



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OTORRINOLARINGOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**EFICACIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL MANEJO DE LA
RINITIS ALÉRGICA GRAVE-PERSISTENTE**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Otorrinolaringología

Tutora: Irene Papa

Gabriela Albarrán González

Marynel Andrea Méndez Cazorla

Caracas, diciembre de 2021



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OTORRINOLARINGOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**EFICACIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL MANEJO DE LA
RINITIS ALÉRGICA GRAVE-PERSISTENTE**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Otorrinolaringología

Tutora: Irene Papa

Gabriela Albarrán González

Marynel Andrea Méndez Cazorla

Caracas, diciembre de 2021



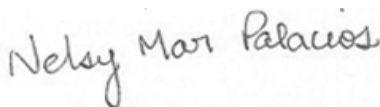
Irene Papa C.I.18.028.876: E-mail: irenepapa88@gmail.com

Tutora



Juan Carlos Valls C.I.10.516.203 E-mail: vallstru@hotmail.com

Director del Programa de Especialización en Otorrinolaringología



Nelsy Mar Palacios C.I.12.667.694 E-mail: nettypd@yahoo.ca

Coordinadora del Programa de Especialización en Otorrinolaringología

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación lo dedico a Dios principalmente por ser el inspirador y darnos fuerzas para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos trasados.

A mis padres por inculcar en mi ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer a las adversidades porque Dios está conmigo.

A mi hermano Ghabriel y mi sobrina Emily por su apoyo incondicional, durante todo este proceso por estar conmigo en todo momento. A mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una manera u otra me acompañan en todos mis sueños y metas.

A mis especialistas y profesores por contribuir en mi formación académica y profesional. A mis compañeros de postgrado por acompañarme en este recorrido laborioso, han sido un soporte en momentos difíciles y de alegría, los quiero mucho.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a Jesús Pérez por apoyarme e iluminar mi vida con tus consejos, amor y paciencia.

Dra. Ghabriela Albarrán González

Ante todo quiero darle las gracias a Dios, y a la Virgen María fuentes de mi inspiración por darme la vida y salud, por ayudarme a vencer todos los obstáculos presentados, por darme fuerza en los momentos que más la he necesitado y por enseñarme a perseverar y lograr los objetivos que me planteo, sin ellos no hubiese podido llegar hasta aquí.

A mis padres y hermana, por su amor incondicional, por ser mis compañeros a lo largo de este viaje, por darme esperanzas, ser mi apoyo y alentarme en el cumplimiento de esta meta, a ellos les dedico todos y cada uno de mis triunfos y sueños.

A cada uno de los miembros de mi familia por estar ahí cuando los he necesitado, mis abuelos que son la viva muestra de constancia y por enseñarme los valores que necesito para

seguir adelante en el cumplimiento de mis metas, mis tíos y primos por comprender mis compromisos con mis estudios y darme tantas alegrías.

A los profesores que me han acompañado con su indispensable ayuda y consejo, a todos ellos porque son verdaderamente pilares de mi formación. A mis compañeros de postgrado por su compañía en este camino, por su lucha y dedicación diaria en beneficio de los pacientes.

A todos los pacientes que durante mi carrera han sido los más grandes ejemplos de fortaleza y perseverancia.

Dra. Marynel Méndez Cazorla

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	7
MÉTODOS.....	34
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN.....	47
REFERENCIAS	50
ANEXOS.....	53



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

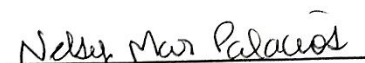
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **GHABRIELA ALBARRÁN GONZÁLEZ** cédula de identidad N° V-18.447.840, bajo el título **"EFICACIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL MANEJO DE LA RINITIS ALÉRGICA GRAVE-PERSISTENTE"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA - HUC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día martes, 7 de diciembre de 2021 a las 08:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo presencialmente en la Sala alternativa del CIM, ubicada en la Escuela de Medicina Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, el día 7 de diciembre de 2021. Conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado: Irene Papa Belisario.


Nelsy Mar Palacios Díaz
C.I. V- 12.667.694
Hospital Universitario de Caracas


Norma Hernández
C.I. V- 11.314.137
Hospital Domingo Luciani


Irene Papa Belisario
C.I. V- 18.028.876
Hospital Universitario de Caracas
Tutora

V.L. 7/12/2021



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

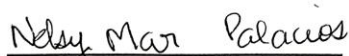
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **MARYNEL ANDREA MÉNDEZ CAZORLA** Cédula de identidad N° **V- 20.359.325**, bajo el título **"EFICACIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL MANEJO DE LA RINITIS ALÉRGICA GRAVE-PERSISTENTE"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA - HUC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día martes, 7 de diciembre de 2021 a las 08:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo presencialmente en la Sala alternativa del CIM, ubicada en la Escuela de Medicina Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, el día 7 de diciembre de 2021. Conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado: Irene Papa Belisario.


Nelsy Mar Palacios Díaz
C.I. V- 12.667.694
Hospital Universitario de Caracas


Norma Hernández
C.I. V- 11.314.137
Hospital Domingo Luciani


Irene Papa Belisario
C.I. V- 18.028.876
Hospital Universitario de Caracas
Tutora

V.L. 7/12/2021

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Irene Papa Belisario portador de la Cédula de identidad N°18.028.876, tutor del trabajo “EFICACIA DE LA TOXINA BOTULINICA EN EL MANEJO DE RINITIS ALERGICA GRAVE PERSISTENTE”, realizado por el (los) estudiante (es) Ghabriela Albarrán González y Marynel Andrea Méndez Cazorla, titular de la cédula de identidad número 18.447.840 y 20.359.325 Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

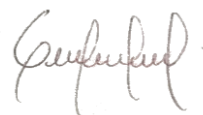
**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL
DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE
MEDICINA. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Nosotras, Ghabriela Albarrán González y Marynel Andrea Méndez Cazorla, titular de la cédula de identidad número 18.447.840 y 20.359.325 autor(es) del trabajo o tesis “EFICACIA DE LA TOXINA BOTULINICA EN EL MANEJO DE RINITIS ALERGICA GRAVE PERSISTENTE” Presentado para optar: al título de médico Especialista en Otorrinolaringología, Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 0110-1993).

X	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor (es)



C.I. N° 18.447.840
e-mail: ghaby.alba@gmail.com



C.I N° 20.359.325
e-mail: mary_mendez11@hotmail.com

En Caracas, a los 9 días del mes de Diciembre, de 2021.

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Coordinación de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo. La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

EFICACIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL MANEJO DE LA RINITIS ALÉRGICA GRAVE PERSISTENTE

Ghabriela Albarrán González. C.I.: 18.447.840 Sexo: Femenino, E-mail: ghaby.alba@gmail.com. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Curso de Especialización en Otorrinolaringología.

Marynel Andrea Méndez Cazorla, C.I.: 20.359.325 Sexo: Femenino, E-mail: mary_mendez11@hotmail.com. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Curso de Especialización en Otorrinolaringología.

Tutor: **Irene Papa**. C.I.18.028.876: Sexo: Femenina, E-mail: irenepapa88@gmail.com
Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Otorrinolaringología.

RESUMEN

Introducción: La aplicación de la toxina botulínica intratubinal es un tratamiento novedoso que se realiza en una sola intervención, con mínima invasión y acción terapéutica prolongada.

Objetivo: Determinar la eficacia de la toxina botulínica en el manejo de la rinitis alérgica grave persistente. **Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, de análisis comparativo (grupo esteroide intranasal y antihistamínico [n=10] vs grupo toxina botulínica[n=10]) de la evolución de los pacientes pre y post tratamiento, a través de la evaluación después de 1, 3 y 5 meses del inicio del tratamiento. **Resultados:** La edad promedio fue de 35±10 años. El prurito nasal post tratamiento en los primeros 21 días fue comparable en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa, para el día 30 hasta los 5 meses de seguimiento fue significativamente menor. El estornudo no se redujo de forma significativa en el seguimiento después del tratamiento. La rinorrea y la coriza nasal tuvieron una reducción estadísticamente significativa ($p<0,05$) en el grupo de toxina botulínica durante los 5 meses de seguimiento. La obstrucción nasal se redujo en el grupo de toxina botulínica sin diferencia estadísticamente significativa por grupo. **Conclusión:** La toxina botulínica tipo A fue efectiva como terapéutica en el control de los síntomas de la rinitis grave y persistente de pacientes adultos.

PALABRAS CLAVES: toxina botulínica, rinitis alérgica, antihistamínicos, esteroides intranasales.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF THE USE OF BOTULINUM TOXIN IN THE MANAGEMENT OF SEVERE PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS

Introduction: The application of intratubinal botulinum toxin is a novel treatment that is performed in a single intervention, with minimal invasion and prolonged therapeutic action.

