



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA

Estudio para evaluar la eficacia y seguridad de un inmunomodulador en el
tratamiento adyuvante de la rinitis alérgica

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD

PRESENTA:

TONI ANGELA HOMBERG VON THADEN

Tutor:

Dra. María del Carmen Jiménez Martínez
Facultad de Medicina

Miembros del Comité Tutor:

Dr Jaime Chávez Alderete
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Dr. Adolfo Chávez Negrete
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Dr. Juan José Luis Sierra Monge
Hospital Infantil de México

Ciudad Universitaria, CD MX, enero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos y Dedicatoria

Quisiera agradecer la tutoría de la Dra. María del Carmen Jiménez Martínez del Departamento de Inmunología de la Unidad de Investigación del Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”. Su dedicación, su conocimiento, su modo de enseñanza y su gusto por la ciencia son una inspiración.

Agradezco a los miembros del comité tutor por sus recomendaciones que ayudaron a la mejora constante de este proyecto.

El estudio fue posible gracias al patrocinio de la Unidad de Investigación, Desarrollo e Innovación Médica y Biotecnológica (UDIMEB) de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional y al apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología a través de la beca de Maestría.

Finalmente, gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México pues es el sitio que nos conecta.

Dedico este estudio a los profesores del programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, esperando reflejar al menos un poco del conocimiento que con tanta pasión comparten con los alumnos.

Índice

Índice de tablas	6
Índice de figuras	6
Abreviaturas y glosario	8
Resumen.....	11
1. Marco teórico	14
1.1 La rinitis alérgica.....	14
1.1.1 Descripción y clasificación de la rinitis alérgica.....	14
1.1.2 Epidemiología.....	14
1.1.3 Inmunofisiopatología.....	14
1.1.4 Signos y síntomas	15
1.1.5 Diagnóstico.....	15
1.1.6 Tratamiento	15
1.1.7 Métodos para evaluar la eficacia del tratamiento en rinitis alérgica.....	16
1.2 El Extracto Dializable de Leucocitos	18
1.2.1 Descripción del EDL	18
1.2.2 Antecedentes con el uso de EDL en Rinitis Alérgica.....	18
1.2.3 Riesgos y beneficios potenciales en seres humanos.....	19
1.3 Importancia de realizar un estudio piloto y sus características	21
2. Objetivos, planteamiento del problema, justificación e hipótesis.....	22
2.1 Objetivo general	22
2.1.1 Objetivos específicos.....	22
2.2 Planteamiento del problema.....	22
2.3 Pregunta de investigación.....	22
2.4 Justificación	23
2.5 Hipótesis General.....	23
2.5.2 Hipótesis individuales por objetivo	23
3. Materiales y Métodos.....	23
3.1 Diseño.....	23
3.2 Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación	23
3.2.1 Criterios de inclusión	24
3.2.2 Criterios de exclusión	24
3.2.3 Criterios de eliminación	24
3.3 Descripción general de la evaluación inicial y las evaluaciones de seguimiento.....	25
3.3.1 Clasificación de la enfermedad.....	25
3.3.2 Pruebas cutáneas.....	26
3.3.3 Cuestionario de Calidad de Vida.....	26
3.3.4 Escalas visuales análogas.....	27
3.3.5 Escala de síntomas nasales (Diario del paciente).....	27
3.3.6 Estudios de laboratorio	27
3.3.7 Tratamiento convencional con fluticasona	28
3.3.8 Medicamento de rescate (Loratadina).....	29
3.3.9 EDL	31

3.3.10 Farmacovigilancia.....	32
3.3.11 Medicamentos permitidos y no permitidos durante el estudio	32
3.3.12 Vigilancia de toma de medicamento	33
3.3.13 Procedimiento para monitorizar el cumplimiento del sujeto.....	33
3.4 Variables	33
3.5 Parámetros de eficacia	34
3.6 Parámetros de seguridad	34
3.6.1 Métodos y tiempos para evaluar, registrar y analizar los parámetros de seguridad	34
3.6.2 Evaluación de eventos adversos	34
3.6.3 Resultados de pruebas clínicas y otros hallazgos relacionados con la seguridad.....	36
3.6.4 Tipo y tiempo de seguimiento después de la ocurrencia de un evento adverso.....	36
3.7 Análisis estadístico.....	36
3.7.1 Manejo de datos faltantes.....	37
3.8 Tamaño de la muestra	37
3.9 Asignación de número de paciente	37
3.10 Detención del estudio	37
3.11 Consideraciones éticas	38
3.11.1 Riesgos físicos, sociales o legales a los que pueden verse sometidos los pacientes	38
3.11.2 Métodos utilizados para minimizar los riesgos principales	38
3.11.3 Beneficios potenciales que pudieron obtener los participantes en el estudio	38
3.12 Consideraciones de bioseguridad	39
3.13 Financiamiento.....	39
3.14 Diagrama del estudio	40
3.15 Cronograma.....	41
3.16 Sitios de realización de actividades	42
4. Resultados.....	42
4.1 Datos demográficos.....	42
4.2 Apego al tratamiento convencional	45
4.3 Tratamiento de Investigación.....	46
4.4 Resultados de eficacia.....	47
4.4.1 Calidad de vida.....	47
4.4.2 Severidad de los síntomas (Escala Visual Análoga)	53
4.4.3 Control de los síntomas diurnos y nocturnos (diario del paciente)	60
Resumen de los resultados clínicos individuales	64
5. Resultados de Seguridad	64
5.1 Búsqueda Activa de Eventos Adversos	64
5.2 Gravedad del evento.....	65
5.3 Número de eventos adversos presentados por paciente	65
5.4 Grupo de edad de los sujetos que presentaron eventos adversos.....	66
5.5 Molestia, síntoma o signo principal que caracteriza al evento adverso	66
5.6 Aparatos y sistemas afectados por el evento adverso	67
5.7 Si se disminuyó la dosis del medicamento sospechoso	67
5.8 Si se suspendió el uso del medicamento sospechoso	68
5.9 Si hubo necesidad de tomar algún medicamento para controlar el evento.....	68
5.10 Causalidad relacionada al evento adverso	68
5.11 Grado de severidad de la molestia, si fue calificable	69

5.12 Temporalidad de presentación del evento adverso en relación con el inicio de toma del medicamento sospechoso	69
5.13 Tiempo de duración del evento adverso	70
5.14 Duración del tratamiento	71
5.15 Dosis del medicamento sospechoso al momento de presentación del evento adverso	71
5.16 Medicamentos de uso concomitante en los pacientes que presentaron eventos adversos	71
6. Discusión.....	72
7. Conclusiones	78
8. Referencias bibliográficas	78
9. Anexos	83
9.1 Consentimiento informado.....	83
9.2 Diario del paciente para síntomas (muestra)	91
9.3 Diario del paciente para toma de medicamentos (muestra).....	94
9.4 Escalas visuales análogas (muestra)	96
9.5 Cuestionario RQLQ(S) de calidad de vida (muestra).....	97
9.6 Formato de farmacovigilancia intensiva (muestra)	102
9.7 Autorizaciones	103
9.7.1 Comité de Ética en Investigación.....	103
9.7.2 Comité de Investigación	104
9.7.3 Comité de Bioseguridad	105
9.8 Reporte de adaptación cultural de la escala de 4 síntomas nasales.....	106

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de los estudios previos con EDL en sujetos con rinitis alérgica y otras alergias.....	20
Tabla 2. Tiempos de toma de estudios de laboratorio	28
Tabla 3. Dosis de EDL que corresponden a cada periodo	31
Tabla 4. Lista de variables de estudio y sus características.....	33
Tabla 5. Algoritmo de Naranjo para determinación de la causalidad de eventos adversos	36
Tabla 6. Sitios de realización de actividades del protocolo	42
Tabla 7. Características demográficas de cada uno de los sujetos participantes.....	43
Tabla 8. Sensibilidad de cada individuo a alérgenos mediante el método de Prick.....	44
Tabla 9. Verificación de la distribución normal de los datos basales del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S)	47
Tabla 10. Análisis estadístico y significancia clínica de la comparación de calificación total promedio del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) de cada visita con la calificación basal	48
Tabla 11. Resultados de la comparación de la calificación de calidad de vida por cada grupo de síntomas antes y al finalizar el tratamiento adyuvante con EDL.....	50
Tabla 12. Resultados de la comparación de la calificación promedio \pm DE de cada síntoma del cuestionario RQLQ al inicio y al final de la toma de EDL	51
Tabla 13. Verificación del tipo de distribución de los datos basales de cada escala visual análoga (EVA)	53
Tabla 14. Resultados de la comparación de la calificación promedio basal y final de cada una de las escalas visuales análogas evaluadas.....	60
Tabla 15. Verificación del tipo de distribución de los datos basales de la escala T4NSS.....	60
Tabla 16. Resultados de la comparación de la calificación media de los síntomas diurnos de cada periodo con el periodo basal	61
Tabla 17. Resultados de la comparación de la calificación mediana de los síntomas nocturnos de cada periodo con el periodo basal	62
Tabla 18. Registro de llenado de formato de farmacovigilancia intensiva en cada visita	65
Tabla 19. Registro de actividades de farmacovigilancia activa en la nota médica en cada visita	65
Tabla 20. Eventos adversos graves y no graves durante el piloto	65
Tabla 21. Número de eventos adversos presentados por cada sujeto participante en el piloto.....	66
Tabla 22. Edad de los sujetos que presentaron eventos adversos	66
Tabla 23. Síntoma o signo principal que caracterizó a cada evento adverso	67
Tabla 24. Órgano, aparato o sistema afectado por el evento adverso	67
Tabla 25. Puntaje de cada uno de los eventos adversos en cada reactivo del algoritmo de Naranjo para definir la causalidad	68
Tabla 26. Grado de severidad del evento y explicación de la selección del grado	69
Tabla 27. Temporalidad de presentación del evento adverso en relación con los medicamentos utilizados en el piloto.....	70
Tabla 28. Tiempo aproximado de duración de cada evento.....	70
Tabla 29. Medicamento sospechoso en el evento adverso y dosis al momento del evento	71
Tabla 30. Medicamentos de uso concomitante durante la participación en el estudio piloto	71

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de participación	43
Figura 2. Porcentaje de apego al tratamiento convencional con fluticasona en cada sujeto	45
Figura 3. Requerimiento de medicamento de rescate con loratadina oral en cada periodo por cada sujeto	46
Figura 4. Apego al medicamento en investigación en cada periodo (EDL) por cada sujeto	46

Figura 5. Calificación promedio \pm desviación estándar del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) en cada visita.....	48
Figura 6. Calificación basal y final del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) de cada participante	49
Figura 7. Calificación promedio en la escala visual análoga de síntomas nasales totales en cada visita.....	54
Figura 8. Calificación basal y final en la escala visual análoga de síntomas nasales totales en cada participante.....	54
Figura 9. Calificación promedio en la escala visual análoga de congestión nasal en cada visita	55
Figura 10. Calificación basal y final de cada individuo en la escala visual análoga de congestión nasal.....	55
Figura 11. Calificación promedio en la escala visual análoga de escurrimiento nasal en cada visita	56
Figura 12. Calificación basal y final de cada individuo en la escala visual análoga de escurrimiento nasal.....	56
Figura 13. Calificación promedio en la escala visual análoga de estornudos en cada visita	57
Figura 14. Calificación inicial y final de cada individuo en la escala visual análoga de estornudos	57
Figura 15. Calificación promedio en la escala visual análoga de prurito nasal en cada visita	58
Figura 16. Calificación inicial y final de cada individuo en la escala visual análoga de prurito nasal.	58
Figura 17. Calificación promedio en la escala visual análoga de descarga retronasal en cada visita.....	59
Figura 18. Calificación inicial y final de cada individuo en la escala visual análoga de descarga retro-nasal ..	59
Figura 19. Gráficas de caja y bigote con el puntaje mediano, rangos intercuartilares, mínimo y máximo de síntomas diurnos medidos por la escala T4NSS en cada periodo	61
Figura 20. Gráficas de caja y bigote con el puntaje mediano, rangos intercuartilares, mínimo y máximo de síntomas nocturnos medidos por la escala T4NSS en cada periodo	62
Figura 21. Calificación en la escala de síntomas nasales T4NSS diurnos por cada sujeto antes (basal) y después (final) de 11 semanas de uso de EDL	63
Figura 22. Calificación en la escala de síntomas nasales T4NSS nocturnos por cada sujeto antes (basal) y después (final) de 11 semanas de uso de EDL	63
Figura 23. Parámetros de eficacia que mostraron mejoría o empeoramiento clínicamente significativos con el uso de EDL por cada sujeto	64

Abreviaturas y glosario

EDL- Extracto Dializable de Leucocitos

ENCB- Escuela Nacional de Ciencias Biológicas

ICH- International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Conferencia Internacional de Armonización

IPN- Instituto Politécnico Nacional

IFN- interferon

IgE- inmunoglobulina E

IL- Interleucina

TGF- factor de crecimiento transformante

TNF- factor de necrosis tumoral

Causalidad (Imputabilidad). El resultado del análisis de la imputabilidad y de la evaluación individual de la relación entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa o evento adverso que permite determinar una categoría de causalidad.

Causalidad, categorías de. Las categorías de causalidad en la evaluación de eventos adversos son las siguientes:

Cierta (probada o definitiva)- Evento clínico, incluyendo pruebas de laboratorio anormales, que tuvo una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, mostró un patrón de respuesta conocido que se asocia al medicamento sospechoso, se confirmó mediante la mejoría al suspender el medicamento y reapareció después de administrarlo de nuevo, y no se pudo explicar por las características de la enfermedad de base del paciente, por la administración de otros medicamentos o por la exposición a otras sustancias.

Probable- Evento clínico, incluyendo pruebas de laboratorio anormales, que tuvo una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, mostró un patrón de respuesta conocido que se asocia al medicamento sospechoso, presentó una mejoría clínica razonable al suspender el medicamento, pero no reapareció después de su readministración, y que probablemente no fue atribuible a las características de la enfermedad de base del paciente ni a la administración de otros medicamentos o por la exposición a otras sustancias.

Posible- Evento clínico, incluyendo pruebas de laboratorio anormales, que tuvo una secuencia temporal razonable después de la administración del medicamento, que pudo o no pudo seguir un patrón de respuesta conocido que se asocia al medicamento sospechoso; la información relacionada con la suspensión del medicamento fue incompleta o no lo suficientemente clara, y se pudo explicar por las características de la enfermedad de base del paciente o por la exposición a otros medicamentos o químicos.

Dudosa (improbable o no relacionada)- Evento clínico, incluyendo pruebas de laboratorio anormales, sin una secuencia de temporalidad clara con el medicamento sospechoso y la

enfermedad de base; otros medicamentos y sustancias pudieron explicar el evento y la expresión clínica estuvo más probablemente relacionada con otros factores que con el medicamento presuntamente implicado.

No clasificable- notificación que sugiere un evento adverso pero que no puede ser juzgado por la información ya que esta es insuficiente o contradictoria y no pueden ser verificados y completados los datos.

Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)- Organización fundada en 1990 que celebra conferencias periódicas donde participan las autoridades reguladoras y las asociaciones farmacéuticas de los Estados Unidos, el Japón y la Unión Europea y, como observadores, otros países y la OMS. Su propósito es prevenir la duplicación de estudios preclínicos y clínicos que se produce a causa de la existencia de diferentes regulaciones de los distintos países, así como normalizar los procesos de regulación de los medicamentos y vigilar su calidad farmacéutica.

Enfermedad alérgica- la enfermedad alérgica se caracteriza por presentar un proceso inflamatorio crónico con agudizaciones intermitentes mediado con predominio de la respuesta inmunológica tipo Th2. El microambiente TH2 predominante puede incrementar los niveles de IgE y ésta sensibilizar tanto células residentes (cebas) como infiltrantes (eosinófilos e inclusive basófilos), que en respuesta al contacto con el alérgeno pueden liberar proteínas y enzimas que generan daño tisular y mantener un ambiente proinflamatorio persistente responsable de las manifestaciones clínicas observadas en los diferentes cuadros de alergia.

Estudio de factibilidad- ver estudio piloto.

Estudio Piloto- “estudio pequeño para ayudar en el diseño de un estudio posterior confirmatorio”. También se le conoce como estudio de factibilidad.

Eventos adversos no serios (no graves)- eventos clínicos de fácil control, que no generaron afecciones orgánicas relevantes, que no constituyeron una amenaza para la vida del paciente, no requirieron hospitalización ni la prolongación de esta ni provocaron la muerte ni discapacidad.

Eventos adversos serios o graves- eventos clínicos que constituyen una amenaza para la vida del paciente, requirieron hospitalización o la prolongación de esta o provocaron la muerte o discapacidad.

Factor de Transferencia- nombre que históricamente se le daba a componente activo de los extractos solubles de leucocitos. Este término lo utilizó Lawrence en sus investigaciones en los años 1950s y 60s.

Fármaco (ver Medicamento)- cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar uno a más funciones fisiológicas. El término “fármaco” se utiliza de manera intercambiable con el término “medicamento” en este documento.

Farmacovigilancia- ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.

Farmacovigilancia activa- medidas tomadas para la búsqueda intencionada de eventos adversos.

Farmacovigilancia intensiva- “Método de la farmacovigilancia que consiste en obtener información de sospechas de reacciones adversas (eventos adversos) a los medicamentos de manera sistemática, de calidad y completa, caracterizada por su elevada sensibilidad y fiabilidad, especialmente cuando

se necesita determinar la frecuencia de las reacciones adversas e identificar factores predisponentes y patrones de uso de medicamentos” (Organización Panamericana de la Salud). Se basa en la búsqueda intencionada de eventos adversos/ reacciones adversas basado en los eventos previamente conocidos del fármaco.

Medicamento (ver “fármaco”) – cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar uno a más funciones fisiológicas. El término “medicamento” se utiliza de manera intercambiable con el término “fármaco” en este documento.

Reacción adversa- se refiere a los eventos clínicos que se presenten con el consumo de productos y procedimientos comercializados. Cuando se trata de productos en estudio en fase clínica I, II o III se le llama *evento adverso*.

Rinitis alérgica/ Rinocojuntivitis alérgica- ambos términos son intercambiables en la literatura general y en este estudio. Enfermedad que se caracteriza por estornudos, prurito nasal/ ocular/ faríngeo, rinorrea hialina, congestión nasal, signos oculares como hiperemia conjuntival, prurito, epífora, presencia de síntomas estacionales o situacionales.

Rinitis alérgica moderada/severa- grado de severidad de la enfermedad que tiene por lo menos una de una de las siguientes características: a) afecta el sueño, b) afecta las actividades diarias (incluye deportes, pasatiempos), c) afecta el trabajo o la escuela, d) los síntomas son molestos.

Seguridad- “Característica de un medicamento que puede usarse con una probabilidad muy pequeña de efectos tóxicos injustificables” (Organización Panamericana de la Salud).

Tratamiento convencional o habitual– medicamentos que se utilizan habitualmente para una enfermedad por recomendación en guías de tratamiento y/o libros de texto de medicina.

Resumen

Estudio para evaluar la eficacia y seguridad de un inmunomodulador en el tratamiento adyuvante de la rinitis alérgica

Introducción

La rinitis alérgica es la enfermedad alérgica más común. Es una causa frecuente de ausentismo a la escuela y al trabajo, favorece la incidencia de infecciones respiratorias y la sintomatología afecta la calidad de vida. Los mecanismos inmunopatológicos de la rinitis alérgica son complejos, pero se reconoce que favorecen una respuesta TH2. El tratamiento habitual para la rinitis alérgica ha mostrado una respuesta terapéutica variable. El extracto dializable de leucocitos (EDL) está compuesto por péptidos menores a 10kDa y se ha demostrado que favorecen una respuesta Th1. Al favorecer una respuesta Th1, disminuye la respuesta Th2, posiblemente llevando a una regulación inmunológica y a un mejor control de la enfermedad alérgica. Estudios preliminares han sugerido una mejoría en la sintomatología y en la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica quienes agregan extracto dializable de leucocitos (EDL) a su tratamiento de base.

Objetivo del estudio

Determinar la eficacia y seguridad del extracto dializable de leucocitos para mejorar el control de la rinitis alérgica moderada/severa persistente.

Material y método

Se realizó un estudio piloto no controlado, longitudinal y prospectivo en pacientes de 18 a 60 años con diagnóstico de rinitis alérgica moderada/severa persistente. Se indicó tratamiento estandarizado con glucocorticoide intranasal por dos semanas más antihistamínico oral de segunda generación como rescate, posteriormente se agregó extracto dializable de leucocitos (EDL). La dosis de EDL fue de 2mg/5mL vía oral cada 24h por 5 días, seguido de 2mg/5mL 2 veces por semana por 5 semanas, seguido de 2mg/5mL vía oral 1 vez por semana por 5 semanas. Se evaluó la modificación en la calidad de vida mediante la aplicación del cuestionario RQLQ(S) (Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, spanish version for Mexico), la severidad de los síntomas mediante escalas visuales análogas (EVA), el control de enfermedad mediante el puntaje total de síntomas diarios diurnos y nocturnos (total 4 symptom score T4NSS), y la seguridad mediante farmacovigilancia activa e intensiva con descripción de cada evento adverso. Se consideraron cambios clínicamente significativos cuando hubo diferencias antes-después en los diferentes parámetros de eficacia: mejoría de 0.5 puntos o más en el puntaje total, por grupo de ítems o de ítems individuales del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S), disminución ≥ 1 cm en la severidad de al menos 1 escala visual análoga y/o disminución ≥ 1 punto en la escala de síntomas nasales totales T4NSS. Los parámetros de seguridad fueron la descripción de eventos adversos, la exploración dirigida, los signos vitales y la comparación de resultados de laboratorio.

Análisis

Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión. Se compararon los resultados de antes y después para cada sujeto. Se utilizaron las pruebas T de Student ó Wilcoxon para muestras relacionadas en la

comparación de medias dependiendo del tipo de distribución de los datos. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando la $p \leq 0.05$.

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v 21 (IBM).

Resultados

Se incluyeron 6 sujetos de sexo masculino de 34.3 ± 4.6 años.

Calidad de vida: 4(66.7%) sujetos mostraron una mejoría ≥ 0.5 puntos en la calidad de vida después de 11 semanas de tratamiento con EDL. La calificación basal de calidad de vida fue de 1.60 ± 0.61 . Después de 11 semanas de uso de EDL, la calificación promedio del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) fue de 1.18 ± 1.19 ($p=0.411$; IC 95%, $-0.77-1.61$). En 5(71.4%) de los grupos de ítems en el cuestionario RQLQ, hubo mejoría clínicamente significativa (mejoría ≥ 0.5 puntos, $p > 0.05$).

La calificación de 14(50%) de los 28 ítems individuales del cuestionario RQLQ(S) mostró mejoría ≥ 0.5 puntos. El ítem "productividad baja" mostró $p=0.042$ (IC 95% $0.04-1.62$) en la comparación del resultado basal con el final, en el resto $p > 0.05$.

Severidad de los síntomas: En la escala visual análoga de síntomas nasales generales, hubo 3(50%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm. La media basal fue de 3.33 ± 1.89 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL, la media en la escala fue de 2.85 ± 2.66 cm ($p=0.609$, IC 95% $-1.8-2.77$). En la escala visual análoga de congestión nasal, hubo 3(50%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm. La media basal fue de 2.6 ± 1.67 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL la media en la escala fue de 1.65 ± 1.43 cm ($p=0.277$, IC 95% $-1.05-2.95$). En la escala visual análoga de escurrimiento nasal, ningún sujeto mostró mejoría clínica ≥ 1 cm. La media basal fue de 0.99 ± 1.14 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL, la media en la escala fue de 1.92 ± 2.04 cm ($p=0.228$, IC 95% $-2.68-0.81$). En la escala visual análoga de estornudos, hubo 3(50%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm. La media basal fue de 2.35 ± 1.82 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL, la media en la escala fue de 2.22 ± 2.99 cm ($p=0.918$, IC 95% $-3.05-3.31$). En la escala visual análoga de prurito nasal, hubo 3(50%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm. La media basal fue de 3.03 ± 2.26 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL, la media en la escala fue de 2.31 ± 2.58 cm ($p=0.516$, IC 95% $-1.92-3.36$). En la escala visual análoga de descarga retronasal, hubo 2(33.3%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm. La media basal fue de 1.55 ± 1.19 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL la media en la escala fue de 1.08 ± 1.71 cm ($p=0.297$, IC 95% $-0.57-1.5$).

Control de la enfermedad: 3(50%) sujetos mejoraron > 1 punto en la escala T4NSS diurna después de 11 semanas de EDL. En la escala nocturna, 2(33.3%) sujetos mejoraron > 1 punto. La mediana basal del puntaje de la escala de síntomas nasales TNSS diurna fue de 1.92 [1.67-4.52]. Después de 11 semanas de toma de EDL, la mediana en la escala TNSS fue de 1.19 [0.61-2.87] ($p=0.173$). La mediana del puntaje de la escala de síntomas nasales TNSS nocturna fue de 1.49 [1.17-4.04]. Después de 11 semanas de toma de EDL, la mediana en la escala TNSS fue de 0.94 [0.59-2.67] ($p=0.173$).

Seguridad: Hubo 8 eventos adversos no graves en 4 sujetos, 4(50%) eventos tuvieron causalidad posible y 4(50%) tuvieron causalidad dudosa.

Conclusiones

En este estudio piloto, la mayoría de los sujetos participantes mostró mejoría clínicamente significativa en la calidad de vida, el control y la severidad de la enfermedad con el uso de EDL. Sin embargo, los

resultados no fueron estadísticamente significativos. Ante esta tendencia, se justifica continuar el estudio para incrementar el tamaño de muestra y verificar los hallazgos.

1. Marco teórico

1.1 La rinitis alérgica

1.1.1 Descripción y clasificación de la rinitis alérgica

La rinitis alérgica es una respuesta inflamatoria de la mucosa nasal mediada por inmunoglobulina E, y al persistir el estímulo alérgico la mucosa se hace hiperreactiva a estimulación subsecuente [1].

Según el tiempo de duración de los síntomas, la rinitis alérgica se divide en intermitente y severa-persistente. La rinitis alérgica intermitente se presenta por periodos menores a 4 semanas ó durante menos de 4 días a la semana. La rinitis alérgica persistente se presenta por más de 4 días a la semana y los síntomas duran más de 4 semanas [2].

La severidad de la enfermedad se clasifica en leve y moderada/severa. La rinitis alérgica leve es de síntomas tolerables y no afecta a las actividades diarias, habitualmente no requiere tratamientos prolongados sino sólo antihistamínicos de manera ocasional. La rinitis alérgica moderada/severa tiene por lo menos una de una de las siguientes características: a) afecta el sueño, b) afecta las actividades diarias (incluye deportes, pasatiempos), c) afecta el trabajo o la escuela, d) los síntomas son molestos. El motivo por el cual actualmente ya no se hace la diferenciación entre moderada y severa, sino que se clasifican en el mismo grupo es debido a que ofrece un método más fácil de clasificar a los pacientes con preguntas sencillas de “Si” o “No” y diferencia bien a los pacientes con síntomas “molestos” que suelen afectar la calidad de vida (moderada/severa) de los pacientes con síntomas “no molestos” [2] [3].

1.1.2 Epidemiología

La rinitis alérgica es la enfermedad alérgica más común, y su prevalencia ha mostrado un aumento en las últimas décadas. La incidencia en adultos en Latinoamérica es alrededor de 7% [4], en niños mexicanos se presenta en promedio en el 15.4% (7.1-28%) con variación dependiente de la región y del grado de urbanización [5].

Afecta en promedio a una de cada siete personas, y la enfermedad afecta la calidad de vida de quienes la padecen. La enfermedad afecta el sueño, es una causa frecuente de ausentismo a la escuela en niños y al trabajo en adultos [4], favorece las infecciones respiratorias y se considera un factor de riesgo para el desarrollo de asma [6].

1.1.3 Inmunofisiopatología

En la rinitis alérgica hay una respuesta inflamatoria tipo Th2 en la mucosa nasal, secundaria al contacto con aeroalergenos. Los alergenógenos aéreos generan 2 fases inflamatorias en las personas susceptibles. La primera fase dura una hora, e inicia con la captura del alérgeno en las células dendríticas de la mucosa. Estas células presentan el alérgeno a los linfocitos T que se encuentran en los nódulos linfático cercanos. Los linfocitos T a su vez estimulan a los linfocitos B para que produzcan inmunoglobulina IgE. IgE se une a su receptor en células previamente sensibilizadas al antígeno, a basófilos y también a células cebadas, provocando liberación de histamina, así como otros mediadores inflamatorios. Clínicamente, este mecanismo provoca congestión nasal, estornudos, prurito y descarga hialina. En la fase tardía, los eosinófilos migran a la mucosa nasal provocando hiperreactividad de la mucosa y resistencia vascular perpetuando la congestión nasal [1].

1.1.4 Signos y síntomas

Los cuatro síntomas cardinales de la rinitis alérgica son estornudos, rinorrea, prurito y congestión nasal. Pueden presentarse síntomas oculares como lagrimeo, prurito y eritema. Los estornudos y el prurito son los síntomas más comunes, presentándose los estornudos frecuentemente en salva o grupos de 4 a 10 estornudos. El prurito puede ser nasal, ocular, en oídos, en paladar y en faringe. El examen físico puede ser normal, aunque se puede encontrar palidez de la mucosa nasal, congestión infraorbitaria y eritema conjuntival. Puede haber datos de otitis o sinusitis como complicación de la rinitis alérgica [1] [6].

1.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico requiere una historia de síntomas asociados a exposición a alérgenos, con exacerbaciones estacionales. Los síntomas incluyen rinorrea, congestión nasal, prurito nasal, descarga retrorrenal que acompaña a la rinorrea y estornudos que son reversibles de manera espontánea o mediante tratamiento [2].

Se puede complementar el diagnóstico con un exudado nasal para determinar si hay eosinofilia en moco nasal [6]. En caso de duda diagnóstica o para conocer detalles de los alérgenos se realizan pruebas cutáneas o in vitro que demuestren una respuesta de hipersensibilidad tipo I. Las pruebas cutáneas son un procedimiento que evidencia la presencia de anticuerpos IgE contra alérgenos de alimentos, sustancias inhalables e insectos con una sensibilidad y especificidad del 96%. El método recomendado por las guías actuales es el método de “prick-test” [7].

1.1.6 Tratamiento

La piedra angular del tratamiento es evitar los alérgenos conocidos [8] [9]. Dependiendo de los síntomas, se requieren frecuentemente diferentes medicamentos e inmunoterapia.

1.1.6.1 Glucocorticoides intranasales

Los glucocorticoides intranasales se consideran de primera elección en la rinitis moderada/severa y son los recomendados en las guías internacionales de tratamiento de la rinitis alérgica [3] [9]. Los glucocorticoides intranasales son los medicamentos con mayor eficacia para disminuir la inflamación local y la congestión nasal. Tienen un efecto vasoconstrictor, disminuyen el edema y suprimen la respuesta inflamatoria local [10]. Reducen el prurito, los estornudos, la rinorrea y los síntomas oculares, pero su uso crónico podría estar limitado por el riesgo de efectos adversos sistémicos. No hay diferencias relevantes en cuanto a la efectividad de diferentes glucocorticoides inhalados [11] ni a la seguridad [12]. El efecto de los esteroides nasales se logra en menos de 2 semanas [13].

1.1.6.2 Antihistamínicos

Los antihistamínicos de segunda generación (fexofenadina, cetirizina, loratadina, desloratadina) son los medicamentos más utilizados, pero tienen menor efecto sobre la congestión nasal a comparación con los glucocorticoides intranasales. Son de primera elección en la rinitis leve. Se pueden utilizar en la rinitis moderada/severa, pero la recomendación es optar por los glucocorticoides intranasales, a menos que el paciente se niegue a usar glucocorticoides o no quiera utilizar medicamentos vía intranasal [2]. En la rinitis severa, las guías permiten agregar antihistamínicos al tratamiento con

glucocorticoide intranasal, aunque no se ha demostrado superioridad del efecto al agregarlos al glucocorticoide [3] [9].

Los antihistamínicos de primera generación se pueden utilizar, aunque con mayor frecuencia generan efectos adversos como somnolencia, alteraciones psicomotoras y efectos anticolinérgicos.

1.1.6.3 Antileucotrienos

Los antileucotrienos tienen eficacia similar a los antihistamínicos, pero menor eficacia que los glucocorticoides intranasales y no son recomendables en la rinitis persistente en adultos [3].

1.1.6.4 Inmunoterapia

La inmunoterapia es el único tratamiento que altera el curso natural de la enfermedad. Mediante la administración de alérgenos específicos vía sublingual o subcutánea se induce un aumento en la función de los linfocitos T helper tipo 1 (LTh1) y disminuye la actividad de los linfocitos T helper tipo 2 (LTh2) [14]. Se ha sugerido que los extractos dializables leucocitarios pueden inducir un efecto similar.

A pesar de las diferentes modalidades de tratamiento, muchos pacientes con rinitis moderada/severa continúan sintomáticos. En una encuesta de la Fundación Americana de Asma y Alergia (Asthma and Allergy Foundation of America) se determinó que 60% de los pacientes con rinitis alérgica estaban muy interesados en encontrar un nuevo medicamento para su enfermedad y 25% se encontraban en búsqueda constante de tratamientos que sí les funcionen. 47% de los encuestados utilizaban 2 o más medicamentos para la rinitis [15].

