

11236



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

2

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGIA

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PREDNISONA Y UN AGENTE ANTILEUCOTRIENO (MONTELUKAST) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SINDROME DE SAMTER.

295804

T E S I S
QUE PRESENTA:
DR. JUAN EMILIO ARRIETA PADRON
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA Y
CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

ASESOR: DR. MIGUEL ANGEL BETANCOURT SUAREZ

CO-ASESOR:
DR. ANTONIO SOLA MERHY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Handwritten signatures of Miguel Angel Betancourt Suarez and Antonio Sola Merhy.

INER

MEXICO, D. F.

AGOSTO DEL 2001

INER



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## DEDICATORIA

*A mis padres, por ser la fuerza que ha impulsado mi vida, para llegar siempre más lejos de lo que pueda imaginar...*

## **AGRADECIMIENTOS**

AI DR. ANTONIO SODA MERHY, por permitirme formar parte de su equipo y por la confianza depositada en mí en estos cuatro años.

AI DR. MIGUEL ANGEL BETANCOURT SUÁREZ, por todas las enseñanzas impartidas sin esperar nada a cambio.

A mis compañeros, ARMANDO, ROMAN Y REINALDO, por compartir conmigo estos años de formación, donde la amistad fue lo que marcó la pauta.

## RESUMEN.

El Síndrome de Samter se encuentra formado por una tríada característica: hipersensibilidad a la Aspirina, rinosinusitis polipoidea crónica y asma bronquial. En aproximadamente 5-10 % de la población adulta asmática, la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) precipitan ataques agudos de asma, debido a su capacidad de inhibir la vía de la ciclooxigenasa. El Síndrome de Samter se presenta generalmente en adultos, sin embargo se han reportado casos en niños.

Los pacientes se refieren totalmente sanos, hasta que presentan un cuadro compatible con un catarro común, después de 7-10 días, la mayoría de los síntomas desaparece, sin embargo en éstos casos, la rinitis persiste por meses e incluso por años, seguida por una rinosinusitis hiperplásica y posteriormente hipersensibilidad a los AINES.

La fisiopatología es poco entendida pero es considerada como un defecto adquirido del metabolismo de los eicosanoides. El ácido araquidónico es producido por la acción de las fosfolipasas sobre los fosfolípidos de la membrana celular. Normalmente el 60% del ácido araquidónico es metabolizado a través de la vía de la ciclooxigenasa y 40 % es a través de la lipooxigenasa.

En los pacientes con Síndrome de Samter el 90 % del metabolismo del ácido araquidónico se lleva a cabo a través de la vía de la lipooxigenasa, con la consiguiente sobreproducción de leucotrienos, los cuales tienen una potente acción broncoconstrictora y de secreción en el epitelio respiratorio, así como mayor estímulo para la liberación de citocinas y otros mediadores a partir de mastocitos y eosinófilos.

Nuestros *objetivos* fueron comparar la efectividad del uso de Montelukast (agente antileucotrieno) contra prednisona en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Samter. Valorando la mejoría de los síntomas y signos nasosinusales, los hallazgos endoscópicos y tomográficos; y comparar si existe o no disminución en el recuento del número de eosinófilos de las biopsias de mucosa nasal de pacientes con Síndrome de Samter pre y postratamiento con Montelukast vs. prednisona.

Se estudiaron 29 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Samter, a los cuales se les interrogó a cerca de sus síntomas clínicos y se les valoró endoscópicamente, tomográficamente, recuento de eosinófilos en sangre periférica, en moco nasal y en biopsias nasales y los valores de IgE antes y después del tratamiento. Estos fueron agrupados aleatoriamente en cuatro grupos; grupo 1 al cual se les administró placebo, al grupo 2 Prednisona (1 mg/Kg/día) en dosis reducción; grupo 3 con Montelukast (10 mg/día) y grupo 4 Montelukast y Prednisona. Los datos obtenidos fueron analizados a través de pruebas estadísticas no paramétricas, *T de Wilcoxon*, *Kruskall-Wallis* y *U de Mann Withney*. Se aprecia entonces, que Montelukast modifica 4 variables al compararlo contra placebo, a diferencia del grupo Prednisona donde se observan 10 variables modificadas estadísticamente significativas. Así mismo el grupo Prednisona más Montelukast modifica 11 variables. Por lo cual se puede concluir que Montelukast no demuestra la efectividad de la Prednisona en el tratamiento de pacientes con Síndrome de Samter.

Podemos concluir que Montelukast es un agente antagonista de los receptores de los leucotrienos que en los pacientes con Síndrome de Samter no demuestra ser tan eficaz como la Prednisona para el control de los pacientes con este padecimiento, los cuales presentan un estado inflamatorio crónico anormalmente elevado. Esto probablemente es debido a su etiopatogenia multifactorial, donde se involucran diferentes mediadores, citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión que promueven, activan y perpetúan la respuesta inflamatoria.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	11
PLAN DE INVESTIGACIÓN	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	14
RECOLECCIÓN DE DATOS	14
DISEÑO EXPERIMENTAL	14
CONSIDERACIONES ÉTICAS	16
ANÁLISIS DE RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIONES	23
TABLAS Y GRÁFICOS	25
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	37

## I. TITULO:

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PREDNISONA Y UN AGENTE ANTILEUCOTRIENO (MONTELUKAST) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SINDROME DE SAMTER.

## II. INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Samter se encuentra formado por una tríada característica : Hipersensibilidad a la aspirina, rinosinusitis polipoidea crónica y asma bronquial.(1)

En 1922, Widal y col. Describieron la relación entre hipersensibilidad a la aspirina, poliposis nasal y asma bronquial (2). Samter y Beers en 1968 publicaron sus observaciones de 10 años en donde 1000 casos de asma, 182 presentaron la tríada característica que hoy lleva el nombre del primer autor(3).

En aproximadamente 5-10 % de la población adulta asmática, la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) precipitan ataques agudos de asma, debido a su capacidad de inhibir la vía de la ciclooxigenasa. El Síndrome de Samter se presenta generalmente en adultos, sin embargo se han reportado casos en niños(4).

Los pacientes se refieren totalmente sanos, hasta que presentan un cuadro compatible con un catarro común, después de 7-10 días, la mayoría de los síntomas desaparece, sin embargo en éstos casos, la rinitis persiste por meses e incluso por años, seguida por una rinosinusitis hiperplásica y posteriormente

hipersensibilidad a los AINES. Con la administración de la aspirina, los pacientes afectados desarrollan en forma típica, congestión nasal y ocular y episodios agudos a menudo severos de obstrucción de las vías aéreas inferiores. La reacción inicia entre los 30 minutos y 3 horas posteriores a la ingestión de una dosis de aspirina y puede prolongarse por horas e incluso provocarles la muerte (5).

La fisiopatología es poco entendida pero es considerada como un defecto adquirido del metabolismo de los eicosanoides.

La respuesta inflamatoria cuenta con dos fases, la fase temprana y la fase tardía:

Siendo los mediadores en la fase temprana productos de degranulación de los mastocitos: histamina, heparina, proteasas y factor activador de plaquetas; además de los conocidos colectivamente como eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos), a partir del Ácido Araquidónico. (21)

El ácido araquidónico es producido por la acción de las fosfolipasas sobre los fosfolípidos de la membrana celular. Normalmente el 60% del ácido araquidónico es metabolizado a través de la vía de la ciclooxigenasa y 40 % es a través de la lipooxigenasa.

En los pacientes con Síndrome de Samter el 90 % del metabolismo del ácido araquidónico se lleva a cabo a través de la vía de la lipooxigenasa, con la consiguiente sobreproducción de leucotrienos, los cuales tienen una potente acción broncoconstrictora y de secreción en el epitelio respiratorio, así como



mayor estímulo para la liberación de citocinas y otros mediadores a partir de mastocitos y eosinófilos. (6)

Los leucotrienos son sintetizados a partir del ácido araquidónico por una vía enzimática que empieza cuando la citosólica 5-lipooxigenasa es transportada a la membrana plasmática, y ésta enzima convierte al ácido araquidónico a 5-ácido-hidroxiicosatetraenoico (5-HPETE), el cual es convertido mediante una dehidrasa a leucotrieno A4 (LTA4), el cual es un intermediario inestable. El LTA4 mediante una hidrolasa LTA4 forma el leucotrieno B4(LTB4) o por medio de una glutatión S-tranferasa, se agrega un glutatión para formar el leucotrieno C4 (LTC4). Una vez fuera de la célula, el LTC4 es convertido a el leucotrieno D4 (LTD4) y el leucotrieno E4 (LTE4). La vía de la lipooxigenasa involucra además a otra enzima activadora de proteínas que no es compartida con la vía de la ciclooxigenasa. Esta enzima ha sido denominada Proteína activadora de la 5-lipooxigenasa o FLAP. Los leucotrienos B4 y C4 son producidos principalmente por los mastocitos y los eosinófilos, pero pueden ser producidos por otras células inflamatorias tales como los basófilos y los macrófagos. El leucotrieno D4 es el mediador inflamatorios más potente. El leucotrieno E4 es el que tiene menor efecto antiinflamatorio y es la forma en que son excretados los leucotrienos.(7) (Figura No. 1).

Los pacientes con diagnóstico de asma más hipersensibilidad a la aspirina tienen niveles basales más altos de LTE4 en su orina, en comparación con pacientes con asma sin hipersensibilidad a la aspirina o en individuos sanos. Sin

embargo los leucotrienos también se pueden encontrar en el plasma, secreciones nasales y lavados broncoalveolares.(8).