Objective: To determine the efficacy of botulinum toxin in the management of severe persistent allergic rhinitis. **Methods:** A prospective study was conducted, comparative analysis (intranasal steroid and antihistamine group [n = 10] vs botulinum toxin group [n = 9]) of

the evolution of patients before and after treatment, through evaluation after 1, 3 and 5 months after the start of treatment. **Results:** The average age was 35 ± 10 years. Post-treatment nasal pruritus in the first 21 days were comparable in both groups, without statistically significant

difference, for day 30 to 5 months of follow-up it was significantly lower. Sneezing did not significantly reduce follow-up after treatment. Rhinorrhea and nasal coryza had a statistically significant reduction ($p < 0.05$) in the botulinum toxin group during the 5-month follow-up.

Nose obstruction was reduced in the botulinum toxin group if statistically significant difference per group. **Conclusion:** Botulinum toxin type A was effective as a therapy in the control of severe and persistent rhinitis symptoms in adult patients.

KEY WORDS: botulinum toxin, allergic rhinitis, antihistamines, intranasal steroids

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica, es el tipo más común de rinitis crónica. Se define como la inflamación de la mucosa nasal ante la exposición a un alérgeno. Es un problema común que afecta al 10-20% de la población mundial adulta y el 40 % de los niños.¹ La evidencia sugiere que su prevalencia va en aumento. La rinitis alérgica grave persistente se califica así cuando los síntomas están presentes por más de 4 días a la semana y más de 4 semanas consecutivas, y se presentan síntomas y signos que afectan significativamente las actividades de la vida cotidiana, escolaridad, entorno laboral, sueño, y/o son considerados como molestos ².

La carga de esta enfermedad no reside solamente en el efecto negativo que puede llegar a causar en el funcionamiento físico y social del paciente, produciendo anualmente gran ausentismo laboral y escolar, sino también a nivel financiero. Se estima que la rinitis alérgica deriva en aproximadamente 16,7 millones de dólares en visitas al médico cada año en los Estados Unidos de América ¹.

En la rinitis alérgica, numerosas células inflamatorias, incluyendo a los mastocitos, células T CD4+, células B, macrófagos y eosinófilos, infiltran el epitelio nasal luego de la exposición a un determinado alérgeno ³.

El objetivo del tratamiento de la rinitis alérgica es el alivio de los síntomas. Las opciones terapéuticas disponibles para lograrlo incluyen las medidas iniciales con modificación del medio ambiente para prevenir o mitigar sus síntomas evitando el contacto con los alérgenos desencadenantes, así como el tratamiento farmacológico con antihistamínicos orales, descongestionantes nasales, corticosteroides orales o intranasales, inhaladores combinados de corticoides nasales/antihistamínicos, agentes antagonistas de los receptores de leucotrienos, estabilizadores de membrana de las células cebadas, anticolinérgicos y la inmunoterapia alérgica, juegan un papel significativo en el tratamiento de la rinitis alérgica⁴. La acción unificadora entre estos fármacos es la modulación de la respuesta inmune hacia el antígeno. Una de las últimas vertientes dentro del tratamiento es la aplicación de toxina botulínica tipo

A (TbA) intratubinal como opción eficaz y de duración prolongada para los pacientes con este padecimiento.

La toxina botulínica es una neurotoxina purificada derivada de *Clostridium botulinum*, de la cual existen siete serotipos (de la A a la G). Actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina de la neurona presináptica en la unión neuromuscular².

La aplicación de la toxina intratubinal es un tratamiento que se realiza en una sola intervención, con mínima invasión y acción terapéutica mayor de ocho semanas, lo que representa una disminución del costo del tratamiento y la administración diaria de los medicamentos que, en muchas oportunidades, lleva al abandono o al mal cumplimiento del tratamiento por los pacientes².

La rinitis alérgica es una entidad de gran prevalencia a nivel mundial, que puede impactar en forma significativa la calidad de la vida del paciente. El diagnóstico debe implicar una exhaustiva historia clínica, examen físico detallado y considerar las distintas opciones terapéuticas disponibles para lograr un manejo que permita la mejoría de los síntomas y signos presentados.

Planteamiento del problema

Las enfermedades alérgicas, son un problema de salud pública de gran magnitud, debido a su alta prevalencia a nivel mundial. La rinitis alérgica es la primera enfermedad causa de consulta por condiciones alérgicas en otros países, con una prevalencia de 10% a 25%, y causando la disminución de la calidad de vida de los pacientes. En las naciones de la Unión Europea, la rinitis alérgica afecta a unos 55 millones de individuos (10-20%), mientras que en los EE. UU son 50 millones las personas (20%-30%) afectadas. Se estima que el 20% de los casos tienen rinitis alérgica estacional, 40% tienen rinitis perenne y el 40% son mixtos⁵.

El tratamiento de la rinitis alérgica es un reto para la ciencia y los investigadores en todo el mundo. El deterioro de la calidad de vida es probablemente, uno de los puntos cruciales a tener en cuenta en los pacientes con rinitis alérgica llegando a afectarla tanto o más

que el asma. A pesar de que se avanza en la terapia farmacológica y el control medio-ambiental, desde los antihistamínicos H₁ hasta los antileucotrienos, aún el uso de fármacos en la rinitis alérgica es imprescindible para lograr períodos de intercrisis de más larga duración, su origen suele ser multifactorial lo que hace difícil su prevención y no existe un tratamiento farmacológico curativo; además, con los medicamentos con que se cuenta generalmente en nuestro medio no se logran largos periodos intercrisis en aquellos pacientes con rinitis persistente ⁵.

Una alternativa terapéutica es el uso de la toxina botulínica, la cual representa una disminución del costo del tratamiento y la administración diaria de medicamentos. Uno de los estudios más grandes es el realizado en el año 2013, en México, dando como resultado que la toxina botulínica tipo A es más efectiva en la mejoría de los síntomas (rinorrea, estornudos, prurito y obstrucción nasal) que la loratadina y la mometasona intranasal para el tratamiento de la rinitis alérgica; además, es segura, cómoda y bien tolerada. La toxina Botulínica llegó para quedarse desde su aprobación en el año 1989 según FDA, las atribuciones de la mencionada son importantes, por lo que proponemos su aplicación como una nueva alternativa para pacientes con rinitis alérgica grave persistente ⁶.

Importancia y Justificación

Se estima que la prevalencia de la rinitis alérgica es de aproximadamente 2 por cada 8 personas adultas en los Estados Unidos de América, con costos económicos que se calculan en miles de millones de dólares anuales, ya sea directos, por medio de las visitas a médicos y a compra de medicamentos, o indirectos a través de la pérdida de días laborales y escolares⁵.

La toxina botulínica actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina de la neurona presináptica en la unión neuromuscular, actuando de forma local, lo que impide la contracción del tejido eréctil contráctil de los cornetes. La aplicación de la toxina botulínica intratubinal es un tratamiento que se realiza en una sola intervención, con mínima invasión y acción

terapéutica mayor de ocho semanas, lo que representa una disminución del costo del tratamiento y de la administración diaria de los medicamentos habituales².

Los antihistamínicos constituyen el tratamiento de primera línea en la rinitis alérgica, reducen considerablemente la frecuencia e intensidad de estornudos, prurito, rinorrea e irritación conjuntival; sin embargo, son poco eficaces para corregir la obstrucción nasal. Si la obstrucción nasal es el síntoma predominante, deben añadirse glucocorticoides intranasales o prescribirse como primera opción⁷. En la actualidad, los esteroides intranasales son efectivos en el control de la obstrucción nasal, los estornudos y la rinorrea; y mucho más efectivos que los antihistamínicos en el alivio de la obstrucción nasal. Los nuevos estudios experimentales realizados con la toxina botulínica intratubinal comparándola con los esteroides intranasales como tratamiento de la rinitis alérgica determinaron que ambos tratamientos son efectivos para disminuir los síntomas y signos de este padecimiento, pero que la toxina botulínica tuvo mejores resultados durante más tiempo⁸.

En esto radica la necesidad de determinar la eficacia de la toxina botulínica en el manejo de la rinitis alérgica grave persistente en comparación con el tratamiento a base de antihistamínicos y esteroides intranasales. No se ha realizado una investigación similar en el Hospital Universitario de Caracas, ni a nivel nacional. Además, de demostrar su eficacia, correspondería a una alternativa novedosa en el tratamiento médico de los pacientes que acuden al Servicio de Otorrinolaringología de este centro de salud y padecen esta afección.

Antecedentes

En el 2011 se realizó un estudio en Polonia, que incluyó a 17 pacientes con rinitis intrínseca crónica. Cinco pacientes recibieron inyecciones de toxina botulínica A en una dosis de 10 U en el cornete nasal inferior y medio, diez pacientes recibieron 20 U de toxina botulínica, dos pacientes fueron aplicados a 40 U de Botox en impregnados de Merocel. Todos los pacientes estudiados tuvieron una mejoría de todos los síntomas reportados previamente asociados con rinitis, el efecto completo de la toxina apareció en estos pacientes dentro de 1-2

semanas después de la aplicación y duró de 8-12 semanas. Después de este tiempo, el efecto disminuyó bruscamente ⁹.