En resumen, el tratamiento para la rinitis alérgica moderada/severa persistente recomendado por las guías es el glucocorticoide intranasal. Se pueden utilizar antihistamínicos de segunda generación dependiendo de las preferencias personales del paciente. Otras sustancias, aunque no contraindicadas, tampoco son recomendadas y solo sugeridas. Esto limita las opciones de tratamiento y muchos pacientes permanecen inconformes ya que persisten con síntomas.

1.1.6.5 Otros

Otras sustancias de efecto local como el cromoglicato de sodio y el ipratropio intranasal disminuyen la rinorrea y evitan la inflamación subsecuente, pero no disminuyen la inflamación ya presente. Los vasoconstrictores locales solo se deben utilizar por periodos menores a 72h, por lo que no forman parte del tratamiento de base [9].

1.1.7 Métodos para evaluar la eficacia del tratamiento en rinitis alérgica

1.1.7.1 Calidad de Vida

Debido a que la rinitis alérgica afecta la calidad de vida, la productividad, afecta el sueño, genera problemas emocionales, limita las actividades diarias y la interacción social, es importante que, para evaluar la efectividad de un medicamento para la rinitis, no sólo se evalúe la reducción de síntomas

sino se utilicen escalas que evalúan la calidad de vida [9].

1.1.7.2 Severidad de los síntomas y control de la enfermedad

La Organización Mundial de la Salud ha propuesto usar medidas que determinen el control de la enfermedad, que engloba la medición de la severidad de los síntomas, así como la afección diaria provocada por la enfermedad. La medición del control de la enfermedad puede combinar 1) Escalas visuales análogas para el control de la enfermedad 2) medición de los síntomas diarios con grados de severidad, por ejemplo, las escalas de síntomas totales (total symptom scores TSS) 3) medición de los síntomas nocturnos, que también se pueden determinar con las escalas de síntomas totales 4) medir la afección de actividades sociales, profesionales y educativas, por ejemplo, mediante el uso de escalas de calidad de vida. Algunos autores proponen agregar además pruebas de función respiratoria y evaluación de exacerbaciones, estas últimas medibles cuantificando la cantidad de citas médicas que solicitan los pacientes y la necesidad de uso de medicamentos de rescate [16]. Además, para el adecuado registro de los síntomas se sugiere el uso de diarios del paciente que relacionan síntomas con medicamentos [17].

1.1.7.3 Validez y adaptación cultural de las escalas disponibles

Hay múltiples escalas que evalúan la severidad de la enfermedad y el control de los síntomas. Calderon y sus colaboradores [18] recientemente realizaron una revisión sistemática del estado de validación de las escalas disponibles para sujetos con rinitis alérgica, y concluyeron que, de las escalas de síntomas disponibles, la mayoría no tienen una validación extensa. Solamente las escalas de control de síntomas y las escalas de calidad de vida tienen una validación amplia, haciendo hincapié en que las últimas 2 son de menor utilidad puesto que requieren mayor tiempo para ser contestadas.

Ninguna escala de síntomas de uso común en rinitis alérgica ha sido adaptada culturalmente para mexicanos. Únicamente el cuestionario de calidad de vida RQLQ de E. Juniper tiene validación de su versión en español para mexicanos. Esto limita la utilidad de estas escalas en nuestra población, ya que la mayoría son cuestionarios autocontestados por los pacientes.

Las escalas visuales análogas son herramientas de utilidad en múltiples enfermedades y son de uso universal. Pueden ser buenas herramientas para evaluar los síntomas subjetivos del paciente [19] sin necesidad de requerir una adaptación cultural formal. Las escalas de síntomas (total symptom scores) también son de utilidad universal ya que no utilizan un vocabulario complejo y son fáciles de traducir [18]. El número de preguntas en las escalas de síntomas y en las escalas visuales análogas se define a criterio del médico ó investigador [20].

Actualmente se están explorando los medios digitales como una herramienta adicional para la evaluación de los pacientes con alergia que podría mejorar el apego a los protocolos [21].

1.2 El Extracto Dializable de Leucocitos

1.2.1 Descripción del EDL

El Extracto Dializable de Leucocitos (EDL) es una mezcla heterogénea de péptidos menores a 10KDa, y se obtienen de la lisis de leucocitos periféricos de donadores sanos [22].

La administración de EDL ha mostrado eficacia clínica en pacientes con enfermedades alérgicas [23], infecciones y otras enfermedades asociadas al sistema inmunológico [24]. El efecto terapéutico del EDL se debe a un efecto inmunomodulador que modifica las vías de señalización de la inmunidad innata, como TLRs [25], la producción de citocinas como TNF-a e IL-6 [26] [27], y la secreción de IFN-g, induciendo una respuesta Th1 [28] [29]. En conjunto, estos elementos pueden explicar la disminución de los síntomas en los pacientes con alergia.

1.2.2 Antecedentes con el uso de EDL en Rinitis Alérgica

La unidad de servicios externos e investigación clínica (USEIC) de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional es un centro de investigación con experiencia en el uso de EDL. El centro cuenta con una base de datos de más de 3000 sujetos con enfermedades alérgicas, de los cuales la mayoría padecen rinitis alérgica. La experiencia clínica en este centro de investigación ha sugerido la utilidad del EDL en padecimientos alérgicos y corroborado su seguridad [30]. Las secciones [1.2.2.1-3](#) describen los resultados de esta experiencia.

1.2.2.1 Estudio Retrospectivo

Se realizó un estudio retrospectivo que analizó la respuesta de 99 sujetos (36 adultos y 63 niños) con rinitis alérgica quienes recibieron EDL como adyuvante.

El tiempo de uso de EDL varió por periodos entre 2 y 6 meses, predominando el uso de EDL por 4 meses en 17(47.2%) de los adultos y en 26(41.3%) de los niños.

Los pacientes tomaron EDL en uno de dos esquemas de dosis según la frecuencia y severidad de sus síntomas. El esquema 1 correspondió a 2mg vía oral 2 veces por semana (cada 72h) utilizado en 13(36.1%) adultos y 22(34.9%) niños. El esquema 2 correspondió a 2mg cada semana utilizado en 23(63.9%) adultos y 41(65.1%) niños.

Los antihistamínicos y los esteroides nasales fueron los medicamentos de uso convencional más utilizados, en 25(63%) y 13(33%) de adultos y en 43(65%) y 29(44%) de niños respectivamente.

De los 36 adultos, 33(91.7%) reportaron durante las consultas subsecuentes datos de mejoría en uno o más de sus síntomas asociados a rinitis alérgica, 3 (8.3%) no mejoraron. De los 63 niños, 58(92.1%) reportaron durante las consultas subsecuentes datos de mejoría en uno o más de sus síntomas, 5 (7.9%) no mejoraron. De los pacientes con rinitis alérgica, 26 (72.2%) de los adultos y 33(52.4%) de los niños refirieron síntomas más leves de rinitis al agregar EDL a su tratamiento, 4(11.1%) de los adultos y 16(25.4%) de los niños reportaron disminución en la frecuencia de infecciones respiratorias, 4(11.1%) de los adultos y 3(4.8%) de los niños se reportaron asintomáticos en las evaluaciones de control, 2(5.6%) de los adultos y 6(9.5%) niños reportaron específicamente

menos congestión nasal después de agregar EDL a su tratamiento [30] [31].

El tiempo medio en el que los adultos presentaron mejoría fue de 2.7 meses y en niños de 2.9 meses.

1.2.2.2 Estudio Cuasi-experimental de antes-después

En otro estudio con pacientes con rinitis alérgica [32] [33], 30 sujetos recibieron EDL agregado al tratamiento convencional durante 11 semanas en dosis cambiantes.

Los sujetos recibieron EDL 2mg vía oral diario por 5 días, después 2mg 2 veces por semana por 5 semanas, después 2mg cada semana por 5 semanas. Se analizaron los cambios en el puntaje de la evaluación de la calidad de vida con el cuestionario Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire en su versión en español para México (RQLQ(S)) después de 1 semana, después de 6 semanas y después de 11 semanas de tratamiento adyuvante con EDL. La diferencia mínima significativa (MID) en la calidad de vida se definió como un cambio en la calificación ≥ 0.5 puntos en la calificación total, en los grupos de síntomas y en cada rubro interrogado.

La calificación basal del Cuestionario de Calidad de Vida RQLQ(S) fue en promedio 3.43 ± 1.24 puntos. Después de 11 semanas de tratamiento con EDL, 26(87%) de los pacientes había mejorado significativamente. La calificación promedio del cuestionario de calidad de vida a las 11 semanas fue de 1.78 ± 1.1 , ($p < 0.0001$), con una reducción de 1.65 ± 1.46 (IC 1.11-2.19) puntos.

La **tabla 1** en la sección [1.2.3](#) resume los estudios realizados con EDL en rinitis alérgica y otras enfermedades alérgicas.

1.2.3 Riesgos y beneficios potenciales en seres humanos

1.2.3.1 Eventos adversos

Los riesgos potenciales con el uso de EDL en humanos son que se presenten efectos adversos. Se ha estudiado la incidencia de eventos adversos con el uso de EDL sin encontrar eventos adversos graves, pero esto no descarta la posibilidad que algún paciente presente eventos inesperados que no se han observado con anterioridad.

En un análisis de seguridad de 3844 sujetos expuestos a EDL se encontró una tasa de presentación de eventos adversos no graves de 1.9 por cada 100 expuestos y ningún evento adverso grave. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea (15.7% de los casos de eventos adversos), rash (11.4%), aumento de las molestias de la enfermedad de base (10%), rinorrea (7.1%), tos (5.7%) y fatiga (5.7%). La mayoría de los eventos ocurrieron en los primeros 4 días de la toma de EDL y el tiempo promedio de resolución fue de 14 días [34].

Otro estudio con 3125 sujetos con enfermedades alérgicas expuestos a EDL por periodos prolongados mostró una tasa de eventos adversos no graves de 4.2 por cada 100 expuestos y ningún evento adverso grave [30].

Un estudio cuasi – experimental en 40 pacientes con rinitis alérgica expuestos a EDL por 11 semanas en dosis variables presentó 2 eventos adversos no graves (5%) [32] [33].

1.2.3.2 Reacciones de hipersensibilidad

La presentación de reacciones de hipersensibilidad no es predecible debido a que este tipo de reacciones son dependientes de cada individuo. Sin embargo, debido a que el EDL está conformado por péptidos de pequeño tamaño y estos péptidos son de origen humano, estas características bioquímicas le confieren un bajo potencial alergénico.

1.2.3.3 Inmunogenicidad

Todas las proteínas de uso terapéutico desencadenan cierto grado de respuesta inmunitaria o inmunogenicidad en quien la recibe. La inmunogenicidad puede ser la causa de diferentes acontecimientos clínicos, como reacciones de hipersensibilidad, disminución de la eficacia de la sustancia terapéutica e inducción de respuestas inmunes incluyendo la formación de anticuerpos frente a la proteína en cuestión. Se pueden generar anticuerpos antifármaco neutralizantes que tienen la capacidad de unirse al fármaco y neutralizarlo, evitando que desempeñe su efecto terapéutico.

Existen 3 características que suelen tener las moléculas protéicas para ser inmunogénicas: estructura compleja, tamaño mayor a 10kDa y una mayor distancia evolutiva entre la especie de donde se obtiene y la especie en la cual se utiliza. En el caso de péptidos de estructura no compleja de origen humano menores a 10kDa (como el EDL) la probabilidad de que sean inmunogénicos es baja.

En un estudio preclínico con modelo murino no se encontró inmunogenicidad al administrar EDL por diferentes vías [35], pero no se ha estudiado el potencial de inmunogenicidad de EDL en humanos. Existen modelos virtuales para predecir si ciertos epitopos de una proteína tienen potencial para inmunogenicidad, también se puede estudiar en vivo e in vitro [36].

Una sustancia peptídica que podría ser comparable con EDL es el acetato de glatiramer, el cual es un copolímero peptídico sintético de uso en esclerosis múltiple. Los estudios de inmunogenicidad con acetato de glatiramer han mostrado que la formación de anticuerpos en respuesta al consumo de este medicamento tiene un pico a los 3 meses y disminuye a los 6 meses de utilización continua, sin afectar aparentemente la efectividad del medicamento [37].

1.2.3.4 Beneficios potenciales

Los beneficios potenciales para los pacientes con rinitis alérgica que utilicen el EDL como adyuvante son que haya un mejor control de su enfermedad con menos exacerbaciones de alergia y síntomas más tolerables. Si se presentan menos exacerbaciones puede haber menor necesidad de medicamentos de rescate como antihistamínicos y menos uso prolongado de glucocorticoides. Un mejor control de alergia también se traduce en mejor calidad de vida y menos ausentismo [14].

Tabla 1. Resumen de los estudios previos con EDL en sujetos con rinitis alérgica y otras alergias

Fecha	Tipo de estudio	Características	Parámetro de eficacia	Resultados
--------------	------------------------	------------------------	------------------------------	-------------------

2012-2017	Prospectivo no controlado	n= 3125 Sujetos con enfermedades alérgicas	Eficacia clínica Descripción de eventos adversos	1924(57.8%) tenían rinitis alérgica Tasa de eventos adversos no graves: 4.2 por cada 100 sujetos expuestos a EDL Tasa de eventos adversos graves 0
2014	Retrospectivo	n=99 Sujetos con RA Recibieron EDL 1 o 2 veces por semana por 2 a 6 meses	Mejoría en síntomas de rinitis alérgica referida por pacientes	33(91.7%) adultos y 58(92.1%) niños con mejoría en uno o más de sus síntomas asociados a rinitis alérgica (síntomas más leves de rinitis, disminución en la frecuencia de infecciones respiratorias, menos congestión nasal
2013-2014	Cuasi-experimental (antes–después)	n=40 Sujetos con RA Recibieron EDL en dosis variables por 11 semanas	Cambios en Calidad de Vida	Mejoría clínicamente significativa en calidad de vida en 87% de los participantes Tasa de eventos adversos no graves 5% Tasa de eventos adversos graves 0
2015	Retrospectivo	n= 3844 Análisis intermedio de seguridad de los estudios IC 12-001, 002 y 003 Sujetos con alergias, enfermedades infecciosas y enfermedades autoinmunes expuestos a EDL	Descripción de los eventos adversos	Tasa de eventos adversos no graves: 1.9 (MD 1.9, IQR 1.7-2.0) por cada 100 expuestos Tasa de eventos adversos graves: 0

Se enlista el tipo de estudio, las características del estudio, intervención, resultados. EDL- Extracto Dializable de Leucocitos, IQR- rango intercuartilar, MD- mediana, RA- rinitis alérgica.

1.3 Importancia de realizar un estudio piloto y sus características

El objetivo principal de un estudio piloto según Thabane [38] es evaluar la factibilidad de un estudio. Un estudio piloto se define como “un estudio pequeño para ayudar en el diseño de un estudio posterior confirmatorio” [39]. Existen otros autores que hacen una separación entre estudios de factibilidad y estudios piloto, ya que, aunque son parte de una línea continua, los estudios de factibilidad se enfocan en estudiar el proceso, y los estudios piloto son una versión miniatura del protocolo y su objeto de estudio son los parámetros de eficacia [40].

Los ensayos clínicos aleatorizados deberían estar precedidos por un estudio de factibilidad o estudio piloto para aumentar su probabilidad de éxito [41] [42]. Esto es válido también para estudios largos y estudios costosos.

Existen múltiples limitantes en los estudios, algunas identificables desde la planeación, pero el impacto de las limitantes se mide con mayor exactitud durante la realización del estudio. Además, existen limitantes y riesgos desconocidos que sólo se detectan una vez iniciado el estudio [43]. La realización de un estudio de factibilidad puede hacer evidentes las limitantes y las fuentes de error. Uno de los factores limitantes en los estudios es la tasa de reclutamiento, que depende de muchos factores, entre ellos [40]:

1. La prevalencia de la enfermedad o fenómeno a estudiar
2. La disposición de los sujetos a participar/ aceptabilidad de la intervención
3. La disponibilidad de tiempo de los pacientes y los investigadores
4. La capacidad de reclutamiento del centro de investigación
5. Los recursos
6. Los procedimientos de recolección de datos
7. El tiempo que tarda la intervención
8. El tiempo en que se obtienen resultados

Los estudios piloto o de factibilidad también son de utilidad para evaluar la respuesta clínica a la intervención, aunque no se puedan hacer conclusiones francas, se pueden medir tendencias.

En la mayoría de los estudios piloto no existe un grupo control [44], por lo que se sugiere que el análisis de los estudios piloto sea puramente descriptivo [45], ya que para probar una hipótesis se requiere de una muestra representativa de la población a estudiar.

2. Objetivos, planteamiento del problema, justificación e hipótesis

2.1 Objetivo general

El objetivo general del estudio es determinar la eficacia y seguridad de EDL como adyuvante para mejorar los síntomas de rinitis alérgica moderada /severa persistente.

2.1.1 Objetivos específicos

- 1) Determinar si el EDL Transferon es eficaz como adyuvante para mejorar la calidad de vida, disminuir la severidad de los síntomas y mejorar el control de los síntomas en los sujetos con rinitis alérgica moderada/severa persistente.
- 2) Describir la presencia de eventos adversos asociados a la toma de EDL.

2.2 Planteamiento del problema

La rinitis alérgica es la enfermedad alérgica más común, afecta la calidad de vida de las personas y genera ausentismo. En muchos casos los pacientes persisten con síntomas o presentan recaídas frecuentes a pesar de tener un tratamiento adecuado. La búsqueda de tratamientos más eficaces y con mínimo riesgo de toxicidad es continua, por lo que busca evaluar la eficacia y seguridad de EDL como adyuvante en el tratamiento de la rinitis alérgica moderada/severa.

2.3 Pregunta de investigación

¿El EDL es un producto seguro y eficaz como adyuvante en el tratamiento de la rinitis alérgica moderada/severa persistente?

2.4 Justificación

El tratamiento de la rinitis alérgica moderada/severa persistente involucra esquemas prolongados de tratamiento. Muchos pacientes, a pesar de recibir tratamiento para la rinitis alérgica, persisten con síntomas moderados a severos y exacerbaciones frecuentes. Esto justifica la búsqueda de mejores esquemas que logren mejorar los síntomas y disminuir la frecuencia de exacerbaciones. Por estos motivos se busca evaluar la eficacia y seguridad de EDL como adyuvante en el tratamiento de la rinitis alérgica moderada/severa.

2.5 Hipótesis General

La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica moderada/severa persistente en quienes se utiliza extracto dializable de leucocitos como adyuvante al tratamiento habitual mejoran más de 0.5 puntos en la calidad de vida, 1 o más puntos en al menos un síntoma evaluado en las escalas visuales análogas (EVA) y/o 1 o más puntos en la escala de síntomas nasales (T4NSS) con la toma de EDL, sin presentar eventos adversos graves.

2.5.2 Hipótesis individuales por objetivo

- 1) La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica moderada/severa persistente en quienes se utiliza extracto dializable de leucocitos como adyuvante al tratamiento estandarizado mejoran más de 0.5 puntos en el cuestionario de calidad de vida RQLQ(S).
- 2) La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica moderada/severa persistente quienes agregan extracto dializable de leucocitos como adyuvante al tratamiento estandarizado mejoran 1 o más puntos en la severidad de al menos un síntoma evaluado en las escalas visuales análogas (EVA).
- 2) La mayoría de los pacientes con rinitis alérgica moderada/severa persistente quienes agregan extracto dializable de leucocitos como adyuvante al tratamiento estandarizado mejoran 1 o más puntos en la escala de síntomas nasales diurna o nocturna (T4NSS).
- 4) El uso de EDL se asocia a eventos adversos no graves en menos del 5% de los sujetos expuestos.

3. Materiales y Métodos

3.1 Diseño

Se realizó un estudio clínico piloto no controlado, longitudinal y prospectivo en 6 sujetos de 18 a 60 años residentes del área metropolitana con diagnóstico de rinitis alérgica persistente, de severidad moderada/severa con sintomatología activa, que recibieron tratamiento habitual con glucocorticoide inhalado y antihistamínico oral de segunda generación como rescate, quienes recibieron EDL en una segunda fase.

3.2 Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación

Los pacientes que se incluyeron en el estudio debieron cumplir con los siguientes requisitos:

3.2.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes de nuevo ingreso.
2. Pacientes de 18 a 60 años de edad.
3. Cumplir con el cuadro clínico de rinitis alérgica moderada/severa persistente: estornudos, prurito nasal/ ocular/ faríngeo, rinorrea hialina, congestión nasal, signos oculares como hiperemia conjuntival, prurito, epifora.
4. La rinitis era moderada /severa. Para ser moderada/severa la rinitis tuvo al menos una de las siguientes características: a) afectó el sueño, b) afectó las actividades diarias (incluyendo deportes, pasatiempos), c) afectó el trabajo o la escuela, d) Los síntomas fueron molestos.
5. La rinitis fue persistente. Para ser persistente los síntomas debieron estar presentes más de 4 días/semana y haber durado más de 4 semanas consecutivas.

3.2.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes con rinitis alérgica asintomáticos al momento de inicio del protocolo.
2. Sobreposición, diagnóstico o duda diagnóstica con otro tipo de enfermedades de la vía respiratoria alta (rinitis vasomotora, sinusitis, infección respiratoria alta).
3. Comorbilidad con enfermedades graves como cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardíacas.
4. Pacientes que previamente hubieran recibido tratamiento con algún EDL.
5. Paciente que tomaban medicamentos que actúan sobre el sistema inmunológico como inmunosupresores, quimioterapia, anticoagulantes, antiarrítmicos y glucocorticoides sistémicos
Nota: si el paciente había tomado glucocorticoide sistémico para su alergia recientemente, podía suspenderlo y esperar 6 semanas para su inclusión al estudio.
6. Pacientes que hubieran recibido inmunoterapia sublingual o subcutánea en los últimos 12 meses.
7. Pacientes en tratamiento con terapias alternativas como herbolaria, homeopatía o cualquier otra en los últimos 3 meses.
8. Embarazo.
9. Incapacidad del paciente para acudir a las citas de seguimiento.
10. Pruebas cutáneas que resultaron no reactivas.

3.2.3 Criterios de eliminación

1. Cualquier cambio en el esquema de tratamiento de EDL.
2. Embarazo durante el estudio.
3. Retraso en la cita de seguimiento por más de 1 semana.
4. Retiro del consentimiento informado.
5. Datos incompletos de algún sujeto de estudio que no permitan hacer inferencias estadísticas.

3.3 Descripción general de la evaluación inicial y las evaluaciones de seguimiento

En la visita inicial (semana -2) se explicaron los detalles del estudio, se verificaron criterios de inclusión y exclusión y se invitó al paciente a participar.

Después de firmado el consentimiento informado, se asignó un número de sujeto (3.9), se realizaron historia clínica, clasificación de severidad de la enfermedad (3.3.1) y evaluación clínica incluyendo evaluación de la mucosa nasal en busca de la presencia de pólipos, tumoraciones, crecimiento de los cornetes, desviación del septum como parte del diagnóstico diferencial así como búsqueda de hallazgos comunes en rinitis alérgica: secreción, sangrados, inflamación de la mucosa y coloración violácea de la mucosa [1] [46].

En la visita inicial se realizaron pruebas cutáneas (3.3.2), llenado de cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) (3.3.3), contestado de Escalas Visuales Análogas (3.3.4), entrega de diario del paciente con la escala de síntomas nasales diarios (3.3.5), entrega del diario del paciente para toma de medicamentos y toma de muestras de laboratorio (3.3.6).

Se inició tratamiento convencional con fluticasona nasal (3.3.7) durante 2 semanas como línea de tratamiento de primera elección y debido a su adecuado perfil de seguridad para uso por tiempo prolongado [2] [13]. Se indicó también loratadina de rescate (3.3.8).

Se realizaron evaluaciones clínicas de seguimiento a la semana 0, a la semana 1, a la semana 6, y a la semana 11. En todas las visitas se realizaron evaluación clínica, revisión del llenado de diarios del paciente, llenado de cuestionario de calidad de vida RQLQ(S), contestado de Escalas Visuales Análogas, farmacovigilancia (3.3.10) y toma de muestras de sangre, moco nasal y orina.

En la semana 0 se inició tratamiento con EDL (3.3.9) 2mg al día por 5 días y se continuó con tratamiento convencional con fluticasona y loratadina.

En la semana 1 se modificó el esquema de EDL a 2mg 2 veces por semana por 5 semanas y se continuó con tratamiento convencional con fluticasona y loratadina.

En la semana 6 se modificó nuevamente el esquema de EDL a 2mg 1 vez por semana por 5 semanas y se continuó con tratamiento convencional con fluticasona y loratadina.

En la semana 11 terminó la participación en el estudio y se suspendió el tratamiento en investigación.

3.3.1 Clasificación de la enfermedad

Se evaluó la severidad de la enfermedad basado en la clasificación de ARIA. La severidad de la rinitis alérgica se clasificó en leve o moderada /severa. Para ser moderada/severa la rinitis tuvo al menos una de las siguientes características: a) afectó el sueño, b) afectó las actividades diarias (incluye deportes, pasatiempos), c) afectó el trabajo o la escuela, d) Los síntomas fueron molestos. Sólo se incluyó a pacientes que al inicio tuvieron rinitis moderada/ severa.

La rinitis alérgica también se clasificó en intermitente y persistente. Para ser persistente los síntomas debieron estar presentes más de 4 días/semana y haber durado más de 4 semanas consecutivas [3]. No se incluyó a pacientes con rinitis intermitente.

3.3.2 Pruebas cutáneas

Se realizaron pruebas cutáneas al inicio del estudio para corroborar el diagnóstico de enfermedad mediada por IgE. Para su realización se utilizó el método de “prick-test” en el cual el antígeno fue aplicado sobre la piel de la espalda o antebrazo y mediante una lanceta introducido en la epidermis, de modo que 15 minutos después apareció una roncha en las zonas específicas. Hubo la posibilidad de que el sujeto experimentara reacciones sistémicas (congestión o comezón de la nariz, garganta u ojos, crisis de asma en sujetos susceptibles) que fueron desde leves a moderadas.

Se consideraron como positivas en caso de que el sujeto presentara pápula $\geq 3\text{mm}$ posterior a la aplicación de al menos uno de los alérgenos.

Las pruebas fueron realizadas por un especialista en inmunología y alergia.

3.3.3 Cuestionario de Calidad de Vida

Se evaluó la modificación en la calidad de vida mediante la aplicación del cuestionario RQLQ(S) (Standardized Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, spanish version for Mexico) en cada visita. El cuestionario fue autocontestado por el paciente en cada visita.

El cuestionario RQLQ(S) consta de 28 preguntas a las cuales los pacientes contestaron el grado de sus molestias en una escala que evalúa desde 0 hasta 6, siendo 0 la ausencia de molestias y 6 la mayor expresión de la molestia ([Anexo 9.5. Cuestionario RQLQ\(S\)](#)).

3.3.3.1 Calificación total del cuestionario de calidad de vida

Un cambio en el puntaje total del cuestionario igual o mayor a 0.5 se consideró como una modificación significativa en la calidad de vida del paciente [47] [48].

La calificación total del cuestionario se obtuvo mediante el promedio de calificación de todos los ítems, mediante la fórmula:

$$\text{Calificación total} = \text{suma de la calificación de los ítems} / \text{número de ítems}$$

3.3.3.2 Calificación por grupo de síntomas del cuestionario de calidad de vida

Un cambio en el puntaje por grupo de síntomas del cuestionario igual o mayor a 0.5 se consideró como una modificación significativa en la calidad de vida en ese grupo de síntomas.

El cuestionario RQLQ(S) evalúa 7 grupos de síntomas, a saber: actividades, sueño, otros síntomas no asociados a rinitis, problemas prácticos, síntomas nasales, síntomas oculares, emocional.

La calificación de cada grupo de síntomas se obtuvo mediante el promedio de los ítems en cada grupo, mediante la fórmula:

$$\text{Calificación del grupo} = \text{suma de la calificación de los ítems del grupo} / \text{número de ítems del grupo}$$

3.3.3.3 Calificación por ítem en el cuestionario de calidad de vida

Un cambio en el puntaje por ítem del cuestionario igual o mayor a 0.5 se consideró como una modificación significativa en la calidad de vida en ese ítem individual.

La calificación de cada ítem se obtuvo mediante la calificación asignada por el paciente a cada uno.

3.3.4 Escalas visuales análogas

En cada visita se evaluó la severidad de cada síntoma mediante una escala visual análoga para cada uno de los siguientes síntomas: síntomas nasales generales, congestión nasal, rinorrea, estornudos, prurito nasal, descarga retronasal ([Anexo 9.4. Escalas visuales análogas](#)).

Cada escala visual análoga consistió en una pregunta y una línea de 10cm sobre la cual cada paciente colocó una marca sobre la línea que indicara el grado de severidad de su molestia en la última semana, siendo el extremo izquierdo ausencia de la molestia y el extremo derecho la máxima expresión de la molestia.

Se midió la distancia en cm desde el inicio de la línea (extremo izquierdo) hasta la marca colocada por el paciente en cada escala.

Se consideró un cambio clínicamente significativo cuando la diferencia en al menos una de las escalas visuales análogas fue ≥ 1 cm.

3.3.5 Escala de síntomas nasales (Diario del paciente)

Previo al inicio del estudio, se realizó la adaptación cultural de la escala de síntomas nasales T4NSS (Total 4 Nasal Symptom Score) ([Anexo 9.8. Reporte de adaptación cultural de la escala TNSS](#)).

Se evaluó diariamente el control de la enfermedad mediante la escala de síntomas nasales totales que sumó el puntaje de cada uno de 4 síntomas nasales: congestión nasal, estornudos, prurito nasal y rinorrea. Los pacientes autocalificaron del 0 (ausencia del síntoma) al 3 (muy molesto) cada síntoma de la escala en la mañana y en la noche y lo registró en su diario de síntomas durante su participación en el estudio [49] ([Anexo 9.2. Diario del paciente para síntomas](#)).

Se consideró un cambio clínicamente significativo cuando la diferencia en el puntaje de la escala diurna ó nocturna fue ≥ 1 punto.

3.3.6 Estudios de laboratorio

En cada visita se tomaron muestras para analizar los siguientes parámetros de laboratorio: biometría hemática, glucosa, creatinina, urea, nitrógeno ureico, pruebas de función hepática, perfil de lípidos, examen general de orina, eosinófilos en moco nasal. La **tabla 2** muestra los tiempos de toma de cada estudio.

Tabla 2. Tiempos de toma de estudios de laboratorio

Visita	Periodo Basal		Semana 1	Semanas 2-6	Semanas 7-11
	Semana -2	Semana 0	Semana 1	Semana 6	Semana 11
Biometría Hemática Completa	X	X	X	X	X
Glucosa	X	X	X	X	X
creatinina	X	X	X	X	X
urea	X	X	X	X	X
nitrógen uréico	X	X	X	X	X
pruebas de función hepática (BT, BD, BI, TGO, TGP, GGT, LDH, FA, alb, glob)	X	X	X	X	X
perfil de lípidos	X	X	X	X	X
EGO	X	X	X	X	X
Eosinófilos en moco nasal	X	X	X	X	X
Pruebas cutáneas	X				

3.3.7 Tratamiento convencional con fluticasona

Los sujetos seleccionados para participar recibieron glucocorticoide intranasal (furoato de fluticasona) en la dosis recomendada por la Administración Americana de Alimentos y Medicamentos o Food and Drug Administration (FDA) [9][10]:

En la semana -2 recibieron Furoato de Fluticasona 2 atomizaciones (27.5 mcg por atomización) en cada fosa nasal, cada 24h por 2 semanas, Dosis diaria total 110 mcg

A la semana 0 de participación, se continuó con Furoato de Fluticasona 2 atomizaciones (27.5 mcg por atomización) en cada fosa nasal, cada 24h por 1 semana más, Dosis diaria total 110 mcg.

A la semana 1 de participación, se continuó con Furoato de Fluticasona 2 atomizaciones (27.5 mcg por atomización) en cada fosa nasal, cada 24h por 5 semanas más, Dosis diaria total 110 mcg.

A la semana 6, se continuó con Furoato de Fluticasona 2 atomizaciones (27.5 mcg por atomización) en cada fosa nasal, cada 24h por 5 semanas más, Dosis diaria total 110 mcg.

El uso de fluticasona se debió registrar en el diario del paciente. El apego al tratamiento convencional con fluticasona se determinó en porcentaje de uso con los registros en el diario del paciente con la fórmula:

de registros de toma en el periodo entre consultas x 100 / # días del periodo entre consultas

3.3.7.1 Descripción de la fluticasona

El Furoato de Fluticasona suspensión para pulverizar se presenta en un frasco de plástico dotado de una bomba medidora atomizadora, adaptador nasal y cubierta contra el polvo. Cada frasco proporciona 120 disparos cuando se utiliza según las recomendaciones. Contiene una suspensión color blanco de Furoato de Fluticasona 27.5 mcg en 50mL de Excipiente C.B.P. Los excipientes contenidos son: Glucosa (Anhidra), Celulosa dispersable, Polisorbato 80, Cloruro de Benzalconio, Polisorbato 80, Edetato de disodio, Agua Purificada [50].

3.3.7.2 Modo de administración de la fluticasona

El furoato de Fluticasona en suspensión para pulverización nasal debe administrarse únicamente por vía intranasal.