Los cisteinil-leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, son importantes mediadores de la reacción asmática que actúan uniéndose a sus receptores en la mucosa de las vías respiratorias, causando varias respuestas como broncoconstricción, secreción mucosa, aumento de la permeabilidad vascular e infiltración con leucocitos. Los leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub> son sulfidopéptidos y son los principales componentes de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia y por lo tanto causan broncoconstricción y aumentan la permeabilidad vascular. Los leucotrienos A<sub>4</sub>, B<sub>4</sub> y 5-HPETE son quimiotácticos para los neutrófilos, eosinófilos y mastocitos, los cuales se encuentran involucrados en todos los procesos inflamatorios .(9)

Jung y col. reportaron que el 5-HPETE es el principal metabolito encontrado en los pólipos nasosinusales de los pacientes con Síndrome de Samter. Estos investigadores así como Kowalski han demostrado una producción exagerada de sulfidopéptidos-leucotrienos en los pacientes con Síndrome de Samter.(10,11)

En la mayoría de las condiciones inflamatorias de los senos paranasales existe una alteración reversible del epitelio de la membrana respiratoria que puede ser resuelta con medicamentos, inmunoterapia específica y/o cirugía conservadora. Sin embargo en los pacientes con Síndrome de Samter existe un proceso inflamatorio mucho más importante con una migración exagerada de eosinófilos, que involucra a todo el epitelio nasosinusal provocando un desorden

profuso de la membrana nasosinusal, lo cual dificulta el control de la enfermedad con medidas conservadoras.(12)

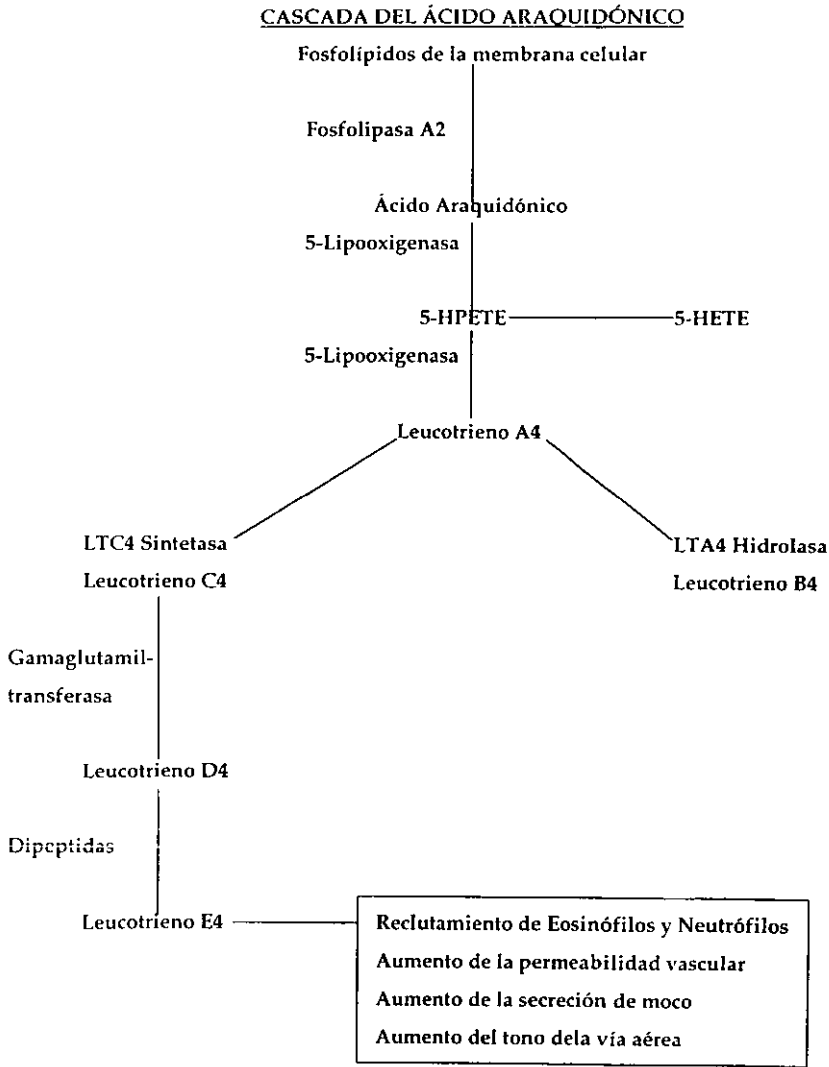


Figura No.1.

Clínicamente los pólipos nasales usualmente son bilaterales, múltiples y libremente móviles. Visualmente, son de color gris pálidos, suaves y con una apariencia semitranslúcida. Los pólipos nasales se encuentra unidos por un pedículo y originados del Complejo Osteomeatal, mas frecuentemente del Proceso Unciforme y del cornete medio del hueso Etmoidal. (18)

Los síntomas de la poliposis nasal son mayormente causados por el flujo aéreo disminuido a través de la nariz e incluyen cefalea, obstrucción nasal, rinofonía, hiposmia o anosmia, estornudos, rinorrea anterior y posterior y en algunos casos pueden causar hipertelorismo y deformidad de la pirámide nasal.

Clínicamente Rasp y Bujia (19) determinaron cuatro grados de presentación de los pólipos nasales:

I: Mucosa edematosa con degeneración polipoidea del meato medio.

II: Pólipos nasales dentro del meato medio o meato inferior.

III: Pólipos que se extienden por arriba del cornete medio.

IV: Poliposis nasal mas allá del meato medio que obstruye por completo la fosa nasal.

La histología de los pólipos nasales se caracteriza por un epitelio pseudoestratificado ciliado columnar, con membrana basal engrosada, pocas terminaciones nerviosas y presencia de un estroma muy edematizado, pocas glándulas, con una irregularidad en la estructura de las glándulas quísticas dilatadas y ausencia de glándulas seromucosas y mas importante un gran acúmulo de células inflamatorias; particularmente eosinófilos y fibroblastos. (19,20)

Los pacientes con síndrome de Samter generalmente requieren corticoesteroides tópicos y/ o sistémicos en grandes dosis y por períodos de tiempo prolongados, con los efectos adversos concomitantes, para el control de la importante respuesta inflamatoria y así aliviar los síntomas asociados.(13)

Han sido descritos otros tratamientos para este padecimiento como, Azatrioprina, Sales de Oro y Ciclosporina A, los cuales se reservan para casos de difícil control.

Los agentes antileucotrienos pueden actuar en tres diferentes etapas en las síntesis y la actividad de los leucotrienos. Por lo que se pueden dividir en tres grupos: 1)Antagonistas de los receptores de los cisteinil-leucotrienos principalmente de LTD<sub>4</sub>, 2) inhibidores de la 5-lipooxigenasa y 3) inhibidores de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP). (14)

La biosíntesis de los cisteinil-leucotrienos puede ser inhibida directamente por inhibidores de la enzima 5-lipooxigenasa tales como el ZILUETON o ZD-2138, o indirectamente por inhibidores de la proteína activadora de la lipooxigenasa (FLAP) tales como el MK-8886, MK-591 y BAY-X-1005. Paralelamente los antagonistas de receptores específicos de leucotrienos pueden ser usados para inhibir los efectos de los mismos. Un importante número de potentes bloqueadores de receptores de leucotrienos han sido desarrollados incluyendo ZAFIRLUKAST (Accolate MR, ICI-204-219), PRANLUKAST (ONO-1078) y MONTELUKAST (Singulair MR, MK-476). Una importante ventaja de los inhibidores de la síntesis de los leucotrienos sobre los antagonistas de receptores de los leucotrienos es que los primeros también inhiben la producción de LT<sub>B4</sub>.

Sin embargo el LTB4, aunque es un mediador inflamatorio con la capacidad de reunir y activar neutrófilos, su papel en la fisiopatología del asma aún no ha sido establecida .(16) (Figura No.2).

**SITIOS DE ACCIÓN DE LOS ANTILEUCOTRIENOS**

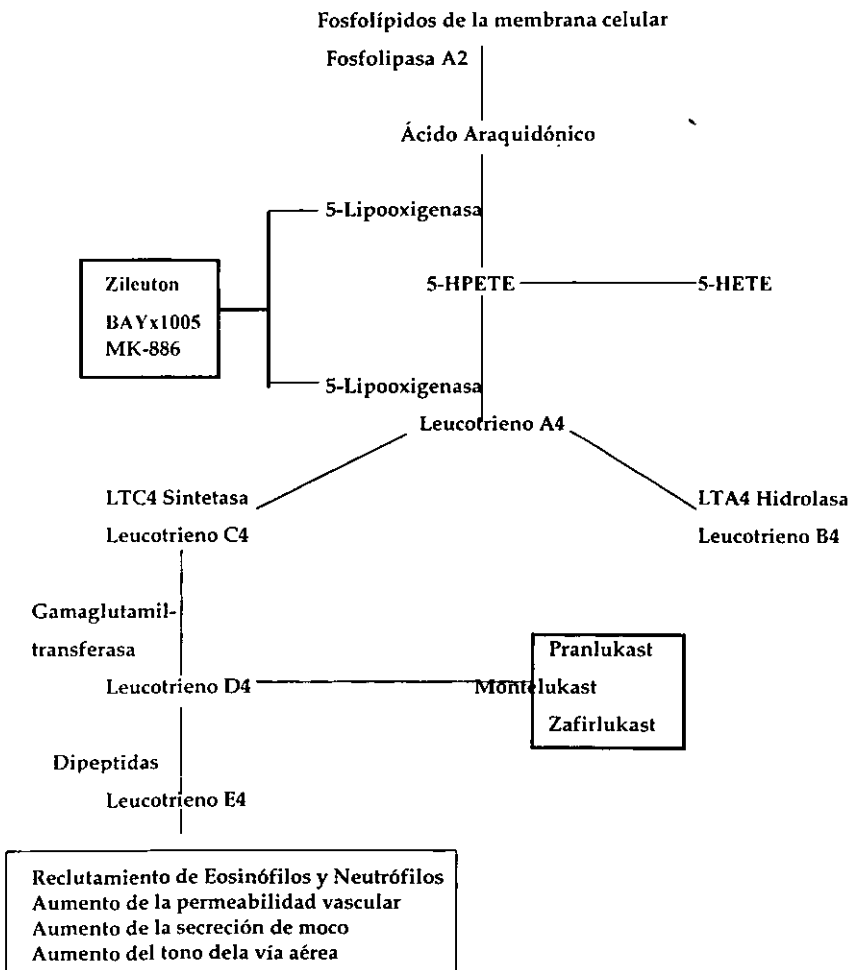


Figura No.2.