En el año 2013, en México, realizaron un ensayo clínico controlado, con distribución doble ciego, abierto, de pacientes adultos con rinitis alérgica asignados al azar a tres grupos: el Grupo 1 recibió 10 U de toxina botulínica tipo A en los cornetes inferiores bilaterales; el Grupo 2 recibió 5 U de toxina botulínica tipo A en el cornete inferior y en el cornete medio bilateral; al Grupo 3 se le suministró solución salina en los cornetes inferiores, además de loratadina a dosis de 10 mg por vía oral y mometasona en aerosol nasal a dosis de 100 µg en cada fosa nasal al día y durante el tiempo del estudio. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante el Cuestionario de Puntuación Total de Síntomas Nasales (TNSS) a los 7, 14 y 21 días de la aplicación de los tratamientos. Como resultado se obtuvo que la toxina botulínica tipo A aplicada a dosis de 10 U en el cornete inferior es más efectiva en la mejoría de los síntomas (rinorrea, estornudos, prurito y obstrucción nasal) que la loratadina y la mometasona nasal para el tratamiento de la rinitis alérgica; además, es segura, cómoda y bien tolerada².

En el 2013, en Irán, estudiaron los efectos de la toxina botulínica A intranasal como tratamiento de la rinitis alérgica. En este estudio, se comparó la eficacia de toxina botulínica tipo A intranasal con cetirizina en el tratamiento de la rinitis alérgica. Un total de 50 pacientes, recibieron aleatoriamente una inyección intranasal de toxina botulínica tipo A (75 UI Dysport®) o cetirizina (10 mg / día). Los síntomas (basados en el ARIA) y los efectos secundarios se evaluaron cada dos semanas durante dos meses. Tanto la puntuación total de la gravedad de los síntomas como la calidad de vida de los pacientes mejoraron significativamente al mismo nivel en ambos grupos¹⁰.

MARCO TEÓRICO

El término rinitis alérgica se utiliza para describir un trastorno heterogéneo nasal sintomático que cursa con inflamación de la mucosa nasal. Independientemente de la etiología y del mecanismo patogénico. Dicha inflamación da lugar a uno o más de los siguientes

síntomas: obstrucción nasal, estornudos, rinorrea y prurito. La World Allergy Organization (WAO) ha propuesto la siguiente definición para la rinitis alérgica (RA): “la expresión RA se debe utilizar para referirse a los cuadros que cursan con síntomas nasales de hipersensibilidad (prurito, rinorrea, obstrucción, estornudos) mediados por el sistema inmunitario. Como en la mayoría de los casos los anticuerpos implicados son del tipo IgE sería más adecuada la expresión rinitis alérgica mediada por IgE.”¹¹

Epidemiología y factores de riesgo de la rinitis alérgica

La RA es una enfermedad común a nivel mundial. En Europa presenta una prevalencia de 10 - 15 % aproximadamente², mientras que en los Estados Unidos varía entre 18 y 30%, en Australia 28%, en América se estima una frecuencia entre 20 y 30% aunque no se tienen datos objetivos que sostengan estos valores. Aunque la prevalencia de enfermedades alérgicas en los niños es dependiente de la edad, ha habido un incremento de más de 30 –50% en la incidencia en los últimos 20 años, encontrándose un número cada vez mayor de pacientes menores de edad¹².

La asociación de la rinitis alérgica con otros cuadros relacionados con reacciones de hipersensibilidad como sinusitis, otitis media serosa y asma bronquial es muy elevada.⁷ De hecho, cuando se padece una enfermedad alérgica, el riesgo de padecer otra enfermedad atópica concomitante es 6 veces mayor que cuando no se padece de atopia¹³. Se estima que 70-90% de los pacientes con asma bronquial alérgica padecen de rinitis alérgica en diferentes estadios de severidad.⁴ Por otro lado, es bien conocida la existencia de un alto porcentaje de pacientes con sensibilidad latente, tanto en niños como adultos; el número de pacientes que presenta pruebas cutáneas positivas sin sintomatología clínica es alta.¹⁴

El riesgo de padecer una enfermedad atópica está estrechamente relacionado con los antecedentes familiares, si ambos padres son atópicos, el riesgo para cada hijo es del 47%, si un padre o un hermano son atópicos el riesgo es de 29% y si no existen antecedentes de atopia, el riesgo disminuye al 13%. Es más común en el sexo masculino con una relación de 1,8:1 respecto al femenino¹². Con respecto a la edad, estudios realizados en los Estados Unidos

indican que en el 75% de los casos las enfermedades alérgicas inicialmente se manifiestan en la edad pediátrica, siendo el pico de mayor incidencia antes de los 5 años de edad.¹²

Por otro lado, los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad atópica son: herencia, mes de nacimiento, prematuridad, alimentación (es menor el riesgo si el niño es alimentado con leche materna, que si lo hace con fórmulas artificiales), infecciones, tabaquismo familiar pasivo (sobre todo si es la madre la fumadora), contaminación ambiental (mala ventilación en la vivienda, humedad, presencia de mascotas, hacinamiento, entre otros factores), exposición alérgica ambiental, estado socioeconómico bajo. La mayoría de los pacientes desarrollan los síntomas antes de los 20 años de edad, con un pico de incidencia en torno a los 12 a 15 años, considerándose que el 10% de los niños y el 30% de los adolescentes padecen rinitis alérgica.¹³ Por la incidencia social de la RA, podemos considerarla una enfermedad importante, ya que se ha demostrado que síntomas moderados de alergia nasal causan ausentismo laboral y escolar, interfieren con la actividad personal hasta en un 35 a 40% afectando la productividad normal esperada.¹⁵

En cuanto al costo socioeconómico de la rinitis alérgica, desafortunadamente, no existen muchos datos oficiales, no obstante, se pueden sacar conclusiones de un informe del Instituto Nacional de la Salud de EEUU de 1994, según el cual, el impacto socioeconómico de la rinitis alérgica en la población es:

- Total de población afectada 39 millones de habitantes
- Gasto total estimado 1.300.000,000 de dólares
- Gasto médico directo 94% (% del gasto total)
- Días/trabajos perdidos 811,000 días
- Días/escuela perdidos 824,000 días
- Días/actividad reducidos 4,230,000 días
- Porcentaje de población que precisó atención por un cuadro relacionado con la rinitis alérgica 12.3% (4.800,000 de personas preciso atención médica por sufrir un cuadro de rinitis alérgica).

Estos datos reflejan la importancia del impacto epidemiológico de las enfermedades atópicas y en especial de la rinitis alérgica en la población general, ya que son enfermedades crónicas que de no tratarse en forma precisa y adecuada tienden a constituirse en enfermedades con complicaciones crónicas, con agudizaciones frecuentes y de esta manera afectar no únicamente desde el punto de vista físico al paciente, sino además su calidad de vida, rendimiento escolar o laboral, además de impactar fuertemente en la economía familiar, elevando el gasto por consumo continuo de medicamentos y por la utilización de servicios médicos¹³.

Según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, cientos de millones de sujetos en el mundo sufren de rinitis; su prevalencia ha aumentado en todo el mundo, al igual que otras enfermedades alérgicas, y constituye un importante problema de salud por los elevados costos que genera a pacientes, familiares y sociedad. En cuanto a prevalencia, existe diferencia de un país a otro. Francia reporta un 58%, bastante elevada, y existen países con cifras menores, como los que conformaron la Unión Soviética (9-10%). La India reporta 3,9% y Etiopía 3%. En los Estados Unidos de América se afecta aproximadamente el 20% de la población adulta y el 40% de los niños. En América Latina, la rinitis alérgica es muy similar a la de los países industrializados; en México es aún mayor que la media global con cifras de 15,4%. Los más afectados han sido Argentina con 60-65%, Paraguay 67%, y Brasil 55%.¹⁶

Clasificación

Tradicionalmente las rinitis pueden clasificarse en dos tipos: infecciosas y no infecciosas. Las primeras, se caracterizan por secreciones nasales predominantemente espesas (blancas, amarillas o verdes), con presencia de muchos neutrófilos.¹⁵ Las rinitis no infecciosas se caracterizan por una secreción acuosa o mucoide. El grupo de las no infecciosas puede ser dividido en rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne y rinitis no alérgica perenne. Existe evidencia de que la rinitis no alérgica perenne es un desorden heterogéneo que consta al menos de 2 subgrupos, las rinitis intrínsecas y las rinitis colinérgicas.¹⁷ Las rinitis intrínsecas se caracterizan por eosinofilia nasal, gran incidencia de pólipos, radiografía anormal de los senos paranasales, asma no alérgica concurrente y buena respuesta al tratamiento con

esteroides. No obstante, tal subdivisión de los pacientes con rinitis no alérgica no siempre puede ser posible en casos particulares.