La instrucción de administración para cada una de las dosis de 27.5mcg de furoato de Fluticasona vía nasal será la siguiente, basado en la ficha técnica del medicamento:

1. Se debe agitar el dispositivo intranasal antes de su uso.
2. Antes de usar por primera vez, el dispositivo se prepara presionando el botón dosificador para emitir por lo menos seis pulverizaciones (hasta que se vea una fina niebla), mientras sujeta el dispositivo en posición vertical. Solo es necesario volver a preparar el dispositivo intranasal (aproximadamente 6 pulverizaciones hasta que se vea una fina niebla) si ha quedado destapado durante 5 días o no se ha utilizado durante 30 días o más.
3. Una vez preparado y agitado el dispositivo, aplicar vía nasal 2 disparos de 27.5mcg cada uno en cada fosa nasal todos los días por las mañanas.
4. El aplicador se debe dirigir hacia la parte lateral de cada fosa nasal, hacia los cornetes, para evitar lastimar la mucosa septal o central.
5. Después de cada uso se debe limpiar el dispositivo y volver a colocar la tapa.

3.3.7.3 Posibles reacciones adversas a fluticasona

Epistaxis, úlcera nasal, reacciones de hipersensibilidad, cefalea, rinalgia, molestia nasal (incluyendo ardor nasal, irritación nasal y dolor nasal), sequedad nasal.

3.3.8 Medicamento de rescate (Loratadina)

Los sujetos recibieron loratadina tabletas de 10mg para su uso como medicamento de rescate bajo el siguiente esquema:

En la semana -2 recibieron Loratadina 10mg 1 tableta vía oral cada 24h en caso de presentar mayores molestias de la alergia como lagrimeo, estornudos, comezón en ojos, nariz o garganta ó escurrimiento nasal importantes, por periodos de 1 a 5 días.

En la semana 0 de participación, se continuó con

Loratadina 10mg vía oral cada 24h como medicamento de rescate en caso de presentar mayores molestias de la alergia como lagrimeo, estornudos, comezón en ojos, nariz o garganta ó escurrimiento nasal importantes, por periodos de 1 a 5 días.

En la semana 1 de participación, se continuó con Loratadina 10mg vía oral cada 24h como medicamento de rescate en caso de presentar mayores molestias de la alergia como lagrimeo, estornudos, comezón en ojos, nariz o garganta ó escurrimiento nasal importantes, por periodos de 1 a 5 días.

En la semana 6 se continuó con Loratadina 10mg vía oral cada 24h como medicamento de rescate, en caso de presentar mayores molestias de la alergia como lagrimeo, estornudos, comezón en ojos, nariz o garganta ó escurrimiento nasal importantes, por periodos de 1 a 5 días.

El uso de loratadina se debió registrar en el diario del paciente cada vez que se utilizó. Se registró la hora de toma, la dosis y la razón por la cual la tomó. La necesidad de uso de loratadina se determinó con el número de tabletas tomadas registradas en el diario del paciente.

3.3.8.1 Descripción de la loratadina

La loratadina está contenida en comprimidos blancos de forma oval con un matraz y un baño, ranurado con un “10” en una cara y liso por la otra, para su toma vía oral. Cada comprimido contiene 10mg de loratadina. Se presenta en tiras de blister de lámina de aluminio termosellada dentro de cajas con 10-30 tabletas en cada caja.

Los excipientes que continene son: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Estearato de magnesio [51].

3.3.8.2 Modo de administración de la loratadina

La instrucción de administración para cada una de las dosis de 10mg de loratadina vía oral fue la siguiente:

1. Tomar vía oral 1 tableta de 10mg cada 24h por la mañana, durante 1 a 5 días sólo en caso de aumento de las molestias de alergia.
2. Si lo considera necesario, puede continuar la toma cada 24h hasta por 5 días sólo en caso de que persistan las molestias de alergia.
3. Después de 5 días suspender la toma de loratadina.

3.3.8.3 Posibles reacciones adversas a loratadina

Fatiga, cefalalgia, somnolencia, boca seca, trastornos gastrointestinales como náuseas, gastritis, y también síntomas alérgicos como erupción cutánea.

En raras ocasiones se han informado casos de alopecia, anafilaxis, y anormalidades en la función hepática.

3.3.9 EDL

Después de 2 semanas de tratamiento habitual con propionato de fluticasona y loratadina de rescate se agregó EDL bajo el siguiente esquema:

En la semana 0, se agregó EDL en dosis de 2mg /día vía oral por 5 días

En la semana 1, se indicó EDL 2mg, 2 veces por semana vía oral durante 5 semanas (miércoles y sábado).

En la semana 6, se indicó EDL 2mg/semana vía oral durante 5 semanas (sábado) (**Tabla 3**).

El uso de EDL se debió registrar en el diario del paciente. El apego al tratamiento con EDL se determinó con los registros en el diario del paciente con la fórmula:

de registros de toma en el periodo entre consultas x 100 / # dosis que corresponden a ese periodo

Tabla 3. Dosis de EDL que corresponden a cada periodo

Periodo	# de dosis de EDL
Basal (Semanas -2 a 0)	0
Semana 1	5
Semanas 2-6	10
Semanas 7-11	5

El esquema de dosis se seleccionó basado en el esquema utilizado en un estudio previo cuasi-experimental en el cual se administró EDL a sujetos con rinitis alérgica [32] [33].

3.3.9.1 Descripción del EDL

La presentación del EDL consta de un frasco o Unidad con etiqueta blanca que contiene 2mg de EDL en 5mL de solución. Cada frasco equivale a una dosis, se conserva en congelación, se descongela 30 min antes de cada toma. Es hecho en México por Laboratorio de Investigación Científica, Departamento de Inmunología, Escuela nacional de Ciencias Biológicas /IPN.

3.3.9.2 Modo de administración de EDL

La instrucción de administración para cada una de las dosis de 2mg de EDL vía oral fue la siguiente:

1. En ayuno, se saca 1 frasco de EDL del congelador y se sostiene en las manos hasta que se descongela, el descongelamiento tarda aproximadamente en 10 minutos.
2. Se toma vía oral el contenido líquido completo del frasco, sólo, en ayuno, 30 minutos antes del desayuno.

3.3.9.3 Posibles eventos adversos a EDL

Cefalea, rash, aumento de las molestias de la enfermedad de base, rinorrea, tos y fatiga [33].

3.3.10 Farmacovigilancia

Se vigiló la seguridad del EDL mediante el interrogatorio dirigido (Farmacovigilancia activa), mediante un cuestionario dirigido a la búsqueda específica de eventos adversos reportados en otros estudios clínicos (Farmacovigilancia intensiva), mediante la exploración física de cada sujeto en cada visita y mediante la revisión de los resultados de Biometría Hemática, Química Sanguínea y Examen General de Orina.

Los eventos adversos se definieron como aquellos eventos que se desarrollaron o que empeoraron durante el tratamiento con el medicamento de estudio.

En cada visita se interrogó a los sujetos acerca de posibles eventos adversos. Además, cada sujeto llenó un formato de farmacovigilancia intensiva mediante el cual se interrogó acerca de síntomas específicos ya conocidos asociados al uso de EDL: dolor de cabeza, escurrimiento nasal, cansancio, lesiones en la piel, dolor en las articulaciones o músculos, aumento de las molestias de su enfermedad, otra molestia (ver sección Anexos, [9.6 formato de farmacovigilancia intensiva](#)).

Como comprobante de las acciones de farmacovigilancia, se hizo un conteo del número de formatos de farmacovigilancia llenados por cada sujeto en cada visita y se registró en el expediente si se interrogó directamente acerca de eventos adversos (farmacovigilancia activa).

3.3.11 Medicamentos permitidos y no permitidos durante el estudio

3.3.11.1 Medicamentos permitidos antes del estudio

Montelukast y glucocorticoides orales (debió suspenderlos 4 semanas antes de ingresar al estudio), cromoglicato intranal u oftálmico/ glucocorticoide oftálmico/ antimicrobianos/ descongestionantes nasales (debió suspenderlos 2 semanas antes del estudio), antihistamínicos orales (debió suspenderlos 3 días antes de realizar pruebas cutáneas), antecedente de uso de inmunoterapia sublingual o subcutánea que haya terminado al menos 1 año antes de ingresar al estudio.

3.3.11.2 Medicamentos permitidos durante el estudio

Glucocorticoides inhalados, broncodilatadores, antiinflamatorios no esteroideos de uso ocasional, antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antimicrobianos.

3.3.11.3 Medicamentos no permitidos durante el estudio

Descongestionantes nasales, glucocorticoides sistémicos, glucocorticoides nasales diferentes a la fluticasona indicada, inmunosupresores, quimioterapia, anticoagulantes, antiarrítmicos, montelukast, antihistamínicos de segunda generación diferentes a la loratadina indicada, antihistamínicos de primera generación, antihistamínicos intranasales ú oftálmicos, cromoglicato de sodio intranasal ú oftálmico.

3.3.12 Vigilancia de toma de medicamento

Se vigiló la toma de medicamentos mediante la revisión periódica del diario del paciente y mediante interrogatorio dirigido durante cada visita.

3.3.13 Procedimiento para monitorizar el cumplimiento del sujeto

El cumplimiento del sujeto se supervisó en cada consulta mediante el interrogatorio dirigido y la revisión del diario del paciente.

3.4 Variables

Las variables principales de eficacia a evaluar fueron

- 1) La calificación de la escala de calidad de vida medida como puntaje total, por grupo de molestias y por molestia individual en el cuestionario RQLQ(S)
- 2) Los cambios en la severidad de los síntomas reflejado en cm en las escalas visuales análogas de síntomas.
- 3) El control de los síntomas reflejado en una calificación de 0 a 3 para cada síntoma diario

Las variables de seguridad a evaluar fueron

- 1) La aparición de eventos adversos
- 2) La descripción de los eventos adversos

La **tabla 4** resume las características de las variables.

Tabla 4. Lista de variables de estudio y sus características

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
Calificación Cuestionario RQLQ(S)	Continúa	0 al 6	Número
Escala Visual Análoga	Continúa	0 al 10	Número
Suma de puntos en la Escala de 4 Síntomas 4SS diurnos y nocturnos	Continúa	0 a 4	Número
Presencia de Evento Adverso	Dicotómica	Sí (1) ó No (0)	NA
Descripción de cada Evento Adverso	Cualitativa	Libre descripción	Libre descripción

3.5 Parámetros de eficacia

Los parámetros de eficacia se registraron en cada consulta a las semanas -2, 0, 1, 6 y 11. Las Escalas Visuales Análogas y los Cuestionarios de Calidad de Vida se evaluaron durante la consulta, las escalas de síntomas nasales en el diario del paciente se recabaron en cada consulta.

Los parámetros de eficacia del EDL en este estudio se definieron como:

- 1) una mejoría de 0.5 puntos o más en el puntaje del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) por síntoma, grupo de síntomas y en el puntaje total, como indicado en el instructivo de uso del cuestionario [47] [48].
- 2) Disminución significativa ($p \leq 0.05$) y de mínimo 1cm en la severidad de al menos 1 síntoma evaluado en la escala visual análoga para cada síntoma o disminución en la escala visual análoga para los síntomas de rinitis en general a ≤ 5 cm y que fuera significativa ($p \leq 0.05$) [16] [52].
- 3) Evidencia de mejoría en el control de los síntomas nasales mediante disminución de al menos 1 punto en la escala de síntomas nasales totales (Total 4 Nasal Symptom Score T4NSS).

3.6 Parámetros de seguridad

Los datos de seguridad incluyeron examen físico, toma de signos vitales, valores de laboratorio, ocurrencia de eventos adversos y salida de sujetos del estudio por presentar eventos adversos.

Los parámetros de seguridad involucraron:

- 1) Ausencia de eventos adversos serios asociados a la toma de EDL.
- 2) Ausencia de alteraciones clínicamente relevantes en los valores de laboratorio asociadas a la toma de EDL.

3.6.1 Métodos y tiempos para evaluar, registrar y analizar los parámetros de seguridad

Estos parámetros se midieron y analizaron con cada visita y en caso de recibir reportes por parte de los pacientes fuera de los tiempos de visita. Los pacientes contaron con los datos del investigador principal y del comité de ética independiente (teléfono de contacto, y correo electrónico) para poder reportar cualquier incidencia que pudiera asociarse al estudio.

En caso de sospecha de eventos adversos no serios se registraron mediante el llenado del formato de reporte de evento adverso en cuanto se detectó el evento.

En caso de sospecha de eventos adversos serios se realizó el reporte de evento adverso serio en menos de 48h a la autoridad correspondiente.

Los eventos se recabaron y describieron individualmente cada vez que se presentaron. De cada evento se generó un reporte para farmacovigilancia. Al final del estudio se analizaron.

3.6.2 Evaluación de eventos adversos

Los eventos adversos y reacciones adversas que se reportaron y las acciones tomadas al respecto se clasificaron según las siguientes características:

- 1) Gravedad del evento

- a) Eventos adversos graves
- b) Eventos adversos no graves

- 2) Número de eventos adversos presentados por paciente
- 3) Grupo de edad de los sujetos que presentaron eventos adversos
- 4) Molestia, síntoma o signo principal que caracteriza al evento adverso
- 5) Aparatos y sistemas afectados por el evento adverso
- 6) Si se disminuyó la dosis del medicamento sospechoso
- 7) Si se suspendió el uso del medicamento sospechoso
- 8) Si hubo necesidad de tomar algún medicamento para controlar el evento
- 9) la causalidad relacionada al evento adverso según el algoritmo de Naranjo [53] (**Tabla 5**)
 - definida
 - probable
 - posible
 - dudosa
- 10) Grado de severidad de la molestia, si fue calificable
Se determinó si la severidad del evento fue
 - leve (fácilmente tolerada, no necesita tratamiento, no prolonga la hospitalización, no se suspende el fármaco)
 - moderada (interfiere con actividades habituales, requiere tratamiento o suspensión del fármaco)
 - severa (interfiere las actividades del paciente, requiere tratamiento y la suspensión del fármaco)
- 11) Temporalidad de presentación del evento adverso en relación con el inicio de toma del medicamento sospechoso
- 12) Tiempo de duración del evento adverso
- 13) Duración del tratamiento
- 14) Dosis del medicamento sospechoso al momento de presentación del evento adverso
- 15) Si se repitió el evento adverso en el mismo paciente

16) Medicamentos de uso concomitante en los pacientes que presentaron eventos adversos

Los eventos adversos recurrentes (es decir eventos adversos clasificados con el mismo término) para un mismo paciente se contaron sólo una vez y se tabularon sólo su intensidad más severa en relación con el tratamiento del estudio.

Tabla 5. Algoritmo de Naranjo para determinación de la causalidad de eventos adversos

	SI	NO	NS	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿Mejoró la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	
6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	
	PUNTUACION TOTAL			<input type="text"/>

Puntuación:

Definida: 9 ó más puntos.

Probable: 5-8 puntos

Posible: 1-4 puntos

Dudosa: 0 ó inferior

NS - no sabe

3.6.3 Resultados de pruebas clínicas y otros hallazgos relacionados con la seguridad

Los resultados de las pruebas se evaluaron por visita y en caso de observar eventos adversos se analizaron y reportaron como se describe en la sección anterior.

3.6.4 Tipo y tiempo de seguimiento después de la ocurrencia de un evento adverso

El tiempo de seguimiento de los sujetos que presentaron eventos adversos asociados a la toma de EDL dependió del evento. El seguimiento fue mediante evaluación médica periódica, en caso necesario una evaluación especializada, así como realización y valoración de estudios paraclínicos que se requirieran, dependiendo del evento adverso.

3.7 Análisis estadístico

Características de la población y resultados generales: Los datos se estudiaron con estadística descriptiva. Las variables cualitativas se analizaron con frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión.

Distribución de los datos: Se determinó si la distribución de los datos iniciales para cada parámetro de eficacia tuvo una distribución normal o fue de libre distribución. Se utilizaron métodos mentales y se aplicó la prueba estadística de normalidad para muestras pequeñas Shapiro-Wilk.

Comparación de datos: Se utilizaron las pruebas T de Student o Wilcoxon en la comparación de medias dependiendo del tipo de distribución de los datos.

Significancia estadística: Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de $p \leq 0.05$ y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) no rebasase el 0.

Significancia clínica: se consideraron como resultados clínicamente significativos

1) Cambio en el puntaje antes-después de 0.5 puntos o más en el puntaje del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S).

2) Cambio en la severidad ≥ 1 cm de al menos 1 síntoma evaluado en la escala visual análoga para cada síntoma.

3) Cambio de ≥ 1 punto en la escala de síntomas nasales totales (Total 4 Nasal Symptom Score T4NSS).

Expresión de los datos: La información se expresó en tablas y gráficos de salida.

Paquete estadístico: Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v 21(IBM).

3.7.1 Manejo de datos faltantes

Datos faltantes para variables que se midieron en una sola ocasión no pudieron ser sustituidos. Para datos que se midieron en más de una ocasión, en caso de datos faltantes éstos se omitieron y los promedios se calcularon en base a los datos presentes. No hubo sustitución de datos faltantes.

3.8 Tamaño de la muestra

Para el estudio piloto no se realizó un cálculo de muestra debido a la falta de antecedentes. Se decidió incluir al menos 6 sujetos como número suficiente para evaluar la factibilidad del estudio y las tendencias de la población.

3.9 Asignación de número de paciente

Se realizó una lista de números aleatorios de 3 dígitos mediante el programa Graph Pad en línea, entrando a la página web <http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm> [54]. La lista obtenida en línea se copió a excel, se imprimió y se asignaron los números de paciente conforma al orden de la lista. Esto se realizó para simular una aleatorización de sujetos para un estudio formal posterior.

3.10 Detención del estudio

El estudio se frenaría parcial o totalmente en las siguientes situaciones:

1. Presencia de un evento adverso serio en algún paciente por efectos del producto en investigación.

2. Falta de conformidad con el protocolo de investigación, si así lo determinase el investigador responsable.
3. Falta de conformidad con los requerimientos regulatorios aplicables, si así lo determinasen el investigador principal o las autoridades correspondientes.
4. Falta de conformidad con las buenas prácticas clínicas, si así lo determinase el investigador responsable.
5. En caso de que no se resolvieran estas fallas, el estudio se descontinuaría en su totalidad.
6. Por indicación del patrocinador.

3.11 Consideraciones éticas

El protocolo del estudio clínico y sus enmiendas fueron sometidos para su aprobación a un comité de ética independiente (ver en Anexos: [Autorizaciones](#)). El estudio piloto se realizó según los requisitos normativos y en conformidad con las buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización ICH (International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use) y la Declaración de Helsinki [55-57].

3.11.1 Riesgos físicos, sociales o legales a los que pueden verse sometidos los pacientes

El riesgo físico al que se sometería a los participantes se estimó como mínimo (presencia de eventos adversos no serios de fácil control).

Durante la realización de pruebas cutáneas se pudieron presentar síntomas de alergia y existió un riesgo mínimo de anafilaxia. El personal que realizó las pruebas cutáneas fue personal calificado para el manejo de reacciones secundarias que pudieran presentarse.

No hubo riesgos sociales o legales a los que se pudieran ver sometidos los pacientes por participar en el estudio.

3.11.2 Métodos utilizados para minimizar los riesgos principales

Se explicaron los posibles eventos adversos a los participantes antes de iniciar tratamiento. Se indicó avisar de inmediato al investigador o al centro de investigación en caso de presentar algún evento adverso.

3.11.3 Beneficios potenciales que pudieron obtener los participantes en el estudio

Los beneficios potenciales de participar en el estudio fueron:

- 1) Mejoría relevante en los síntomas de rinitis alérgica.
- 2) Mejoría en la calidad de vida.
- 3) Disminución de ausentismo debido a la rinitis alérgica.

3.12 Consideraciones de bioseguridad

Durante el protocolo se tomaron muestras de sangre, de moco nasal y de orina de cada paciente en cada visita generando residuos punzocortantes contaminados y residuos biológicos.

Se realizaron pruebas cutáneas que generaron residuos punzocortantes.

Para el cumplimiento de esta parte del protocolo se contó con el apoyo del área de laboratorio de la Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos (UDIBI) y la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica (USEIC) de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional (IPN), a cargo de la química fármaco-bióloga Ana Labastida Lara.

El área de laboratorio clínico cuenta con área de toma de muestra, la cual cumple con los requisitos especificados en la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos [58]. El área de procesamiento de las muestras está organizada bajo la misma norma. Los desechos biológicos generados se colectaron, transportaron y desecharon conforme al protocolo interno vigente de manejo de Residuos Peligrosos Biológico-Infecciosos (RPBI) de la ENCB del IPN basado en la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 sobre el manejo de RPBI [59]. Los RPBI se recaudaron en los recipientes indicados con color rojo y teniendo recipientes rígidos especiales para punzocortantes, presentes tanto en el área de toma de muestra como en el área de laboratorio. Posteriormente estos contenedores fueron transportados por el personal calificado al área de concentración de RPBI ubicado en la puerta 3 de la ENCB para su cuantificación, y posterior entrega a su destino final conforme la reglamentación para manejo de RPBI de la institución.

La toma de muestra se realizó por parte del personal calificado de laboratorio.

El protocolo se sometió a revisión por el comité de Bioseguridad y fue autorizado (Anexos: [9.7 Autorizaciones](#)).

3.13 Financiamiento

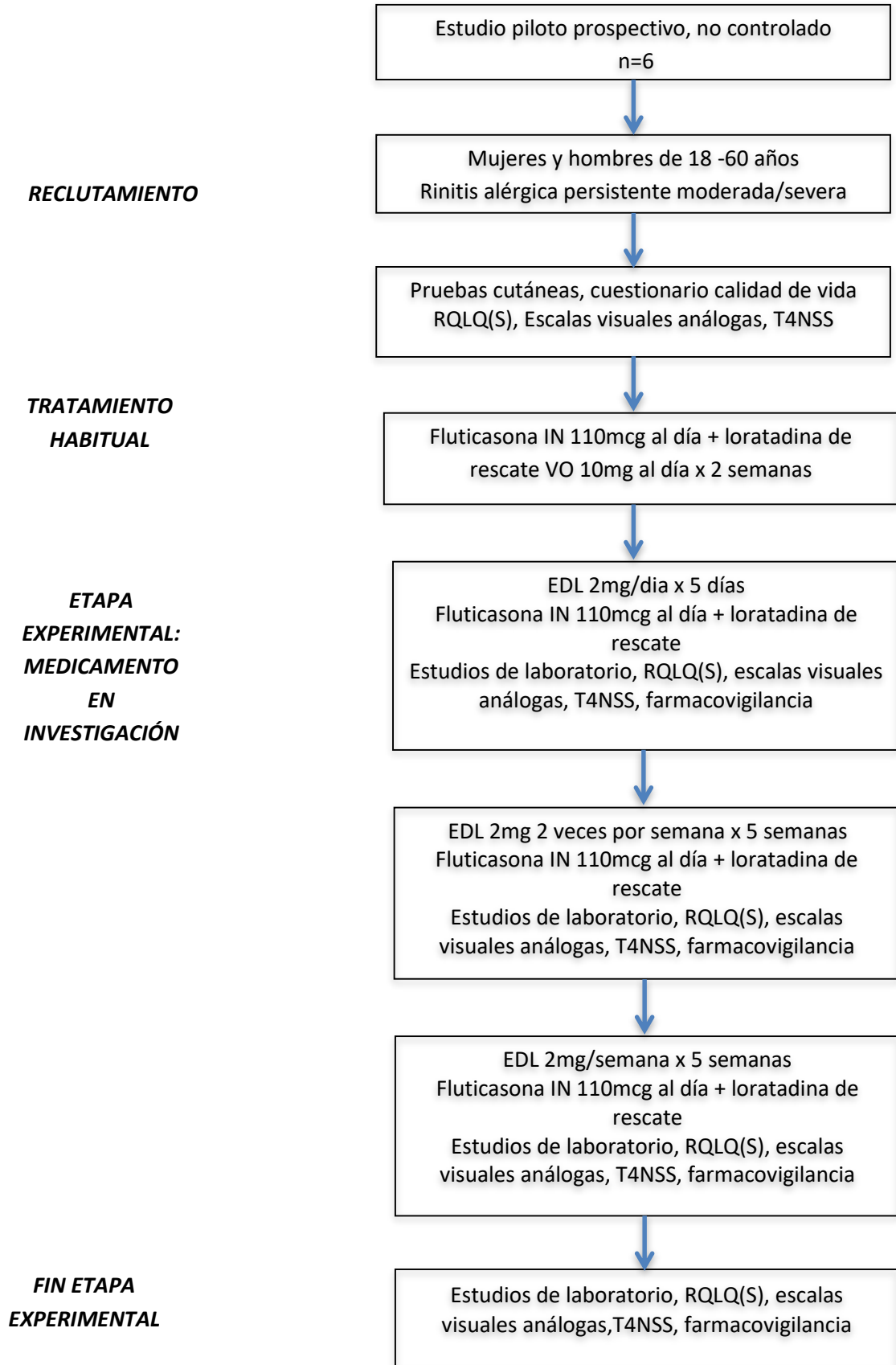
El EDL fue proporcionado por la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica (USEIC) de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional sin costo para los sujetos de estudio.

El costo de los estudios de laboratorio y de las pruebas cutáneas fueron cubiertos por la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica (USEIC) de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional sin costo para los sujetos de estudio.

El costo de transporte de los pacientes a sus consultas y los medicamentos de uso habitual por otras enfermedades corrieron por parte de cada paciente.

En caso de presentarse un evento adverso directamente asociado al medicamento en estudio (EDL), los costos de estudios y el tratamiento médico que requiriera el paciente para control del evento adverso corrieron por parte de la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica (USEIC) de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional [56] [57].

3.14 Diagrama del estudio



3.15 Cronograma

Número de visita	Tipo de Evaluación Clínica	Número de semana	Dosis EDL	Actividades en consulta
Visita 1	Inclusión del paciente	Semana -2	0	<ol style="list-style-type: none"> 1. Invitación a participar en el estudio 2. Explicación de las características del protocolo 3. Clasificación del grado de severidad de rinitis 4. Verificación de los criterios de inclusión y exclusión 5. Firma de Consentimiento Informado 6. Llenado de cuestionario RQLQ(S) 7. Escalas visuales análogas 8. Historia clínica 9. Evaluación Clínica 10. Realización o solicitud de pruebas cutáneas (suspender antihistamínico 3 días antes) 11. Toma de muestra de sangre, exudado nasal y orina 12. Inicio de tratamiento para rinitis con fluticasona diario y loratadina de rescate 13. Entrega de Diarios del paciente
Visita 2	Inicio toma EDL	Semana 0	Inicia toma 2mg/día x 5 días	<ol style="list-style-type: none"> 1. Llenado de cuestionario RQLQ(S) 2. Escalas visuales análogas 3. Evaluación Clínica 4. Revisión del diario del paciente 5. Toma de muestra de sangre, exudado nasal y orina 6. Farmacovigilancia 7. Entrega de 5 frascos de EDL, continuar fluticasona y loratadina
Visita 3	Cambio dosis de EDL	Semana 1	2mg 2 veces por semana x 5 semanas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Llenado de cuestionario RQLQ(S) 2. Escalas visuales análogas 3. Evaluación Clínica 4. Revisión del diario del paciente 5. Toma de muestra de sangre, exudado nasal y orina 6. Farmacovigilancia 7. Entrega de 10 frascos de EDL, continuar fluticasona y loratadina
Visita 4	Cambio dosis EDL	Semana 6	2mg/semana x 5 semanas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Llenado de cuestionario RQLQ(S) 2. Escalas visuales análogas 3. Evaluación Clínica 4. Revisión del diario del paciente 5. Toma de muestra de sangre, exudado nasal y orina 6. Farmacovigilancia 7. Entrega de 5 frascos de EDL, continuar fluticasona, entrega de 10 tab de loratadina
Visita 5	Fin de intervención con EDL	Semana 11	Termina toma	<ol style="list-style-type: none"> 1. Llenado de cuestionario RQLQ (S) 2. Escalas visuales análogas 3. Evaluación Clínica 4. Revisión del diario del paciente 5. Recaudación de diarios del paciente 6. Toma de muestra de sangre, exudado nasal y orina 7. Farmacovigilancia 8. Se agradece la participación

3.16 Sitios de realización de actividades

Los sitios donde se realizó cada actividad se enlistan en la **tabla 6**.

Tabla 6. Sitios de realización de actividades del protocolo

Actividad	Sitio	Personal involucrado
Invitación a participar, llenado de consentimiento informado, asignación de número de paciente	Consultorio 3	Investigador principal
Instrucciones de llenado y llenado de cuestionario RQLQ(S) y escalas visuales análogas	Consultorio 3	Investigador principal
Historia clínica, evaluación clínica, revisión del diario del paciente, farmacovigilancia, entrega de receta, entrega de solicitud de estudios de laboratorio	Consultorio 3	Investigador principal
Entrega de EDL	Farmacia	Persona independiente al Investigador
Toma de muestra de sangre, exudado nasal y orina	Área de toma de muestra	Personal de laboratorio
Pruebas cutáneas	Consultorio 2	Experto médico alergólogo
Archivo de formatos de reporte de caso, expediente clínico, documentos para carpeta maestra del estudio	Archivo de Investigación	Investigador principal

4. Resultados

A continuación, se muestran los resultados de los sujetos reclutados en el estudio piloto que completaron su participación en el estudio.

4.1 Datos demográficos

En el estudio Piloto se incluyeron 6 sujetos de sexo masculino y 1 de sexo femenino con rinitis alérgica moderada/severa persistente, quienes accedieron a participar y firmaron el consentimiento informado (**figura 1**).

Un paciente salió del estudio debido a que dejó de acudir a citas por inicio de pandemia por COVID 19. Se tuvo que excluir del análisis (**figura 1**).

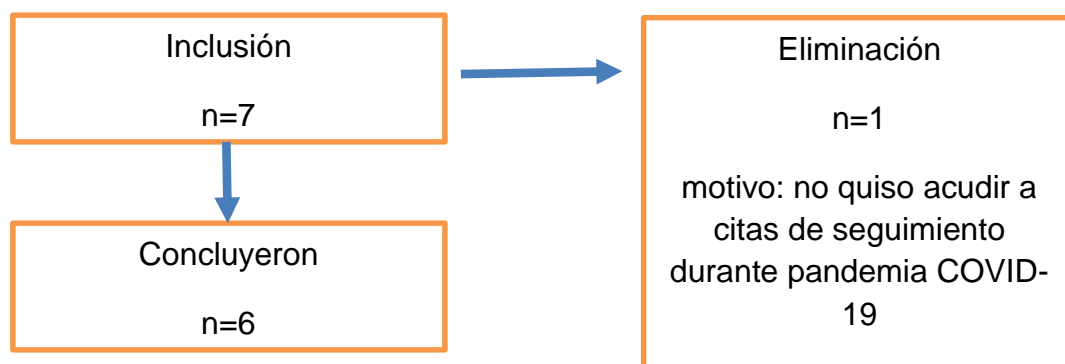


Figura 1. Diagrama de participación

La edad de los 6 sujetos que concluyeron varió entre los 30 y 42 años, media de 34.3 ± 4.6 años. 1(16.7%) de los sujetos tenía asma concomitante con uso ocasional de salbutamol, 2(33.3%) tenían dermatitis atópica controlada sin requerir tratamiento farmacológico, 1(16.7%) de los sujetos tomaba paroxetina por trastorno de ansiedad (**Tabla 7**).

Tabla 7. Características demográficas de cada uno de los sujetos participantes

#	Sexo	Edad	Comorbilidades	Medicamentos de uso crónico
534	M	30	Asma	Salbutamol
212	M	32	Ninguna	Ninguno
704	M	32	Ninguna	Ninguno
190	M	38	Dermatitis atópica, trastorno de ansiedad	Paroxetina
861	M	32	Ninguna	Ninguno
455	M	42	Dermatitis atópica	Ninguno

A todos los sujetos se les realizó el estudio de pruebas cutáneas con el método Prick, antes de iniciar el tratamiento con EDL, para identificar los principales alérgenos a los que cada sujeto era alérgico. La **tabla 8** muestra los alérgenos a los cuales se mostraron sensibles con presencia de pápula ≥ 3 mm posterior a la aplicación del alérgeno.

Todos los sujetos mostraron sensibilidad a al menos un antígeno perenne (*Ambrosia elatior*, *Cynodon dactylon*, gato, perro, *Dermatophagoide farinae*, *Dermatophagoide pteronyssinus*, *Periplaneta americana*).

Todos mostraron también sensibilidad a al menos un antígeno estacional que corresponde al tiempo en que recibieron tratamiento: entre octubre y febrero (*Olea europea*, *Fraxinus americana*, *Betula occidentalis*, *Cupressus arizonica*, *Quercus alba*) para los sujetos 534, 212, 704, 190 y entre marzo y junio (*Dactylis gromerata*, *Lolium perenne*, *Timoty* y *Olea europea*) para los sujetos 861 y 455.