Actualmente existen publicaciones, que apoyan el uso de antileucotrienos en dos casos: 1) Pacientes con asma asociado a hipersensibilidad a la aspirina y

2) Pacientes que ameritan el uso continuo de beta -dos agonista inhalados, tales como los pacientes con asma inducida por ejercicio. (17)

Por otro lado, una de las líneas de tratamiento para los problemas asociados con el Síndrome de Samter, ha sido desde hace muchos años, el uso de corticoesteroides sistémicos, los cuales actúan sobre las vías de la inflamación, inhibiendo el flujo de células inflamatorias, interfiriendo con el metabolismo del ácido araquidónico (inhibiendo la Fosfolipasa A2) y disminuyendo la formación de citocinas proinflamatorias, sin embargo estos medicamentos presentan múltiples efectos secundarios, los cuales son evidentes en los pacientes con Síndrome de Samter, debido a que se tienen que utilizar a altas dosis y por períodos prolongados.

El Montelukast (Singulair MR, MK-476) es un potente y selectivo antagonista de los receptores de los cisteinil-leucotrienos. En los humanos es bien absorbido después de la administración oral con una concentración plasmática máxima tres horas después de su administración oral. El Montelukast actúa como un medicamento antiinflamatorio a nivel de las vías respiratorias superiores e inferiores..

El Montelukast es un medicamento que ha demostrado ser útil en asma bronquial asociado a hipersensibilidad a la aspirina, sin embargo no existen en la literatura médica estudios prospectivos donde se demuestre la utilidad del medicamento en la poliposis nasosinusal.

### **III. HIPOTESIS.**

Los pacientes con Síndrome de Samter presentan una rinosinusitis polipoidea crónica y asma bronquial secundarios a una producción exagerada de leucotrienos (entre varios otros péptidos que se liberan), el uso de Montelukast (agente antileucotrieno, bloqueador de receptores) mejorará el aspecto clínico e histopatológico en la nariz y los senos paranasales de dichos pacientes, sin la necesidad de administrar esteroides sistémicos y sin efectos colaterales.

Si el Montelukast demuestra ser útil al mejorar el aspecto clínico e histopatológico en la nariz y senos paranasales, entonces representará una nueva opción de tratamiento para los problemas nasosinusales asociados con el Síndrome de Samter.

### **IV. JUSTIFICACION.**

El Síndrome de Samter es un problema médico de difícil manejo ya que se caracteriza por cuadros severos y recurrentes de asma bronquial, rinosinusitis crónica y poliposis nasosinusal secundaria. A pesar de un tratamiento médico y quirúrgico óptimo, la evolución de los pacientes puede ser satisfactoria, pero en algunos casos es tórpida y la recurrencia de los problemas asociados (asma bronquial y rinosinusitis polipoidea crónica) es inevitable. Por lo tanto consideramos que el uso de Montelukast (agente antileucotrieno) puede brindar un nuevo horizonte en el tratamiento de esta patología, sin presentar los efectos colaterales propios del uso de corticoesteroides tópicos y sistémicos.



## **V. OBJETIVOS.**

1. Comparar la efectividad del uso de Montelukast (agente antileucotrieno) VS prednisona en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Samter.

1.1. Comparar la utilidad de Montelukast VS. prednisona en la mejoría de los síntomas y signos nasosinusales de los pacientes con Síndrome de Samter.

1.2. Comparar los hallazgos endoscópicos y tomográficos pre y postratamiento con Montelukast vs. prednisona.

1.3. Comparar si existe o no disminución en el recuento del número de eosinófilos de las biopsias de mucosa nasal de pacientes con Síndrome de Samter pre y postratamiento con Montelukast vs. prednisona.

## **VI. MATERIAL Y METODOS.**

### **PLAN DE INVESTIGACION.**

Se trató de un estudio de tipo prospectivo, longitudinal, experimental, aleatorio, analítico y abierto. El universo de estudio comprendió 40 pacientes subsecuentes con diagnóstico con Síndrome de Samter que acudan a la Consulta Externa del Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, los cuales fueron distribuidos de forma aleatoria en cuatro grupos de 10 pacientes cada uno. El GRUPO 1 fue el grupo control, ya que recibió placebo por vía oral. EL GRUPO 2 recibió prednisona, dosis reducción. El GRUPO 3 recibió un agente antileucotrieno

(MONTELUKAST). El GRUPO 4 recibió prednisona más un agente antileucotrieno (MONTELUKAST).

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Diagnóstico de Síndrome de Samter evidenciado mediante valoración clínica (otorrinolaringológica y neumológica), endoscopia diagnóstica y tomografía computada de nariz y senos paranasales.

2. En el caso de ser paciente de sexo femenino, estuvo usando algún método anticonceptivo confiable (Salpingoclasia o anticonceptivo orales o sistémicos.) o ser posmenopáusicas.

3. Consentimiento por escrito por parte del paciente para participar en el estudio.

4. Los pacientes fueron controlados de asma bronquial en este INER.

5. Los pacientes en el momento de su ingreso al protocolo, no presentaron datos de infección aguda a cualquier nivel.

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD**

1. Rinosinusitis crónica y/o pólipos nasosinusaes recurrentes confirmados mediante endoscopia diagnóstica y tomografía computada de nariz y senos paranasales.

2. Asma bronquial.

3. Hipersensibilidad a la aspirina y/u otros AINES, de tipo clínico, manifestada como un ataque agudo de broncoespasmo o congestión nasal posterior a la ingestión del fármaco.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Exposición continua a agentes agresores que provoquen aumento en la sintomatología nasosinusal y bronquial (maestros, soldadores, etc).

2. Pacientes menores de 20 años y mayores de 70 años de edad.

3. Pacientes fumadores activos.

4. Uso de esteroides sistémicos en el último mes.

5. Más de un cuadro grave de asma que haya requerido hospitalización o permanencia en el servicio de urgencias en el último año.

6. Pacientes con enfermedades sistémicas que requieran la ingesta de medicamentos en forma continua (hipertensión arterial , Diabetes Mellitus, epilepsia, enfermedad tiroidea, etc.).

7. Pacientes embarazadas o en etapa de lactación.

8. Pacientes que presentaron un ataque agudo de asma.

9. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes quienes abandonen el protocolo.

2. Pacientes quienes presenten efectos secundarios al uso del medicamento.

3. Pacientes quienes desarrollen crisis de asma bronquial.

4. Pacientes quienes desarrollen infecciones agudas o otra enfermedades (Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus, etc).

## **RECOLECCION DE DATOS.**

SE ANEXA FORMATO UTILIZADO.

## **DISEÑO EXPERIMENTAL**

### **DIA 1 . ETAPA DE RECLUTAMIENTO.**

Se reunieron 40 pacientes de la consulta externa del Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias que reunieron los criterios diagnósticos para el Síndrome de Samter y cumplieron con el resto de criterios de inclusión. Se les solicito por escrito el consentimiento para ingresar al protocolo de estudio (se anexa carta de consentimiento), se les realizo un cuestionario estandarizado, basado en investigar datos personales del pacientes, sobre la presencia de los criterios diagnósticos de la enfermedad, sobre la presencia de otros diagnósticos sistémicos, dichos datos fueron vaciados en la hoja de recolección de datos. Además fueron enviados a la clinica de neumología para la clasificación del asma, dicha patología fue manejada sólo con medicamentos beta agonista inhalados. Por parte de nuestro servicio, se dejó sin tratamiento durante un período de 30 días, para poder obtener una mucosa nasosinusal virgen.

### **DIA 30. INICIO DE TRATAMIENTO.**

En la segunda visita se les interrogó sobre su sintomatología, nasosinusal, usando una escala visual del 0-10, lo cual fue vaciado en la hoja de recolección de datos. A todos los pacientes se les realizó una endoscopia diagnóstica, preparando al paciente con un vasoconstrictor (oximetazolina) y un anestésico (lidocaína) de manera tópica, aplicando una torunda impregnada en dicha mezcla durante 10 minutos, en el interior de la nariz. La endoscopia se llevó a cabo sin la menor molestia para el paciente, utilizando endoscopios rígidos de 0 grados- 4 mm y de 30 grados - 2.7 mm, *Hopkings, Karl Storz*, revisando de forma detallada y precisa las estructuras anatómicas y las posibles alteraciones anatómica e inflamatorias asociadas al Síndrome de Samter. Durante este procedimiento se realizó una toma de biopsia de la mucosa polipoidea e incluso de pólipos en caso de encontrarlos durante la exploración. Estas biopsias fueron enviadas a estudio histopatológico al Departamento de Investigación en Morfología para realizar recuento de eosinófilos previa fijación con una solución de formol al 10 % amortiguado y se sometieron a un proceso para inclusión en parafina, la cual fue seccionada y teñida con hematoxilina-eosina, PAS y Giemsa para su evaluación con microscopia de luz para recuento de eosinófilos por 10 campos a seco fuerte (40X). Todos los pacientes fueron enviados al servicio de Radiología e Imagen para realizarles una tomografía computada de nariz y senos paranasales en cortes axiales y coronales, y de esta forma se estadificó de la enfermedad. Los datos obtenidos en la segunda visita fueron vaciados en la hoja de recolección de datos.

