actividad para la enfermedad.

V. Procedimientos alternativos.

El tratamiento será lo propuesto por las diferentes guías y recomendaciones internacionales (Consenso ARIA, consenso PRACTALL, consenso ICON). De momento el único procedimiento que ofrece una alternativa para fines del estudio son las pruebas cutáneas siendo intercambiadas por el estudio in vitro (IgE específicas).

VI. Garantía de recibir respuestas y aclaraciones

En el transcurso del estudio tú y tus padres o representante podrán solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable. Todas tus preguntas e inquietudes serán contestadas en el momento en que ustedes las soliciten.

VII. Libertad de retirar su consentimiento

La decisión de que participes en el estudio es completamente voluntaria y tú, tus padres o representantes, puedes retirarte en el momento que lo deseen, respetando su decisión y sin que esto afecte tu atención subsecuente en este servicio.

VIII. Privacidad

La identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Se utilizará un código alfanumérico para identificar a cada paciente, esta información será accesible únicamente por el equipo de investigación.

IX. Información actualizada

El equipo de investigadores se compromete a que en caso de obtener información actualizada con respecto al estudio, ésta se te proporcionará, aunque esta pudiera afectar tu voluntad para continuar participando en el mismo.

X. Gastos adicionales

En caso de existir gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Si consideras que no hay dudas ni preguntas acerca de tu participación se te solicita, firmar la carta de consentimiento informado anexa a este documento.

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”**

CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑOS Y NIÑAS DE 8 A 17 AÑOS DE EDAD

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

Firma o huellas digitales del participante

Teléfono del participante

Dirección del participante

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

Título del protocolo: “DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PADRE O REPRESENTANTE DE NIÑOS Y NIÑAS DE 10 A 17 AÑOS DE EDAD

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

Firma del Padre o Representante

Teléfono del participante

Dirección del Padre o Representante

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

Nombre y Firma del testigo

Relación con el participante

Dirección del testigo

Fecha

Título del protocolo: **“DETERMINACIÓN DE LOS FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA DEL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”**

Investigador: Esta parte debe ser completada por el investigador (o representante):

He explicado al participante

_____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar estudios con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuesta, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador

Fecha

En caso de dudas o de requerir información adicional en relación con el proyecto de investigación, usted puede contactar a la Dra. Andrea Aida Velasco Medina del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica en el número de teléfono 5523810531; o bien a la Dra. María Georgina Andrade Morales, Presidenta de la Comisión de Ética del Hospital General de México al teléfono 2789-2000 extensión 1164.