Tabla 8. Sensibilidad de cada individuo a alérgenos mediante el método de Prick

Alérgeno	P534	P212	P704	P190	P861	P455
<i>Ambrosia elatior</i>					6	
<i>Artemisa vulgaris</i>	7					
<i>Chenopodium album</i>		5		6		
<i>Rumex crispus</i>				5		
<i>Salsola kali(pestifer)</i>				3		
<i>Parietaria judaica</i>						
<i>Cynodon dactylon</i>				7		
<i>Dactilys gromerata</i>		5		11	7	4
<i>Loliumperenne</i>				7	11	
<i>Timoty (pheleum pratense)</i>				9	7	4
<i>Secale</i>				5	8	
<i>Cupressus arizonica</i>		10	5	10	7	6
<i>Fraxinus americana</i>	6	6	6	8	5	5
<i>Encino (Quercus alba)</i>		6		4		5
<i>Schinus mole</i>	5	4				
<i>Olea europea</i>	6	7	4	10	4	6
<i>Alnus (abedul)/ Betula occidentalis</i>	4	15		7	5	9
Gato		5	6	9		
Perro		5		12	9	
<i>Dermatophagoide farinae</i>				8	4	6
<i>Dermatophagoide pteronyssinus</i>	5			11	9	7
<i>Blomia tropicalis</i>	3					
<i>Periplaneta americana (cucaracha)</i>		4			7	4

Alérgeno	P534	P212	P704	P190	P861	P455
<i>Blatela germanica</i>					5	3
mosco (<i>Culex pipiens</i>)		4		7		
Mezcla hongos			11	5	5	
Control positivo	8	5	3	8	7	10
Control negativo	0	1	0	0	0	0

Los resultados representan el tamaño del diámetro máximo de la pápula en mm.

4.2 Apego al tratamiento convencional

Todos los sujetos utilizaron fluticasona nasal 2 disparos en cada fosa nasal diario toda la duración del estudio. Basado en los registros del diario del paciente para toma de medicamentos, se encontró que 3(50%) de los sujetos tuvieron un apego a la fluticasona de 100%, 1(16.7%) sujeto tuvo apego del 90.3%, 1(16.7%) sujeto tuvo apego del 63.4% y 1(16.7%) sujeto tuvo un apego del 45.7%. El motivo para el mal apego referido por el sujeto 190 fue que no notaba una mejoría en sus síntomas con el uso de fluticasona. En el caso del sujeto 455, este refirió que frecuentemente olvidaba la aplicación de fluticasona.

La **figura 2** muestra el porcentaje de apego al tratamiento con fluticasona.

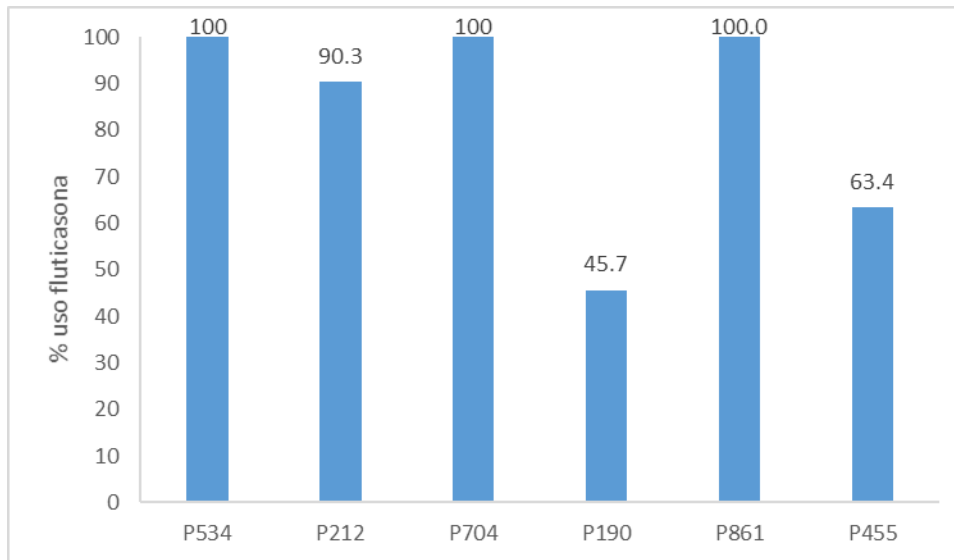


Figura 2. Porcentaje de apego al tratamiento convencional con fluticasona en cada sujeto

Solamente 4(66.7%) sujetos recurrieron al uso de loratadina como medicamento de rescate. La **figura 3** muestra el número de dosis de loratadina tomadas en cada periodo del estudio, por cada sujeto.

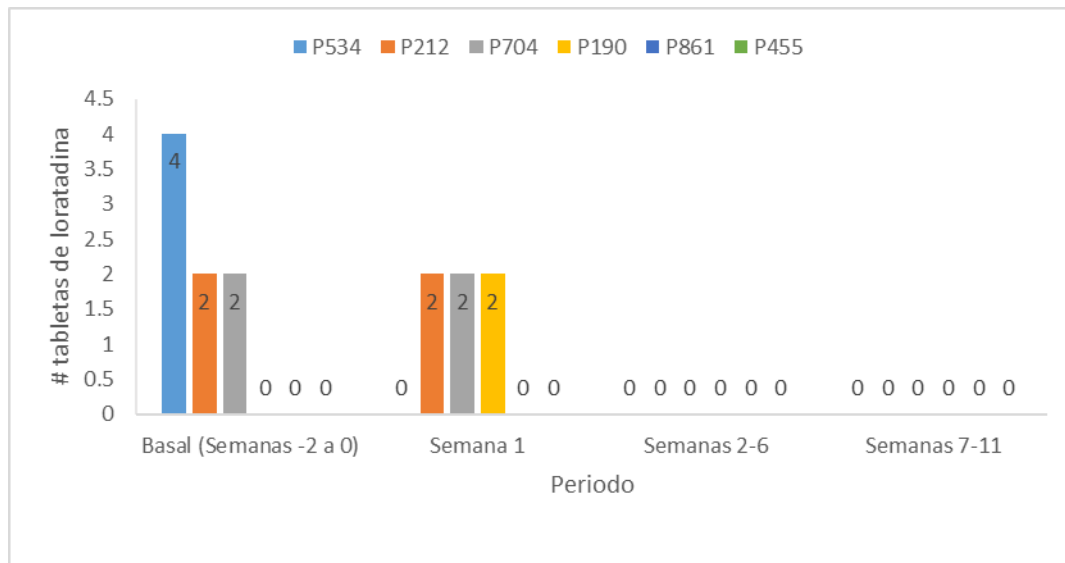


Figura 3. Requerimiento de medicamento de rescate con loratadina oral en cada periodo por cada sujeto

4.3 Tratamiento de Investigación

El apego a las dosis de EDL fue de 100% en todos los sujetos, según los registros en los diarios de cada sujeto. La **figura 4** muestra en número de tomas de EDL en cada periodo del estudio.

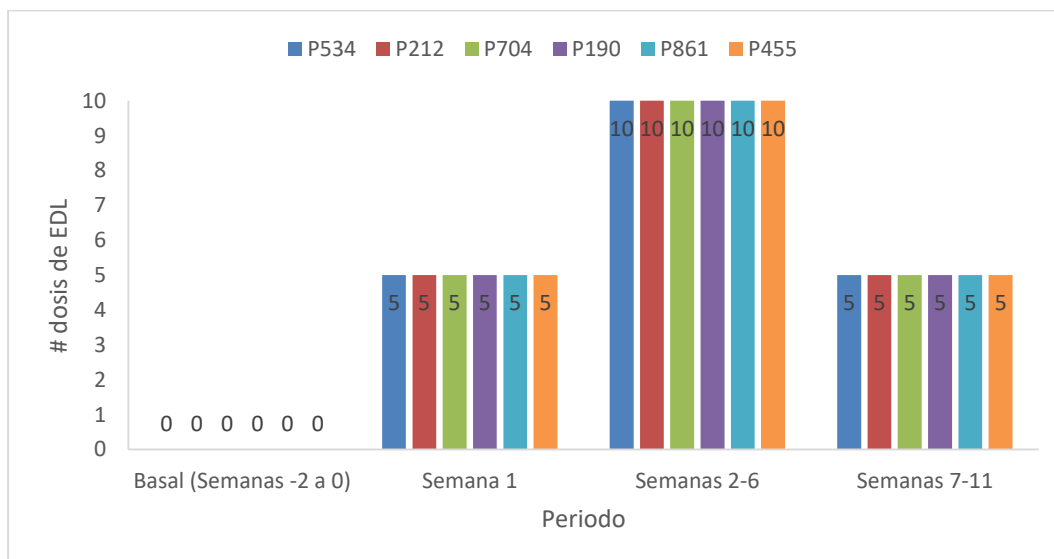


Figura 4. Apego al medicamento en investigación en cada periodo (EDL) por cada sujeto

4.4 Resultados de eficacia

4.4.1 Calidad de vida

4.4.1.1 Distribución de los datos

Se corroboró una distribución normal de los datos iniciales obtenidos en el cuestionario de calidad de vida (**tabla 9**).

Tabla 9. Verificación de la distribución normal de los datos basales del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S)

Método	Sí	No
Media = Mediana	x	
Simetría en la distribución de los datos	x	
Curva es asintótica	x	
Prueba de hipótesis (Shapiro-Wilk) significativa		x

La prueba estadística de normalidad no significativa comprueba distribución normal de los datos.

4.4.1.2 Calificación total del cuestionario de calidad de vida

4.4.1.2.1 RESULTADOS BASALES (VISITA 2, SEMANA 0)

Resultado basal: después de 2 semanas de tratamiento convencional con fluticasona y loratadina de rescate, el promedio de calificación fue de 1.60 ± 0.61 , que correspondió al estado basal de los sujetos .

4.4.1.2.2 RESULTADOS SEMANA 1

Resultado general: después de 1 semana de uso de EDL, la calificación promedio del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) fue de 1.07 ± 0.71 ($p=0.017$ al comparar con basal; IC 95%, -0.91-3.5).

Significancia clínica: La diferencia de calificación entre la calificación basal y la semana 1 fue de 0.52 ± 0.37 .

4.4.1.2.3 RESULTADOS SEMANA 6

Resultado general: después de 6 semanas de uso de EDL, la calificación promedio del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) fue de 0.98 ± 0.72 ($p=0.009$ al comparar con basal; IC 95%, 1.01-4.12).

Significancia clínica: La diferencia de calificación entre la calificación basal y a las 6 semanas de tratamiento con EDL fue de 0.62 ± 0.37 .

4.4.1.2.4 RESULTADOS FINALES (SEMANA 11)

Resultado general: después de 11 semanas de uso de EDL, la calificación promedio del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) fue de 1.18 ± 1.19 ($p=0.411$ al comparar con basal; IC 95%, $-0.77-1.61$).

Significancia clínica: La diferencia de calificación promedio entre la calificación basal y después de 11 semanas de tratamiento con EDL fue de 0.42 ± 1.14 . En cuanto a resultados individuales, 4(66.7%) sujetos mostraron una mejoría ≥ 0.5 en la calidad de vida después de 11 semanas de tratamiento con EDL, 2(33.3%) sujetos < 0.5 .

La **tabla 10** muestra los resultados del análisis estadístico de la calificación promedio del cuestionario de calidad de vida en cada visita.

Tabla 10. Análisis estadístico y significancia clínica de la comparación de calificación total promedio del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) de cada visita con la calificación basal

	n	Media \pm DE	p	IC 95%	Significancia clínica (diferencia ≥ 0.5 con basal)
Basal	6	1.59 ± 0.61			
Semana 1	6	1.07 ± 0.71	0.017	0.14-0.91	Sí
Semana 6	6	0.98 ± 0.72	0.009	0.23-1.01	Sí
Semana 11	6	1.18 ± 1.19	0.411	-0.78-1.61	No

Se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas en la comparación de medias. DE- desviación estándar, IC- intervalo de confianza, n- número de sujetos

La **figura 5** muestra la calificación promedio del cuestionario de calidad de vida en cada visita.

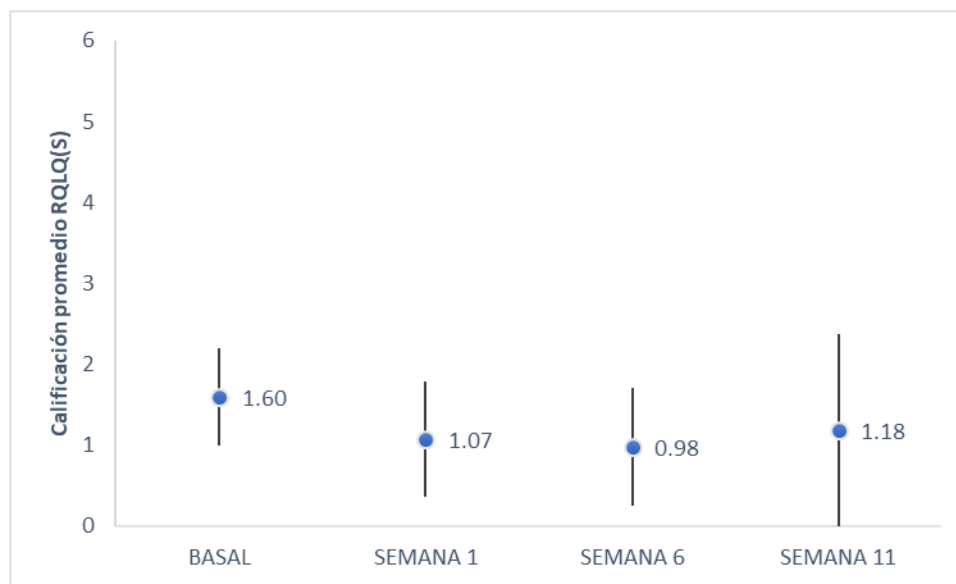


Figura 5. Calificación promedio \pm desviación estándar del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) en cada visita.

La **figura 6** muestra el resultado en la calificación de calidad de vida basal y final por cada sujeto.

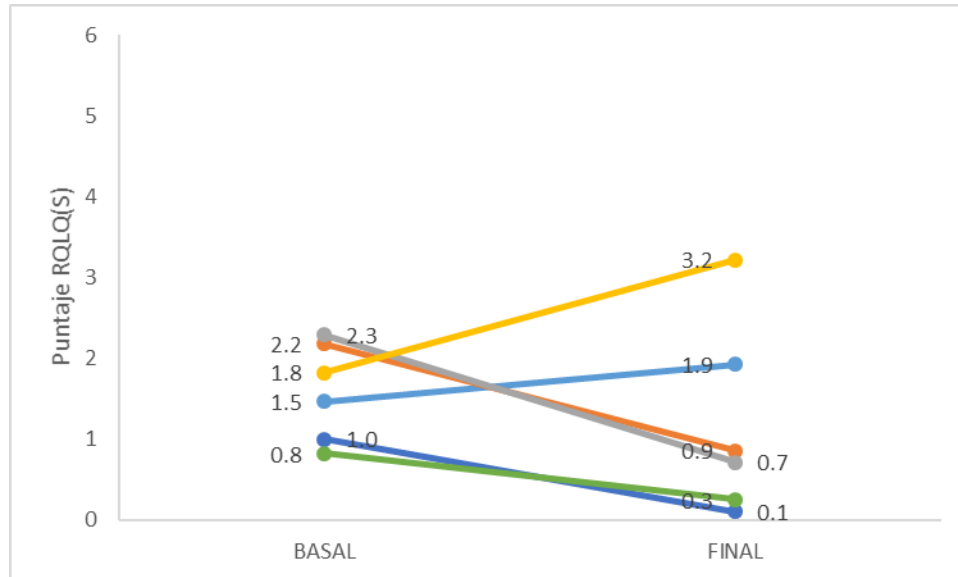


Figura 6. Calificación basal y final del cuestionario de calidad de vida RQLQ(S) de cada participante

4.4.1.3 Calificación en los grupos de síntomas del cuestionario de calidad de vida

4.4.1.3.1 Grupo Actividades

En el grupo de síntomas “actividades”, la calificación basal y la calificación final fueron 1.78 ± 0.69 y 1.28 ± 1.06 respectivamente, $p=0.06$, IC 95% $-0.28-0.95$.

En este grupo hubo diferencia clínicamente significativa, pero no estadísticamente significativa en el análisis antes-después de agregar EDL.

4.4.1.3.2 Grupo Sueño

En el grupo “sueño” los resultados basal y final fueron 1.17 ± 0.91 y 0.56 ± 0.79 respectivamente, $p=0.13$, IC 95% $-26-1.48$.

En este grupo hubo diferencia clínicamente significativa, pero no estadísticamente significativa en el análisis antes-después de agregar EDL.

4.4.1.3.3 Grupo Otros Síntomas

En “el grupo “otros síntomas no asociados a rinitis” los resultados basal y final 1.88 ± 1.35 y 0.83 ± 0.73 respectivamente, $p=0.018$, IC 95% $0.27-1.83$.

En este grupo hubo diferencia clínica- y estadísticamente significativa en el análisis antes-después de agregar EDL.

4.4.1.3.4 Grupo Problemas Prácticos

En el grupo “problemas prácticos” los resultados basal y final fueron 2.33 ± 0.63 y 1.61 ± 1.14 respectivamente, $p=0.056$, IC 95% $-0.03-1.47$.

En este grupo hubo diferencia clínicamente significativa pero no estadísticamente significativa en el análisis antes-después de agregar EDL.

4.4.1.3.5 Grupo Síntomas Nasales

en el grupo “síntomas nasales” los resultados basal y final fueron 1.67 ± 0.68 y 1.08 ± 0.79 respectivamente, $p=0.097$, IC 95% $-0.15-1.32$.

En este grupo hubo diferencia clínicamente significativa pero no estadísticamente significativa en el análisis antes-después de agregar EDL.

4.4.1.3.6 Grupo Síntomas Oculares

En el grupo “síntomas oculares” los resultados basal y final fueron 0.68 ± 0.77 y 0.54 ± 0.4 respectivamente, $p=0.73$, IC 95% $-0.74-1$.

En este grupo no hubo diferencia clínica- ni estadísticamente significativa en el análisis antes-después de agregar EDL.

4.4.1.3.7 Grupo Emocional

En el grupo “emocional” los resultados basal y final fueron 1.58 ± 1.17 y 1.08 ± 1.25 respectivamente, $p=0.36$, IC 95% $-0.79-1.78$.

En este grupo hubo diferencia clínicamente significativa, pero no estadísticamente significativa en el análisis antes-después de agregar EDL.

En la **tabla 11** se resumen los datos observados en la calificación del cuestionario RQLQ(S) para cada uno de los 7 grupos de síntomas evaluados antes de iniciar EDL (basal) y al terminar el estudio (semana 11).

Tabla 11. Resultados de la comparación de la calificación de calidad de vida por cada grupo de síntomas antes y al finalizar el tratamiento adyuvante con EDL

Grupo de síntomas		Media±DE	p	IC 95%	Significancia clínica (diferencia ≥ 0.5 con basal)
Actividades	Basal	1.78 ± 0.69			
	Final	1.28 ± 1.06	0.060	$-0.03-1.03$	Sí
Sueño	Basal	1.17 ± 0.91			
	Final	0.56 ± 0.75	0.130	$-0.26-1.48$	No
Otros síntomas	Basal	1.89 ± 1.35			
	Final	$.83\pm 0.72$	0.018	$0.26-1.83$	Sí
Problemas prácticos	Basal	2.33 ± 0.63			

Grupo de síntomas		Media±DE	p	IC 95%	Significancia clínica (diferencia ≥ 0.5 con basal)
Nasales	Final	1.61±1.14	0.056	-0.03-1.47	Sí
	Basal	1.67±0.68			
Ojos	Final	1.08±0.79	0.097	-0.15-1.32	Sí
	Basal	0.67±0.77			
Emocional	Final	0.54±0.4	0.728	-0.75-1	No
	Basal	1.58±1.17			
	Final	1.08±1.25			

Se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas en la comparación de medias DE- desviación estándar, IC- intervalo de confianza

4.4.1.4 Calificación en cada ítem del cuestionario de calidad de vida

La **tabla 12** muestra los resultados en la calificación basal y final por cada ítem en la escala, así como el análisis estadístico y la significancia estadística para cada ítem. La calificación de 14(50%) de los 28 ítems individuales del cuestionario RQLQ(S) mostró mejoría ≥ 0.5 puntos. El ítem “productividad baja” mostró p=0.042 (IC 95% 0.04-1.62) en la comparación del resultado basal con el final. El resto de los ítems mostraron p>0.05 e IC95% que rebasaron el cero.

Tabla 12. Resultados de la comparación de la calificación promedio ± DE de cada síntoma del cuestionario RQLQ al inicio y al final de la toma de EDL

Síntoma		Media	p	IC 95%	Significancia clínica (diferencia ≥ 0.5 con basal)
Actividades en casa y en el trabajo	basal	1.67±1.51	0.661	-2.17-1.5	No
	final	2±1.67			
Actividades sociales	basal	1.67±1.21	0.842	-1.87-2.2	No
	final	1.50±1.64			
Actividades al aire libre	basal	2±1.63	0.842	-1.87-2.2	No
	final	1.83±1.94			
Dificultad para dormirse	basal	1.33±1.21	0.111	-0.33-2.33	Sí
	final	0.33±0.52			
Despertarse durante la noche	basal	1±0.89	0.102	-0.19-1.52	Sí
	final	0.33±0.82			
No dormir bien durante la noche	basal	1.17±1.47	0.286	-0.77-2.1	Sí
	final	0.50±0.84			
Falta Energía o decaimiento físico	basal	2.17±1.6	0.111	-0.33-2.33	Sí
	final	1.17±1.33			
Sed	basal	1.83±1.33			

Síntoma		Media	p	IC 95%	Significancia clínica (diferencia ≥ 0.5 con basal)
Productividad baja	final	1.33±1.37	0.296	-0.6-1.6	Sí
	basal	1.67±1.21			
Cansancio	final	0.83±0.98	0.042	0.04-1.62	Sí
	basal	2.33±1.75			
Dificultad para concentrarse	final	0.67±0.82	0.067	-0.17-3.5	Sí
	basal	1.67±1.21			
Dolor de cabeza	final	1.67±1.37	1	-1.15-1.15	No
	basal	1.50±1.52			
Sentirse rendido o agotado o sin fuerzas	final	0.83±1.6	0.516	-1.79-3.12	Sí
	basal	2±1.79			
Incomodidad tener que llevar pañuelos	final	1±1.55	0.203	-0.76-2.76	Sí
	basal	2.17±0.98			
Tener que frotarse la nariz/ los ojos	final	1.67±2.25	0.580	-1.68-2.68	No
	basal	2.17±0.75			
Tener que sonarse la nariz	final	1.67±1.63	0.415	-0.95-1.95	No
	basal	2.67±1.03			
Nariz tapada congestionada	final	2.33±2.25	0.732	-2.03-2.7	No
	basal	2.50±1.38			
Le gotea la nariz	final	2±1.41	0.415	-0.95-1.95	Sí
	basal	1±1.1			
Estornuda	final	1.17±1.83	0.771	-1.56-1.23	No
	basal	1.83±0.98			
Le gotea o le baja líquido de la nariz a la garganta	final	1.67±2.25	0.822	-1.64-1.97	No
	basal	1.33±0.82			
Le pican los ojos	final	0.67±1.21	0.235	-0.6-1.94	Sí
	basal	1±0.89			
Tiene ojos llorosos	final	0.83±1.17	0.695	-0.87-1.2	No
	basal	0.67±0.82			
Le duelen los ojos	final	0.83±1.17	0.611	-0.96-0.62	No
	basal	0.67±1.03			
Ojos hinchados	final	0.33±0.82	0.611	-1.25-1.91	No
	basal	0.33±0.82			
Sentirse frustrado	final	0.50±0.84	0.695	-1.2-0.87	No
	basal	1.67±1.21			
Impaciente o inquieto	final	1.17±1.47	0.542	-1.46-2.46	Sí
	basal	1.83±1.72			
Irritable	final	1.17±1.17	0.444	-1.4-2.73	Sí
	basal	1.67±1.63			
Avergonzado o incómodo por sus síntomas	final	1.50±1.97	0.856	-2.08-2.41	No
	basal	1.17±0.75			
	final	1.50±1.38	0.530	-1.6-0.94	No

Se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas en la comparación de medias. DE- desviación estándar, IC- intervalo de confianza.

4.4.2 Severidad de los síntomas (Escala Visual Análoga)

4.4.2.1 Distribución de los datos

Se encontró una distribución normal de los datos basales de cada una de las escalas visuales análogas.

La **tabla 13** muestra la verificación de la distribución de los datos.

Tabla 13. Verificación del tipo de distribución de los datos basales de cada escala visual análoga (EVA)

Métodos mentales	Síntomas nasales		Congestión		Escurrecimiento		Estornudos		Comezón		Descarga Retronasal	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Media = Mediana	x		x			x	x		x		x	
Simetría en la distribución de los datos	x		x		x		x		x			x
Curva es asintótica	x		x		x		x		x		x	
Prueba estadística significativa (Shapiro-Wilk)		x		x		x		x		x		x

La prueba estadística de normalidad no significativa comprueba distribución normal de los datos.

4.4.2.2 Síntomas nasales generales

En la escala visual análoga de síntomas nasales generales, la media basal fue de 3.33 ± 1.89 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL, la media en la escala fue de 2.85 ± 2.66 cm ($p = 0.609$, IC 95% -1.8-2.77; diferencia clínica=0.48 cm) (**figura 7**). En los casos individuales, hubo 3(50%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm a comparación con el estado basal (**figura 8**), 1(16.7%) sujeto presentó diferencia clínica < 1 cm y 2(33.3%) sujetos mostraron empeoramiento clínico ≥ 1 cm.

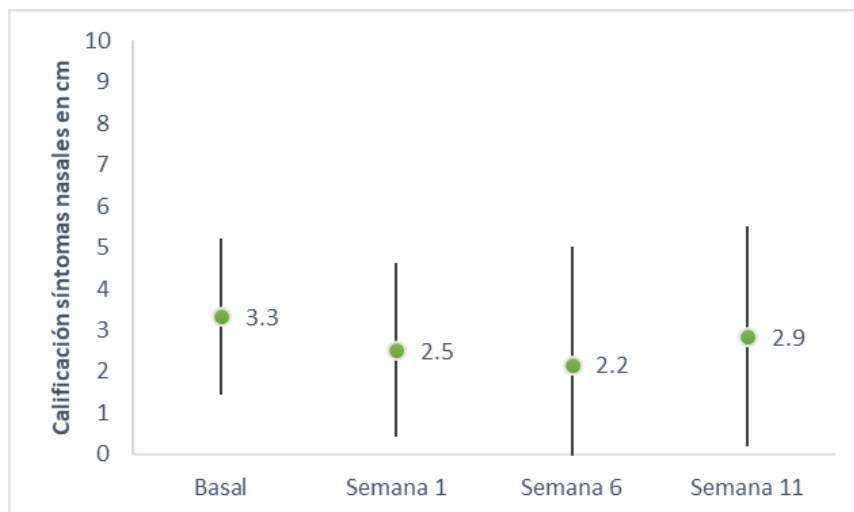


Figura 7. Calificación promedio en la escala visual análoga de síntomas nasales totales en cada visita

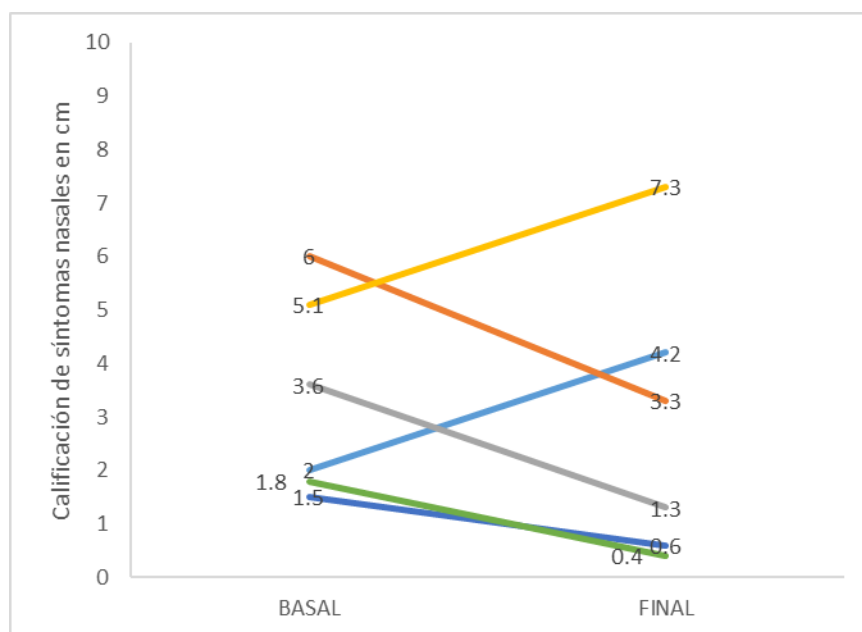


Figura 8. Calificación basal y final en la escala visual análoga de síntomas nasales totales en cada participante

4.4.2.3 Congestión nasal

En la escala visual análoga de congestión nasal, la media basal fue de 2.6 ± 1.67 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL la media en la escala fue de 1.65 ± 1.43 cm ($p = 0.277$, IC 95% -1.05-2.95; diferencia clínica=0.95cm) (**figura 9**).

En los casos individuales, hubo 3(50%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm (**figura 10**), 2(33.3%) sujetos no presentaron cambios clínicamente significativos y 1(16.7%) sujeto empeoró ≥ 1 cm en comparación con el resultado basal.

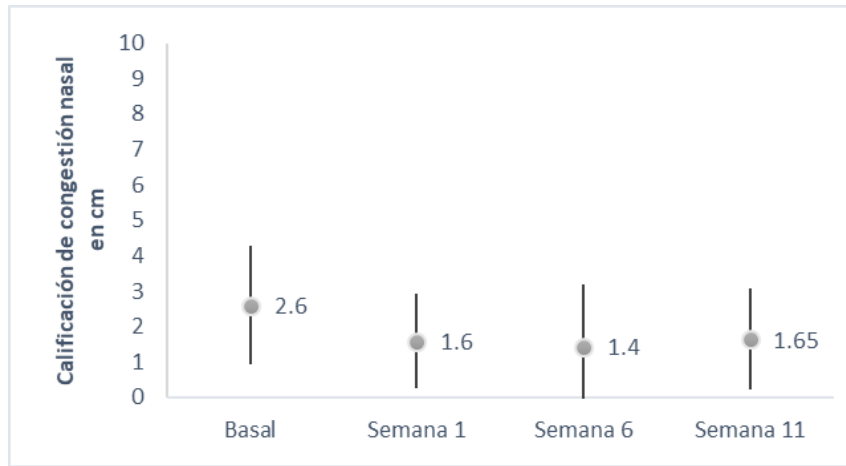


Figura 9. Calificación promedio en la escala visual análoga de congestión nasal en cada visita

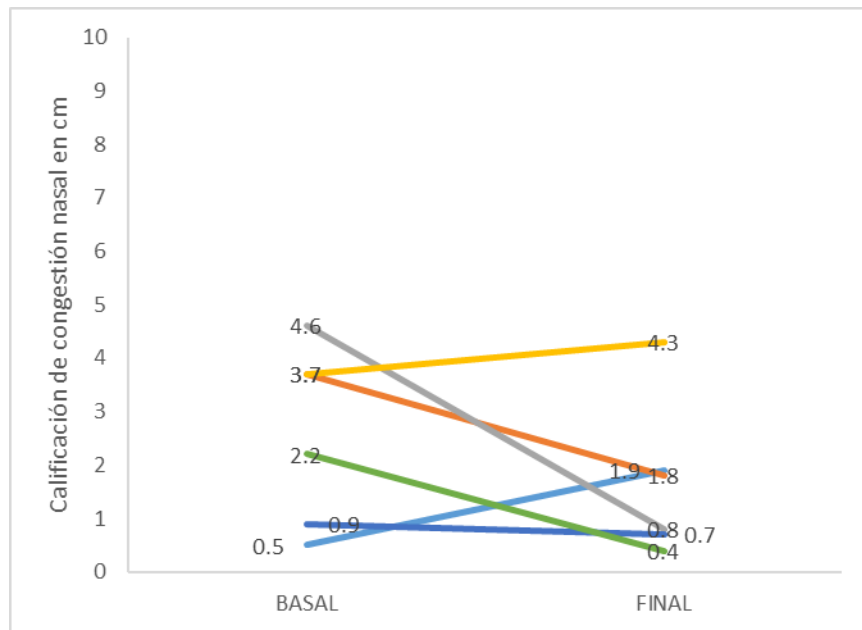


Figura 10. Calificación basal y final de cada individuo en la escala visual análoga de congestión nasal

4.4.2.4 Esgurrimento nasal

En la escala visual análoga de escurrimiento nasal, la media basal fue de 0.99 ± 1.14 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL, la media en la escala fue de 1.92 ± 2.04 cm ($p = 0.228$, IC 95% -2.68-0.81; diferencia clínica = -0.93 cm) (**figura 11**).

En los casos individuales, ningún sujeto mostró mejoría clínica ≥ 1 cm (**figura 12**), 4 (66.7%) sujetos no presentaron cambios clínicamente significativos y 2 (33.3%) sujetos empeoraron ≥ 1 cm en relación con el resultado basal.