Los pacientes fueron distribuidos en cuatro grupos tomando en cuenta una tabla de números aleatorios y durante 3 semanas, el denominado GRUPO 1 recibió placebo, y fue usado como grupo control. EL GRUPO 2 recibió PREDNISONA (1 mg/kg/día) reduciendo 20 mgs cada 4 días y al llegar a 20 mgs se reducirán 10 mgs cada 4 días y finalmente se administró 5 mgs hasta completar 21 días de tratamiento. El GRUPO 3 recibió MONTELUKAST a dosis de 10 mgs cada 24 horas durante 21 días. El GRUPO 4 recibió PREDNISONA a dosis reducción mas MONTELUKAST a la misma dosis que el grupo 3 durante 21 días.

#### **DIA 51. FIN DE TRATAMIENTO.**

En la tercera visita al finalizar las tres semanas de tratamiento, se realizó nueva endoscopia diagnóstica con toma de biopsia, la cual fue enviada a recuento de eosinófilos. Además los pacientes fueron valorados nuevamente por la clínica de Neumología de este INER.

#### **CONSIDERACIONES ETICAS.**

1. Se obtuvo por escrito el consentimiento de los pacientes, para ingresar al estudio comparativo entre prednisona y Montelukast. (Se anexa carta de consentimiento informado).

2. La utilización de agentes antileucotrienos, aparentemente no ofrece riesgos para los pacientes en estudio, sin embargo es importante aclararles que deben tener siempre disponibles medicamentos de urgencia adecuados, sobre todo para el manejo del asma bronquial.

3. Se hizo énfasis, en que los agentes antileucotrienos no sustituyen a los esteroides tópicos, orales y/o inhalados, en el manejo agudo de la enfermedad.

## VII. ANALISIS DE RESULTADOS.

### ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

El universo de la muestra lo conformaron 40 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Samter, de los cuales 11 no concluyeron con el estudio por diversas causas, mientras que los 29 restantes completaron el estudio (considerando el hecho del cálculo del tamaño de la muestra, se obtuvo una pérdida del 27.5%). De estos últimos, 10 correspondieron al sexo masculino (34.48%) y 19 al sexo femenino (65.52%), con edades comprendidas entre 20 a 59 años de edad con un promedio de edad de 38.27 años. Se formaron 4 grupos de pacientes (agrupados aleatoriamente lo cual garantizó una mayor validez al estudio) con la siguiente distribución; Grupo 1 Control (n=7) el cual recibió placebo; Grupo 2 Prednisona (n=7); Grupo 3 Montelukast (n=8) y Grupo 4 Montelukast más Prednisona (n=7), (Tabla No. 1). Se les realizaron pruebas cutáneas con alergenos comunes resultando 7 pacientes positivos (24.13%) y 22 negativos (75.86%), (Tabla No. 2).

Se obtiene la media y la desviación estándar para cada una de las variables estudiadas, síntomas, endoscopia, Tomografía computada de nariz y senos paranasales y laboratorios (Eosinófilos en biometría hemática y en moco nasal y valores de inmunoglobulina E); los resultados se presentan en tablas. (Ver tablas No. 3, 4, 5 y 6).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararon los síntomas clínicos relacionados con el Síndrome de Samter a través de una escala semicuantitativa (Escala de *Lickert*, 0-10 con ayuda visual ), antes y después de indicar el tratamiento (Montelukast vs. prednisona), el promedio de eosinófilos en la biopsia y los porcentajes de eosinófilos en las biometrías hemáticas, así como los valores de IgE antes y después del tratamiento. De igual forma se compararon los hallazgos endoscópicos y tomográficos pre y postratamiento. Estas comparaciones fueron realizadas con una prueba estadística no paramétrica, *T Wilcoxon*, obteniéndose diferencias significativas en las siguientes variables: (ver Tablas No. 7, 8, 9 y 10)

El Grupo con **Placebo**, en general no presentó cambios excepto en una variable, Etmoides posterior derecho ( $p=0.046$ ).

El Grupo con **Prednisona**, se apreciaron valores significativos de  $p$  en Obstrucción nasal, Alteración del olfato, Rinorrea anterior, Malestar en general, Pólipo izquierdo, Edema derecho e izquierdo, Eosinófilos en biopsia nasal, Etmoides anterior y posterior derecho, Esfenoides izquierdo y derecho, Etmoides anterior y posterior izquierdo ( $n=14$ ).

El Grupo con **Montelukast**, en Cefalea, Algia facial, Alteración del olfato y Estornudo ( $n=4$ ).

Grupo con **Prednisona-Montelukast**, en Cefalea, Alteración del olfato, Rinorrea anterior y posterior, Estornudo, Malestar general, Edema derecho e izquierdo, Rinorrea izquierda, Eosinófilos en Biometría hemática, IgE, Esfenoides derecho e izquierdo, Frontal derecho e izquierdo y Maxilar izquierdo ( $n=16$ ).



Estos valores de  $p$  estadísticamente significativos para todas las variables de cada uno de los grupos se presentan en el gráfico No.1.

Para considerar el efecto placebo, se realizó la prueba de *Kruskall-Wallis*, considerando que la diferencia de las mediciones como una nueva variable aleatoria y compararse entre sí a todos los grupos. (Ver Tabla No. 11 y Gráficos No.2 y 3).

Se encontraron diferencias en Obstrucción nasal, Alteración del olfato, Rinorrea anterior, estornudos, Pólipo izquierdo, Edema derecho e izquierdo, Etmoides anterior y posterior derecho, Etmoides posterior izquierdo, Esfenoides izquierdo y Frontal izquierdo. Muy cercana a ser significativa la diferencia se encontraron: Eosinófilos en biopsia nasal ( $p=0.051$ ) y frontal derecho ( $p=0.058$ ).

En las 12 variables que resultaron ser significativas se procedió a encontrar el (los) grupo(s) que se consideraba(n) diferente(s), mediante la prueba no paramétrica *U de Mann Withney* (para dos muestras independientes). (Ver Tabla No. 12).

#### *Interpretación:*

Al respecto de la hipótesis se puede decir que el grupo con **Montelukast (pre-pos)**, modificó los síntomas: Cefalea, Algia facial, Alteración del olfato y Estornudos de manera significativa (4 de 8 síntomas). Mientras que **Prednisona (pre-pos)** mostró cambios significativos en 14 variables.

Para evaluar el objetivo, consistente en conocer la efectividad de Montelukast vs. Prednisona, se debe interpretar **Montelukast (pre-pos)**

comparado con **Prednisona (pre-pos)** y determinar quien modifica de manera esperada y significativa mas variables.

Se aprecia entonces, que **Montelukast** modifica 4 variables al compararlo contra placebo, a diferencia del grupo **Prednisona** donde se observan 10 variables modificadas estadísticamente significativas. Así mismo el grupo **Prednisona más Montelukast** modifica 11 variables. (Ver Tabla No. 12 y Gráfico No.4). Por lo cual se puede concluir que **Montelukast** no demuestra la efectividad de la **Prednisona** en el tratamiento de pacientes con Síndrome de Samter.

Se manejó el paquetes estadístico *SPSS versión 9.0* para realizar el análisis y generación de gráficas.

## VII. DISCUSIÓN

Los agentes antileucotrienos son medicamentos que recientemente han sido aprobados en el tratamiento del asma bronquial. (22). Estos medicamentos disminuyen el broncoespasmo, previniendo la aparición de crisis de asma inducida por el ejercicio y la hiperreactividad bronquial. (23,24,25,26).

Los antileucotrienos han sido asociados generalmente a baja incidencia de efectos adversos; presentando los pacientes una buena tolerancia a los mismos. Son recomendados actualmente para el tratamiento del asma leve a moderada persistente, permitiéndole a los pacientes reducir el uso de corticoesteroides. (27). En el síndrome de Samter, existe un proceso inflamatorio crónico anormalmente elevado, en el cual se involucran un sin número de células inflamatorias y proinflamatorias que liberan mediadores químicos que perpetúan este estado.

Siendo las manifestaciones inflamatorias similares en las vías aéreas inferiores y superiores; por lo cual se podría especular que los antileucotrienos pueden ser útiles en el manejo de este padecimiento.

Se ha publicado que los niveles de leucotrienos se encuentran elevados en pacientes con asma bronquial, así como en aquellos que presentan poliposis nasosinusal y sinusitis. (28) Los antileucotrienos han demostrado ser un tratamiento eficaz para sujetos asmáticos, sin embargo, la discusión acerca del papel benéfico en pacientes con pólipos nasales, se basa en la presencia de leucotrienos en el estroma de los mismos; presentado mayor cantidad de LTC<sub>4</sub> que en los sujetos normales y concentraciones aumentadas de LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> en muestras recolectadas de secreciones nasales después de la provocación con alérgenos.

La población del presente estudio estuvo conformada por 29 pacientes con criterios de la enfermedad, de los cuales; 10 correspondieron al sexo masculino (34.48%) y 19 al sexo femenino (65.52%), con edades comprendidas entre 20 a 59 años de edad con un promedio de edad de 38.27 años; similar a lo reportado en la literatura. (32, 33, 34).