En cuanto a las rinitis alérgicas, en 1995 la OMS desarrolló una nueva guía para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis alérgica, dando lugar a lo que se llamó ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma).¹⁸ Uno de los aspectos más importantes de ARIA es la propuesta de una nueva clasificación de rinitis. Tradicionalmente se ha clasificado a la RA en dos grandes grupos: estacional y perenne y más recientemente se incorporó un tercer grupo que es el ocupacional.¹⁸ Sin embargo, por numerosas razones esta clasificación no es operativa actualmente.¹⁹ Por ello, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, en el año 2001 se publicó el que hasta el momento es el consenso global más actualizado sobre rinitis por el grupo de trabajo del ARIA. Se propuso un cambio importante en la clasificación basado en la duración y en la gravedad de los síntomas, y el grado de afectación de la calidad de vida del paciente, subdividiendo a la RA según la duración de los síntomas en Intermitente y persistente, y también según la gravedad de los síntomas y la afectación de la calidad de vida del paciente en leve y moderada-grave.¹¹

Clínica y diagnóstico de la rinitis alérgica

El documento ARIA resume el procedimiento diagnóstico de la rinitis alérgica de la siguiente forma: “en la mayoría de los pacientes debe realizarse un estudio cuidadoso mediante la historia clínica, una exploración y un número limitado de Prueba del pinchazo (PRICK) para confirmar/excluir una etiología alérgica y la exposición relevante a los principales alergenitos. Cuando haya discordancia entre la historia y la prueba del pinchazo pueden estar indicadas nuevas investigaciones, como pruebas de provocación”. Se debe realizar lo siguiente:

- a) Un diagnóstico clínico por el que se pueda afirmar que los síntomas que presenta el paciente son de probable etiología alérgica.
- b) Un diagnóstico patogénico que demuestre que la clínica es una manifestación de la alergia.

c) Un diagnóstico etiológico que permita conocer cuál es el alérgeno responsable de los síntomas.⁷

Diagnóstico Clínico

1. Anamnesis: la edad, descripción del medio ambiente que le rodea además de antecedentes personales y familiares, sobre los factores desencadenantes y las enfermedades asociadas que existan. En el 60% de los pacientes con RA encontramos antecedentes de patología alérgica (asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica).

2. Sintomatología: Hay que valorar la gravedad de los síntomas y su duración.⁷

Síntomas que definen la RA:

Síndrome rinítico característico con: estornudos en salva, rinorrea acuosa y obstrucción nasal alternante o bilateral. En la RA polínica los estornudos y la rinorrea son más acusados mientras que en la RA perenne destaca la obstrucción nasal. La obstrucción nasal es habitualmente bilateral o en “báscula”, influenciada por el decúbito. La rinorrea puede aparecer en episodios aislados o asociada a otros síntomas. Es acuosa. Los estornudos aparecen preferentemente en salva. Existe una relación significativa entre la intensidad de los estornudos y de la rinorrea.⁷

Síntomas asociados: Prurito: nasal, palatino u ocular, con sensación de ardor y/o picazón; es más frecuente en las polinosis.⁷

- Alteraciones del olfato: hiposmia y/o anosmia. A veces se asocian a la hipogeusia. Se detecta cefalea en un 30% de los casos, lo cual no se correlacionan con las anomalías sinusales. La sintomatología ocular es más acusada en la rinitis polínica. Suele caracterizarse por lagrimeo, quemosis y fotofobia.⁷

- Tos crónica o recurrente.

- Asma o equivalentes asmáticos (tos espasmódica, bronquitis de repetición). Los estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que el asma y la rinitis suelen coexistir en los mismos pacientes. Hasta un 80% de los pacientes asmáticos presentan síntomas de rinitis,

mientras que, a la inversa, se observa clínica de asma en aproximadamente un 20-40% de las personas afectadas por una RA. La estrecha relación entre las porciones superior e inferior del tracto respiratorio ha llevado al planteamiento del concepto “un tracto respiratorio, una enfermedad” y, en consecuencia, a la creación de las guías del ARIA, que contemplan a la rinitis y al asma como diferentes manifestaciones de una única enfermedad respiratoria.⁷

Estacionalidad de los síntomas:

- Rinitis alérgica estacional:

a) De estacionalidad corta: pólenes de árboles y gramíneas.

b) De estacionalidad larga: polen de parietaria.

- Rinitis alérgica perenne: ácaros, animales domésticos, entre otros.⁷

Variación de los síntomas atendiendo a las condiciones meteorológicas Los días ventosos aumentan la concentración y distribución del polen, por tanto, habrá aumento de la clínica. Los días lluviosos, la excesiva humedad y el tiempo nuboso disminuyen la polinización y consecuentemente, los síntomas.⁷

Variación de los síntomas atendiendo a otros factores: Hay factores que pueden intensificar los síntomas de una rinoconjuntivitis alérgica como son ambientes contaminados, humo de tabaco, olores penetrantes, iluminación intensa, cambios bruscos de temperatura y ambientes de aire acondicionado. Lugar de presentación de los síntomas de rinitis por ácaros: la sintomatología se presenta en el domicilio del enfermo. Polinosis: la clínica empeora en lugares abiertos. Rinitis por epitelio de animales: la sintomatología empeora o se desencadena cuando existe contacto con los mismos.⁷

3.- Exploración física:

Se debe realizar una exploración otorrinolaringológica completa al paciente que acude con clínica de RA a la consulta, para descartar una patología asociada, incluyendo otoscopia, faringo y laringoscopia además de la rinoscopia.⁷

a) Inspección: permite el análisis de una deformación eventual de la pirámide nasal (desviación lateral, prominencia anómala, deficiencia de los cartílagos laterales superiores o inferiores, entre otros elementos), respiración bucal, ojeras alérgicas, saludo alérgico junto con el pliegue alérgico nasal horizontal característico, línea de Dennie (pliegue adicional en el párpado inferior).⁷

b) Rinoscopia anterior: Puede presentar diversos aspectos. a. Cornetes: generalmente se presenta un edema simétrico de la mucosa de los cornetes inferiores. b. Secreciones: suelen existir secreciones fluidas y habitualmente no sobreinfectadas. c. Mucosa nasal: de coloración variable, desde la normalidad aparente a la coloración lila inespecífica, pasando por una coloración pálida o rosa pálido. d. Meatos: es fundamental el examen de los mismos. Se investiga la presencia de anomalías mucosas y secretoras (edema, pólipos, supuración) que pueden sugerir afectación sinusal.⁷

4.- Exploraciones complementarias:

a) Rinomanometría: Pueden utilizarse dos métodos que permiten la medida simultánea del flujo y de las variaciones de presión que sufre la corriente aérea al atravesar las fosas nasales. Dichos métodos obedecen al Comité Internacional de Estandarización de la Rinomanometría o Rinomanometría Anterior: de realización simple y rápida parece la más adaptada a las pruebas de la práctica cotidiana, mide la permeabilidad nasal sucesivamente en una fosa nasal y después en la otra o la Rinomanometría posterior activa la cual es de más difícil realización. Tener que posicionar una sonda bucal presenta la ventaja de permitir la medida global de la resistencia de las fosas nasales sin introducir embudos en las narinas, que puedan modificar la mucosa nasal. La rinomanometría, sea cual sea la técnica utilizada, no permite ninguna cuantificación precisa de la obstrucción nasal, y puede ser normal fuera de los episodios de hiperreactividad nasal. En la rinomanometría la respuesta positiva al agente agresor se caracteriza por una doble resistencia nasal relacionada con la presencia de manifestaciones clínicas según la dosis administrada.⁷

b) Rinometría acústica: Se trata de una técnica de reciente aplicación que permite el estudio objetivo de la geometría de las fosas nasales por ecografía acústica. Es un método rápido,

reproducible, no invasivo, que no requiere mucha cooperación por parte del paciente; sin embargo los resultados deben ser validados y existen varios problemas técnicos que aún no han sido resueltos. ⁷

c) Pruebas de imagen: no están indicadas ante la sospecha de RA, salvo que se encuentren otras alteraciones en la endoscopia nasal o se sospeche otro tipo de patología nasosinusal. La afectación sinusal debe ser estudiada sistemáticamente ante signos clínicos no habituales (alteraciones del olfato, episodios frecuentes de sobreinfección, cefalea o ante anomalías endoscópicas de los meatos medios). Por lo que, la tomografía computarizada de los senos paranasales es actualmente el primer examen a realizar en estos casos. ⁷

d) Exploración de la secreción nasal: esta técnica, de realización relativamente compleja es utilizada sobre todo en investigación. Consiste en la medida de los distintos componentes secretorios y también diferentes tipos de mediadores de la inflamación antes y después de la aplicación de diferentes estímulos en la mucosa nasal. ⁷

e) Exploración de la hiperreactividad bronquial asociada: se debe realizar una exploración respiratoria funcional en caso de asma clínicamente evidente o signos sugestivos de la misma en la anamnesis.⁷

Diagnóstico patogénico

1.- Eosinofilia en sangre periférica: la eosinofilia sanguínea en enfermos alérgicos no suele exceder del 15-20%. No es específica del estado de atopia.

2.- IgE total sérica: elevada en pacientes atópicos. No es específica del proceso alérgico, es de interés limitado. Valor normal 200 UI/ml.