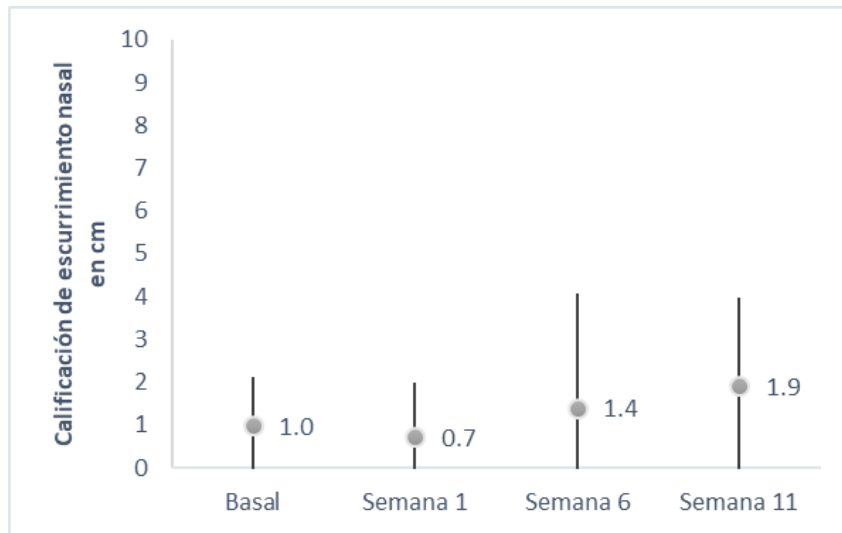


Figura 11. Calificación promedio en la escala visual análoga de escurrimiento nasal en cada visita

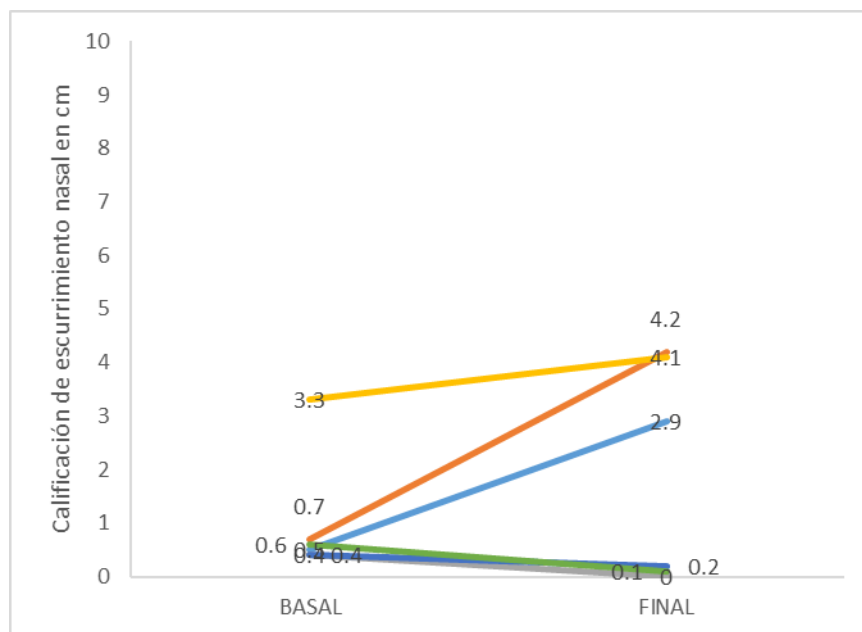


Figura 12. Calificación basal y final de cada individuo en la escala visual análoga de escurrimiento nasal

4.4.2.5 Estornudos

En la escala visual análoga de estornudos, la media basal fue de 2.35 ± 1.82 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL, la media en la escala fue de 2.22 ± 2.99 cm ($p = 0.918$, IC 95% -3.05-3.31; diferencia clínica=0.13cm) (**figura 13**).

En los casos individuales, hubo 3(50%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm (**figura 14**), 1(16.7%) sujeto no presentó cambios clínicamente significativos y 2(33.3%) sujetos empeoraron ≥ 1 cm.

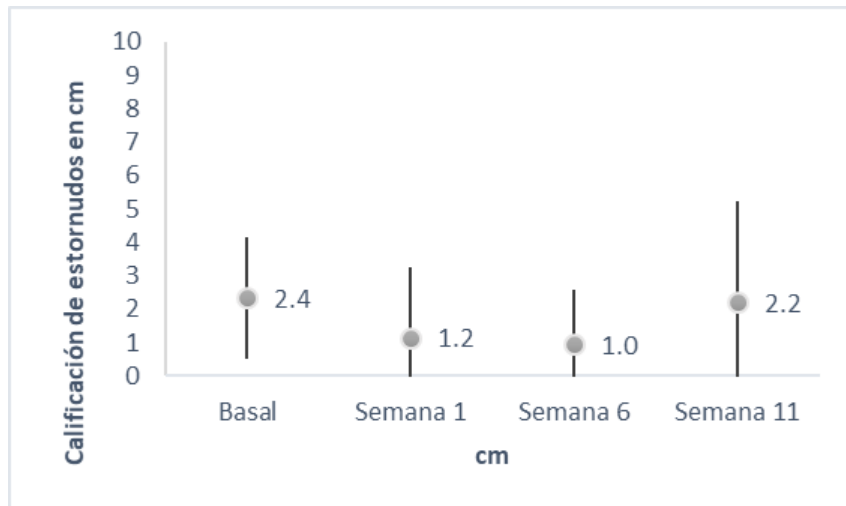


Figura 13. Calificación promedio en la escala visual análoga de estornudos en cada visita

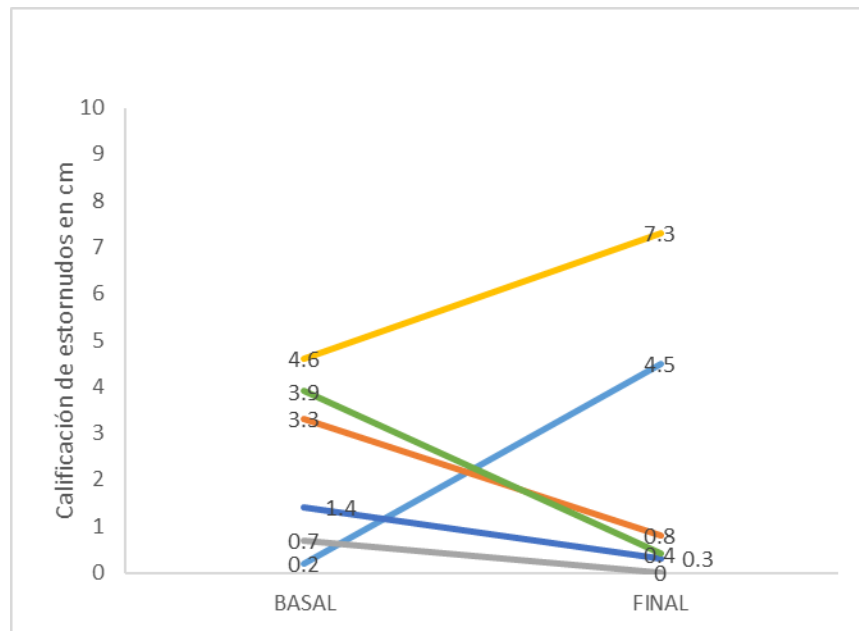


Figura 14. Calificación inicial y final de cada individuo en la escala visual análoga de estornudos

4.4.2.6 Prurito nasal

En la escala visual análoga de prurito nasal, la media basal fue de 3.03 ± 2.26 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL, la media en la escala fue de 2.31 ± 2.58 cm ($p = 0.516$, IC 95% $-1.92-3.36$; diferencia clínica = 0.72 cm) (**figura 15**).

En los casos individuales, hubo 3(50%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm (**figura 16**), 1(16.7%) sujeto no presentó cambios clínicamente significativos y 2(33.3%) sujetos empeoraron ≥ 1 cm.

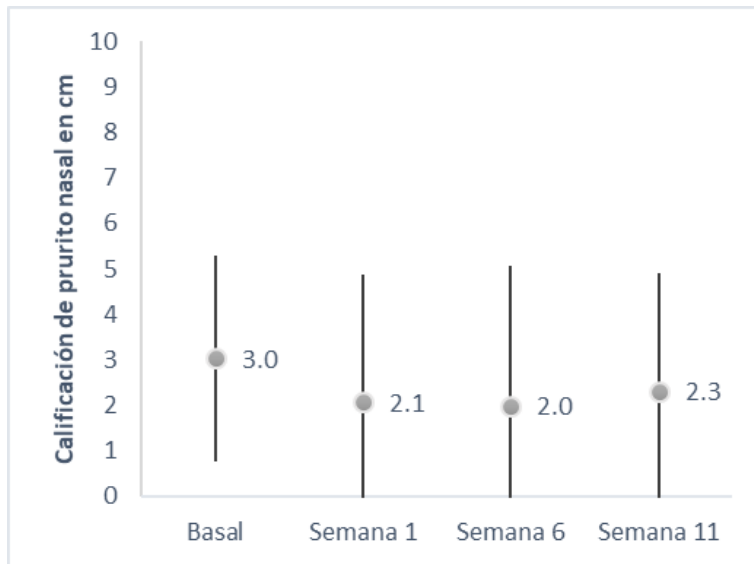


Figura 15. Calificación promedio en la escala visual análoga de prurito nasal en cada visita

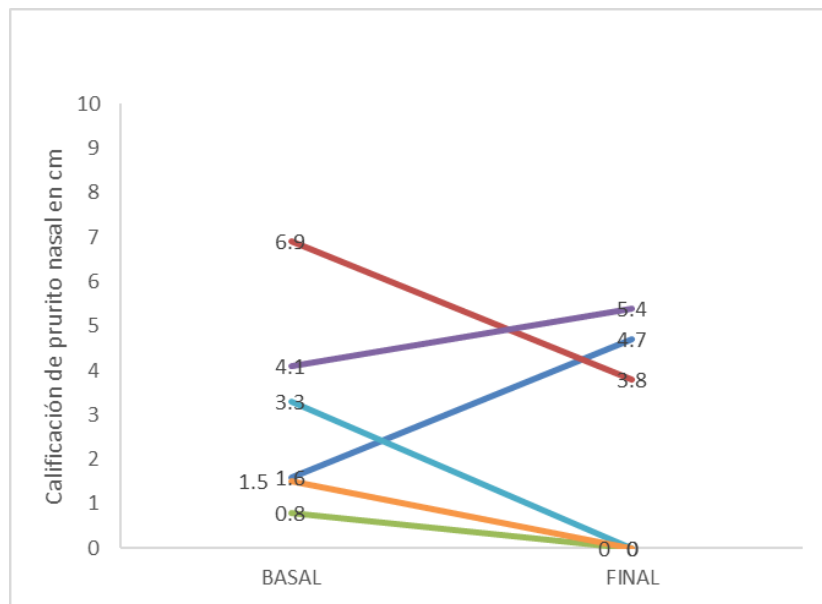


Figura 16. Calificación inicial y final de cada individuo en la escala visual análoga de prurito nasal.

4.4.2.7 Descarga Retro nasal

En la escala visual análoga de descarga retronasal, la media basal fue de 1.55 ± 1.19 cm. Después de 11 semanas de uso de EDL la media en la escala fue de 1.08 ± 1.71 cm ($p = 0.297$, IC 95% -0.57 - 1.5 ; diferencia clínica = 0.47 cm) (figura 17).

En los casos individuales, hubo 2 (33.3%) sujetos que mostraron mejoría clínica ≥ 1 cm (figura 18), y 4 (66.7%) sujetos no presentaron cambios clínicamente significativos.

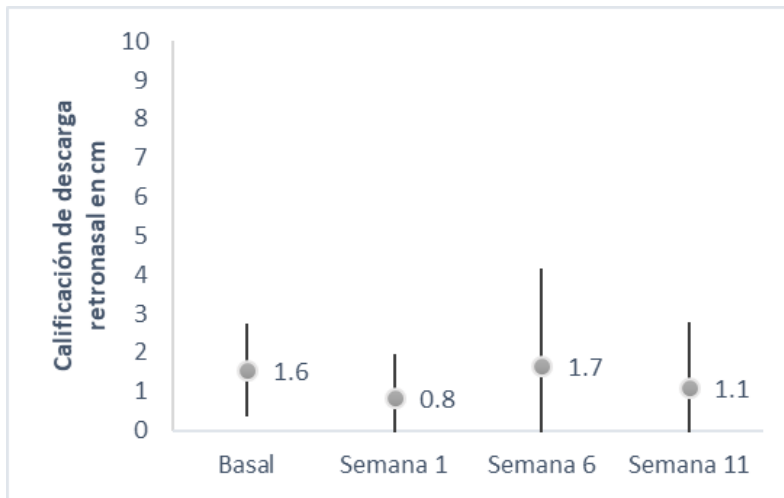


Figura 17. Calificación promedio en la escala visual análoga de descarga retronasal en cada visita

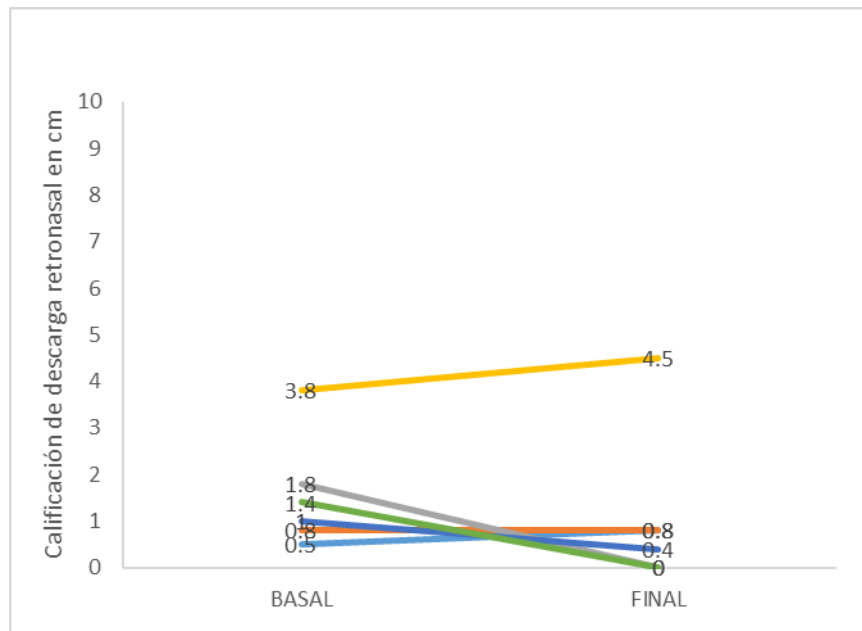


Figura 18. Calificación inicial y final de cada individuo en la escala visual análoga de descarga retro-nasal

La **tabla 14** resume el valor promedio basal y final de cada una de las escalas visuales análogas, los resultados de la comparación entre los resultados y si hubo cambios clínicamente significativos después de 11 semanas de tratamiento con EDL.

Tabla 14. Resultados de la comparación de la calificación promedio basal y final de cada una de las escalas visuales análogas evaluadas

EVA	Visita	Análisis estadístico				Significancia clínica (cambio ≥ 1 cm)
		Media±DE	p	IC del 95% para la diferencia de medias Inferior	Superior	
Síntomas nasales totales	Basal	3.33±1.89				
	Semana 11	2.85±2.66	0.609	-1.8	2.77	No
Congestión nasal	Basal	2.6±1.67				
	Semana 11	1.65±1.44	0.277	-1.05	2.95	No
Escurrimiento nasal	Basal	0.98±1.14				
	Semana 11	1.92±2.04	0.228	-2.68	0.82	No
Estornudos	Basal	2.35±1.82				
	Semana 11	2.22±3	0.918	-3.05	3.31	No
Prurito nasal	Basal	3.03±2.26				
	Semana 11	2.32±2.59	0.516	-1.92	3.36	No
Descarga retronasal	Basal	1.55±1.19				
	Semana 11	1.08±1.71	0.297	-0.57	1.5	No

Se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas en la comparación de medias. DE- desviación estándar, EVA- escala visual análoga, IC- intervalo de confianza.

4.4.3 Control de los síntomas diurnos y nocturnos (diario del paciente)

4.4.3.1 Adaptación cultural de la escala T4NSS

Previo a la utilización de esta escala, se realizó la adaptación cultural de la versión en inglés. Los resultados de la adaptación cultural se muestra en la sección de anexos (9.8 Reporte de adaptación cultural de la escala de 4 síntomas nasales).

4.4.3.2 Distribución de los datos

Se determinó que los datos tuvieron libre distribución. La **tabla 15** muestra la verificación de la distribución de los datos.

Tabla 15. Verificación del tipo de distribución de los datos basales de la escala T4NSS

Métodos mentales	Síntomas diurnos		Síntomas nocturnos	
	Si	No	Si	No
Media = Mediana		x		x
Simetría en la distribución de los datos		x		x
Curva es asintótica		x		x

Prueba estadística de normalidad significativa (Shapiro-Wilk)

x x

La prueba estadística de normalidad significativa comprueba libre distribución de los datos.

4.4.3.3 Modificación de los síntomas diurnos y nocturnos con el uso de EDL

Antes del inicio de EDL, la mediana del puntaje de la escala de síntomas nasales TNSS diurna fue de 1.92 [1.67-4.52]. Después de 11 semanas de toma de EDL, la mediana en la escala TNSS fue de 1.19 [0.61-2.87] ($p=0.173$) (**figura 19, tabla 16**). La mediana del puntaje de la escala de síntomas nasales TNSS nocturna fue de 1.49 [1.17-4.04]. Después de 11 semanas de toma de EDL, la mediana en la escala TNSS fue de 0.94 [0.59-2.67] ($p=0.173$) (**figura 20, tabla 17**).

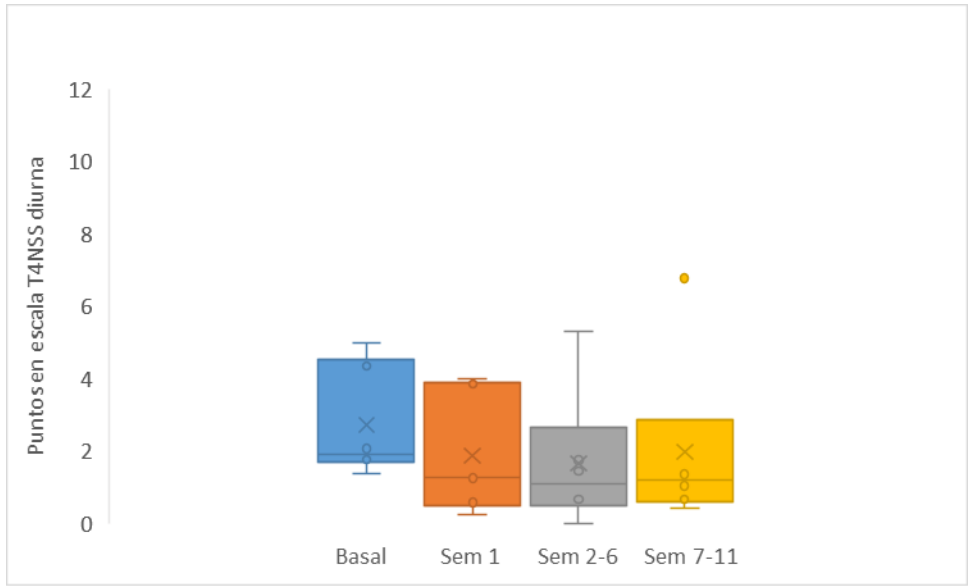


Figura 19. Gráficas de caja y bigote con el puntaje mediano, rangos intercuantiles, mínimo y máximo de síntomas diurnos medidos por la escala T4NSS en cada periodo

Tabla 16. Resultados de la comparación de la calificación media de los síntomas diurnos de cada periodo con el periodo basal

		Mínimo	Mediana	Percentila 25	Percentila 75	Máximo	p	significancia clínica (diferencia ≥ 1 comparado con basal)
Diurno	Basal (semanas -2 a 0)	1.38	1.92	1.67	4.51	5		
	semana 1	0.25	1.25	0.49	3.89	4	0.028	no
	Semanas 2- 6	0	1.10	0.50	2.64	5.31	0.116	no

Semanas 7-11	0.4	1.19	0.61	2.87	6.77	0.249	no
-----------------	-----	------	------	------	------	-------	----

Se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparación de muestras relacionadas.

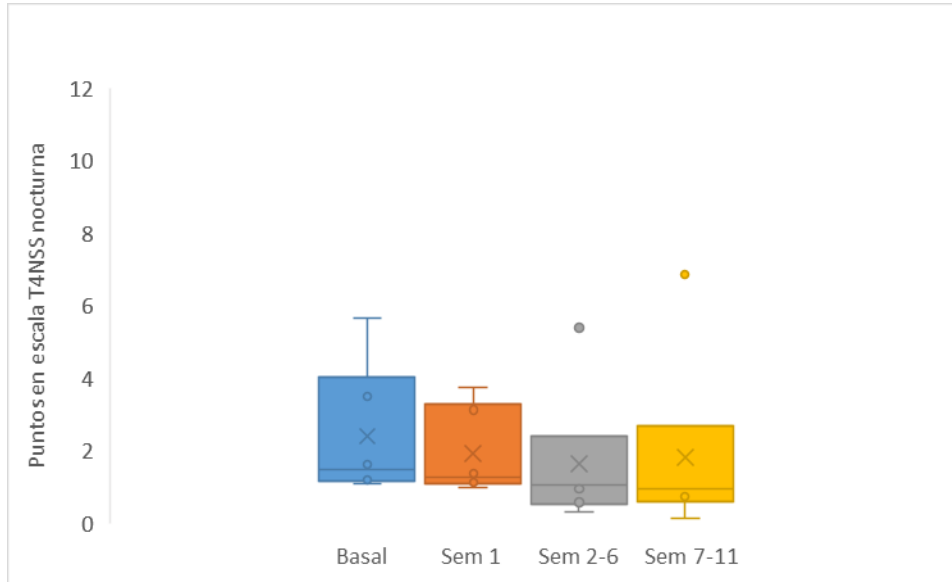


Figura 20. Gráficas de caja y bigote con el puntaje mediano, rangos intercuantiles, mínimo y máximo de síntomas nocturnos medidos por la escala T4NSS en cada periodo

Tabla 17. Resultados de la comparación de la calificación mediana de los síntomas nocturnos de cada periodo con el periodo basal

		Mínimo	Mediana	Percentila 25	Percentila 75	Máximo	p	significancia clínica (diferencia \geq 1 comparado con basal)
Nocturno	Basal (semanas -2 a 0)	1.08	1.49	1.17	4.04	5.7		
	semana 1	1	1.27	1.09	3.28	3.8	0.116	no
	Semanas 2- 6	0.33	1.06	0.51	2.41	5.4	0.028	no
	Semanas 7-11	0.14	0.94	0.59	2.67	6.9	0.173	no

Se utilizó la prueba Wilcoxon para comparación de muestras relacionadas.

En los resultados individuales se encontró que 3(50%) sujetos mejoraron > 1 punto en la escala T4NSS diurna después de 11 semanas de EDL, 1(16.7%) empeoró > 1 punto y 2(33.3%) no tuvieron

cambios clínicamente significativos(**figura 21**). En la escala nocturna, 2(33.3%) sujetos mejoraron >1 punto, 3(50%) no tuvieron cambios clínicamente significativos y 1(16.7%) sujeto empeoró > 1 punto (**figura 22**).

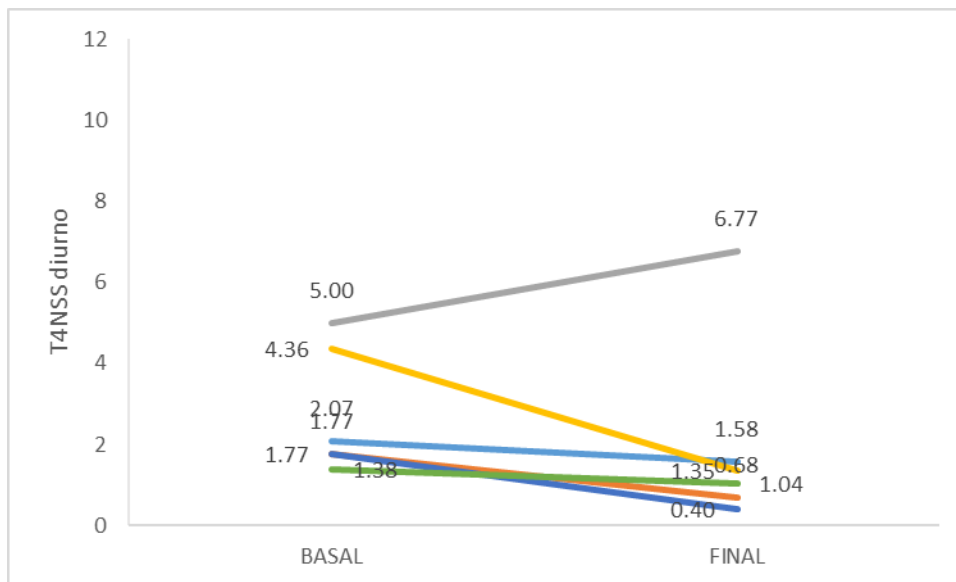


Figura 21. Calificación en la escala de síntomas nasales T4NSS diurnos por cada sujeto antes (basal) y después (final) de 11 semanas de uso de EDL

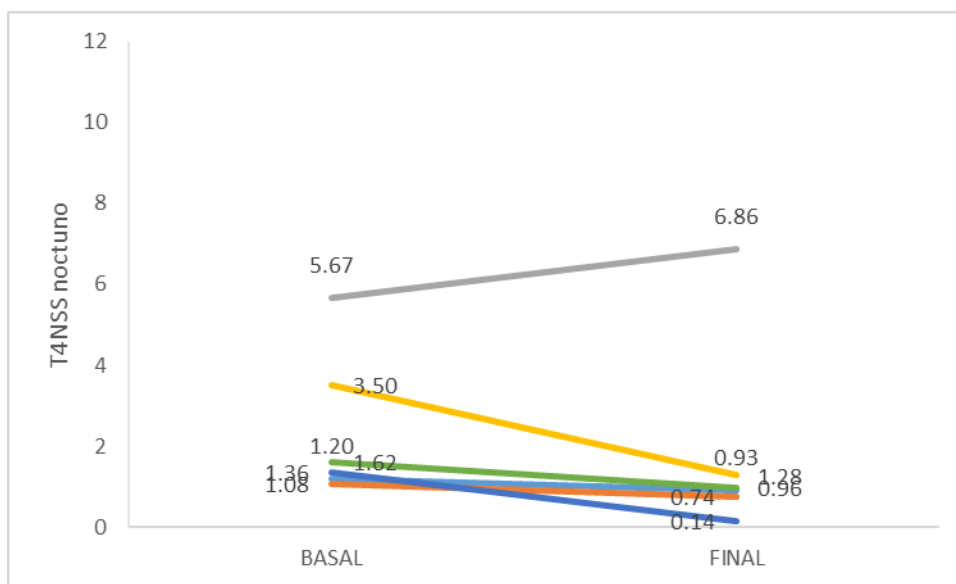


Figura 22. Calificación en la escala de spintoas nasales T4NSS nocturnos por cada sujeto antes (basal) y después (final) de 11 semanas de uso de EDL

Resumen de los resultados clínicos individuales

Se encontró que 4(66.7%) de los sujetos presentaron mejoría clínicamente significativa en ≥ 2 parámetros, 1(16.7%) sujeto empeoró en todos los parámetros y 1(16.7%) sujeto empeoró en 1 parámetro y no presentó mejoría en el resto (**Figura 23**).

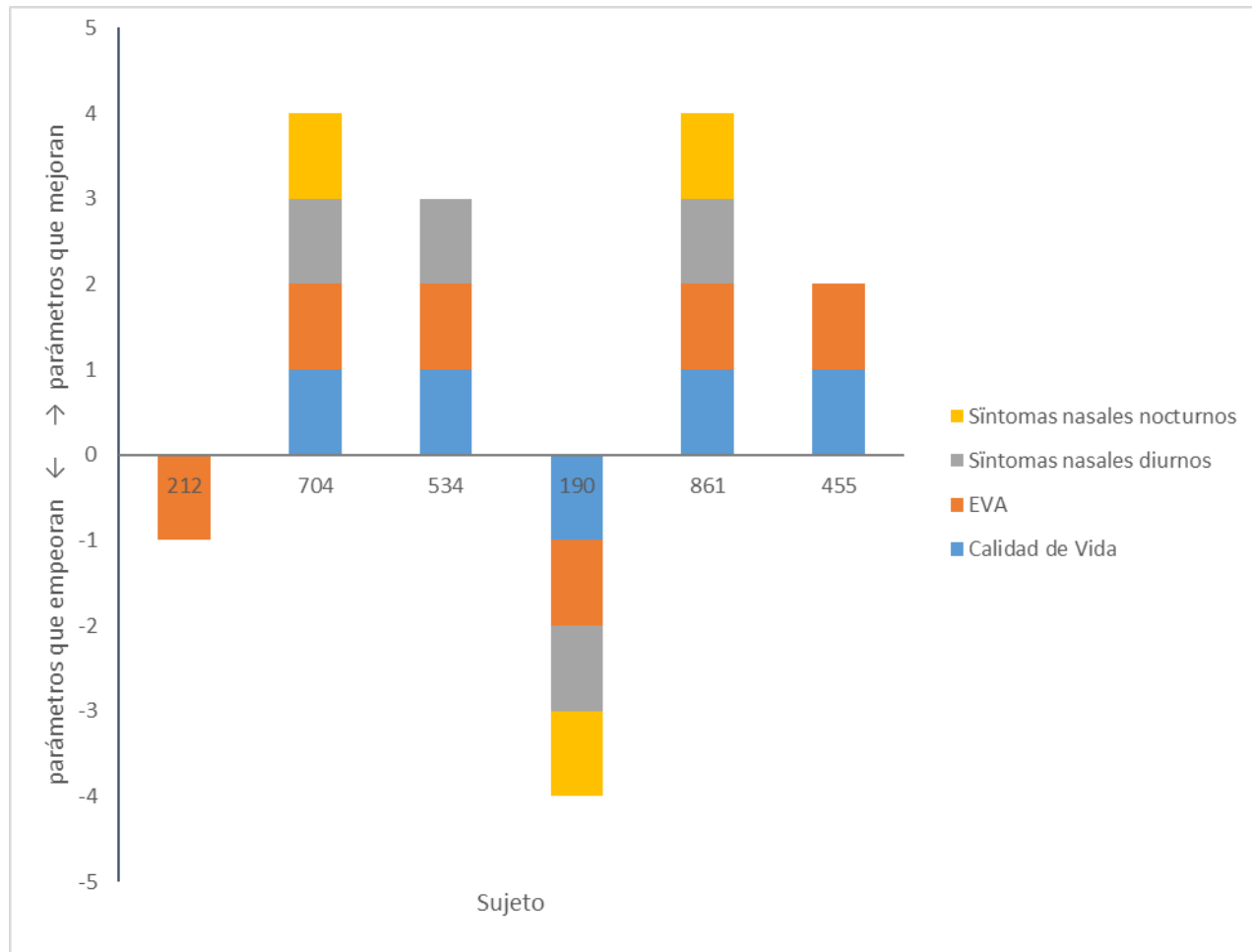


Figura 23. Parámetros de eficacia que mostraron mejoría o empeoramiento clínicamente significativos con el uso de EDL por cada sujeto

5. Resultados de Seguridad

A continuación, se muestran los eventos adversos que se detectaron en los pacientes durante su participación en el piloto. Para cada evento se realizó el análisis de causalidad según el algoritmo de Naranjo.

5.1 Búsqueda Activa de Eventos Adversos

Se llenó el formato de farmacovigilancia intensiva el 100% de las veces y se registraron las acciones farmacovigilancia activa en el expediente clínico en el 100% de las consultas. La **tabla 18** muestra el

número de formatos de farmacovigilancia intensiva llenados en cada visita, la **tabla 19** muestra si se registró la farmacovigilancia activa en cada nota médica en el expediente.

Tabla 18. Registro de llenado de formato de farmacovigilancia intensiva en cada visita

Sujeto	Semana 0	Semana 1	Semana 6	Semana 11
P534	1	1	1	1
P212	1	1	1	1
P704	1	1	1	1
P190	1	1	1	1
P861	1	1	1	1
P455	1	1	1	1

Tabla 19. Registro de actividades de farmacovigilancia activa en la nota médica en cada visita

Sujeto	Semana 0	Semana 1	Semana 6	Semana 11
P534	Si	Si	Si	Si
P212	Si	Si	Si	Si
P704	Si	Si	Si	Si
P190	Si	Si	Si	Si
P861	Si	Si	Si	Si
P455	Si	Si	Si	Si

5.2 Gravedad del evento

Durante el estudio piloto, se detectaron 8 eventos adversos no graves. No hubo eventos adversos graves (**Tabla 20**).

Tabla 20. Eventos adversos graves y no graves durante el piloto

Total de eventos adversos	graves	No graves
8	0(0%)	8(100%)

5.3 Número de eventos adversos presentados por paciente

Los 8 eventos adversos se presentaron en 4(66.7%) sujetos que participaron en el piloto. De los sujetos con eventos adversos, 1(25%) sujeto presentó 3 eventos adversos, 2(50%) presentaron dos eventos adversos, 1(25%) presentó un evento adverso. La **tabla 21** muestra el número de eventos adversos no graves por cada sujeto.

Tabla 21. Número de eventos adversos presentados por cada sujeto participante en el piloto

Sujeto	Número de Eventos Adversos
212	3(37.5%)
534	1(12.5%)
704	2(25%)
190	2(25%)
861	0
455	0

5.4 Grupo de edad de los sujetos que presentaron eventos adversos

La edad promedio de los sujetos que presentaron eventos adversos fue de 33 ± 3.5 años.