Voelgers y cols. no encontraron correlación entre asma y/o intolerancia a la aspirina con la presencia o ausencia de alergias. Así mismo, los niveles de IgE y de eosinófilos fueron significativamente más altos en los pacientes con alergias que en los de poliposis nasosinusal, pero las concentraciones de interleucinas 3 y 4 fueron positivamente correlacionadas con la presencia de pólipos nasales. Por lo cual concluyeron que sus resultados sugieren que las vías inmunológicas

involucradas en la etiología de la poliposis e intolerancia a aspirina es diferente a la de las alergias, la cual es mediada por IgE. (30) Esto soporta lo encontrado en el presente estudio donde solo el 24.13% de los pacientes con Síndrome de Samter presentaron resultados positivos a pruebas cutáneas para alérgenos comunes, siendo la mayoría de nuestros pacientes negativos a las mismas (75.86%).

Estudios realizados por Stevenson y cols., donde valoraron el efecto de Montelukast en pacientes con asma inducida por aspirina, concluyeron que este medicamento no es efectivo en el control de las alteraciones inducidas por aspirina en las vías aéreas superiores; solo observaron efectos benéficos parciales en las vías aéreas inferiores. (29) En el presente estudio encontramos que Montelukast, es menos efectivo que los corticoesteroides (Prednisona) en cuanto a la mejoría de las variables estudiadas. Teniendo entonces que los pacientes tratados con Prednisona, presentan mejoría en las variables sintomáticas de obstrucción nasal, alteración del olfato, rinorrea anterior y malestar en general; variables endoscópicas como pólipo izquierdo y edema derecho e izquierdo; de laboratorios en Eosinófilos en biopsia nasal, y tomográficas en Etmoides anterior y posterior derecho e izquierdo y Esfenoides izquierdo y derecho. En contraparte, los pacientes tratados con Montelukast, solo mejoraron en variables sintomáticas como Cefalea, Algía facial, Alteración del olfato y Estornudo. Al realizar las comparaciones entre cada uno de los grupos Se aprecia que Montelukast modifica 4 variables al compararlo contra placebo, a diferencia del grupo Prednisona donde se observan 10 variables modificadas. Así

mismo el grupo Prednisona más Montelukast modifica 11 variables. Estos resultados difieren con lo reportado por Ulualp y cols. (31) y Parnes y cols. quienes concluyen que los antileucotrienos parecen tener un papel importante en el control de la poliposis y de los síntomas asociados a la enfermedad nasosinusal en pacientes con la triada de la aspirina, lo cual podría ser una alternativa viable para evitar el uso de esteroides y cirugías. (28) Sin embargo, en estos estudios no se comparan los efectos entre antileucotrienos y Prednisona; la cual representa hasta el momento el tratamiento más eficaz para el control de síntomas relacionados con la enfermedad, debido a que los glucocorticoides actúan desde un principio, bloqueando a la Fosfolipasa A2 en la cascada del ácido araquidónico y por consecuente inhiben la producción final de leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos; así como promoviendo el retardo de la apoptosis de las células inflamatorias.

## VIII. CONCLUSIONES

Podemos concluir que Montelukast es un agente antagonista de los receptores de los leucotrienos que en los pacientes con Síndrome de Samter no demuestra ser tan eficaz como la Prednisona para el control de los pacientes con este padecimiento, los cuales presentan un estado inflamatorio crónico anormalmente elevado. Esto probablemente es debido a su etiopatogenia multifactorial, donde se involucran diferentes mediadores, citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión que promueven, activan y perpetúan la respuesta inflamatoria.

Los antileucotrienos no pueden ofrecer un control total del proceso patogénico de la enfermedad, debido a que la producción de leucotrienos es más importante en la fase temprana de la respuesta inflamatoria, a que la mayoría de los pacientes con Samter presentan una combinación de la fase temprana y tardía de esta respuesta; y que los antileucotrienos no tienen efecto sobre la fase tardía de la inflamación.

Quizás la combinación de antileucotrienos con glucocorticoides ofrezca alguna mejoría en el tratamiento de este padecimiento, pero el costo beneficio no pareciera justificar el sinergismo del antileucotrieno.

**Tabla No. 1.**

Distribución por género.

Grupo	Masculino	Femenino	Número
Placebo	3	4	7
Prednisona	2	6	7
Montelukast	2	6	8
Pred. + Montelukast	4	3	7
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>19</b>	<b>29</b>

**Tabla No. 2.**

Pruebas Cutáneas.

Grupo	Positivas	Negativas	Número
Placebo	2	5	7
Prednisona	2	5	7
Montelukast	2	6	8
Pred. + Montelukast	1	6	7
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>22</b>	<b>29</b>

Tablas de características por grupo.

**Tabla No. 3.**

SINTOMAS

Grupo		Obstrucción nasal (pre)	Obstrucción nasal (pos)	Cefalea (pre)	Cefalea (pos)	Algia facial (pre)	Algia facial (pos)	Alt. ofato (pre)	Alt. ofato (pos)
Placebo	Mean	7.00	6.86	3.86	2.57	3.57	3.57	4.71	5.43
	Std. D.	2.31	2.12	3.80	3.78	3.95	3.51	4.27	4.16
Prednisona	Mean	7.43	3.29	4.43	2.00	4.14	2.43	7.71	3.57
	Std. D.	2.07	1.70	3.46	3.11	3.53	3.21	3.09	3.21
Montelukast	Mean	5.13	3.63	4.50	1.63	5.03	1.63	8.50	6.50
	Std. D.	1.96	2.67	3.93	2.07	4.29	2.50	1.85	2.67
Pred-Monte	Mean	7.86	2.57	2.57	1.29	2.57	1.57	9.71	4.29
	Std. D.	2.91	1.90	3.55	2.21	3.26	3.05	.78	2.29

Grupo		Rinorrea ant. (pre)	Rinorrea ant. (pos)	Rinorrea post. (pre)	Rinorrea post. (pos)	Estornudos (pre)	Estornudos (pos)	Malestar general (pre)	Malestar general (pos)
Placebo	Mean	6.86	6.43	5.29	4.43	4.86	6.29	4.57	3.57
	Std. D.	2.61	2.70	3.20	3.05	3.44	3.35	4.39	3.64
Prednisona	Mean	6.29	2.29	4.71	2.57	4.71	1.86	5.43	2.00
	Std. D.	3.68	2.14	3.95	2.07	3.82	1.46	3.21	1.53
Montelukast	Mean	6.50	5.13	7.38	6.25	5.38	2.63	5.25	3.25
	Std. D.	2.07	2.17	2.56	3.15	3.34	2.83	3.58	2.76
Pred-Monte	Mean	8.43	2.71	4.29	.29	7.00	.71	5.00	.43
	Std. D.	1.27	3.09	3.77	.76	3.70	1.50	3.61	.79

**Tabla No. 4.**

**ENDOSCOPIA**

Grupo		Pólipo derecho (pre)	Pólipo derecho (pos)	Pólipo izquierdo (pre)	Pólipo izquierdo (pos)	Edema derecho (pre)	Edema derecho (pos)
Placebo	Mean	1.57	1.71	1.29	1.43	1.86	1.86
	Std. D.	.53	.49	.76	.79	.38	.38
Prednisona	Mean	2.00	1.57	2.00	1.14	1.71	1.14
	Std. D.	.00	.53	.00	.38	.49	.38
Montelukast	Mean	.88	.75	1.13	.75	1.13	.75
	Std. D.	.35	.46	.35	.46	.64	.46
Pred-Monte	Mean	1.86	1.57	1.86	1.29	1.86	1.00
	Std. D.	.38	.53	.38	.76	.38	.58

Grupo		Edema izquierdo (pre)	Edema izquierdo (pos)	Rinorrea derecha (pre)	Rinorrea derecha (pos)	Rinorrea izquierda (pre)	Rinorrea izquierda (pos)
Placebo	Mean	1.57	1.71	1.29	1.29	1.29	1.29
	Std. D.	.53	.49	.49	.49	.49	.49
Prednisona	Mean	1.71	1.14	1.14	1.14	1.14	1.14
	Std. D.	.49	.38	.38	.38	.38	.38
Montelukast	Mean	1.25	.88	.88	.75	.88	.88
	Std. D.	.71	.64	.35	.71	.35	.64
Pred-Monte	Mean	1.86	1.14	1.29	.86	1.29	.71
	Std. D.	.38	.69	.49	.38	.49	.49

**Tabla No. 5.**

**EXMENES DE LABORATORIO**

Grupo		EBH % (pre)	EBH % (pos)	EMN % (pre)	EMN % (pos)	IgE (pre)	IgE (pos)	Ebx (pre)	Ebx (pos)
Placebo	Mean	10.11	8.49	48.86	52.80	429.37	379.54	7.71	8.83
	Std. D.	4.25	2.63	37.28	36.37	352.97	340.12	5.11	4.96
Prednisona	Mean	5.23	3.80	14.57	19.99	191.55	112.37	14.61	5.83
	Std. D.	2.16	3.45	28.49	29.63	368.53	198.25	8.29	5.65
Montelukast	Mean	10.54	8.40	17.13	17.75	87.47	89.56	9.55	16.85
	Std. D.	6.19	4.60	21.02	12.12	51.12	57.54	7.05	17.60
Pred-Monte	Mean	10.64	6.01	22.69	16.86	228.38	157.38	16.53	10.73
	Std. D.	6.93	3.88	25.65	17.69	310.24	177.52	16.13	12.08



Tabla No. 6.