3.- Citología nasal: puede ser efectuada mediante un frotis o un cepillado nasal. La mucosa nasal normal no contiene polimorfonucleares eosinófilos. En la mucosa nasal existen células libres que son en su mayoría polimorfonucleares neutrófilos. En un paciente alérgico en fase de exposición al alergeno, la eosinofilia mucosa y secretora resultan importantes. No obstante,

una infiltración de polimorfonucleares eosinófilos no es sinónimo de alergia, ya que existen rinitis inflamatorias no alérgicas caracterizadas por una hipereosinofilia secretora (NARES).⁷

4.- Determinación de la ECP (proteína catiónica del eosinófilo): la ECP es liberada por los polimorfonucleares eosinófilos durante la reacción inflamatoria. Puede ser medida mediante técnicas radioinmunológicas. Varios estudios han demostrado el aumento de la ECP en las secreciones nasales en períodos de exposición alérgica. La medición asociada de los grados de ECP y de eosinófilos en las secreciones nasales da información sobre la participación de los eosinófilos en la rinitis y también sobre su actividad.⁷

Diagnóstico etiológico

1.- Pruebas in vivo: pruebas cutáneas (Prueba del pinchazo e intradermoreacción) y prueba de provocación nasal. Las pruebas cutáneas: constituyen las primeras exploraciones clínicas de las rinitis crónicas. Actualmente es el método de diagnóstico más sensible y menos costoso para poner en evidencia las sensibilizaciones del paciente. a) el PRICK-test: es la técnica más usada. Consiste en realizar una punción de la superficie epidérmica con una lanceta impregnada en una gota del alérgeno en cuestión. Suele realizarse con los principales aeroalérgenos domésticos y polínicos. b) Intradermoreacción: se usa en casos de Prueba del pinchazo negativa y una historia clínica sugerente a alergias. Consiste en inyectar dosis entre 0,01 a 0,05 ml del antígeno en la epidermis, midiéndose los resultados por la formación de una pápula entre 10 y 20 minutos que puede medirse con un papulímetro. Esta prueba, al igual que la anterior, no permite la detección cuantitativa de la respuesta al antígeno presente.⁷

Pruebas de provocación nasal: permite reproducir in vivo en el propio órgano de choque la supuesta reacción alérgica. Se utiliza sobre todo en investigación y también cuando las pruebas cutáneas arrojan resultados confusos (positividad con varios alérgenos o positividad sin relación aparente con los síntomas) o cuando sea necesario demostrar que un determinado alérgeno es el causante de los síntomas (alergia profesional).⁷

2.- Test in vitro: permiten conocer alérgenos a los que el paciente es sensible. Indican sensibilidad, no etiología. Para poder sospechar etiología debe haber una concordancia entre el

alérgeno, el desencadenante y el cuadro clínico. a) RAST: es el más utilizado. Tiene como inconvenientes el coste alto y que sólo se puede investigar una lista determinada de alérgenos. Consiste en la detección de concentraciones séricas de IgE específicas. Se utiliza en determinados casos en los que las pruebas cutáneas no son suficientes (dermografismo, dermatitis generalizada, continuación de la administración de antihistamínicos, confirmación de la significación clínica de una prueba cutánea positiva, cuando se requiere investigar la sensibilidad a un alérgeno raro no disponible en las pruebas cutáneas, como seguimiento de inmunoterapia específica, en pacientes muy alérgicos o si riesgo de reacción anafiláctica).⁷

Diagnóstico diferencial

Existen otras afectaciones nasales que pueden cursar con inflamación (poliposis nasales, tumores benignos y malignos, granulomas, defectos ciliares, rinorrea de líquido cefalorraquídeo) factores mecánicos que produzcan síntomas similares (cuerpos extraños, desviaciones septales, hipertrofia adenoidea o de cornetes, atresia de coanas, entre otros) y con otro tipo de rinitis no alérgicas como pueden ser las rinitis infecciosas, rinitis eosinofílica no alérgica (NARES), rinitis por intolerancia química, rinitis medicamentosas (uso prolongado de vasoconstrictores nasales, ácido acetil salicílico, etc), rinitis hormonales, rinitis alimenticias, rinitis vasomotoras, rinitis en relación con otras enfermedades (hipotiroidismo, enfermedades granulomatosas, etc).⁷

Tratamiento

1.- Medidas de higiene ambiental

- a) Evitar la exposición alérgica: es la base del tratamiento antialérgico cuando resulta posible.
- b) Limpieza de las mucosidades: es una medida esencial de higiene de las cavidades nasales. El sonado no debe ser brusco para no producir daño en el oído medio o las cavidades sinusales.
- c) Lavado de las fosas nasales: con solución fisiológica.⁷

2.- Tratamientos médicos

a) Tratamientos locales:

- Corticosteroides: directamente aplicados en la fosa nasal, con repercusión sistémica nula. Actualmente son la medicación más potente que existe para el tratamiento de la RA. El efecto significativo de los mismos puede manifestarse más o menos rápidamente dependiendo de los pacientes, en general en algunas horas o días. El tratamiento debe prolongarse algunas semanas después de haber obtenido el efecto terapéutico, pues la inflamación puede recidivar en el transcurso de tratamientos de corta duración. En la RA, la corticoterapia local actualmente se prescribe de primera intención, en general asociada a antihistamínicos. Es administrada preventivamente antes de la temporada polínica en caso de RAE. En cuanto a la seguridad, los corticoides intranasales se pueden usar en tratamientos largos sin atrofia de la mucosa nasal y el riesgo de desarrollar supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal es muy bajo debido a las bajas dosis requeridas.⁷

- Antihistamínicos: los locales como la azelastina o la levocabastina pueden utilizarse en el tratamiento de las RA sin efectos secundarios sistémicos. Su eficacia parece comparable a la de los antihistamínicos por vía general en cuanto a la rinitis se refiere. Anticolinérgicos: el bromuro de ipatropio es un anticolinérgico local cuya indicación es el tratamiento de la rinorrea acuosa o seromucosa.

- Inhibidores de la desgranulación: el cromoglicato sódico disminuye el prurito nasal cuando se utiliza de manera profiláctica en niños con RA. Se prescribe principalmente en el niño en vista de su excelente perfil de seguridad, al igual que en mujeres gestantes. En adultos, las cromonas no son una opción terapéutica fundamental para el tratamiento de la RA, aunque mantienen un lugar adecuado para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica.

- Vasoconstrictores: los más utilizados son los derivados imidazólicos que estimulan sobre todo los receptores α_2 -adrenérgicos. El riesgo de rinitis medicamentosa hace desaconsejable el uso de los mismos por períodos superiores a 7-10 días. Poseen un fuerte poder descongestionante en algunos minutos pero la duración de su acción es bastante corta.

Disminuyen la obstrucción nasal pero tienen efecto débil sobre el prurito, la rinorrea y los estornudos.

b) Tratamientos generales Corticosteroides: los corticoides sistémicos en tratamientos cortos sólo se conciben en casos de RA importante o para evitar una agudización cuando las demás terapias hayan resultado ineficaces. En ningún caso serán previstos como tratamiento permanente. Antihistamínicos: el principal modo de acción de los antihistamínicos es el bloqueo de los receptores H_1 de la histamina. De este modo, reducen eficazmente el prurito nasal, los estornudos y la rinorrea acuosa, pero tienen pocos efectos sobre la obstrucción nasal. Están indicados en el tratamiento sintomático de las RA. Su eficacia mínima sobre la obstrucción nasal explica que sean generalmente insuficientes en los tratamientos de larga duración y que necesiten la asociación de otro tratamiento.⁷

Clasificación de los antihistamínicos: De primera generación: estos fármacos, además de unirse al receptor H_1 también lo hacen a los receptores muscarínicos, así como a otros tipos de receptores ocasionando contracción en la musculatura lisa de las vías respiratorias y tracto gastrointestinal, causando además, prurito, dolor y estornudos, a través de la estimulación sensitiva nerviosa. También produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, hipotensión y formación de edema. Tienen una gran capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica debido a su alta lipofilicidad, su bajo peso molecular, y en algunos casos a la falta del reconocimiento del fármaco por parte de las bombas de reflujo expresadas en las superficies lumenales de las células endoteliales. Los principales representantes de este grupo son: clorfeniramina, difenhidramina, hidroxicina y prometacina. De segunda generación: la mayoría es altamente específica para los receptores de histamina y penetran muy poco en el sistema nervioso central debido a su alta lipofobicidad, su elevado peso molecular y el hecho que son reconocidos por las bombas de reflujo endoteliales. Los principales representantes de este grupo son: cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, rupatadina, levocetirizina y elastina.