La **tabla 22** muestra la edad de cada uno de los sujetos que presentaron eventos adversos.

Tabla 22. Edad de los sujetos que presentaron eventos adversos

Sujeto	Edad
212	32
534	32
704	30
190	38
Promedio	33 ± 3.5

5.5 Molestia, síntoma o signo principal que caracteriza al evento adverso

Solamente en 2(25%) de los eventos adversos, el paciente se percató de la molestia (cansancio, aumento de los síntomas de rinitis alérgica). El resto de los eventos fueron hallazgos de laboratorio que surgieron a partir del ingreso al estudio, ninguno de estos eventos de laboratorio se acompañó de alguna sintomatología.

En 2(25%) de los eventos se encontró aumento de los eosinófilos en moco nasal en la visita 2, en 1(12.5%) caso hubo elevación de triglicéridos en la visita 2, en 1(12.5%) de los eventos se presentó disminución de los leucocitos hacia la visita 2. Estos 4(50%) eventos se presentaron después de 2 semanas de uso de fluticasona y loratadina y en los 4 casos el medicamento en investigación aún no iniciaba.

En 1(12.5%) de los eventos hubo disminución de 1.1g de hemoglobina a comparación con la hemoglobina basal, sin rebasar el límite de rango normal.

En 1(12.5%) caso hubo elevación de ácido úrico acompañado de trazas de proteínas en orina, a partir de la toma de EDL. Este sujeto había presentado trazas de eritrocitos en orina en su estudio basal.

En 1(12.5%) de los eventos se presentó cansancio moderado 12h después de la toma 10 de EDL, duró 6 horas, el sujeto ya había presentado una molestia similar cuando tomaba antihistamínico o vino, la molestia no recurrió durante el resto su participación en el estudio.

En 1(12.5%) de los eventos se presentó aumento de los síntomas de rinitis alérgica durante toda la participación en el estudio (**tabla 23**).

Tabla 23. Síntoma o signo principal que caracterizó a cada evento adverso

Sujeto	Evento #	Descripción del síntoma o signo
212	EA 1	Disminución de 1.1g de Hemoglobina/ 2.8% de hematocrito
	EA 2	Aumento de triglicéridos
	EA 3	Aumento de eosinófilos en moco nasal
534	EA 4	Elevación de ácido úrico acompañado de presentación de trazas de proteínas y eritrocitos en orina
704	EA 5	Cansancio después de una de las dosis
	EA 6	Aumento de eosinófilos en moco nasal
190	EA 7	Disminución de la cuenta leucocitaria
	EA 8	Aumento de los síntomas de rinitis alérgica

5.6 Aparatos y sistemas afectados por el evento adverso

Los aparatos mayormente afectados por eventos adversos durante este estudio piloto fueron el respiratorio en 3(37.5%) de los eventos, y el hematológico en 2(25%) de los eventos. Los otros aparatos afectados cada uno representa el 12.5% de los eventos cada uno: aparato genitourinario, el metabolismo de lípidos y carbohidratos y síntomas constitucionales (**tabla 24**).

Tabla 24. Órgano, aparato o sistema afectado por el evento adverso

Sujeto	Evento #	Órgano, Aparato o sistema afectado
212	EA 1	Hematológico
	EA 2	Metabolismo de lípidos y carbohidratos
	EA 3	Respiratorio
534	EA 4	Genitourinario
704	EA 5	Síntomas constitucionales
	EA 6	Respiratorio
190	EA 7	Hematológico
	EA 8	Respiratorio

5.7 Si se disminuyó la dosis del medicamento sospechoso

En todos los casos de eventos adversos, se disminuyó la dosis de EDL como parte del esquema planeado, ya que el esquema incluyó una disminución progresiva de la dosis. La disminución de dosis no se debió a la presentación de eventos adversos.

5.8 Si se suspendió el uso del medicamento sospechoso

En ningún caso se suspendió el uso del medicamento por la presentación de algún evento adverso.

5.9 Si hubo necesidad de tomar algún medicamento para controlar el evento

En ninguno de los eventos adversos hubo necesidad de indicar algún medicamento o algún otro tipo de tratamiento.

5.10 Causalidad relacionada al evento adverso

De los eventos adversos, 4(50%) tuvieron causalidad posible y 4(50%) tuvieron causalidad dudosa (tabla 25).

Tabla 25. Puntaje de cada uno de los eventos adversos en cada reactivo del algoritmo de Naranjo para definir la causalidad

	EA 1	EA 2	EA 3	EA 4	EA 5	EA 6	EA 7	EA 8
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	0	0	0	0	1	0	0	1
2. ¿Se produjo el EA después de administrar el fármaco sospechoso?	2	-1	-1	2	2	-1	-1	2
3. ¿Mejó el EA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	0	0	0	0	0	0	0	0
4. ¿Reapareció el EA tras readministración del fármaco?	0	0	0	0	-1	0	0	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
6. ¿Reapareció el EA tras administrar placebo?	0	0	0	0	0	0	0	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	0	0	0	0	0	0	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	0	0	0	0	0	0	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por	0	0	0	0	0	0	0	0

	EA 1	EA 2	EA 3	EA 4	EA 5	EA 6	EA 7	EA 8
el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?								
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	1	1	0	0	0	0	0	0
PUNTUACION TOTAL	2	-1	-2	1	1	-2	-2	2
CAUSALIDAD	Posible	Dudosa	Dudosa	Posible	Posible	Dudosa	Dudosa	Posible

5.11 Grado de severidad de la molestia, si fue calificable

2(25%) de los eventos se clasificaron como moderados, 6/(75%) se clasificaron como leves. En la **tabla 26** se resumen los motivos para la clasificación.

Tabla 26. Grado de severidad del evento y explicación de la selección del grado

Sujeto	Evento	Descripción del síntoma o signo	Grado de severidad	Explicación
212	EA 1	Disminución de 1.1g de Hemoglobina/ 2.8% de hematocrito	Leve	No disminuye por debajo del rango normal para su edad y sexo
212	EA 2	Aumento de triglicéridos	Leve	El aumento no requiere tratamiento farmacológico
212	EA 3	Aumento de eosinófilos en moco nasal	Leve	El hallazgo no afecta la morbi-mortalidad del paciente. Hallazgo común en la enfermedad de base.
534	EA 4	Elevación de ácido úrico acompañado de presentación trazas de proteínas y eritrocitos en orina	Moderado	Requiere estudios adicionales
704	EA 5	Cansancio después de una de las dosis	Leve	Dura 6h, no afecta las actividades del sujeto y no es recurrente
704	EA 6	Aumento de eosinófilos en moco nasal	Leve	El hallazgo no afecta la morbi-mortalidad del paciente. Hallazgo común en la enfermedad de base.
190	EA 7	Disminución de la cuenta leucocitaria	Leve	No requiere tratamiento farmacológico, solo vigilancia
	EA 8	Aumento de los síntomas de rinitis alérgica	Moderado	El evento interfiere con actividades habituales del sujeto

5.12 Temporalidad de presentación del evento adverso en relación con el inicio de toma del medicamento sospechoso

De los 8 eventos adversos, 4(50%) se presentaron antes de iniciar el producto de investigación, pero después de iniciar fluticasona y loratadina. 4(50%) se presentaron después del inicio de EDL (**tabla 27**).

Tabla 27. Temporalidad de presentación del evento adverso en relación con los medicamentos utilizados en el piloto

Sujeto	Evento	Inició antes de la toma del producto en investigación, con la toma de fluticasona y loratadina	Inició después de la toma del producto en investigación EDL
212	EA 1		x
212	EA 2	x	
212	EA 3	x	
534	EA 4		x
704	EA 5		x
704	EA 6	x	
190	EA 7	x	
190	EA 8		x

5.13 Tiempo de duración del evento adverso

El tiempo de duración de los eventos adversos fue variable, entre 6 horas y 10 semanas. El tiempo de duración de los eventos asociados a alteraciones de laboratorio es aproximado, ya que no se tomaron muestras adicionales. En los eventos que se presentaron al final del estudio, no se pudo determinar la duración aproximada ya que no hubo estudios posteriores (**tabla 28**).

Tabla 28. Tiempo aproximado de duración de cada evento

Sujeto	Evento	Descripción del evento	Tiempo de duración
212	EA 1	Disminución de 1.1g de Hemoglobina/ 2.8% de hematocrito	Se desconoce
212	EA 2	Aumento de triglicéridos	1 semana
212	EA 3	Aumento de eosinófilos en moco nasal	indefinido
534	EA 4	Elevación de ácido úrico acompañado de presentación trazas de proteínas y eritrocitos en orina	Al menos 10 semanas
704	EA 5	Cansancio después de una de las dosis	6 horas
704	EA 6	Aumento de eosinófilos en moco nasal	5 semanas
190	EA 7	Disminución de la cuenta leucocitaria	1 semana
190	EA 8	Aumento de los síntomas de rinitis alérgica	8 semanas

5.14 Duración del tratamiento

En todos los casos, el tratamiento con EDL duró 11 semanas (**figura 4**).

En 5 de los sujetos, el tratamiento con fluticasona duró 13 semanas. Uno de los sujetos la suspendió a la semana 6 (**figura 2**). En 1 de los casos, el uso de loratadina duró 2 semanas, en dos casos duró 3 semanas, el resto de los sujetos no utilizaron loratadina durante su participación en el estudio piloto (**figura 3**).

5.15 Dosis del medicamento sospechoso al momento de presentación del evento adverso

En 3(37.5%) de los casos, tanto la fluticasona (dosis 2 disparos en cada fosa nasal equivalente a 110mcg al día) como la loratadina (10mg al día) fueron los medicamentos sospechosos de los eventos adversos. En 1(12.5%) el medicamento sospechoso fue la fluticasona, en 4 de los casos (50%), el medicamento sospechoso fue EDL en dosis variable según la etapa del estudio en que se presentó el evento (**tabla 29**).

Tabla 29. Medicamento sospechoso en el evento adverso y dosis al momento del evento

Sujeto	Evento	Medicamento sospechoso y dosis
212	EA 1	EDL 2mg cada semana
212	EA 2	Fluticasona 110 mcg al día, loratadina 10mg al día
212	EA 3	Fluticasona 110mcg al día, loratadina 10mg al día
534	EA 4	EDL 2mg 2 veces por semana
704	EA 5	EDL 2mg al día
704	EA 6	Fluticasona 110mcg al día, loratadina 10mg al día
190	EA 7	Fluticasona 110mcg al día
190	EA 8	EDL 2mg 2 veces por semana

5.16 Medicamentos de uso concomitante en los pacientes que presentaron eventos adversos

En 5(62.5%) de los eventos, los 2 sujetos afectados utilizaron otros medicamentos adicionales a los indicados en el piloto. Uno de los sujetos utilizó salbutamol inhalado y salmeterol con fluticasona inhalado por asma. El otro sujeto utilizó paroxetina por trastorno de ansiedad (**Tabla 30**).

Tabla 30. Medicamentos de uso concomitante durante la participación en el estudio piloto

Sujeto	Evento	Medicamentos de uso concomitante
212	EA 1	salbutamol con bromuro de ipratropio, salmeterol con fluticasona
212	EA 2	salbutamol con bromuro de ipratropio, salmeterol con fluticasona

212	EA 3	salbutamol con bromuro de ipratropio, salmeterol con fluticasona
534	EA 4	ninguno
704	EA 5	ninguno
704	EA 6	ninguno
190	EA 7	paroxetina
190	EA 8	paroxetina

6. Discusión

Este es el primer reporte del uso de EDL como inmunomodulador para la rinitis alérgica moderada/severa en condiciones controladas. En estudios previos ya se había sugerido la utilidad de EDL en enfermedades alérgicas [23] [30-33], pero hasta ahora ningún estudio había investigado la eficacia de EDL para el control de los síntomas (con el uso de escalas visuales análogas), la calidad de vida de los pacientes y la severidad de los síntomas (con la escala de síntomas nasales diarios) en la rinitis alérgica moderada/severa. Este reporte de los hallazgos en los primeros 6 sujetos participantes en el estudio es un primer paso para observar las tendencias en el efecto con el uso de EDL y poder evaluar la calidad del diseño del estudio.

Las opciones terapéuticas en rinitis alérgica son limitadas, por lo que la búsqueda de nuevos y mejores tratamientos debe ser continua [15]. Un estudio de niños y adolescentes con rinitis alérgica mostró que 62-67% de los pacientes con rinitis persistente permanecían con síntomas a pesar de recibir el tratamiento recomendado según las guías terapéuticas [60]. Los tratamientos prolongados y la polifarmacia además elevan el costo de tratamiento [61]. La sociedad americana de otorrinolaringología ha recomendado en su última guía de práctica clínica ofrecer una combinación de fármacos para los pacientes con rinitis alérgica que no responden adecuadamente a la monoterapia [62]. El EDL, si muestra eficacia en la siguiente fase controlada del estudio, podría considerarse como una opción en la terapia combinada.

Población de estudio

La mitad de los sujetos que participaron en este estudio eran portadores de otras enfermedades alérgicas. Es común que la rinitis alérgica se acompañe de otras enfermedades asociadas. Más del 75% de los niños con rinitis alérgica desarrollan enfermedades concomitantes como asma, conjuntivitis, dermatitis atópica, rinosinusitis, otitis media [63]. 10-40% de los sujetos con rinitis alérgica tiene asma [64], por lo que era esperado que varios sujetos en este estudio tuvieran asma concomitante.

El grupo de edad del estudio es representativo de la población con rinitis alérgica. La rinitis alérgica es de las enfermedades más prevalentes, con una prevalencia entre 10-30% en adultos y 40% en niños [65], y es el décimo sexto motivo de consulta en Estados Unidos [66].

En cuanto al sexo de los participantes, llama la atención que la mayoría fueron hombres y que la única mujer no concluyó su participación. No existe una explicación para este fenómeno, ya que la invitación a participar fue general y en ningún momento durante el reclutamiento se mostró alguna preferencia por algún tipo de paciente. La enfermedad no tiene mayor prevalencia en hombres [2]. Casualmente, los primeros sujetos en acudir a citas de reclutamiento fueron hombres. Si hubiera continuado el reclutamiento, estadísticamente se hubiera balanceado el grupo.

Pruebas cutáneas

En este estudio, las pruebas cutáneas se realizaron como apoyo al diagnóstico de la enfermedad, sabiendo que no predicen la severidad de los síntomas ni la afección a la calidad de vida [67]. La sensibilidad a alérgenos que mostraron las pruebas cutáneas en los sujetos de estudio fue variada. Los sujetos de este estudio presentaron polisensibilidad, es decir, que presentaron reacción positiva a múltiples alérgenos, tanto perennes como estacionales.

Cada individuo con rinitis alérgica tiene una hipersensibilidad a alérgenos única. La prueba de Prick tiene un valor predictivo positivo de 48.7% y mayor eficacia diagnóstica para rinitis alérgica y asma, superior a la medición de IgE total y la medición de IgE específica en suero [68]. La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica recomienda que una prueba positiva se considere cuando la reacción cutánea a al menos un alérgeno tenga ≥ 3 mm de diámetro, lo cual se demostró en todas las pruebas cutáneas de los sujetos participantes [7].

Todos los sujetos participantes mostraron sensibilidad a al menos un antígeno perenne, lo que explica por qué todos los sujetos tenían antecedente de presentar síntomas la mayor parte del año (rinitis alérgica persistente). Un estudio en Estados Unidos mostró una prevalencia de sensibilidad a alérgenos del 53.4% en sujetos con síntomas sugestivos de rinitis, el promedio de alérgenos positivos fue de 3 [69]. En cuanto a los alérgenos específicos, la mayoría de los sujetos del estudio presentó reactividad a ácaros de polvo, y la mitad a pastos, malezas y gato. Los alérgenos que más comúnmente causan sensibilización a nivel mundial son el polen de pasto, los ácaros de polvo y *Ambrosia* [2]. Un estudio multi-céntrico que incluyó Europa central, Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda encontró que los alérgenos gato, ácaros, pasto y *Cladosporium* explicaron el 96% de la varianza en la prevalencia de atopia [70].

Apego al tratamiento

El apego al medicamento de investigación fue excelente. La frecuencia de dosificación fue compleja, cambiando el esquema de dosificación en 3 ocasiones. Dado que el apego tiene una relación importante con la eficacia de un tratamiento [71], es importante tener una medida de apego en los estudios clínicos. En este estudio, el apego al tratamiento se midió mediante el llenado de un diario del paciente para toma de medicamentos, en donde los pacientes registraron los medicamentos tomados y el motivo. Esto permitió cuantificar el apego tanto al tratamiento convencional como al tratamiento de investigación. Köberlein [71] determinó apego a antihistamínicos del 98% y a

inmunoterapia de 79.6% en pacientes con rinitis alérgica. Los motivos de mal apego fueron antecedentes psiquiátricos, comorbilidades y síntomas leves.

Vander [72] sugiere clasificar a los pacientes en *apegado*, *parcialmente apegado*, *sobre-utilizador*, *utilizador errático*, *abandonador parcial* y *abandonador*. En este estudio, 4 de los sujetos fueron *apegados* y dos de los sujetos fueron *parcialmente apegados* al tratamiento con fluticasona, y todos los sujetos se consideraron *apegados* al tratamiento en investigación.

La adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas se promedia en 50% en países en desarrollo. Los factores que intervienen en la adherencia: factores socioeconómicos, los relacionados con el tratamiento como sabor/ dosis/ eventos adversos/ vía de administración, los relacionados con el paciente, los relacionados con la enfermedad y los relacionados con el equipo de salud [73]. El EDL se administra vía oral, no tiene un sabor intenso, y la frecuencia de eventos adversos previamente reportada con este medicamento es baja [34], lo cual podría explicar el buen apego.

Calidad de Vida

La calidad de vida es un aspecto a considerar en la evaluación de tratamientos prolongados, costosos o que tienen efectos adversos mayores. Recientemente, la comunidad de especialistas en alergia se ha mostrado a favor de incluir la evaluación de calidad de vida en los pacientes con alergia como un parámetro de eficacia terapéutica [9] [21] [74]. En la mayoría de los participantes del estudio piloto se encontró mejoría clínicamente significativa en la calidad de vida con el uso de EDL, aunque como grupo no hubo un cambio significativo. En los resultados intermedios del grupo se observó una mejoría progresiva durante las primeras 6 semanas, pero con cierto empeoramiento en la calidad de vida hacia la semana 11. En relación a los grupos de síntomas y a los ítems individuales, se observó que en la mayoría de los grupos de ítems se encontró mejoría clínicamente significativa hacia la semana 11 de tratamiento con EDL, sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. Los cuatro individuos que mostraron mejoría relevante en su calidad de vida podrían calificar su tratamiento como exitoso, pero eso no es suficiente para comprobar la eficacia de un fármaco. En dos estudios de inmunoterapia con ácaros de polvo y polen de pasto controlados con placebo [75] [76] y un estudio donde se comparó el uso de lactobacilus y placebo [77], se utilizó también el cuestionario RQLQ(S) como parámetro de eficacia. En los tres estudios hubo diferencia estadísticamente significativa a favor del producto experimental, pero la diferencia no fue clínicamente significativa. Matemáticamente se podría decir que los tratamientos fueron eficaces, pero clínicamente no lo fueron, ya que las sustancias no alcanzaron la diferencia mínima significativa predefinida para ese parámetro de eficacia. Estos ejemplos hacen hincapié en la importancia de la interpretación cuidadosa de los resultados.

La calidad de vida con el uso de EDL solamente se ha estudiado en otro estudio cuasi-experimental con 30 sujetos, en el cual se encontró mejoría clínica- y estadísticamente significativa en 87% de los participantes [32-33]. A comparación, en este estudio piloto con 6 sujetos, el 66.7% de ellos tuvo mejoría clínicamente significativa.

Severidad de los síntomas (Escala visual Análoga)

Con la toma de EDL hubo mejoría clínicamente significativa en la mayoría de los sujetos en al menos una de las escalas visuales análogas, pero no se observó una mejoría estadísticamente significativa en relación a los valores promedio.

Los hallazgos en las EVA fueron congruentes con lo encontrado en calidad de vida. Los individuos que mejoraron en calidad de vida también mostraron mejoría clínicamente significativa en la mayoría de las escalas visuales análogas. Hubo una tendencia hacia la mejoría en la mayoría de los pacientes. Kremer et al [78] realizaron una evaluación sistemática aplicando escalas de calidad de vida y una escala visual análoga a sujetos con rinitis alérgica estacional y rinitis perenne con tratamientos variados, encontrando que ambos parámetros son sensibles al cambio y pueden mostrar el efecto de tratamientos farmacológicos. En otro estudio, se evaluó el efecto de la inmunoterapia mediante un score combinado de calidad de vida (RQLQ(S)), escalas visuales análogas y escalas de síntomas [79]. Aunque sus resultados no fueron estadísticamente significativos, concluyeron que clínicamente los sujetos mejoraron, pues se comprobó una disminución en los niveles de IgE específica. En este ejemplo se muestra la importancia de la significancia clínica, aunque no se acompañe de resultados estadísticamente significativos. Aún así, dado el tamaño de muestra en el estudio piloto, no se pueden hacer conclusiones en relación a la eficacia del EDL hasta que se incremente el tamaño de muestra.

Control de la enfermedad en síntomas diurnos y nocturnos (diario del paciente)

En relación a los síntomas diarios de los pacientes, se observó mejoría clínica en la mitad de los sujetos, pero como grupo no hubo mejoría significativa. En los síntomas nocturnos solamente 2 sujetos mejoraron, en el resto no hubo cambios significativos. El valor basal en las escalas tanto diurna como nocturna fue bajo, correspondiente a sintomatología leve, por lo que no se esperaba encontrar un cambio de gran magnitud. Esta escala no se había utilizado previamente en sujetos que tomaron EDL, pero se ha utilizado como parámetro de eficacia en estudios para evaluar la eficacia de múltiples tratamientos para la rinitis alérgica incluyendo esteroides nasales [80] y antihistamínicos [81]. Valero [81] y sus colaboradoras definieron el límite de mejoría como un porcentaje de mejoría relativo al valor inicial, en lugar de limitarse a una mejoría de cierta cantidad de puntos en la escala. En 2010, Barnes [82] sugirió que la diferencia mínima significativa en una escala de 4 síntomas nasales fuera de 0.55 puntos. Bajo ese parámetro, los resultados de la escala de síntomas nasales en este estudio piloto se tornarían significativos. Devillier, por otro lado, sugiere que la diferencia mínima significativa para la escala TNSS sea de al menos 0.9 puntos [83]. Estos ejemplos reflejan la heterogeneidad con la que un solo parámetro se puede interpretar.

Farmacovigilancia

En este estudio se utilizó una medida de farmacovigilancia intensiva, además de las medidas de farmacovigilancia activa convencionales. El llenado de un formato de farmacovigilancia intensiva en cada consulta fue breve y aportó información valiosa para la evaluación de eventos adversos.

Los eventos adversos más comunes que se han observado con el uso de EDL son cefalea, aumento de los síntomas de la enfermedad de base, rash, cansancio, presentes en menos del 2% de sujetos expuestos a EDL [34]. Dos sujetos en el estudio piloto presentaron sintomatología posterior a la toma de EDL como posible evento adverso, uno presentó cansancio y otro presentó aumento de los síntomas de su enfermedad de base, lo que corresponde con lo observado previamente con EDL. No se conocen antecedentes en cuanto a alteraciones de laboratorio en relación al uso de EDL, por lo que este estudio otorga la primera evidencia al respecto. Se encontraron alteraciones de laboratorio en algunos participantes del estudio al agregar EDL, entre ellas una disminución de hemoglobina de 1.1g, similar a lo que se podría encontrar en sujetos con enfermedades crónicas o inflamatorias [84]. La inflamación en la rinitis alérgica es localizada, por lo que no es esperable que haya anemia en esta enfermedad, pero si puede haber cierta variabilidad dentro de rangos normales de hemoglobina que pueden presentarse dependiendo del contenido de hierro en la alimentación y si se han presentado sangrados recientes incluyendo sangrados gastrointestinales ocultos comunes en la población adulta [85]. En este sujeto que presentó la disminución de hemoglobina no hubo evidencia de algún sangrado reciente y se consideró que fue parte de la variabilidad normal dado que la hemoglobina se mantuvo en el rango normal, pero no se tomaron estudios adicionales para corroborar esto. En otro sujeto hubo elevación de ácido úrico, proteinuria y hematuria discretas. En este último sujeto ya se habían detectado alteraciones en la orina en su estudio basal, lo que abre la posibilidad de que las tres alteraciones estén asociadas: hematuria y proteinuria provocadas por litiasis renoureteral provocada por hiperuricemia [86]. Es posible que se presenten casos de nefrolitiasis e hiperuricemia asintomáticas [87], por lo que se requieren estudios adicionales para corroborar esta suposición. Aunque el análisis de causalidad sugiere que es poco probable que estas alteraciones estén provocadas por el uso de EDL, es importante mantener una vigilancia estrecha de estas alteraciones en otros estudios con EDL.

Limitantes del estudio

La principal limitante del estudio piloto es el tamaño de la muestra. La probabilidad de que las tendencias observadas sean debidas al azar es alta, lo que limita la posibilidad de hacer una asociación causa-efecto en un estudio piloto [88]. En este grupo de sujetos que fue pequeño, cualquier desviación extrema de uno de los participantes impacta las medidas de tendencia central y de dispersión. Para que estos efectos se neutralicen, es necesario incluir a más sujetos. Algunos autores sugieren que el análisis de los estudios piloto sea puramente descriptivo [45], ya que para probar una hipótesis se requiere de una muestra representativa de la población a estudiar. Los sujetos del piloto solo representaron al sexo masculino y un rango de edad estrecho, lo cual afecta la validez externa de los resultados [88]. Los análisis estadísticos se realizaron con el propósito de evaluar si se observaba alguna tendencia, pero no para hacer conclusiones acerca de la eficacia del medicamento en investigación.

Otra limitante de este estudio es la falta de un grupo control. En la mayoría de los estudios piloto no existe un grupo control [44]. Un estudio piloto se define como “un estudio pequeño para ayudar en el diseño de un estudio posterior confirmatorio” [39]. Los estudios piloto pueden tener diferentes objetivos, por ejemplo, la estimación de la tasa de reclutamiento, estudiar la validez de las herramientas clínicas, probar procedimientos, calcular el tamaño de la muestra [44]. En el caso de este estudio piloto, se ha logrado evaluar la factibilidad del estudio y conocer sus limitantes [40], permitiendo hacer modificaciones al protocolo para mejorar la probabilidad de éxito.

La falta de un ambiente controlado es un reto en los estudios con alergias. La zona geográfica y la época del año influyen en las exacerbaciones de alergia debido a la estacionalidad de muchos alérgenos [2]. Una manera de controlar la variación estacional en estudios de alergia ambiental es distribuir el reclutamiento equitativamente en un periodo de 12 meses [68]. Otra estrategia es verificar que los sujetos tengan sensibilidad a algún alérgeno con prevalencia estacional en la época en la cual se le recluta. Esto se pudo corroborar en todos los sujetos del estudio piloto.

El clima y las variaciones en las partículas contaminantes del aire también tiene influencia sobre las exacerbaciones de alergia. Los contaminantes abundantes en las zonas urbanas como óxido nítrico, ozono, hidrocarburos y partículas pequeñas exacerbaban la inflamación [89]. Durante las tormentas eléctricas, las partículas de pólenes se hacen más pequeñas, con lo que se hacen más volátiles y penetran más profundo en la vía aérea, explicando por qué hay exacerbaciones de rinitis alérgica y asma durante las tormentas [2]. Una estrategia para controlar los efectos del clima y las partículas contaminantes, es el uso de diarios de paciente. El interrogar diariamente a los pacientes acerca de sus síntomas logra promediar las exacerbaciones ocasionales por aumento en las partículas de alérgenos, el clima y los contaminantes ambientales con el resto de los días sin exacerbaciones adicionales.

Algunas zonas del área metropolitana que rodea a la Ciudad de México pueden tener predominio de ciertos alérgenos, y la zona en la que radican los pacientes puede tener efecto sobre su sintomatología diaria. Aunque se ha demostrado que los pólenes pueden viajar cientos de kilómetros [2] y provocar síntomas a gran distancia de donde se generaron, la cercanía con la fuente de polen sí puede influir sobre la severidad de los síntomas. El ambiente, el nivel de actividad, los lugares que visita, la habitación donde se encuentra, todos afectan los síntomas. Además, los síntomas de rinitis son variables de día y de noche. Más aún, el ambiente en la cama o en la habitación puede tener alérgenos diferentes y exacerbar síntomas (exposición cercana a ácaros en la almohada/ cobija, colchón) y ser un ambiente diferente al que el paciente visita durante el día. Esto justifica el interrogatorio de síntomas diurnos y nocturnos en los sujetos con alergia.

Otra limitante del estudio fue que los efectos clínicos pudieron ser explicables tanto por el EDL como la fluticasona y la loratadina. Debido a que en este estudio piloto no se utilizó placebo, no fue posible asignar los datos clínicos al efecto de un fármaco en específico. Debido al mecanismo de acción de EDL que favorece una respuesta TH1 [22], el EDL podría tener efectos similares a la inmunoterapia, por lo que se pretende utilizar junto con otros medicamentos para el control de la rinitis alérgica, sobre todo durante las exacerbaciones. Además, las guías actuales recomiendan que los pacientes con rinitis alérgica persistente sean tratados con más de una sustancia en caso necesario [9]. Por

estos motivos, en el diseño del estudio se incluyó un tratamiento convencional con fluticasona y un medicamento de rescate de uso opcional (loratadina).

Se utilizaron 3 dosis diferentes durante el estudio debido a que se imitó el único antecedente de dosificación que hay, y se observó una tendencia al empeoramiento de los síntomas y de la calidad de vida una vez que disminuyó la dosis a 1 vez por semana. No se puede determinar si en realidad fue un efecto de dosis, o si fue la evolución natural de la enfermedad, o una tolerancia al efecto del esteroide. En este diseño de estudio tampoco se puede determinar el tiempo de duración de un efecto, en caso de haberlo. Para resolver estas cuestiones se tendría que realizar un estudio de comparación de dosis en la que cada grupo recibe un solo esquema de dosis.

7. Conclusiones

En este estudio piloto, la mayoría de los sujetos participantes mostró mejoría clínicamente significativa en la calidad de vida, la severidad de los síntomas y el control de la enfermedad con el uso de EDL. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

La mejoría clínicamente significativa mostró una tendencia favorable, por lo que se justifica continuar el estudio para incrementar el tamaño de muestra que incluya sujetos de ambos sexos y de un mayor rango de edad.

El diseño del estudio mostró factibilidad, por lo que puede ser un referente para nuevos estudios.

8. Referencias bibliográficas

1. Scadding GK, Church MK, Borisch L. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. In: Holgate ST, Church MK, Briode DH, Martienz FD, ed. Allergy. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2012. p 203-226.
2. Bousquet, J, Khaltaev, N, Cruz, AA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008; 63(suppl 86): 8-160.
3. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, Van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann H. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 466–476.
4. Meltzer EO, Blaiss MS, Naclerio RM, Stoloff SW, Derebery MJ, Nelson HS, Boyle JM, Wingertzahn MA. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. Allergy Asthma Proc. 2012 Sep-Oct;33 Suppl 1:S113-41.
5. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy. 2009; 64(1): 123-48.
6. Becerril M, Almeida VM, Angeles U, Flores B, Iniestra F, Martinez C, Ortiz F, Peralta ML. Guía de Práctica clínica para el Diagnostico y Tratamiento de Rinitis Alérgica. México: Secretaria de Salud; 2009. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. 2009.
7. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test – European standards. Clin Transl Allergy. 2013; 3: 3.

8. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2): 108-352.
9. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(4): 950–958.
10. Sur DK, Plesa ML. Treatment of Allergic Rhinitis. *Am Fam Physician*. 2015; 92(11): 985-92.
11. Selover D, Dana T, Smith C, Peterson K. Drug Class Review: Nasal Corticosteroids: Final Report Update 1 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; [actualizado Jun 2008, citado dic 2019]. Acceso por: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47237/> p12-14.
12. Selover D, Dana T, Smith C, Peterson K. Drug Class Review: Nasal Corticosteroids: Final Report Update 1 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; [actualizado Jun 2008, citado dic 2019]. Acceso por: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47237/> p33-38.
13. Kaiser HB, Naclerio RM, Given J, Toler TN, Ellsworth A, Philpot EE. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jun;119(6): 1430-7.
14. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2): 339-349.
15. Baena-Cagnani C, Canonica GW, Helal MZ, Gómez RM, Compalati E, Zernotti ME, Sanchez-Borges M, Morato-Castro FF, Murrieta-Aguttes M, López-García A, Tadros FA, ISMAR Study Group. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015; 8(1): 10.
16. Demoly P, Calderon MA, Casale T, Scadding G, Annesi-Maesano I, Braun JJ, Delaisi B, Haddad T, Malard O, Trébuchon F, Serrano E. Assessment of disease control in allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy*. 2013 Feb 18;3(1): 7.
17. Bousquet J, Schünemann HJ, Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB. How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA2LEN statement. *Allergy*. 2011; 66: 765–774.
18. Calderon MA, Casale TB, Demoly P. Validation of patient-reported outcomes for clinical trials in allergic rhinitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019, 7(5): 1450-1461 e6.
19. De Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(3): 267-75.
20. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Méchin H, Daures JP, Bousquet J. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007; 367-372.
21. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3): 864-879.
22. Medina-Rivero E, Merchand-Reyes G, Pavón L, Vázquez-Leyva S, Pérez-Sánchez G, Salinas-Jazmín N, Estrada-Parra S, Velasco-Velázquez M, Pérez-Tapia SM. Batch-to-Batch Reproducibility of Transferon™. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014; 88: 289-294.
23. Flores SG, Gómez VJ, Orea SM, López TJ, Serrano E, Rodríguez A, Rodríguez A, Estrada PE, Jiménez SN. Factor de transferencia como inmunomodulador específico en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa. *Rev Alergia México*. 2005; 52(6): 2015-20.
24. Berron-Perez R, Chávez-Sánchez R, Estrada, I, Espinosa-Padilla S, Cortez-Gómez R, Serrano-Miranda, E, et al. Indications, Usage, and Dosage of the Transfer Factor. *Revista Alergia México*. 2007; 54: 134–139.