TC NSP

Grupo		Maxilar Derecho (pre)	Maxilar Derecho (pos)	Maxilar izquierdo (pre)	Maxilar izquierdo (pos)	Etmoides Ant. Der (pre)	Etmoides Ant. Der (pos)	Etmoides Ant. Izq (pre)	Etmoides Ant. Izq (pos)
Placebo	Mean	1.14	1.43	1.29	1.43	1.29	1.71	1.29	1.57
	Std. D.	.38	.53	.76	.53	.76	.49	.76	.79
Prednisona	Mean	1.43	1.00	1.29	.86	1.71	1.14	1.86	1.29
	Std. D.	.53	.58	.49	.38	.49	.38	.38	.49
Montelukast	Mean	.88	.88	.75	.63	1.25	1.13	1.38	1.13
	Std. D.	.64	.64	.71	.52	.89	.83	.74	.83
Pred-Monte	Mean	1.29	1.00	1.29	.71	1.86	1.86	1.71	1.43
	Std. D.	.49	.58	.49	.49	.38	.38	.49	.79

Grupo		Etmoides Post. Der (pre)	Etmoides Post. Der (pos)	Etmoides Post. Izq. (pre)	Etmoides Post. Izq. (pos)	Esfenoides derecho (pre)	Esfenoides derecho (pos)	Esfenoides izquierdo (pre)	Esfenoides izquierdo (pos)
Placebo	Mean	1.00	1.57	1.14	1.57	1.00	.86	1.29	1.57
	Std. D.	.58	.79	.69	.79	.82	.90	.76	.79
Prednisona	Mean	1.86	1.29	1.86	1.14	1.14	.29	.71	1.14
	Std. D.	.38	.76	.38	.38	.69	.49	.49	.38
Montelukast	Mean	1.38	1.25	1.25	1.13	.63	.50	.50	.38
	Std. D.	.92	.89	.89	.83	.74	.76	.53	.74
Pred-Monte	Mean	1.86	1.29	1.71	1.29	1.29	.43	1.00	.29
	Std. D.	.38	.76	.49	.76	.49	.79	.58	.76

Grupo		Frontal derecho (pre)	Frontal derecho (pos)	Frontal izquierdo (pre)	Frontal izquierdo (pos)	COM derecho (pre)	COM derecho (pos)	COM izquierdo (pre)	COM izquierdo (pos)
Placebo	Mean	.86	.86	.57	.86	.86	.86	.86	.86
	Std. D.	.90	.90	.79	.90	.38	.38	.38	.38
Prednisona	Mean	1.14	.57	1.71	.86	1.00	.86	1.00	1.00
	Std. D.	.90	.79	.76	.90	.00	.38	.00	.00
Montelukast	Mean	1.25	1.00	1.25	1.00	.75	.63	.75	.50
	Std. D.	.89	1.07	.89	.93	.46	.52	.46	.53
Pred-Monte	Mean	1.71	.71	1.57	.71	1.00	.86	1.00	.86
	Std. D.	.49	.76	.53	.76	.00	.38	.00	.38

Tabla No. 7.

Valores de p en Variables Sintomáticas.

Grupo	Obstrucción Nasal	Cefalea	Algia facial	Alteraciones del Olfato	Rinorrea Anterior	Rinorrea Posterior	Estornudo	Malestar General
Placebo	0.666	0.141	0.891	0.414	0.705	0.180	0.293	0.496
Prednisona	<b>0.027</b>	0.068	0.136	<b>0.027</b>	<b>0.026</b>	0.223	0.093	<b>0.026</b>
Montelukast	0.149	0.149	<b>0.034</b>	<b>0.027</b>	<b>0.043</b>	0.176	0.257	<b>0.027</b>
Prednisona + Montelukast	<b>0.026</b>	0.109	0.465	<b>0.017</b>	<b>0.018</b>	<b>0.042</b>	<b>0.027</b>	<b>0.044</b>

**Tabla No. 8.**Valores de  $p$  en Variables Endoscópicas.

Grupo	Pólipo Derecho	Pólipo Izquierdo	Edema derecho	Edema Izquierdo	Rinorrea Derecha	Rinorrea Izquierda
Placebo	0.317	0.317	1.000	0.317	1.000	1.000
Prednisona	0.083	<b>0.014</b>	<b>0.046</b>	<b>0.046</b>	1.000	1.000
Montelukast	0.317	0.083	0.083	0.083	0.564	1.000
Prednisona + Montelukast	0.157	0.102	<b>0.014</b>	<b>0.025</b>	0.083	<b>0.046</b>

**Tabla No. 9.**Valores de  $p$  en Variables de Laboratorio.

Grupo	Eosinófilos en Biometría Hemática	Eosinófilos en Moco Nasal	IgE	Eosinófilos en Biopsia Nasal
Placebo	0.499	0.799	0.249	0.176
Prednisona	0.397	0.833	0.091	<b>0.043</b>
Montelukast	0.093	0.735	0.237	0.161
Prednisona + Montelukast	<b>0.043</b>	0.735	<b>0.018</b>	0.735

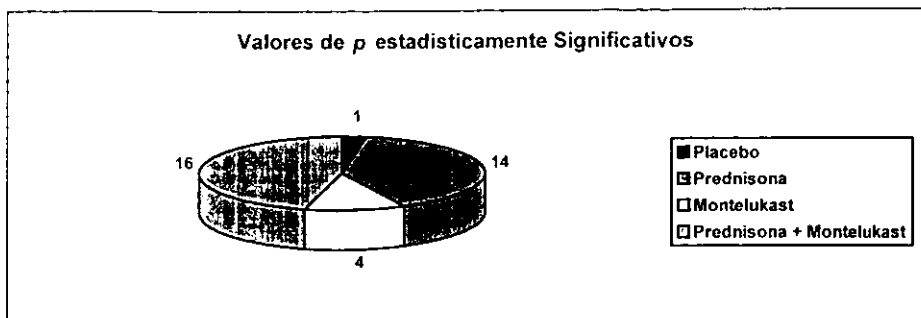
**Tabla No. 10.**Valores de  $p$  en Variables Tomográficas.

Grupo	Maxilar Derecho	Etmoides Ant. Derecho	Etmoides Post. Derecho	Esfenoides Derecho	Frontal Derecho	COM Derecho
Placebo	0.157	0.083	<b>0.046</b>	0.564	1.000	1.000
Prednisona	0.180	<b>0.046</b>	<b>0.046</b>	<b>0.034</b>	0.194	0.317
Montelukast	1.000	0.317	0.564	0.705	0.414	0.317
Prednisona + Montelukast	0.157	1.000	0.102	<b>0.014</b>	<b>0.020</b>	0.317

*Continúa tabla...*

Grupo	Maxilar Izquierdo	Etmoides Ant. Izquierdo	Etmoides Post. Izquierdo	Esfenoides Izquierdo	Frontal Izquierdo	COM Izquierdo
Placebo	0.564	0.157	0.083	0.157	0.317	1.000
Prednisona	0.180	<b>0.046</b>	<b>0.025</b>	<b>0.046</b>	0.098	1.000
Montelukast	0.655	0.157	0.564	0.564	0.157	0.157
Prednisona + Montelukast	<b>0.046</b>	0.414	0.180	<b>0.025</b>	<b>0.014</b>	0.317

Gráfico No. 1.



Tablas donde se presentan las diferencias:

Tabla No. 11.

Grupo		Obstrucción nasal (dif)	Alt. ofato (dif)	Rinorrea ant. (dif)	Estornudos (dif)	Pólipo izquierdo (dif)	Edema derecho (dif)
Placebo	Mean	.14	-.71	-.43	-1.43	-.14	.00
	Median	-1.00	.00	.00	-1.00	.00	.00
	Std. D	2.34	2.21	1.81	3.21	.38	.00
Prednisona	Mean	4.14	4.14	4.00	2.86	.86	.57
	Median	5.00	5.00	3.00	2.00	1.00	1.00
	Std. D	3.02	2.91	2.77	3.58	.38	.53
Montelukast	Mean	1.50	2.00	1.38	2.75	.38	.38
	Median	1.50	3.00	.50	2.50	.00	.00
	Std. D	2.78	2.33	2.56	2.66	.52	.52
Pred-Monte	Mean	5.29	5.43	5.71	6.29	.57	.86
	Median	5.00	5.00	6.00	8.00	.00	1.00
	Std. D	3.09	2.23	3.30	4.03	.79	.38

Continua Tabla...

Grupo		Edema izquierdo (dif)	Etmoides Ant. Der (dif)	Etmoides Post. Der. (dif)	Frontal izquierdo (dif)	Etmoides Post. Izq. (dif)	Etmoides izquierdo (dif)
Placebo	Mean	.00	-.43	-.57	-.29	-.43	-.29
	Median	.00	.00	-1.00	.00	.00	.00
	Std. D	.00	.53	.53	.76	.53	.49
Prednisona	Mean	.57	.57	.57	.86	.71	.57
	Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Std. D	.53	.53	.53	1.21	.49	.53
Montelukast	Mean	.38	.13	-.13	.25	-.13	-.13
	Median	.00	.00	.00	.00	.00	.00
	Std. D	.52	.35	.64	.46	.64	.64
Pred-Monte	Mean	.86	.00	.57	.86	.43	.71
	Median	1.00	.00	.00	1.00	.00	1.00
	Std. D	.38	.58	.79	.38	.79	.49

A continuación se presentan los gráficos en Boxplots para visualizar las diferencias encontradas en estas variables.

Gráfico No. 2.