- Antileucotrienos: los leucotrienos son un tipo de mediadores que ejercen un papel importante en la respuesta inflamatoria alérgica. Su producción se realiza a partir del metabolismo del

ácido araquidónico a través de la vía de la 5-lipooxigenasa. Los antagonistas de los leucotrienos son un grupo de fármacos cuyo efecto depende del bloqueo competitivo del receptor de leucotrienos, o bien de la inhibición de la 5-lipooxigenasa. Un antagonista del receptor de los cisteinilleucotrienos que desde hace años estaba siendo usado para el tratamiento del asma bronquial, el montelukast, ha sido recientemente aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos de Norte América para el tratamiento de la RA. Así pues, este grupo de fármacos tiene un buen perfil de seguridad pero hay que tener en cuenta que su efecto aislado es inferior al de los corticoides tópicos y al de los antihistamínicos.⁷

3. Otros tratamientos:

a) Curas termales: Las curas termales la crenoterapia en el marco de las RA puede ser considerada cuando el paciente no está controlado con un tratamiento adecuado o cuando existe sobreinfección crónica (el entorno climático o psicológico parece ejercer una acción predominante sobre la evolución de la afección).

b) Desensibilización: La desensibilización permanece como el único tratamiento que puede modificar la respuesta inmunitaria ante el alérgeno. Consiste en administrar gradualmente cantidades cada vez mayores de una vacuna del alérgeno a un sujeto alérgico con el fin de mejorar los síntomas asociados con la exposición posterior al alérgeno causal. La inmunoterapia específica mejora los síntomas y reduce las necesidades de medicación de los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y en consecuencia, mejora su calidad de vida. La inmunoterapia debe iniciarse en un período precoz de la enfermedad para reducir los riesgos de efectos secundarios y evitar el desarrollo posterior de una enfermedad grave. En el caso de RA, la eficacia de la desensibilización ha sido demostrada mediante pruebas clínicas con estudios doble ciego para un número limitado de alérgenos, esencialmente los ácaros, algunos pólenes u hongos. El beneficio obtenido debe ser comparado con otras opciones terapéuticas.⁷

Generalmente es propuesta a los pacientes con síntomas intensos que necesitan un tratamiento medicamentoso asociado y prolongado, cuando es imposible evitar los alérgenos.

La presencia de signos respiratorios tipo asmático es un elemento suplementario a favor de la desensibilización cuando la causa alérgica de los síntomas es clara.

4.-Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica (ARIA 2019).

La propuesta de tratamiento farmacológico de la RA en el documento ARIA se escalona según la frecuencia e intensidad de los síntomas siguiendo la nueva clasificación.

Según la escala analógica visual (VAS) < 5/10 1 línea medicación (antihistamínicos oral o intranasales, o corticosteroides intranasales (INCS) o antileucotrienos (LTRA) o INCS + Azelastina (AZE).⁷

La azelastina de segunda generación, fue el primero en comercializarse en España. La dosis estándar es de 0,56 mg/día y se aplica un *puff* (0,14 %) en cada fosa nasal 2 veces al día. Su uso prolongado es más eficaz que el uso a demanda. Los efectos secundarios más frecuentes son el aumento de peso, gusto amargo y somnolencia. No se recomienda su uso en el embarazo puesto que ha demostrado ser teratígeno en ratas. Una buena parte del fármaco se absorbe al nivel sistémico, por lo que podría mejorar los síntomas oculares.¹⁶

- Rinitis Intermitente sin exposición a alergen: disminuir la dosis o suspender el tratamiento.
- Rinitis Persistente o exposición a alergen: mantener o disminuir la dosis del tratamiento según evolución del paciente.

Reevaluación a las 48 o 72 horas según VAS < 5/10m; si presenta síntomas: continuar tratamiento, si no hay síntomas considerar suspender o reducir la dosis del tratamiento.

VAS mayor o igual 5/10: reducir tratamiento o INCS + AZE.

Revaloración 7 días según VAS < 5/10 continuar el tratamiento; si no hay síntomas considerar suspender o reducir la dosis del tratamiento.⁷

VAS mayor o igual 5/10: aumentar la dosis del tratamiento y reevaluar diariamente si presenta VAS < 5/10 continuar el tratamiento si no hay síntomas considerar suspender o

reducir la dosis del tratamiento. Si no presenta mejoría, considerar referir el paciente al alergólogo para que se le aplique inmunoterapia con alérgenos.¹

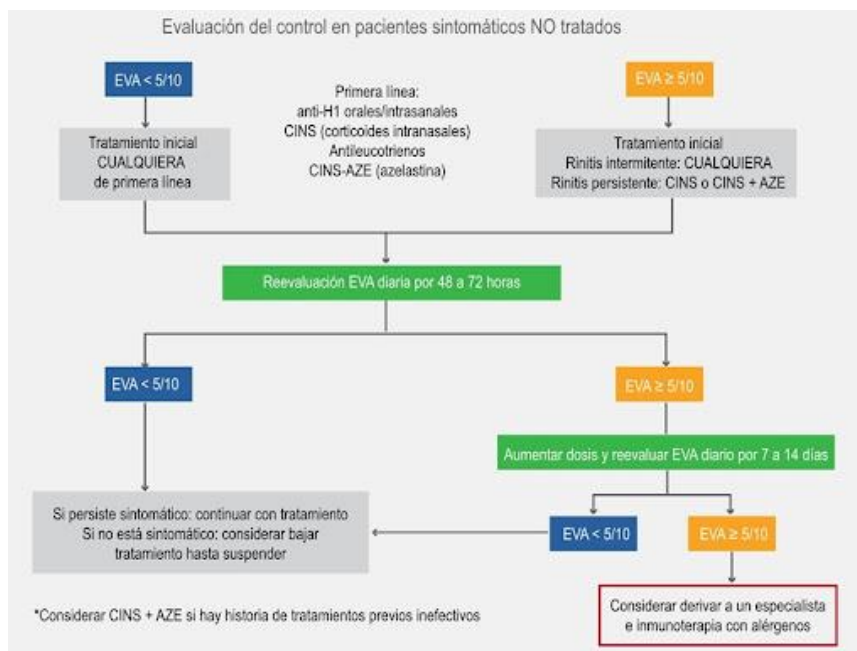


Figura 1. Evaluación de control pacientes no tratados según ARIA

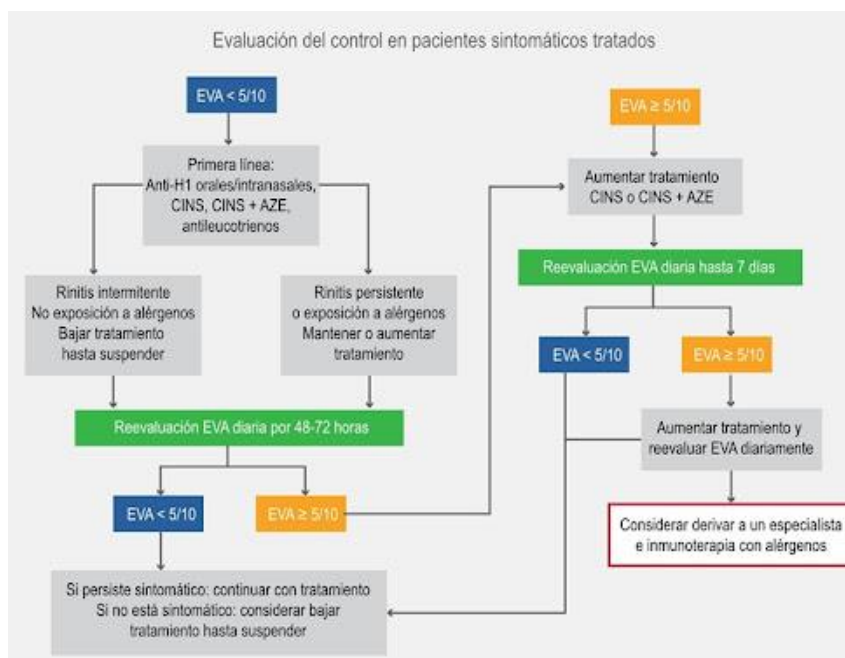


Figura 2. Evaluación del control pacientes sintomáticos tratados Rinitis alérgica según ARIA

b) Cirugía

La terapia quirúrgica en pacientes con rinitis alérgica está orientada a mejorar la sintomatología obstructiva del paciente; la cual puede ser producida principalmente por pólipos y cornetes hipertróficos, aunque también se puede encontrar con desviaciones septales contactantes y, en algunos pocos casos, la rinorrea incapacitante. Este tipo de tratamiento quirúrgico será aplicado siempre y cuando el tratamiento médico haya fallado. La hipertrofia de los cornetes es la consecuencia más frecuente de la rinitis alérgica crónica severa y por ende una de las principales indicaciones de cirugía en este tipo de patología. Muchas técnicas se han descrito para disminuir el estroma congestionado del cornete, entre ellas están la química que utiliza el nitrato de plata, fenol, agentes esclerosantes, electrocauterio y láser, pero estos agentes son inadecuados por la formación de costras en el área operada, las cuales duran por muchas semanas acompañadas algunas veces de mal olor. Los resultados pueden ser solamente temporales y afectan el transporte mucociliar. La diatermia bipolar o monopolar es buena pero tienen poco efecto sobre la rinorrea.⁷

Actualmente se desarrollan técnicas con radiofrecuencia o microdebridación para la disminución del estroma del cornete con mejores resultados. Las técnicas de resección parcial producen buenos resultados aunque tienen complicaciones importantes, como hemorragias. No se debe recomendar la resección total del cornete inferior por el riesgo de rinitis atrófica secundaria, aunque esta patología varía de región a región ya que se observa con menor frecuencia en las ciudades tropicales (con mucha humedad, altas concentraciones de oxígeno) y sobre el nivel del mar⁷.