25. García-Hernández U, Robledo-Avila FH, Alvarez-Jiménez VD, Rodríguez-Cortés O, Wong-Baeza I, Serafin-López J, Aguilar-Anguiano LM, Estrada-Parra S, Estrada-García I, Pérez-Tapia SM, Chacón-Salinas R. Dialyzable leukocyte extracts activate TLR-2 on monocytes. *Nat Prod Commun*, 2014; 853-6.
26. Franco-Molina MA, Mendoza-Gamboa E, Castillo-Tello P, Isaza-Brando CE, García ME, Castillo-León L, Tamez-Guerra RS, Rodríguez-Padilla C. Bovine dialyzable leukocyte extract modulates cytokines and nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated human blood cells. *Cytotherapy*. 2007;9(4): 379-85.
27. Hernandez ME, Mendieta D, Pérez-Tapia M, Bojalil R, Estrada-Garcia I, Estrada-Parra S, Pavon L. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors and immunomodulator on cytokines levels: an alternative therapy for patients with major depressive disorder. *Clin Dev Immunol*. Epub 2013 Nov 17.
28. Estrada-Parra S, Nagaya A, Serrano E, Rodriguez O, Santamaria V, Ondarza R, Chavez R, Correa B, Monges A, Cabezas R, Calva C, Estrada-Garcia I. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol*, 1998; 20, 521-35.
29. Luna-Baca GA, Linares M, Santacruz-Valdes C, Aguilar-Velazquez G, Chavez R, Perez-Tapia M, Estrada-Garcia I, Estrada-Parra S, Jimenez-Martinez MC. Immune Response Using Dialyzable Leukocyte Extract in the Treatment of Herpetic Keratitis. *Clinical immunology*, 2007; 123: S167.
30. Homberg T, Reporte de cierre protocolo IC 12-001, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, 2018.
31. Homberg T. R. Lara, S. Pérez-Tapia, M.C. Jiménez Martínez. Poster 1008: Dialyzable Leukocyte Extracts as Adjuvant Treatment for Allergic Rhinitis. *World Allergy Organization Journal*, 2014; 7(Suppl 1): 5.
32. Homberg T, Lara I, Cervantes-Trujano E, Andaluz MC, Vera E, Pineda O, Estrada-Parra S, Pérez-Tapia SM, Jiménez-Martínez MC. Quality of Life Improvement in Allergic Rhinitis Patients Taking an Immunomodulator, a Detailed Analysis. *Federation of Clinical Immunology Societies Abstract Supplement*. San Diego. FOCIS. 2015; 4-5.
33. Homberg T. Reporte de Cierre del estudio Estudio clínico fase II para evaluar la seguridad y eficacia de Transferon® durante el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica. Fase calidad de vida. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, 2015.
34. Homberg T, Sáenz V, Galicia-Carreón J, Lara I, Cervantes-Trujano E, Andaluz MC, Vera E, Pineda O, Ayala-Balboa J, Estrada-García A, Estrada-Parra S, Pérez-Tapia SM, Jiménez-Martínez MC. (2015). The Adverse Event Profile in Patients Treated with Transferon™ (Dialyzable Leukocyte Extracts): A Preliminary Report. *Pharmacology & Pharmacy*. 2015; 6: 65-74.
35. Avila S, Muñoz-García L, Vázquez-Leyva S, Salinas-Jazmín N, Medina-Rivero E, Pavón L, Mellado-Sánchez G, Chacón-Salinas R, Estrada-Parra S, Vallejo-Castillo L, Pérez-Tapia SM. Transferon™, a peptide mixture with immunomodulatory properties is not immunogenic when administered with various adjuvants, *Journal of Immunotoxicology*. 2017; 14(1): 169-177.
36. Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis R. Immune responses to therapeutic proteins in humans--clinical significance, assessment and prediction. *Curr Pharm Biotechnol*. 2002; 349-360.
37. Karussis D Teitelbaum D, Sicsic C, Brenner T y group. AC001 multi-center Israeli study. Long-term treatment of multiple sclerosis with glatiramer acetate: natural history of the subtypes of anti-glatiramer acetate antibodies and their correlation with clinical efficacy. *J Neuroimmunol*. 2010; 220(1-2): 125-30.
38. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismalia A, Rios LP, Robson R, Thabane M, Goldsmith CH. A tutorial on pilot studies: The what, why and how. *BMC Medical Research Methodology* 2010, 10:1
39. Arnold DM, Burns KE, Adhikari NK, Kho ME, Meade CO, Cook DJ. McMaster Critical Care Interest Group. The design and interpretation of pilot trials in clinical research in critical care. *Crit Care Med* 2009, 37 (suppl 1): S69-74.
40. Orsmond GI, Cohn ES. The Distinctive Features of a Feasibility Study: Objectives and Guiding Questions. *OTJR (Thorofare N J)* 2015, 35(3):169-77.

41. Tickle-Degnen L. Nuts and bolts of conducting feasibility studies. *The American Journal of Occupational Therapy* 2013, 67: 171-176.
42. Jones TA, Olds TS, Currow DC, Williams MT. Feasibility and Pilot Studies in Palliative Care Research: A Systematic Review. *J of Pain and Symptom Management* 2017, 54(1) 139-151.E4
43. Project Management Institute. Project Risk Management. In: Project Management Institute. Project management body of knowledge (PMBOK® Guide). 5th edition. Pennsylvania: Project Management Institute Inc; 2013, p 309-352.
44. Mubashir A, Campbell MJ, Cooper CL, Lancaster GA. What is a pilot feasibility study? A review of current practice and editorial policy. *BMC Medical Research Methodology* 2010, 10: 67-73.
45. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. *J Eval Clin Pract* 2004, 10: 307-12.
46. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2011 Oct;121(10): 2055-9.
47. Juniper EF. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104: 364-369.
48. Juniper EG. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *Allergy Clin Immunol*. 1996; 98: 843-845.
49. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(6): 949-955.
50. PLM. Ficha técnica Avamys (furoato de fluticasona): IPP Avamys 2A (furoato de fluticasona). [Internet] México: PLM; [actualizado 2012, citado oct 2018]. Acceso por http://www.medicamentosplm.com/home/productos/avamys_2a_suspension/64/101/33492/194.
51. Medicamentos.com. Ficha técnica Clarityne (loratadina): IPP Clarityne (loratadina). [Internet]. México: Medicamentos; [actualizado 2017, citado oct 2018]. Acceso por <https://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/27695.htm>.
52. Ciprandi G, Mora F, Cassano M, Gallina AM, Mora R. Visual analog scale (VAS) and nasal obstruction in persistent allergic rhinitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009; 141: 527-529.
53. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domencq D, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981, 30: 239-45.
54. Graphpad software. Graph Pad quickcalcs. [Internet]. California: Graphpad software; [actualizado 2018, citado nov 2018]. Acceso por <http://www.graphpad.com/quickcalcs/index.cfm>.
55. ICH.org (Internet). Harmonized Tripartite Guideline E6: R2 Integrated Addendum to ICH E&(R1) Guideline for Good Clinical Practice. [Internet]. USA, Europe, Japan: ICH; [Actualizado 2016, citado 14 nov 2018]. Acceso por: <https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.
56. Reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 02 abril 2014. Ley General de Salud. DOF: 02/04/2014.
57. Criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos Norma Oficial Mexicana; 2012. NOM-012-SSA3-2012.
58. Organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos; 2011. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011.
59. Manejo de RPBI; 2002. Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

60. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, Babineau DC, Wood RA, Cohen RT, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(3): 1003-+.
61. Jantunen J, Haahtela T, Salimaki J, Linna M, Makela M, Pelkonen A, et al. Multimorbidity in Asthma, Allergic Conditions and COPD Increase Disease Severity, Drug Use and Costs: The Finnish Pharmacy Survey. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2019;179(4): 273-80.
62. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152(1 Suppl): S1-S43.
63. Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, de Los Santos G, Plaza AM, Cobeta I, Mullol J. Multimorbidities of Pediatric Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(2): 13.
64. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5): S147– S334.
65. Min YG. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2(2): 65-76.
66. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. *Natl Health Stat Report*. 2008;(8): 1-29
67. Tatar EC, Sürenoğlu UA, Saylam G, Işık E, Ozdek A, Korkmaz H. Is there any correlation between the results of skin-prick test and the severity of symptoms in allergic rhinitis? *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(1): e37-e39.
68. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults*. *Allergy* 1998; 53: 608–613.
69. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116: 377–383.
70. Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Lai E. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: 314–322
71. Köberlein J, Kothe AC, Sieber J, Mösges R. Determining factors of patient compliance to treatment in allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(2): 148-156.
72. Vander Stichele R. Measurement of patient compliance and the interpretation of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(1): 27-35.
73. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Organización Panamericana de la Salud, Washington DC 2004, p 13-14.
74. Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, Mesbah K, Bousquet J. Impact of Allergic Rhinitis Symptoms on Quality of Life in Primary Care. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2013;160(4): 393-400.
75. Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L, et al. Standardized Quality (SQ) house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 2015;114(2): 134-U83.
76. Frolund L, Durham SR, Calderon M, Emminger W, Andersen JS, Rask P, et al. Sustained effect of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet on rhinoconjunctivitis quality of life. *Allergy*. 2010;65(6): 753-7.

77. Costal DJ, Marteau P, Amouyall M, Poulsen LK, Hamelmann E, Cazaubiel M, et al. Efficacy and safety of the probiotic *Lactobacillus paracasei* LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study). *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014;68(5): 602-7.
78. Kremer B, Klimek L, Bullinger M, Mösges R. Generic or disease-specific quality of life scales to characterize health status in allergic rhinitis? *Allergy*. 2001;56(10): 957-963.
79. Niederberger V, Neubauer A, Gevaert P, Zidarn M, Worm M, Aberer W et al. Safety and efficacy of immunotherapy with the recombinant B-cell epitope-based grass pollen vaccine BM32. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2): 497-509.e9.
80. Ilyina NI, Edin AS, Astafieva NG, et al. Efficacy of a Novel Intranasal Formulation of Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate, Delivered in a Single Spray, for the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: Results from Russia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178(3): 255-263.
81. Valero A, Izquierdo I, Kowalski ML, Scadding GK, Bousquet J, Mullol J. Higher efficacy of rupatadine 20 mg and 10 mg versus placebo in patients with perennial allergic rhinitis: a pooled responder analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020; 16:29.
82. Barnes ML, Vaidyanathan S, Williamson PA, Lipworth BJ. The minimal clinically important difference in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(2): 242-250
83. Devillier P, Brüning H, Bergmann KC. Determination of the minimally important difference in a nasal symptom score in house dust mite allergy. *Allergy*. 2019;74(11): 2191-2198.
84. Fraenkel PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015: 14-8.
85. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2): 319-332.
86. Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis. *Urol Clin North Am*. 2007; 34(3): 335-46.
87. Viggiano D, Gigliotti G, Vallone G, Giammarino A, Nigro M, Capasso G. Urate-Lowering Agents in Asymptomatic Hyperuricemia: Role of Urine Sediment Analysis and Musculoskeletal Ultrasound. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(2): 606-615.
88. Portney LG. Design Validity. In: Portney LG. *Foundations of clinical research*, 4th edition. Philadelphia: FA Davis; 2020. p210-224.
89. Nikasinovic L, Just J, Sahraoui F, Seta N, Grimfeld A, Momas I. Nasal inflammation and personal exposure to fine particles PM2.5 in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6): 1382-1388.

9. Anexos

9.1 Consentimiento informado

2. Historial médico y de medicamentos
3. Interrogatorio y exploración física para integrar su expediente
4. Evaluación del estado de la enfermedad
5. Compromiso de no embarazo

Una vez realizados estos 5 pasos y en caso de haber sido diagnosticado con rinitis alérgica moderada/severa persistente, usted podrá ser incluido en el estudio.

¿EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO? EN ESTA SECCIÓN SE DESCRIBEN LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE VAN A USAR Y SU PROPÓSITO.

A los pacientes que cumplan los criterios para ser incluidos en el estudio, se les realizará lo siguiente:

1. Los pacientes tratados con EDL Transferon o placebo vía oral más el tratamiento convencional indicado para la rinitis alérgica, recibirán seguimiento médico estrecho durante 13 a 14 semanas.
2. Los pacientes recibirán los fármacos habituales para controlar su rinitis alérgica vía oral, nasal o inhalada de acuerdo con las guías de tratamiento.
3. Se realizará una revisión de los pacientes en el Servicio Médico de la Unidad de Servicios externos e Investigación Clínica de la ENCB-IPN en 6 ocasiones a lo largo de 13 a 14 semanas para hacer estudios, para verificar que el tratamiento se esté siguiendo de manera adecuada, para dar seguimiento a la severidad de la enfermedad y poder modificar oportunamente el tratamiento. Cada consulta durará entre una y hasta dos horas, dependiendo de cada situación individual. Las dudas que usted tenga podrán ser aclaradas en cualquier momento. En algunos casos se dará una cita adicional de control a los 6 meses (cita 7).
4. Se aplicarán cuestionarios sobre la frecuencia e intensidad de los síntomas y su efecto sobre la calidad de vida a su ingreso, durante y al final del tratamiento.
5. Se realizarán pruebas cutáneas de alergia a los pacientes que ingresen al estudio.
6. Se realizarán estudios de laboratorio en 5 ocasiones a partir de muestras de sangre, moco de la nariz y orina. En algunos pacientes se realizará un estudio adicional de laboratorio a los 6 meses de haber participado.
7. Se asignará de manera al azar, la administración de EDL Transferon o placebo (frasco con las mismas características de presentación pero la sustancia contenida no tiene ningún efecto medicamentoso). Ninguna de las personas involucradas en el estudio que tienen contacto directo con el paciente saben si el paciente recibe EDL Transferon o placebo, a este tipo de estudio se le llama doble ciego.
8. Se otorgará EDL Transferon o Placebo de manera gratuita hasta 20 dosis durante el estudio.
9. Se otorgará también el tratamiento convencional con fluticasona y loratadina de manera gratuita durante el estudio.
10. Participarán aproximadamente 140 pacientes en el estudio, y este se realizará únicamente en el Servicio Médico de la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica de la ENCB-IPN.

Una vez seleccionado para su participación en el protocolo, se realizarán las siguientes actividades en el orden enlistado:

1. Cita 1. Se explican las características del estudio y se lee y se firma el consentimiento informado. Se realiza la evaluación inicial del paciente.
2. Se dará la cita 2 para tomar muestras de sangre, moco de la nariz y orina para laboratorio y se realizarán pruebas cutáneas. Tendrá que acudir a consulta dentro de los siguientes 7 días. Para realizar estas pruebas no deberá tomar medicamentos para su alergia desde 3 días antes pues si los toma puede afectar los resultados de

- las pruebas. En caso de que las pruebas cutáneas salgan negativas, usted no podrá continuar participando en el estudio.
3. Después de la realización de pruebas cutáneas, durante la cita 2 se iniciará tratamiento habitual para la rinitis alérgica mediante fluticasona intranasal y loratadina oral durante 2 semanas.
 4. Acudirá a la cita 3 después de 2 semanas de tratamiento habitual. En esta cita se agregará EDL Transferon ó placebo a su tratamiento. En este momento se tomarán nuevas muestras de sangre, moco nasal y de orina. Se dará cita para dentro de una semana.
 5. Acudirá a la cita 4 después de una semana de tomar EDL, se tomarán nuevas muestras de sangre y orina y se continuará el tratamiento con loratadina, fluticasona y EDL/placebo.
 6. Acudirá a la cita 5 después de las 5 semanas y se tomarán nuevas muestras de sangre y orina. Se dará tratamiento con loratadina, fluticasona y EDL/placebo por 5 semanas más.
 7. Acudirá a la cita 6 (cita final) y se tomarán nuevas muestras de sangre, de moco de la nariz y orina. Se repetirán las pruebas cutáneas. Aquí termina el estudio.
 8. Cita 7 (sólo algunos sujetos) En algunos casos se le pedirá que acuda a cita después de 6 meses para una última toma de muestras para laboratorio.

NOTA: Es importante recordarle que para su participación en el estudio se requiere que acuda a 6 citas que duran aproximadamente entre 2 y 3 horas cada una, que se harán pruebas de alergia y que se tomarán muestras de sangre y orina en 5 a 6 ocasiones así como de moco de la nariz en 3 ocasiones.

¿QUÉ ES EL EXTRACTO DIALIZABLE DE LEUCOCITOS O EDL TRANSFERON?

Es un medicamento que se obtiene de la ruptura de las células encargadas del sistema de defensa y que se encuentran en la sangre de donadores sanos. Se ha observado que los EDL genera activación y regulación del sistema de defensas para que se re-establezca el equilibrio perdido en los pacientes con alergia. Se explicará con detalle las dosis, el uso y el almacenamiento de estos medicamentos cuando sean entregados.

La presentación de EDL Transferon vía oral es un frasco con 5mL de líquido claro sin olor y sin sabor que se mantiene en congelación. La dosis varía según la etapa del estudio.

¿QUÉ ES EL PLACEBO?

Es una sustancia inactiva, con ningún efecto sobre el cuerpo, del mismo color y de la misma consistencia que el EDL Transferon, contenido en un frasco igual al frasco del EDL.

¿QUÉ SON LOS FÁRMACOS HABITUALES PARA LA RINITIS ALÉRGICA?

Los fármacos habituales son los medicamentos de uso común para la rinitis alérgica y varían según la severidad de la enfermedad.

¿QUÉ FÁRMACOS HABITUALES VOY A RECIBIR?

Si usted tiene rinitis alérgica moderada/severa, recibirá fluticasona spray vía intranasal y loratadina en tabletas vía oral en las dosis que indican las guías de tratamiento.

¿QUÉ SON LAS PRUEBAS CUTÁNEAS DE ALERGIA IN VIVO (PRICK TEST)?

Las pruebas cutáneas son un procedimiento para confirmar el diagnóstico de alergia que evidencia la presencia de anticuerpos IgE contra sustancias que pueden causar alergia en alimentos, sustancias inhalables e insectos. A estas sustancias se les conoce como alérgenos.

Para su realización se utilizará el método de "prick-test" en el cual el alérgeno es aplicado sobre la piel de la espalda o antebrazo y mediante una lanceta introducido por debajo de la piel, de modo que 15 minutos después aparece una roncha en las zonas específicas. Para su realización se requiere que no tome medicamentos de tipo antihistamínicos desde 3 días antes del estudio, ya que pudieran alterar el resultado del estudio.

¿QUÉ ESTUDIOS ME VAN A REALIZAR EN SANGRE, ORINA Y MOCO DE LA NARIZ Y POR QUÉ?

Los estudios a realizar en sangre serán: biometría hemática, química sanguínea que incluye glucosa, pruebas de función del riñón (creatinina, urea, nitrógeno uréico), pruebas de función del hígado (bilirrubinas, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, gama glutamil transpeptidasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, albúmina y globulinas) y algunas pruebas de función del sistema inmunológico (TGF- β , IL-1, IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17 y otros marcadores de inflamación y regulación, para estos últimos guardaremos su suero ya que es probable que se utilicen en estudios posteriores). En las mujeres que tengan menos de 50 años se realizará prueba de embarazo. En orina se realizará un examen general de orina.

Los estudios de orina, de función del riñón y del hígado se realizarán para verificar que no haya alteraciones antes del estudio, ni después del estudio.

Los estudios inmunológicos en sangre se realizarán para verificar los efectos del medicamento del estudio sobre el sistema inmunológico, para comprobar la efectividad del medicamento. La prueba de inmunogenicidad se realiza para determinar si su cuerpo hace algún tipo de reacción al medicamento en investigación. Esta prueba, si resulta positiva, se repetirá en 6 meses.

En moco de la nariz se identificarán células que se llaman eosinófilos. Este estudio se realizará para confirmar que usted tiene rinitis alérgica.

¿EXISTEN RIESGOS AL PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Los riesgos son similares a los que se pudieran presentar cuando uno toma un medicamento nuevo, desde no tener ninguna alteración, hasta reacciones alérgicas o reacciones no conocidas aún.

¿EXISTEN MOLESTIAS ASOCIADAS AL USO DE EDL TRANSFERON?

En diversos estudios se ha sugerido que el uso de EDL Transferon es seguro ya que no se han reportado reacciones adversas graves, sin embargo, uno de los objetivos del estudio es determinar si hay efectos secundarios no observados previamente. Usted puede presentar las siguientes molestias durante el uso de EDL Transferon, que son las que han presentado otras personas que lo han tomado previamente: dolor de cabeza, cansancio, estornudos, dolor articular, malestar general, erupciones en la piel. El riesgo de presentar un evento adverso que no se encuentre en esta lista es impredecible.

¿EXISTEN MOLESTIAS ASOCIADAS AL USO DE PLACEBO?

No existe ningún efecto secundario por tomar placebo.

¿EXISTEN MOLESTIAS ASOCIADAS AL USO DE FLUTICASONA?

Puede presentar alguna de las siguientes molestias: sangrado de la nariz, úlcera en la nariz, reacciones alérgicas, dolor de cabeza, dolor de la nariz, ardor en la nariz, irritación de la nariz y sequedad de la nariz.

¿EXISTEN MOLESTIAS ASOCIADAS AL USO DE LORATADINA?

Puede presentar alguna de las siguientes molestias: Fatiga, dolor de cabeza, sueño, boca seca, náuseas, gastritis, erupción en la piel.

En raras ocasiones se han informado casos de caída de cabello, reacciones alérgicas fuertes, y anomalías en la función del hígado.

¿EXISTEN MOLESTIAS DURANTE LA TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE Y CITOLOGÍA NASAL?

Durante la toma de muestras de sangre existen los riesgos propios de una punción venosa al momento de las tomas de muestra para laboratorio, como dolor o infección en el sitio de punción.

Durante la toma de muestra de la nariz o citología nasal puede presentar ardor, dolor o sangrado leve.

¿EXISTEN MOLESTIAS DURANTE LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS DE ALERGIA?

Durante la realización de las pruebas cutáneas de alergia es esperable que aparezcan ronchas en los sitios de realización de las pruebas. Existe el riesgo de que la persona presente aumento de los síntomas de alergia (congestión o comezón de la nariz, garganta u ojos) que van desde leves a moderadas. Si presenta alguna de estas reacciones es posible que requiera tratamiento en ese momento. En pacientes con asma existe el riesgo de que el paciente presente crisis de asma durante o después del estudio.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS AL PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Participar en este estudio tiene los siguientes posibles beneficios:

1. Su participación aportará a incrementar el conocimiento acerca del EDL Transferon como una nueva opción de tratamiento para la rinitis alérgica.
2. Contribuir en el desarrollo de nuevos métodos de tratamiento y seguimiento de esta enfermedad.
3. Usted recibirá el tratamiento habitual para la rinitis alérgica, además del tratamiento en investigación.
4. Las consultas médicas, los estudios realizados y las dosis de loratadina, fluticasona y EDL Transferon necesarias para este estudio correrán por cuenta de la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica.
5. Los resultados de las pruebas cutáneas de alergia tienen la ventaja de que permiten conocer a qué sustancias existe alergia y el grado de intensidad de la misma. Esto permite establecer un tratamiento individualizado para cada paciente.

¿CUÁLES SON LAS ALTERNATIVAS A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

La alternativa a participar en este estudio es utilizar únicamente el tratamiento habitual para rinitis alérgica y no agregar el EDL Transferon. Esto elimina la posibilidad de que usted presente alguna molestia asociada al uso del EDL Transferon, que es un medicamento en estudio.

¿QUÉ SUCEDE SI SURGE ALGUNA DUDA ACERCA DE LOS PROCEDIMIENTOS, RIESGOS, BENEFICIOS Y OTROS ASUNTOS RELACIONADOS A ESTA INVESTIGACIÓN Y AL EDL?

Cualquier duda adicional que surja en el futuro será oportunamente aclarada. En caso de dudas favor de comunicarse con la Dra. Toni Homberg, investigador principal, al teléfono:

57296000 ext. 62369 y 62508 de martes a viernes de 8:00 a 14:00 o en cualquier momento al correo electrónico: protocolosipn@gmail.com o teléfono móvil 5554573049.

Si usted tiene dudas acerca de los derechos del paciente o acerca de las obligaciones del investigador se puede comunicar al Comité de Ética en Investigación de la Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP al número 5442 1700 ext 3212 ó con el Presidente del Comité Dr Yonathan Garfias al correo electrónico yogarfias@institutodeoftalmologia.org.

¿TENGO QUE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO? ¿SI PARTICIPO, PUEDO RETIRARME DEL ESTUDIO EN CUALQUIER MOMENTO?

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si por alguna razón usted se negara a participar en él, esto no tendría ninguna repercusión en la atención brindada por el Servicio Médico de la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica. En caso de participar, tiene la libertad de retirar su consentimiento y dejar de participar en el estudio en el momento que lo desee y sin repercusión en su seguimiento futuro. Usted tendrá el derecho de recibir el tratamiento habitual que se brinda en el servicio médico.

¿CÓMO SERÁ GUARDADA LA INFORMACIÓN?

La información que se obtenga será estrictamente confidencial y anónima y será utilizada exclusivamente para fines de investigación. Solo personal autorizado tiene acceso a su información y respeta la privacidad del paciente. Esto asegura que personas externas a la investigación no puedan identificar a los pacientes que participan en el estudio y que no puedan ver alguna información de los pacientes ni del estudio.

¿TENDRÉ ACCESO A LA INFORMACIÓN OBTENIDA DURANTE EL ESTUDIO?

Los resultados obtenidos durante el estudio se le darán a conocer si usted lo solicita, aunque estos resultados afecten su voluntad por seguir participando en el estudio.

¿PUEDO SER SUSPENDIDO DEL ESTUDIO?

En caso de que el paciente no cumpla con los lineamientos del estudio o cumpla con alguno de los criterios de exclusión del estudio se le puede suspender del estudio en cualquier momento sin su consentimiento. El estudio también se puede suspender en cualquier momento.

¿QUÉ PASA SI SUFRO UN DAÑO ASOCIADO A EDL O A LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS CUTÁNEAS?

En caso de un daño relacionado al estudio se le dará el tratamiento médico necesario para asistirlo en la recuperación de su daño. El patrocinador pagará por cualquier cuidado inmediato y/o tratamiento y gasto que se genere para la atención de un daño producido por la participación en el estudio. Este acuerdo de proporcionar tratamiento médico gratuito no incluye tratamiento para daño o enfermedades que no sean ocasionados por el estudio. No se dará otra compensación financiera a parte del tratamiento médico gratuito por el daño.

En caso de que presente probables molestias o daños asociados al EDL, placebo, fluticasona o loratadina o debidos a la realización de pruebas cutáneas deberá comunicarlos inmediatamente al equipo médico del protocolo quien le podría pedir que acuda a una valoración adicional que no esté programada y determinará la(s) acción(es) indicada(s) a seguir.

¿QUIÉN PAGA EL TRATAMIENTO, LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO Y LAS PRUEBAS QUE RECIBO?

Usted tendrá el tratamiento de estudio de forma gratuita. Todos los estudios de laboratorio y las pruebas cutáneas serán gratuitas. Todas las consultas médicas relacionadas al estudio serán gratuitas. La Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, a través de la Unidad de Investigación, Desarrollo e Innovación Médica y Biotecnológica (UDIMEB) y su dependiente la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica (USEIC) pagará por los estudios, medicamentos y consultas médicas que estén directamente relacionados con su participación en el estudio.

GASTOS ADICIONALES

Si se generan gastos adicionales para esta investigación, estos gastos serán absorbidos por la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, a través de la Unidad de Investigación, Desarrollo e Innovación Médica y Biotecnológica (UDIMEB) y su dependiente la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica (USEIC).

¿RECIBIRÉ UN PAGO POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

Usted no recibirá un pago por participar en el estudio.

AL FIRMAR A CONTINUACIÓN, USTED DECLARA QUE:

1. He leído cuidadosamente (o me ha leído mi representante legal) y he entendido el consentimiento informado.
2. Se me ha brindado información clara y tiempo suficiente para leer el consentimiento informado y aclarado todas mis dudas.
3. Mi participación es voluntaria.
4. Entiendo que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento que lo decida.
5. No he sido sometido a ningún tipo de presión para participar en el estudio.
6. Libremente otorgo mi consentimiento para participar en este estudio.
7. Libremente otorgo mi consentimiento para la realización de pruebas cutáneas de alergia.
8. Libremente otorgo mi consentimiento para la obtención de muestras de sangre, moco nasal y de orina para la realización de pruebas de laboratorio en cada consulta.
9. Libremente otorgo mi consentimiento para utilizar las muestras de sangre para la realización de otras determinaciones que posiblemente no se encuentren incluidas en este estudio.
10. Que con mi firma o huella dactilar en este documento, autorizo al médico tratante de actuar con libertad prescriptiva para poder intervenir y resolver cualquier contingencia o urgencia que eventualmente pueda presentar, derivadas de mi participación en el estudio.
11. Es de mi conocimiento que acudiré a múltiples citas de revisión médica y de toma de estudios. Entiendo que es mi responsabilidad acudir a todas las citas programadas para este estudio y seguir las indicaciones del médico investigador.
12. Entiendo que la atención médica y el producto EDL Transferon o placebo que reciba durante el estudio serán de manera gratuita.
13. Entiendo que la atención médica y el producto EDL Transferon o placebo que reciba serán gratuitos únicamente durante el estudio.
14. Entiendo que el estudio puede ser suspendido en cualquier momento sin mi consentimiento.

15. Entiendo que la Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica no me ofrece ningún tipo de seguro médico que pudiera cubrir mis gastos médicos derivados de mis enfermedades. Solamente cubre mis gastos derivados de atención médica asociados a un evento adverso asociado a la toma de EDL Transferon.
16. Confirmando que he recibido un duplicado original de este documento firmado.

Nombre del paciente: _____

Edad _____

Dirección (calle, número, código postal y estado): _____

Teléfono fijo _____ Móvil _____

E mail _____

Firma _____

Fecha y hora _____

Representante Legal (Si aplica).

Nombre _____

Firma _____

Fecha y hora _____

Relación con el paciente: _____

Testigo 1:

Nombre _____

Fecha y hora _____

Firma _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

Testigo 2:

Nombre _____

Fecha y hora _____

Firma _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

Llenado por el médico exclusivamente:

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento:

Fecha: _____

Número de paciente: _____

Número de aleatorización del paciente: _____

9.3 Diario del paciente para toma de medicamentos (muestra)

DIARIO DEL PACIENTE (TOMA DEL MEDICAMENTO)

Instrucciones de llenado:

1. Marque el medicamento que tomó cada día.
2. Si toma medicamento de rescate (loratadina) indique la hora y el motivo de por qué lo tomó.
3. Si toma algún medicamento adicional a los que aparecen en la hoja, favor de anotar el nombre, la dosis, la hora de toma y el motivo por el cual lo tomó.

SEMANAS 2 A 6 (SEGUNDO ESQUEMA CON EDL)

DOMINGO	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO
Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____
Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____
Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____
Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____
Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____
Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____	Fluticasona <input type="checkbox"/> EDL <input type="checkbox"/> Loratadina (opcional) <input type="checkbox"/> Hora: _____ Motivo: _____ _____ _____

9.4 Escalas visuales análogas (muestra)

ESCALAS VISUALES ANÁLOGAS

INSTRUCCIONES:

Marque con una "X" sobre la línea negra para indicar cómo se ha sentido en la última semana. Una marca en el extremo izquierdo significa que no tiene esa molestia, una marca hacia el extremo derecho significa que su molestia es mayor. Una marca hacia el centro de la línea equivale a que su molestia es moderada.

1. ¿Qué tan severas fueron sus molestias nasales en la última semana?

Sin molestias

Muchísimas molestias

2. ¿Qué tan severa fue la congestión nasal (nariz tapada) en la última semana?

Sin congestión

Congestión total

3. ¿Qué tan severa fue el escurrimiento nasal en la última semana?

Sin escurrimiento

Máximo escurrimiento

4. ¿Qué tan severos fueron los estornudos en la última semana?

Sin estornudos

Muchísimos estornudos

5. ¿Qué tan severa fue la comezón nasal en la última semana?

Sin comezón

Muchísima comezón

6. ¿Qué tan severo fue el escurrimiento de moco por la garganta en la última semana?

Sin escurrimiento

Muchísimo escurrimiento

Este campo es llenado por el médico

Nombre y firma del Investigador: _____

Fecha: _____

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN RELACIÓN CON LA RINOCONJUNTIVITIS CON ACTIVIDADES ESTANDARIZADAS (RQLQ(S))

**PARA LLENAR UNO MISMO
(SELF-ADMINISTERED)
SPANISH VERSION FOR MEXICO**

© 2013
QOL TECHNOLOGIES LTD.