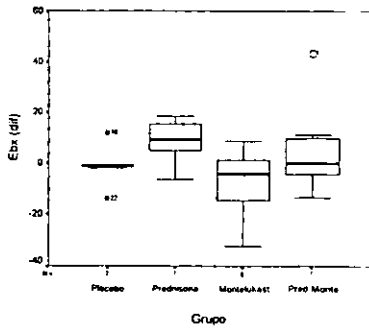
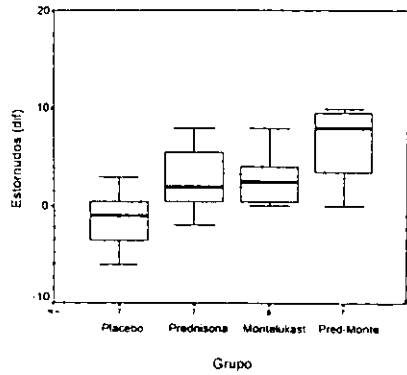
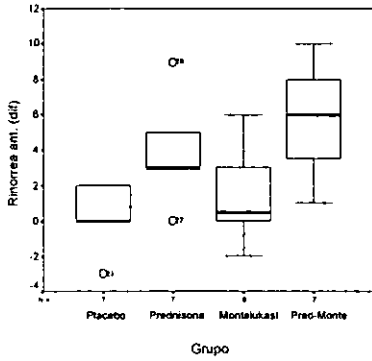
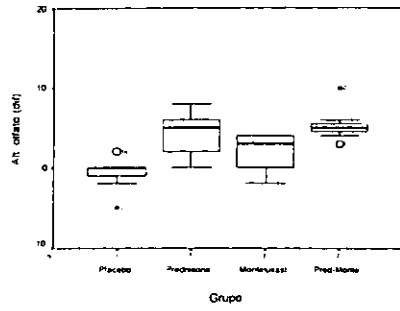
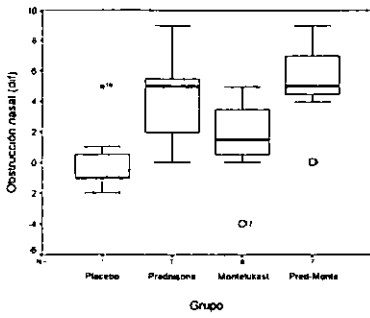


Gráfico No. 3

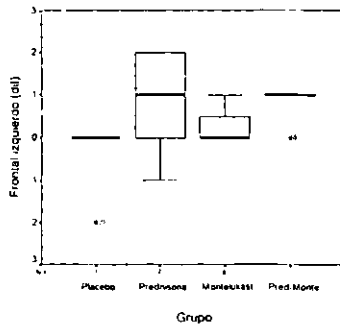
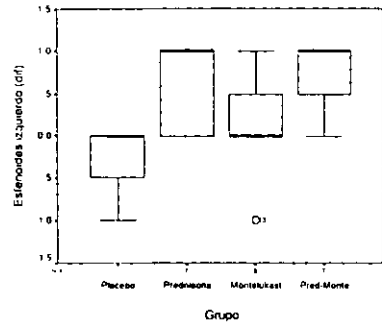
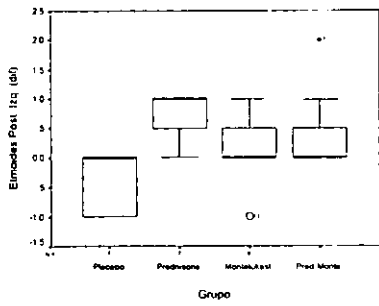
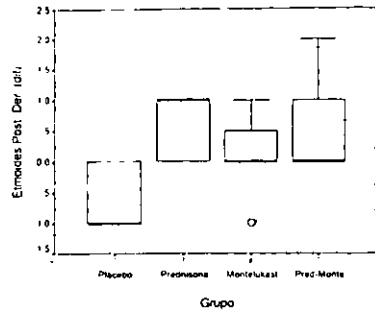
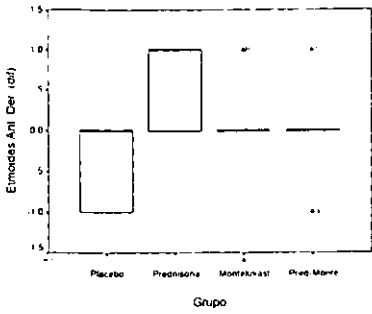


Tabla comparativa con valores de p, donde fueron significativas las variables (*U Mann-W*)

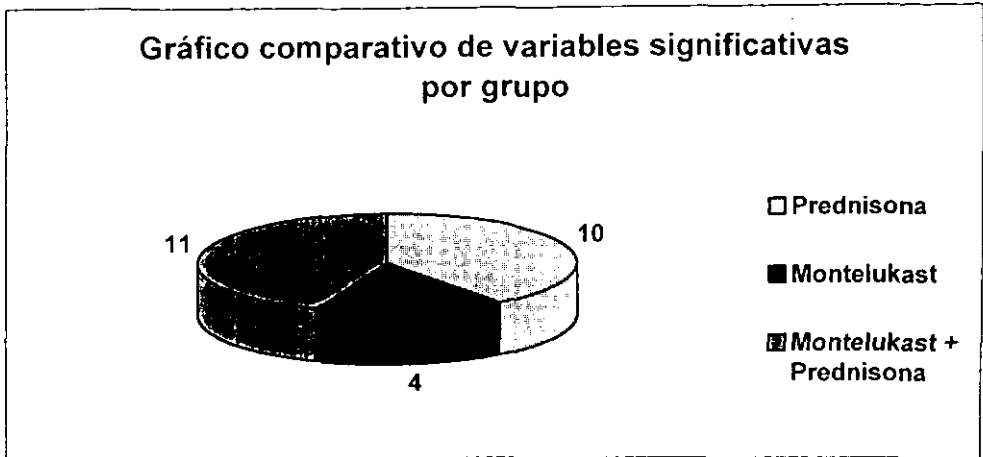
**Tabla No. 12.**

Grupo comparativo	Obstrucción Nasal	Alteración olfato	Rinorrea anterior	Estornudos	Pólipo izquierdo	Edema derecho
Placebo vs. Prednisona	<b>0.014</b>	<b>0.007</b>	<b>0.009</b>	0.054	<b>0.002</b>	<b>0.023</b>
Placebo vs. Montelukast	0.161	<b>0.047</b>	0.629	<b>0.020</b>	0.052	0.080
Placebo vs. Pred.-Monte.	<b>0.011</b>	<b>0.001</b>	<b>0.009</b>	<b>0.007</b>	<b>0.045</b>	<b>0.002</b>
Prednisona vs. Montelukast	0.115	0.161	0.089	0.954	0.066	<b>0.462</b>
Prednisona vs. Pred.-Montelukast	0.599	0.472	0.333	0.108	0.275	0.254
Montelukast vs. Pred.-Montelukast	<b>0.030</b>	<b>0.008</b>	<b>0.017</b>	0.080	0.688	0.066

*Continua tabla...*

Grupo comparativo	Edema izquierdo	Etmoides ant. Der.	Etmoides post. Der.	Etmoides post. Izq.	Frontal izquierdo	Esfenoides izquierdo
Placebo vs. Prednisona	<b>0.023</b>	<b>0.010</b>	<b>0.006</b>	<b>0.005</b>	0.075	<b>0.015</b>
Placebo vs. Montelukast	0.080	<b>0.036</b>	<b>0.047</b>	0.098	0.097	0.188
Placebo vs. Pred.-Monte.	<b>0.002</b>	0.174	<b>0.010</b>	<b>0.030</b>	<b>0.002</b>	<b>0.006</b>
Prednisona vs. Montelukast	0.462	0.077	0.171	0.070	0.255	0.171
Prednisona vs. Pred.-Montelukast	0.254	0.081	0.830	0.253	0.836	0.591
Montelukast vs. Pred.-Montelukast	0.066	0.619	0.291	0.533	<b>0.023</b>	0.070

Gráfico No. 4.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Mathinson DA, Stevenson DD, Aspirin sensitivity in rhinosinusitis and asthma. *J. Immunol Allergy Pract.* 1983;5:17
2. Widal F, Lermoyes AP Anafilaxie e Idiosyncrasie. *Press Med.* 1992;30:180-90
3. Samter M, Beers R. Intolerance to aspirin. *Ann Int Med* 1968:975-977
4. Stevenson DD, Marcia A, et al. Aspirin desensitization of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: Long term outcomes. *J. Allergy Clin Immunol.* 1996:751-58
5. O'Byrne PM, Dahlén SE. New oral preventive therapy in asthma and oral leukotriene receptor antagonism. *Eur Respir Rev.* 1997;7.(47):292-293.
6. Mc Fadden EA, Woodson TB, et al Orbital complications of sinusitis in the Aspirin Triad Syndrome. *Laryngoscope*, 1996,106:1103-1107.
7. Tan RA, Specton SL. Antileukotriene Agents in asthma. *Science & Med.* 1997:26-33
8. O'Byrne PM, Israel E, Drazen JM. Antileukotrienes in the treatment of asthma. *Ann Inter Med.* 1997,127:472-480
9. Smith CM, Hawksworth RJ, et al. Urinary leukotriene E4 in bronchial asthma. *Eur Res J.* 1992,5:693-697.
10. Nathan RA, Antileukotrienes Agents: A new direction in asthma therapy. *Journal of asthma.* 1996,33(6):353-366
11. Jung TTH, Juhn SK, Hwang D, et al. Prostaglandins, leukotrienes and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. *Laryngoscope.* 1987,97:184-189.
12. Kowalski ML, Sliwinski-Kowalska M, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J. Allergy Clin Immunol.* 1993,91:580-598.
13. Rachelefsky G. Childhood asthma and allergy rhinitis: The role of antileukotrienes. *J Ped.* 1997:348-354.