Tratamientos biológicos en RA.

En la actualidad, si bien no hay agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la RA como entidad clínica aislada, cuando está acompañada de otra comorbilidad alérgica la indicación de biológicos tiene evidencia científica. Sin embargo, hay algunos estudios clínicos que han estudiado los biológicos para el tratamiento de pacientes con RA. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para evaluar la eficacia y seguridad del omalizumab en

la rinitis alérgica mal controlada que incluyó once estudios y 2870 pacientes concluyó que el omalizumab se asocia significativamente con el alivio de los síntomas, la disminución del uso de medicamentos de rescate y la mejora de calidad de vida. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal (mab) anti-IgE humanizado que se une a la IgE libre, evitando la unión a los receptores de mastocitos y basófilos que a su vez también puede disminuir los receptores de IgE en las células efectoras. Asimismo, el abordaje terapéutico con mab es propuesto como una nueva terapia en pacientes con diagnóstico de rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC c/PN). La RSC afecta aproximadamente a 4,3% a 12,5% de la población mundial. El impacto que tiene en la calidad de vida puede ser significativo. Se caracteriza por inflamación en el seno paranasal que persiste durante más de 3 meses y puede estar asociado con pólipos nasales (RSC c/PN) o sin pólipos (RSC). Recientes metaanálisis analizaron el uso de mab en este grupo de pacientes. Revisaron un estudio con omalizumab, tres estudios con la terapia anti-IL-5 (uno reslizumab, dos mepolizumab) y con anti-IL-4 y anti-IL-13 (dupilumab). Estos estudios demostraron que la terapia biológica es efectiva para reducir el puntaje total de pólipos endoscópicos nasales, además de presentar mejoras en la opacificación que presentan estos pacientes en las tomografías computarizadas como también mejorías en los cuestionarios de calidad de vida, valoración del olfato y el flujo de aire nasal.¹⁹

Anti-IgE omalizumab

La terapia anti-IgE se ha propuesto como una terapia biológica prometedora para la RSC. Dos ECA que evaluaron el anticuerpo monoclonal anti-IgE no mostraron impacto en la calidad de vida específica de la enfermedad, pero un estudio sí mostró un efecto sobre el dominio físico de cuestionario de calidad de vida SF-36 y AQLQ (asthma quality of life questionnaire). El tratamiento con omalizumab condujo a una reducción significativa de la escala endoscópica de los pólipos nasales en uno de estos estudios, pero no en el otro. Un estudio demostró puntajes de síntomas más bajos (cambio desde el inicio en el grupo anti-IgE) para congestión nasal, rinorrea anterior, pérdida del sentido del olfato, sibilancias y disnea, una reducción significativa de la escala de pólipos nasales en el examen endoscópico y puntajes de Lund-MacKay en imágenes radiológicas. Todos los pacientes en ambos estudios tenían asma pero el estudio de Pinto et al. incluyó pacientes con RSC c/PN y sin pólipos

nasales¹⁹⁰. Debido a la pequeña población incluida se necesitan más estudios con tamaños de población más grandes y por eso están en curso. Los datos disponibles son insuficientes para aconsejar sobre el uso de anti-IgE en RSC c/PN en la actualidad.¹⁹

Anti-IL-5 mepolizumab

Tres estudios informaron sobre el uso de anti-IL-5. Un estudio suficientemente potente con mepolizumab mostró una reducción significativa en la necesidad de cirugía de los pacientes y una mejora en los síntomas. El porcentaje de mejora en el score de endoscopia nasal para mepolizumab fue mayor que para rama con placebo: 60% vs. 10% (OR=13,5). Además, se mostró una reducción en el número de eosinófilos en sangre. A diferencia de la RSC, existe una experiencia significativa con anti-IL-5 en otro tipo de enfermedades Th2 como el asma, donde muestran un perfil de seguridad favorable. El grupo directivo EPOS2020 recomienda el uso de mepolizumab en pacientes con RSC c/PN que cumplan los criterios para el tratamiento con anticuerpos monoclonales (una vez que se encuentre aprobado).¹⁹

Anti IL-4/IL-13 (receptor α de IL-4) dupilumab

Por el momento, dupilumab es el único anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de RSC c/PN. Muy recientemente, el complemento de dupilumab a los CI dio como resultado mejoras clínicamente significativas en los resultados endoscópicos, radiológicos, clínicos, sino-nasales y asma informados por los pacientes en pacientes con RSC c/PN. Al evaluar todos los ensayos con dupilumab, el fármaco parece inducir conjuntivitis en ensayos en pacientes con dermatitis atópica pero no en ensayos con asma y RSC c/PN. Ningún otro evento adverso ha sido reportado en la literatura hasta ahora. El grupo directivo de EPOS aconseja utilizar dupilumab en pacientes con RSC c/PN que cumplan los criterios para el tratamiento con anticuerpos monoclonales. En conclusión, hay evidencia disponible que respalda el uso de productos biológicos en RSC c/PN. Las terapias biológicas son bien toleradas sin efectos adversos graves. La comprensión de los procesos biológicos aún debe continuar mejorando, y es necesaria una mayor categorización de los endotipos para enfocar adecuadamente el uso de anticuerpos monoclonales. Asimismo, son necesarios más estudios

comparativos sobre biológicos versus cirugía, así como la valoración del control de la enfermedad a largo plazo.¹⁹

Inmunoterapia específica con alérgenos

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITEA) como método de tratamiento de las enfermedades alérgicas, sobre todo respiratorias como rinitis y asma, data de 1911, cuando Leonard Noon realizó una comunicación en Lancet de sus ensayos clínicos iniciados un año antes con una serie de inyecciones subcutáneas de extractos alérgicos de *Phleum pratense* para tratar la fiebre del heno. Actualmente es considerada el único tratamiento etiológico capaz de alterar el curso natural de la enfermedad alérgica mediada por IgE, con potencial para inducir una mejoría clínica progresiva y a largo plazo, aun luego de suspender el tratamiento, de prevenir nuevas sensibilizaciones y de reducir el riesgo de la progresión de rinitis a asma bronquial. La ITEA consiste en la administración de un extracto del alérgeno responsable de afecciones mediadas por la IgE, administrado habitualmente a dosis progresivamente crecientes y a intervalos regulares de tiempo, con la finalidad de inducir la tolerancia necesaria para controlar la respuesta alérgica proveyendo una protección de los síntomas y de las reacciones inflamatorias asociadas con la exposición natural a dichos alérgenos.¹⁹

Mecanismo de acción la ITEA: neutraliza los procesos inmunes Th2 característicos de la enfermedad alérgica por varios mecanismos. Estos incluyen:

- La inducción de desensibilización temprana de mastocitos, macrófagos y basófilos
- Generación de células dendríticas reguladoras y de respuestas reguladoras específicas de células T y B con producción de IL-10 y CCL.
- Regulación negativa de la síntesis de IgE específica para alérgenos, y generación de anticuerpos neutralizantes de alérgenos de tipo IgG4 e IgA.
- Disminución en el número y actividad de las células efectoras en la mucosa de los órganos diana, incluidos los mastocitos, basófilos, eosinófilos y las células linfoides innatas de tipo 2.¹⁹

Toxina botulínica

La toxina botulínica es una proteína extraída de la bacteria *Clostridium botulinum* de la que se conocen actualmente 8 variantes antigénicas diferentes (denominadas de la A a la G), que comparten características estructurales similares. Se sintetiza como una cadena única de 150 kilodaltons, que es clivada por la tripsina u otras enzimas bacterianas formando una cadena pesada (100 KDa) y otra liviana (50 KDa), que se unen por un enlace disulfuro. Esta molécula tiene la propiedad de bloquear la liberación de acetilcolina de las vesículas sinápticas en la unión neuromuscular.²⁰

La toxina no impide la síntesis de la acetilcolina o su almacenamiento; lo que hace es impedir la liberación de acetilcolina de las vesículas presinápticas de la siguiente manera: la cadena pesada se une a la terminal colinérgica presináptica, mientras la cadena liviana actúa como una proteasa dependiente del zinc que cliva proteínas que son claves para la fusión de las vesículas presinápticas con la membrana presináptica. De acuerdo con el subtipo de toxina la cadena liviana va a actuar sobre proteínas diferentes; la cadena liviana de las toxinas A y F, actúa sobre la proteína SNAP-25 (proteína asociada al sinaptosoma), que es necesaria para la fusión de la vesícula presináptica con la membrana presináptica.²¹