**N.B. THE ORDER OF THE QUESTIONS
HAS BEEN CHANGED
FROM THE ORIGINAL 1990 VERSION**

Para más información dirijase a:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

his translation has been made possible through
a grant from MERCK & Co., Inc.
Translated by MAPI INSTITUTE
Senior Translator: Juan Bernal

© **El Cuestionario de la Calidad de Vida en Relación con la Rinoconjuntivitis con Actividades Estandarizadas (RQLQ(S)) tiene los derechos de autor y todos los derechos reservados. No puede venderse (en papel o en forma computarizada), alterarse, traducirse o adaptarse por otro medio sin la autorización expresa de Elizabeth Juniper (QOL Technologies Limited).**

ABRIL 2013

Por favor complete **todas** las preguntas encerrando en un círculo el número que describa mejor las molestias que ha sentido durante la **última semana como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos**.

ACTIVIDADES

¿Cuánto le ha **molestado** cada una de las siguientes actividades durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
1. REALIZAR SUS ACTIVIDADES EN CASA Y EN EL TRABAJO (su ocupación o tareas que tiene que hacer regularmente en su casa)	0	1	2	3	4	5	6
2. ACTIVIDADES SOCIALES (por ejemplo, actividades con su familia y amigos, jugar con los niños y mascotas, vida sexual, pasatiempos)	0	1	2	3	4	5	6
3. ACTIVIDADES AL AIRE LIBRE (por ejemplo, jardinería, cortar el pasto, sentarse al aire libre, deportes, caminar)	0	1	2	3	4	5	6

SUEÑO

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes problemas del sueño durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
4. Dificultad para dormirse	0	1	2	3	4	5	6
5. Despertarse durante la noche	0	1	2	3	4	5	6
6. No dormir bien durante la noche	0	1	2	3	4	5	6

OTROS SÍNTOMAS

¿Cuánto le han **molestado** los siguientes problemas durante la **última semana** como consecuencia de estos síntomas ?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
7. Falta de energía o decaimiento físico	0	1	2	3	4	5	6
8. Sed	0	1	2	3	4	5	6
9. Productividad baja	0	1	2	3	4	5	6
10. Cansancio	0	1	2	3	4	5	6
11. Dificultad para concentrarse	0	1	2	3	4	5	6
12. Dolor de cabeza	0	1	2	3	4	5	6
13. Sentirse rendido o agotado o sin fuerzas	0	1	2	3	4	5	6

PROBLEMAS PRÁCTICOS

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes problemas durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
14. Incomodidad de tener que llevar pañuelos desechables o pañuelo	0	1	2	3	4	5	6
15. Tener que frotarse la nariz/los ojos	0	1	2	3	4	5	6
16. Tener que sonarse o soplarse la nariz repetidamente	0	1	2	3	4	5	6

SÍNTOMAS NASALES

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes síntomas durante la **última semana**?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
17. La nariz tapada o congestionada	0	1	2	3	4	5	6
18. Le gotea la nariz	0	1	2	3	4	5	6
19. Estornudar	0	1	2	3	4	5	6
20. Le gotea o le baja líquido de la nariz a la garganta	0	1	2	3	4	5	6

SÍNTOMAS DE LOS OJOS

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes síntomas durante la **última semana**?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
21. Le pican los ojos, tiene comezón en los ojos	0	1	2	3	4	5	6
22. Tiene los ojos llorosos, le lagrimean los ojos	0	1	2	3	4	5	6
23. Le duelen los ojos	0	1	2	3	4	5	6
24. Los ojos hinchados	0	1	2	3	4	5	6

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN
RELACIÓN CON LA RINOCONJUNTIVITIS (RQLQ(S))
(SPANISH VERSION FOR MEXICO)
PARA LLENAR UNO MISMO

IDENTIF. DEL/A
PACIENTE: _____

FECHA: _____

Página 4 de 4

EMOCIONAL

¿Cuánto tiempo durante la última semana le han molestado las siguientes emociones como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	Nunca	Casi nunca	Poco tiempo	Parte del tiempo	Gran parte del tiempo	Casi siempre	Siempre
25. Sentirse frustrado	0	1	2	3	4	5	6
26. Impaciente o inquieto	0	1	2	3	4	5	6
27. Irritable	0	1	2	3	4	5	6
28. Avergonzado o abochornado o incómodo por sus síntomas	0	1	2	3	4	5	6

9.6 Formato de farmacovigilancia intensiva (muestra)



INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Unidad de Servicios Externos e Investigación Clínica/Área de Farmacovigilancia



1. FORMATO DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA-ACTIVA

Folio _____

Nombre completo del paciente _____

Fecha _____ Edad _____

¿Ha presentado alguno de estos síntomas cuando toma Transferon®?

Dolor de cabeza	Sí	No
Escurrimiento nasal	Sí	No
Cansancio	Sí	No
Lesiones en la piel (enrojecimiento, ronchas, comezón)	Sí	No
Dolor en las articulaciones o músculos	Sí	No
Aumento de las molestias de su enfermedad	Sí	No
¿Cuál? _____		
Otra molestia	Sí	No
¿Qué molestia? _____		

LLENADO POR EL MÉDICO

Protocolo al cual pertenece _____

Firma del Médico _____

9.7 Autorizaciones

9.7.1 Comité de Ética en Investigación



Instituto de Oftalmología
"Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP"®

Ciudad de México, a 16 de julio del 2019

Dra. María del Carmen Jiménez Martínez
Dra. Toni Homberg von Thaden

Departamento: Inmunología

Presente.

Con respecto a la enmienda del protocolo denominado "*Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado para evaluar la eficacia y seguridad de un inmunomodulador en el tratamiento adyuvante de la rinitis alérgica*", con número CEI-2018/12/02 me permito informarle que el Comité de Investigación revisó y **APROBÓ** la enmienda sometida por ustedes en el escrito del día 17 de junio 2019.

Sin otro particular aprovecho la ocasión para enviarle un saludo cordial.

Atentamente,

Dr. Yonathan Gárfias Becerra
Presidente, Comité de Ética en Investigación
Instituto de Oftalmología
Fundación de Asistencia Privada
Conde Valenciana I.A.P.

**COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN**

Número de Registro

CONBIOÉTICA-09-CEI-023-20160830

FCV-063-031018





Instituto de Oftalmología
"Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP"®

Ciudad de México, a 15 de julio del 2019

Dra. María del Carmen Jiménez Martínez
Dra. Toni Homberg von Thaden

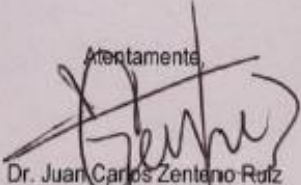
Departamento: Inmunología

Presente.

Con respecto a la enmienda del protocolo denominado "*Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado para evaluar la eficacia y seguridad de un inmunomodulador en el tratamiento adyuvante de la rinitis alérgica*", con número **CI-057-2018** me permito informarle que el Comité de Investigación revisó y **APROBÓ** la enmienda sometida por ustedes en el escrito del día 17 de junio 2019.

Sin otro particular aprovecho la ocasión para enviarle un saludo cordial.

Atentamente,


Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz
Presidente, Comité de Investigación
Instituto de Oftalmología
Fundación de Asistencia Privada
Conde Valenciana I.A.P.

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

No. de registro ante la Cofepris
17 CI 09 015 008

9.7.3 Comité de Bioseguridad



Instituto de Oftalmología "Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP" ®

Ciudad de México, a 15 de julio del 2019

Dra. Maria del Carmen Jiménez Martínez
Dra. Toni Homberg von Thaden

Departamento: Inmunología

Presente.

Con respecto a la enmienda del protocolo denominado "*Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado para evaluar la eficacia y seguridad de un inmunomodulador en el tratamiento adyuvante de la rinitis alérgica*", con número **CB-056-2018** me permito informarle que el Comité de Bioseguridad revisó y **APROBÓ** la enmienda sometida por ustedes en el escrito del día 17 de junio 2019.

Sin otro particular aprovecho la ocasión para enviarle un saludo cordial.

Atentamente,

Dra. Beatriz Buentello Volante
Secretaria, Comité de Bioseguridad
Instituto de Oftalmología
Fundación de Asistencia Privada
Conde Valenciana I.A.P.

COMITÉ DE BIOSEGURIDAD
No. de registro ante la Cofepris
17 CB 09 015 007

TONI ANGELA HOMBERG VON THADEN

**“TRADUCCIÓN Y ADAPTACIÓN CULTURAL DE LA
ESCALA TNSS PARA EVALUAR LA SEVERIDAD DE LOS
SÍNTOMAS DE RINITIS ALÉRGICA”**

MATERIA: CONSTRUCCIÓN Y VALIDACIÓN DE
INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

PROFESOR: DRA. C. LIZETTE GÁLVEZ HERNÁNDEZ

MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD
UNAM

1 DIC 2019

TABLA DE CONTENIDO

TÍTULO	3
MARCO TEÓRICO Y ESTUDIOS ANTECEDENTES DE LA MEDICIÓN DEL CONSTRUCTO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
OBJETIVO	4
MÉTODO	4
DEFINICIÓN DEL CONSTRUCTO	4
AUTORIZACIÓN	5
TRADUCCIÓN	5
PILOTO	5
ANÁLISIS DE RESULTADOS	5
RESULTADOS	6
AUTORIZACIÓN	6
TRADUCCIÓN	6
PILOTO	7
DISCUSIÓN	9
CONCLUSIÓN	9
REFERENCIAS	9
ANEXOS	11
ANEXO 1. CONTRATO CON MAPI	12
ANEXO 2: VERSIÓN FINAL DEL CUESTIONARIO TRADUCIDO	13

TÍTULO

TRADUCCIÓN Y ADAPTACIÓN CULTURAL DE LA ESCALA TNSS PARA EVALUAR LA SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS DE RINITIS ALÉRGICA

MARCO TEÓRICO Y ESTUDIOS ANTECEDENTES DE LA MEDICIÓN DEL CONSTRUCTO

La Rinitis alérgica es la enfermedad alérgica más común, con una prevalencia en Latinoamérica de alrededor de 7%, y en algunos países hasta 30% [1]. En México, datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 reportan que 36 millones de personas padecen rinitis alérgica, pero solo 2 millones reciben tratamiento adecuado [2]. Afecta las actividades diarias, el sueño, y es causa común de ausentismo y presenteísmo [3], [4].

Los cuatro síntomas cardinales de la rinitis alérgica son estornudos, rinorrea, prurito y congestión nasal. Otros síntomas como descarga retranasal, síntomas oculares como lagrimeo, prurito y eritema también pueden presentarse [2]. El examen físico suele ser normal, por lo que el clínico debe apoyarse en métodos indirectos, y muchas veces subjetivos para medir la severidad de las molestias.

Se han comprobado diferentes herramientas para evaluar el estado de los pacientes con rinitis alérgica en cuanto a la frecuencia y severidad de los síntomas, así como evaluar la evolución después de un tratamiento como parámetro de eficacia clínica [6]. Los tratamientos para la rinitis distan de ser ideales [6], por lo que la búsqueda de mejores tratamientos es continua mediante nuevos ensayos clínicos. de las escalas más utilizada en los ensayos clínicos de rinitis alérgica son las escalas de síntomas nasales. Las guías ARIA para el manejo de rinitis alérgica, así como la FDA sugieren que se utilicen estas escalas en los ensayos clínicos para evaluar los cambios en la severidad de los síntomas antes y después de un tratamiento en investigación [5], [7-9]. Las escalas de síntomas son de utilidad universal ya que no utilizan un vocabulario complejo y son fáciles de traducir [10]. Además, pueden ser buenas herramientas para evaluar los síntomas subjetivos del paciente. El número de preguntas en las escalas de síntomas se define a criterio del médico o investigador [11].

Downie et al. [12] propusieron una escala de síntomas nasales llamada TNSS para medir la severidad de los síntomas de los sujetos con rinitis alérgica. La escala evalúa semanalmente la severidad de cada una de las 4 molestias principales de la rinitis alérgica en tres preguntas. Los pacientes califican la severidad de los síntomas en un grado de 0 a 3 (0= sin molestia, 1= ligera molestia, 2= molestia moderada, 3= muy molesto).

Existen variantes, como las escalas rTNSS (reflective Total Nasal Symptom Scores), que evalúan la severidad diaria de las molestias. Para estas escalas se ha definido la diferencia mínima importante para diferentes grupos de edad [13], pero no cuentan con estudios formales de validación [14]. Devilier et al [15] recientemente definieron como diferencia mínima significativa 0.9 para una escala de 4 síntomas nasales.

Todas las escalas descritas previamente se encuentran en su idioma original en inglés, pero la globalización ha transportado los ensayos clínicos a múltiples regiones cuyo idioma no es el inglés. De esto ha surgido la necesidad de traducir y adaptar las escalas, los cuestionarios y otros instrumentos que evalúan los estados de salud. El método científico, así como las diferentes autoridades exigen que las traducciones y adaptaciones se lleven a cabo con una metodología rigurosa [16][17], con el fin de obtener un instrumento con versiones equivalentes y comparables entre sí en diferentes idiomas. Las dificultades que comúnmente se encuentran durante las traducciones y adaptaciones culturales son las

referentes a la semántica, a los significados de los conceptos en diferentes idiomas, a la consistencia, a las escalas y a la diversidad cultural [18]. Una traducción textual puede cambiar el sentido original de las preguntas y desviarse de la definición original del constructo [19]. Por esto, el proceso de validación del idioma original debe reiterarse una vez construida una traducción.

Diferentes autores y agrupaciones han hecho un esfuerzo por definir los criterios que se deben de seguir para asegurar la calidad de la traducción y adaptación cultural [20]. El Grupo de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLG) cuenta con cuestionarios de calidad de vida traducidos a 60 idiomas, aplicables a 70 países. Para facilitar este proceso, el equipo EORTC ha desarrollado un procedimiento estandarizado para la traducción, con estricto control de calidad, comités bien establecidos y un presupuesto continuo, con lo que se ha adquirido amplia experiencia en el área de traducción y adaptación cultural [21]. El procedimiento estandarizado de EORTC es aplicable para la traducción y adaptación cultural de cuestionarios utilizados en otras áreas médicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las escalas de síntomas nasales son herramientas útiles para evaluar la severidad e los síntomas y poder dirigir el tratamiento. Estas escalas se encuentran en su idioma original inglés, lo que limita la utilidad de estas escalas en nuestra población. Para utilizar estas escalas en una población que habla un idioma diferente al inglés, se debe de realizar una traducción y adaptación cultural. La obtención de versiones adecuadamente adaptadas a otro idioma o a otra cultura permite la comparabilidad de los resultados clínicos entre poblaciones diferentes.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue realizar la adaptación cultural de la escala TNSS (Total Nasal Symptom Score) del idioma original inglés al español, siguiendo los lineamientos del grupo de Calidad de Vida de la EORTC , con el fin de obtener una versión culturalmente apropiada para la población mexicana.

MÉTODO

Basado en los lineamientos internacionales de la EORTC para traductores externos, se realizó la adaptación cultural mediante los siguientes pasos: definición del constructo, autorización, traducción, retro-traducción y prueba piloto [22].

Definición del constructo

Severidad se define como la percepción de la intensidad de la molestia percibida por el sujeto.

Modo de calificar: La escala TNSS mide la severidad de los síntomas nasales principales de la rinitis alérgica. La severidad de los síntomas nasales se puede dividir en ausente, leve, moderada y severa. A cada grado de severidad se le asigna el número 0, 1, 2 y 3 respectivamente. La suma de los puntajes individuales permite al clínico dar un valor numérico a la severidad de la rinitis alérgica y comparar los cambios en el puntaje entre diferentes pacientes, así como en el mismo paciente en diferentes momentos.

Esta herramienta puede ser de utilidad para evaluar la respuesta a medicamentos.

Autorización

Se solicitó autorización a los autores originales de la escala de síntomas nasales TNSS para realizar la adaptación cultural al español para mexicanos. Se firmó un contrato y se llenó una orden de trabajo a través de la empresa MAPI, quien administra la escala a nombre de los autores originales. Los compromisos en el contrato fueron: no hacer modificaciones a la forma de la escala original, y utilizar la escala sin fines de lucro.

Traducción

Se solicitó a dos expertos en inmunología y alergia con al menos 2 años de experiencia de atención a pacientes con alergia, cuya lengua materna fuera el español, quienes tuvieran dominio de inglés, que realizaran la traducción del cuestionario del idioma original (inglés) al idioma final (español).

Se designó a un coordinador cuya lengua materna también fuera el español y con dominio del idioma inglés, con al menos 2 años de experiencia en manejo de pacientes con alergia. El coordinador realizó una sola versión en español a partir de las dos traducciones obtenidas de los expertos en alergia, y cualquier discrepancia la resolvió en conjunto con los traductores. En el caso de discrepancias mayores se necesitaría a un tercer traductor.

Un experto en medicina con al menos 4 años de experiencia, cuya lengua materna fuera el inglés, quien tuviera dominio del español, realizó la retro-traducción al inglés de la versión de la escala en español. Este experto no conoció la versión original de la escala en inglés.

Finalmente, el coordinador comparó ambas versiones en inglés de la escala (original y retro-traducción) para verificar el contenido y, a partir de una lista de cotejo (**tabla 1**), la presencia de posibles fuentes de error.

Piloto

Se aplicó la versión final de la escala de síntomas nasales en español a un grupo de 10 sujetos con rinitis alérgica activa. Después de contestar el cuestionario, se realizó una entrevista abierta con cada uno de los 10 sujetos para identificar la presencia de los siguientes problemas:

1. Lenguaje confuso
2. Dificultad para entender las palabras
3. Lenguaje ofensivo
4. Si el paciente hubiera hecho la pregunta de otra forma
5. Si consideró que la pregunta era esencial para evaluar el constructo

El cuestionario y la entrevista se aplicaron sólo a sujetos que autorizaran verbalmente. No se consideró necesario llenar un consentimiento informado dado que la aplicación del cuestionario y la entrevista posterior no generaron algún riesgo para los encuestados.

Análisis de Resultados

Los resultados se analizaron con estadística descriptiva en frecuencias y porcentajes, los resultados de la entrevista abierta se presentaron de manera descriptiva.

La **figura 1** resume los procedimientos realizados.

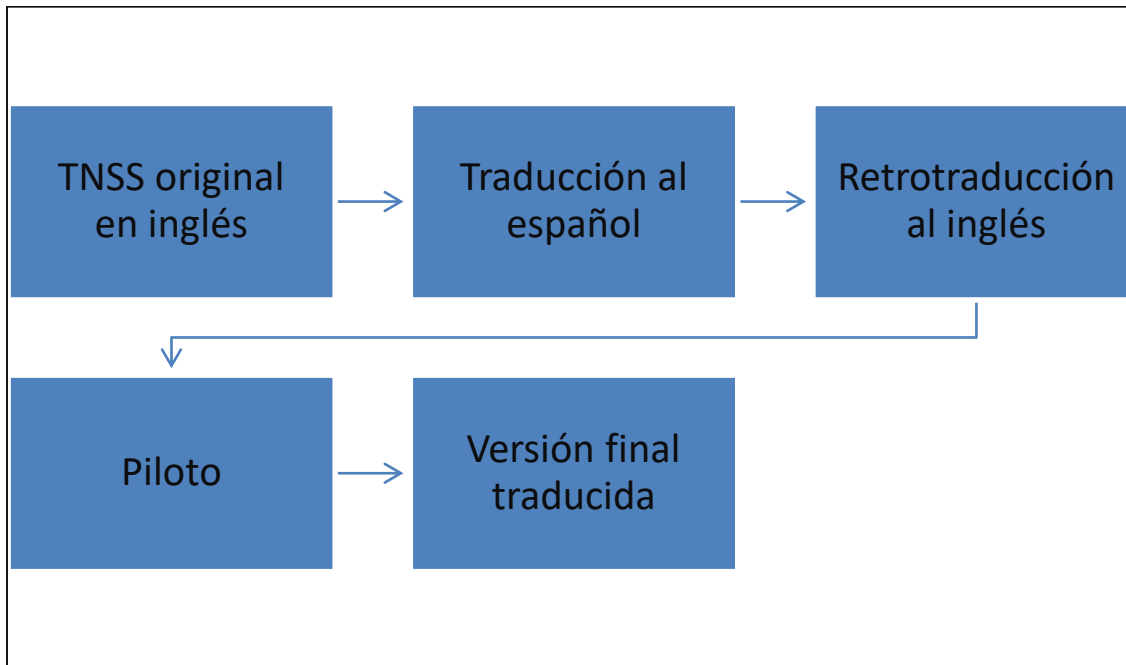


Figura 1. Procedimiento de la traducción de la escala TNSS.

RESULTADOS

Autorización

La escala original y la autorización para traducir la escala se obtuvieron de manera gratuita a través de MAPI Research Trust mediante una orden de trabajo y la firma de un contrato que se comprometió a cumplir con los derechos de autor y no realizar modificaciones sin autorización (**Anexo 1**).

Traducción

Dos traductores expertos en alergia realizaron las traducciones. Durante la revisión de las traducciones por parte del coordinador no hubo observaciones ni solicitudes de correcciones.

Los problemas encontrados con el proceso de traducción fueron: la dificultad para encontrar traductores expertos en el tema y que accedieran a realizar la traducción sin recibir algún pago; y el tiempo en que tardaron ambos traductores. A uno de los traductores hubo que contactarle en 4 ocasiones para poder obtener la traducción.

Durante la realización de un solo cuestionario a partir de las 2 traducciones, se decidió a favor del uso de las frases más simples y de lenguaje más coloquial.

Una vez lista la versión conjunta del cuestionario, éste se envió al traductor español-inglés para que realizara la retro-traducción. Esta traducción se realizó sin incidentes.

El coordinador comparó el cuestionario obtenido en la retro-traducción con el cuestionario original TNSS y revisó la lista de cotejo para identificar posibles fuentes de error (**Tabla 1**).

Al no encontrarse diferencias relevantes se decidió que la versión en español fue una traducción exitosa. La versión final del cuestionario TNSS traducido al español se encuentra en los Anexos (**Anexo 2**).

Tabla 1. Lista de cotejo para identificar posibles fuentes de error en la traducción, adaptada de Koller et al [22]. NA - no aplica.

Fuente de error	Descripción	Se detectó error? Si/No	Modo de corrección
Semántica	Equivalencia en el significado de las palabras y expresiones	No	NA
Conceptual	Equivalencia en los conceptos, verificando que cada ítem evalúe el mismo tema	No	NA
Ortografía	Basada en las reglas locales	No	NA
Consistencia	Mantener de las mismas expresiones en todo el documento	No	NA
Modo de calificar	Verificar que las expresiones realmente evalúen la intensidad y no la frecuencia de los síntomas, y que los intervalos entre los grados de severidad sean adecuados	No	NA
Diversidad cultural	Considerar el contexto cultural y social, evitar frases ofensivas	No	NA

Piloto

Finalmente, se administró el cuestionario a 10 adultos con rinitis alérgica activa, de manera anónima, quienes autorizaron la entrevista antes de realizarla. La disposición para contestar el cuestionario y a contestar las preguntas de la entrevista de manera anónima se tomó como sustituto adecuado del consentimiento.

Durante la entrevista abierta, se encontró que a ningún sujeto le parecieron confusas las preguntas, ningún sujeto tuvo dificultad para entender las preguntas, y ninguno encontró que alguna frase o palabra fueran ofensivas. La mayoría (8 pacientes, 80%) sugirió separar la pregunta 2 en 2 secciones, debido a que interroga acerca de dos síntomas que son independientes y no siempre se encuentran activos al mismo tiempo. 1(10%) paciente sugirió agregar una pregunta que interrogue acerca de síntomas nasales, y 2(20%) sugirieron preguntar cómo se encuentran los síntomas diariamente en

lugar de cada semana, debido a que los síntomas de rinitis alérgica suelen variar diariamente y para el paciente puede ser difícil generalizar acerca de sus síntomas de toda la semana. (Tablas 2 y 3).

Tabla 2: Resultados de la encuesta realizada a 10 sujetos con rinitis alérgica quienes contestaron el cuestionario TNSS en su versión traducida al español.

	Pregunta 1 #(%)	Pregunta 2 #(%)	Pregunta 3 #(%)
¿La encontró confusa?	No 10 (100)	No 10 (100)	No 10 (100)
¿Encontró difíciles de entender las palabras que usa?	No 10 (100)	No 10 (100)	No 10 (100)
¿Encuentra ofensiva o molesta la frase o la manera en la que está escrita?	No 10 (100)	No 10 (100)	No 10 (100)
¿Cómo hubiera dicho esta frase o pregunta?	Igual: 8(80) Diferente: 2(20)	Igual: 2(20) Diferente 8(80)	Igual 8(80) Diferente 2(20)
¿Es esencial para el constructo (para evaluar los síntomas de la rinitis alérgica)?	Sí 10(100%)	SI 10(100%)	SI 10(100%)

Tabla 3. Principales observaciones durante la entrevista abierta.

Observación	Frecuencia (%)
La pregunta 2 se debe de separar en dos preguntas porque pregunta acerca de 2 síntomas diferentes	8(80)
Se debería agregar una pregunta acerca de síntomas oculares que suelen ser comunes en la rinitis alérgica	1(10)
Se debería preguntar diariamente cómo son las molestias, y no “en la última semana” puesto que los síntomas de rinitis alérgica varían día con día y puede ser difícil generalizar una respuesta para toda la semana	2(20)

DISCUSIÓN

Se obtuvo una versión en español de la escala de síntomas nasales TNSS utilizando una metodología estandarizada. Fue un avance importante, dado que es una escala de gran utilidad para el estudio de la rinitis alérgica y de sus tratamientos [6] [8].

Los procesos de traducción y retro-traducción no resultaron problemáticos en general, con excepción del tiempo excesivo que requirió uno de los traductores. Aunque pareciera una traducción sencilla dado que la escala es muy corta, el hecho de no contar con presupuesto y tener que solicitar traducciones como un favor para una actividad académica limita las posibilidades del coordinador para ser exigente con su equipo de trabajo.

La comparación de la retro-traducción con la versión original resultó una actividad interesante, ya que el retro-traductor nunca conoció la versión original. Aun así, se obtuvo una retro-traducción similar en contenido y semántica a la versión original.

Durante el piloto, se detectó que la pregunta 2 fue problemática, debido a que pregunta acerca de 2 síntomas en una sola pregunta. Esto resultó confuso para los sujetos entrevistados durante el piloto, y tanto los traductores como el coordinador también la consideraron confusa. Por este motivo, se ha planeado contactar a los autores de la escala original para sugerir el cambio a un cuestionario de 4 preguntas en lugar de un cuestionario de 3 preguntas que pregunta acerca de 4 síntomas. Este cambio tiene que ser previamente autorizado debido a que se firmó un contrato condicionado a no modificar el instrumento.

El no poder modificar el instrumento, a pesar de que tanto a los pacientes como a los participantes de este estudio les pareció necesario, fue una limitante. Es importante recalcar también que, aunque se obtuvo una versión culturalmente aceptable, se deben de verificar las características psicométricas del cuestionario obtenido. Será necesario realizar una verificación de la validez del instrumento para nuestra población.

CONCLUSIÓN

Se obtuvo la versión traducida al español del cuestionario TNSS siguiendo la metodología estandarizada del grupo EORTC. Será importante continuar con la verificación de la validez del instrumento para nuestra población.

REFERENCIAS

1. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009; 64(1): 123-48.
2. Becerril M, Almeida VM, Angeles U, Flores B, Iniestra F, Martinez C, Ortiz F, Peralta ML. Guía de Práctica clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Rinitis Alérgica. México: Secretaria de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. 2009.
3. Titulaer J, Arefian H, Hartmann M, Younis MZ, Guntinas-Lichius O. Cost-effectiveness of allergic rhinitis treatment: An exploratory study. *SAGE Open Med*. 2018 18(6)

4. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, Van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann H. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 466–476.
5. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317–324. 18.
6. Baena-Cagnani C, Canonica GW, Helal MZ, Gómez RM, Compalati E, Zernotti ME, Sanchez-Borges M, Morato-Castro FF, Murrieta-Aguttes M, López-García A, Tadros FA, ISMAR Study Group. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J*. 2015; 8(1): 10.
7. FDA. Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment Guidance for Industry. Center for Drug Evaluation and Research. 2018:10.
8. EMA. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. CHMP/EWP/18504/ 2006. 2008.
9. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009;64(Suppl 91):1–59. 19.
10. Del Cuvillo A, Montoro J, Bartra J, Valero A, Ferrer M, Jáuregui I, et al. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients - The ADRIAL cohort Study. *Rhinology*. 2010; 48: 201-205.
11. Bousquet J, Schünemann HJ, Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, Casale TB. How to design and evaluate randomized controlled trials in immunotherapy for allergic rhinitis: an ARIA-GA2LEN statement. *Allergy*. 2011; 66:765–774.
12. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A, Peat JK, Salome CM. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy* 2004; 59: 406–414
13. Barnes ML, Vaidyanathan S, Williamson PA, Lipworth BJ. The minimal clinically important difference in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010;40: 242-50.
14. Calderón MA, Casale TB, Demoly P. Validation of Patient-Reported Outcomes for Clinical Trials in Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *J Clin Immunol Pract* 2019;:--- (article in press)
15. Devillier P, Brüning H, Bergmann KC. Determination of the minimally important difference in a nasal symptom score in house dust mite allergy. *Allergy* 2019; 74:2191–2198.
16. US Department of Health and Human Services F. Guidance for Industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims; 2006.
17. Johnson CD, Koller M, West K. Question structure and translation issues in EORTC QLQ system. *Qual Life Res* 2006:A-79.
18. West K. Translation procedure and cross-cultural equivalence of EORTC instruments – years of learning and experience. *Qual Life Group Newslett* 2002(2):2–4.
19. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Rubiales A. ¿Cómo valida un instrumento de medida de la salud? *AN Sist Sanit Navar* 2001; 34(1): 63-72.

20. Brislin RW. The wording and translation of research instruments. In: Lonner WJ, editor. Field methods in crosscultural research. Beverly Hills: Sage; 1986.

21. Koller M, Aaronson NK, Blazeby J, Bottomley A, Dewolf L, Fayers P, et al. Translation procedures for standardised quality of life questionnaires: The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) approach. *Eu J Cancer* 2007; 43: 1810-1820.

ANEXOS

Anexo 1: Contrato con MAPI

Anexo 2: versión final del cuestionario TNSS traducido

Anexo 1. Contrato con MAPI

	
MAPI RESEARCH TRUST	INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
Signature : _____	Signature : 
Name : _____	Name : <u>MD Toni Hombrey</u>
Title : _____	Title : <u>MD</u>
Date : _____	Date : <u>20 sept 2019</u>
Sonia Bothorel	
24 Sep 2019 13:47:054+0000	
REASON: I approve this document	
55c1b99b-023e-494e-a2ba-d19efb49892	

MASTER USER LICENSE AGREEMENT

This Master User License Agreement (the "MULA") is entered into between:

Mapi Research Trust, a not-for-profit organization subject to the terms of the French law of 1st July 1901, registered in Lyon under number 453 979 346, whose business address is 27 rue de la Villette, 69003 Lyon, France (hereafter referred to as "MRT"),

and

Instituto Politécnico Nacional, whose address is Carpio y Plan de Ayala SN, 11340 MEXICO Mexico City, Mexico (hereinafter referred to as the "User"),

Each referred to singularly as a "Party" and/or collectively as the "Parties".

WHEREAS MRT facilitates access to information on Clinical Outcome Assessment (COAs) and epidemiology and encourages exchanges between various users around the world by providing, in particular, the availability, translation(s) (where appropriate) and distribution of COAs.

WHEREAS the User wishes to be able to have access to one or several COAs and to use each such COA in accordance with the terms and conditions set forth in the MULA.

Now, therefore, MRT and the User agree to enter into this MULA subject to the following terms and conditions.

Article 1. Definitions

For the purposes of this MULA, the Parties agree to the following definitions to the terms listed below, when capitalized:

Affiliate	Means, with respect to either Party, any company, corporation, firm, partnership, or other entity that controls, is controlled by, or is under
-----------	--

Anexo 2: versión final del cuestionario traducido

Puntuación total de síntomas nasales

Por favor responda todas las preguntas lo mejor que pueda. Esta información nos ayudará a comprender y tratar los síntomas.

Por favor califique cómo fueron sus síntomas de rinitis en la última semana:

1. Obstrucción nasal

Sin síntomas	0
Leve- el síntoma estuvo presente pero no molestó	1
Moderado- molestó pero no interfirió con las actividades diarias ni con el sueño	2
Grave - interfirió con las actividades diarias normales o con el sueño	3

2. Comezón de la nariz/ Estornudos

Sin síntomas	0
Leve- el síntoma estuvo presente pero no molestó	1
Moderado- molestó pero no interfirió con las actividades diarias ni con el sueño	2
Grave - interfirió con las actividades diarias normales o con el sueño	3

3. Escurrimiento nasal

Sin síntomas	0
Leve- el síntoma estuvo presente pero no molestó	1
Moderado- molestó pero no interfirió con las actividades diarias ni con el sueño	2
Grave - interfirió con las actividades diarias normales o con el sueño	3

Puntuación total: _____
9