14. Sczeklik A, Slader K, et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin sensitive asthmatics. *Am J Resp Crit Care Med* 1996,154:1608-1614.
15. Sheldon LS. Leukotrienes inhibitors and antagonists in asthma. *Ann Allergy Asthma and Immunol* 1995,75:463-474.
16. Stephen TH, Branding P, Sampson AP, Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors :New directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996,98 1-13
17. Finnerty J. et al. Leukotrienes in exercise.- induced asthma. *Am Rev Resp Dis.* 1992,147:746-749.
18. Kennedy DW. Diseases of the Sinuses, Diagnosis and Management. Editor, B.C. Decker Inc. London 2001:57-68.
19. Kramer, MF; and Rasp G. Nasal Polyposis: Eosinophils and Interleukin-5. *Allergy* 1999, 54:669-680.
20. Bernstein J.M., Gorfien F., et. al. Clinical aspect of allergic diseases. Nasal polyposis: imunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyposis). *J Allergy Clin Immunol.* 1997;2:165-175.
21. Rachelefsky G. Childhood asthma and allergic rhinitis: The role of leukotriens. *ournal of Pediatrics.* 1997; 3:348-354.
22. Franco J, Artes MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax.* 1999; 54(6):558-60
23. Mygind N, and Bissaard H. Leukotriens, leukotriene receptor antagonists, and rhinitis. *Allergy* 2000; 55:421-424.
24. Tan R and Sheldon L Spector. Antileukotriene agents in asthma. *Science and Medicine.* 1997; 3:177-183.
25. Suissa S. Effectiveness of the Leukotriene Receptor Antagonist Zafirlukast for Mild to Moderate Asthma. 1997; 3:177-183.
26. Saunders, Wheatley, and Goerge. Do Corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? In vivo and in vitro studies. *Laryngoscope* 1991; 109:785-789.

27. Gawchik SM; Saccar CL. Role of antileukotriene agents in asthma therapy. *Journal of the American Osteopathic Association*. 2000;100:32-43.
28. Parnes SM; Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear, nose and throat journal*. 2000; 79:18-25.
29. Stevenson DD; Simon RA; Mathison DA; Christiansen SC. *Annals of allergy, asthma and immunology*. 2000; 85:477-82.
30. Voegels RL; Santoro P; Butugan O; Formigoni LG. Nasal polyposis and allergy: is there a correlation? *American Journal of rhinology*. 2001; 15:9-14.
31. Utualp SO; Sterman BM; Toohill RJ. *Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease*. *Ear, nose and throat journal*. 1999; 78(8):604-6, 608, 613.
32. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration to its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968; 68:975-983.
33. Szczeklik A, Gryglewski R, Vane J. Eicosanoids, Aspirin, and Asthma. 2000; 26:451-472.
34. Samter M. Intolerance to aspirin. *Hosp. Pract*. 1973; 8:85-90.

## **ANEXOS**

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Quisiéramos invitarle a participar en un estudio clínico de investigación llamado: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PREDNISONA Y UN AGENTE ANTILEUCOTRIENO (MONTELUKAST) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE SAMTER.

Usted padece de una enfermedad denominada: Síndrome de Samter o Tríada de la Aspirina, la cual está conformada por una: Rinosinusitis Polipoidea Crónica, Asma Bronquial e Hipersensibilidad a la Aspirina.

La finalidad de este estudio es comparar la utilidad de la prednisona contra el Montelukast en el tratamiento de dicha enfermedad. La Prednisona, es el tratamiento de uso habitual para los síntomas propios de la enfermedad y el Montelukast es un medicamento de reciente descubrimiento que pertenece a un grupo denominado antileucotrienos.

El Montelukast parece ser un medicamento útil para el tratamiento del asma bronquial y de los pólipos nasales, ya que ayuda a especificar las crisis asmáticas y a disminuir la severidad de las mismas, por otro lado ayuda a disminuir la recurrencia de los pólipos nasales y con todo esto a mejorar la calidad de vida de los pacientes con Síndrome de Samter.

El protocolo consistirá de tres visitas médicas; en la primera visita se le darán instrucciones sobre el estudio y se le interrogará sobre las molestias que presenta, se le solicitarán exámenes de laboratorios, una prueba de función respiratoria, una radiografía de tórax y una tomografía de nariz y senos paranasales y será revisado por el médico neumólogo y valorado por alergología. En la segunda visita será revisado por el otorrinolaringólogo, quien tomará una biopsia de la mucosa de la nariz y le proporcionará uno de los medicamentos mencionados anteriormente, sin especificar cual es; el cual tomará durante 21 días. En la tercera visita, después de terminar el tratamiento, acudirá con el otorrinolaringólogo, quien le interrogará sobre sus molestias, le tomará una nueva biopsia y solicitará nuevos estudios de laboratorios, espirometría, Rx de tórax y tomografía control. Posteriormente será revisado por el neumólogo para evaluar su asma bronquial. Las biopsias serán enviadas al estudio microscópico en el Departamento de Investigación en Morfología de este INER.

Su participación es estrictamente voluntaria y se puede retirar del estudio en cualquier momento por cualquier razón, sin que esto repercuta en su tratamiento a futuro. Sin embargo, es importante que reporte todos los problemas que pudieran presentarse durante su participación.

Todos los estudios de laboratorio y gabinete necesarios, así como el medicamento usado durante el estudio y las valoraciones médicas serán proporcionados de forma gratuita.

Yo, \_\_\_\_\_ (Nombre del paciente)  
he leído la explicación anexada, he discutido este estudio en cuestión con el/la  
Dr(a) \_\_\_\_\_ (Nombre del investigador) y  
entiendo de que se trata este estudio.

Quiero participar en el estudio.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del médico investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

## CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### INFORACIÓN GENERAL

APELLIDOS \_\_\_\_\_ NOMBRES \_\_\_\_\_

SEXO \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_

No. EXPEDIENTE \_\_\_\_\_ No. TC \_\_\_\_\_ TELFONO \_\_\_\_\_

DOMICILIO \_\_\_\_\_

MÉDICO NEUMÓLOGO TRATANTE \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO ACTUAL PARA EL ASMA BRONQUIAL \_\_\_\_\_

### CRITERIO DE CERTEZA DE SÍNDROME DE SAMTER

- A) HIPERSENSIBILIDAD A LA ASPIRINA Y/O OTROS AINES.
- B) ASMA BRONQUIAL.
- C) RINOSINUSITIS CRÓNICA POLIPOIDEA.

### OTROS DIAGNÓSTICOS SISTÉMICOS.

- 1) FIBRÓISIS QUÍSTICA.
- 2) DISQUINESIA CILIAR PRIMARIA.
- 3) ALERGIAS.
- 4) OTRAS (ESPECIFICAR).

SINTOMATOLOGIA	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
Obstrucción y/o congestión nasal		
Cefalea		
Algia facial		
Alteraciones del olfato		
Rinorrea anterior		
Rinorrea posterior		
Estornudos		
Malestar general		
<b>Total de puntos</b>		

NOTA: SINTOMATOLOGÍA EN ESCALA DE 0 A 10 CON AYUDA VISUAL.



HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
PÓLIPO DERECHO		
PÓLIPO IZQUIERDO		
EDEMA DERECHO		
EDEMA IZQUIERDO		
RINORREA DERECHA		
RINORREA IZQUIERDA		
CICATRIZACIÓN DERECHA		
CICATRIZACIÓN IZQUIERDA		
COSTRAS DERECHAS		
COSTRAS IZQUIERDAS		
<b>TOTAL DE PUNTOS</b>		

**NOTA:**

PÓLIPOS..... 0 es no hay.  
 1 es solo meato medio.  
 2 es mas allá de meato medio.

EDEMA, CICATRIZACIÓN Y COSTRAS..... 0 es ausente.  
 1 es leve.  
 2 es moderado.

RINORREA..... 0 es ausente.  
 1 es hialina.  
 2 es mucopurulenta.

PRUEBAS CUTÁNEAS: NEGATIVAS \_\_\_\_\_ POSITIVAS \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO MÉDICO UTILIZADO \_\_\_\_\_

PRIMER RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN BH: \_\_\_\_\_

PRIMER RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN MOCO NASAL \_\_\_\_\_

PRIMER RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN BIOPSIA NASAL \_\_\_\_\_

PRIMER VALOR DE IgE \_\_\_\_\_

SEGUNDO RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN BH: \_\_\_\_\_

SEGUNDO RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN MOCO NASAL \_\_\_\_\_

SEGUNDO RECUENTO DE EOSINÓFILOS EN BIOPSIA NASAL \_\_\_\_\_

SEGUNDO VALOR DE IgE \_\_\_\_\_

ESTADIFICACIÓN TC NSP	PRETx DERECHO	POSTx DERECHO	PRETx IZQUIERDO	POSTx IZQUIERDO
MAXILAR				
ETMOIDES ANTERIOR				
ETMOIDES POSTERIOR				
ESFENOIDES				
FRONTAL				
COMPLEJO OSTEOMEATAL				
<b>TOTAL DE PUNTOS</b>				

**NOTA:**

COMPLEJO OSTEOMEATAL.....0 es no obstruido.  
1 es obstruido.

SENOS PARANASALES  
0 es normal.  
1 es opacificación parcial.  
2 es opacificación total.

**VALORACIÓN POR MÉDICO NEUMÓLOGO:**