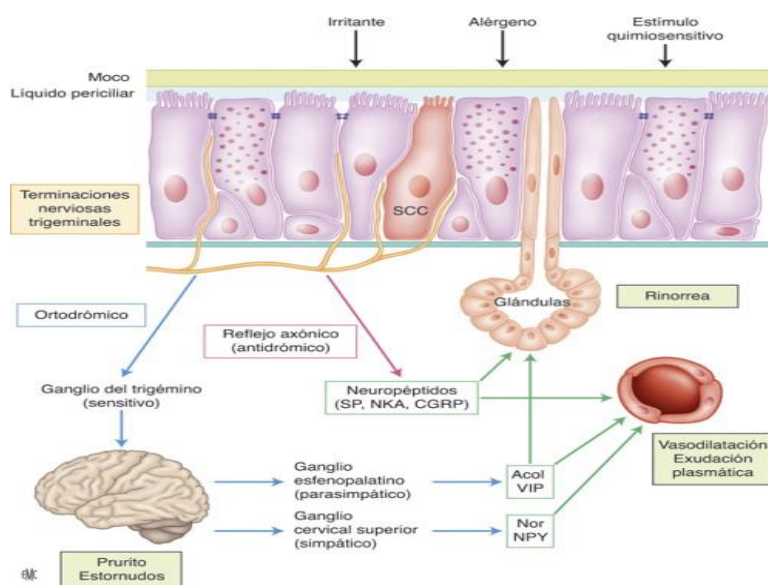


Figura 4. Efecto de acetilcolina sobre la mucosa nasal

La toxina A remueve 9 aminoácidos y la E 26 residuos y esto parece ser la causa de las diferencias en la duración de acción (la A actúa hasta por 4 meses y la E por 2 semanas), por otro lado la toxina A permanece más tiempo activa en el terminal nervioso. La cadena liviana de las toxinas B, D, F y G, actúa impidiendo la liberación de acetilcolina, clivando a la sinaptobrevina-2, también conocida como VAMP (vesicle associated membrane protein) que es una proteína integral de la vesícula presináptica. La toxina botulínica C actúa sobre la SNAP-25 y la syntaxina que es otra proteína asociada a la membrana presináptica.

Para ejercer su acción la toxina botulínica debe penetrar al interior del terminal nervioso en la unión neuromuscular, evento que ocurre por la unión de la cadena pesada a un receptor específico de la membrana plasmática, para ser captada por endocitosis. Luego la vesícula endocítica se acidifica y este cambio de pH induce un cambio estructural que promueve la translocación de la región amino terminal de la cadena ligera a través de la membrana de la vesícula sináptica, llegando así al citosol para cumplir su acción descrita previamente.²¹

La administración intranasal de toxina Botulínica ha informado de diferentes formas y dosis como una opción terapéutica segura y eficaz para controlar los síntomas RA. Se espera que toxina Botulínica suprima las hipersecreciones nasales al bloquear la vía colinérgica en la mucosa nasal. Sin embargo, los efectos de la misma sobre los estornudos y la congestión nasal siguen siendo controvertidos. Algunos informes describieron los efectos beneficiosos en todos los síntomas alérgicos nasales, aunque otros informes no observaron un efecto sobre los estornudos y la congestión nasal.²¹

La acción principal de la toxina botulínica es la relajación del músculo esquelético tanto de las fibras extrafusales como de las intrafusales, disminuyendo la actividad de las fibras Ib y logrando afectar la inhibición recíproca de los reflejos espinales, lo cual es beneficioso en la distonía. Inicialmente se creía que la toxina no tenía ningún efecto central, pero parece que estos cambios regulatorios periféricos generan cambios de programación a nivel central que son beneficiosos para el paciente. El efecto de la toxina se pierde por dos mecanismos: su eliminación del terminal nervioso y la generación de nuevos botones sinápticos neuromusculares libres de toxina (reinervación).²¹

Como la toxina botulínica es una proteína extraña al organismo, el sistema inmune puede originar anticuerpos bloqueadores que contrarresten su efecto. Hoy en día se sabe que el mayor riesgo para que estos anticuerpos se generen es la aplicación con intervalos menores de tres meses y dosis totales mayores de 300 Unidades por sesión, y se pueden hacer mediciones de anticuerpos bloqueadores de la toxina, pero esta técnica no está disponible en Venezuela. Clínicamente, se puede sospechar esta resistencia cuando el paciente no desarrolla debilidad ni atrofia en los músculos inyectados.²¹

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad.
- Presencia de infección en los puntos donde se inyecta.
- Enfermedades de la unión neuromuscular (Miastenia grave y el síndrome de Eaton–Lambert).
- Enfermedad de la neurona motora.
- Embarazo y la lactancia (no recomendado).
- Uso concurrente de antibióticos aminoglucósidos (precaución).²²

Respecto a su uso actual en la rinitis alérgica, vasomotora e idiopática existen estudios clínicos aleatorios que comparan la inyección de toxina botulínica en los cornetes (sólo los inferiores, sólo los medios o ambos) utilizando distintas formulaciones de toxina botulínica. Todos estos estudios concluyen que la toxina botulínica produce una mejoría sintomática con respecto al placebo y al menos un efecto comparable y duradero en relación al tratamiento de primera línea (antihistamínicos en la rinitis alérgica y bromuro de ipatropio en la rinitis vasomotora). Los principales efectos adversos reportados son epistaxis leve y sequedad nasal. Dado que es un procedimiento que genera dolor al paciente y es de alto costo su uso no sería recomendable como tratamiento de primera línea pese a existir buena evidencia al respecto. Debido a esto, la toxina botulínica podría tener un rol en aquellos pacientes que a pesar de estar con tratamiento médico óptimo no logran una mejoría significativa de sus síntomas.¹

Objetivo General

Determinar la eficacia de la toxina botulínica en el manejo de la rinitis alérgica grave persistente en pacientes adultos que acuden a la consulta de Rinología del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas en el periodo enero – octubre 2020.

Objetivos Específicos

1. Determinar la eficacia de la toxina botulínica en el control de los signos y síntomas de la rinitis alérgica grave persistente en comparación con la administración de antihistamínicos y esteroides tópicos intranasales.
2. Comparar la evolución pre y post infiltración en la respiración y confort del grupo de pacientes a quienes se les aplicará toxina botulínica y el grupo control.
3. Evaluación de los síntomas post infiltración de la toxina botulínica de forma programada hasta los 5 meses después de la infiltración.

MÉTODOS

Tipo de estudio

La investigación fue de tipo prospectivo, intervencionista, experimental, de análisis comparativo.

Área de estudio

Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas, consulta de Rinología.

Población y muestra

Se consideró la población de estudio todos los pacientes que acudieron a la consulta de rinología con un total 98 pacientes y la muestra se estableció en 20 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica grave persistente en el periodo comprendido entre enero – octubre 2020,

considerando aquellos pacientes mayores de 18 años de edad que deseen participar por medio de aceptación de Consentimiento Informado.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes que deseen participar en el estudio previa firma del Consentimiento Informado (anexo 1).
2. Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica grave persistente.
3. Pacientes mayores de 18 años de edad.
4. Pacientes sin contraindicaciones para el uso de antihistamínicos orales y/o esteroides intranasales.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes alérgicos a antihistamínicos orales, esteroides intranasales o a la toxina botulínica.
2. Pacientes con rinosinusitis aguda o crónica, o desviación septal severa, enfermedades inmunológicas de base o patologías renales y hepáticas.
3. Pacientes menores de 18 años de edad.
4. Pacientes en tratamiento con inmunoterapia o con cirugía turbinal nasal previa.

Procedimiento

Los datos clínicos se obtuvieron a través de los pacientes que acudieron a consulta de rinología del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas durante el período de enero a octubre 2020, con el diagnóstico de rinitis alérgica grave persistente. La información se recopiló través del instrumento de recolección de datos (anexo 2), en donde se encuentran identificadas las variables en estudio.

El estudio fue doble ciego, siendo los pacientes distribuidos al azar en 2 grupos: el grupo 1 al cual se le administró tratamiento con antihistamínicos y esteroides intranasales, y el grupo 2 al cual se le administrará la toxina botulínica tipo A intratubinal.

El grupo 1 cumplió antihistamínicos en dosis de 10 mg vía oral orden día y esteroides intranasales (mometasona) en dosis de 100 µg por día en cada fosa nasal durante el tiempo del

estudio, y el grupo 2 recibió 5 UI de toxina botulínica tipo A en dosis única en el cornete inferior de forma bilateral. Para la evaluación de los síntomas y signos se les solicitó a los pacientes que contesten el cuestionario de Puntuación Total de Síntomas Nasales (Este cuestionario es un sistema de puntuación que evalúa la rinorrea, los estornudos, el prurito y la obstrucción nasal mediante una escala de severidad de 0 a 3). Se hizo seguimiento a los 7 días, 21 días, 1 mes, 3 meses y 5 meses post-tratamiento.

Tratamiento estadístico

Se realizó una base de datos en el programa estadístico SPSS 26 (IBM, Chicago, EE.UU.), el análisis estadístico de los datos se realizó por medio de estadística descriptiva, media, desviación estándar, frecuencia y porcentajes. El análisis bivariado de comparación de ambos grupos (toxina botulínica vs esteroides y antihistamínicos) se realizó con la prueba exacta de Fisher, se consideró como estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$. Se utilizó el programa Microsoft Excel para dar formato a las tablas y gráficos.

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 20 pacientes divididos en dos grupos el grupo de toxina botulínica ($n=10$) y otro grupo de esteroides y antihistamínicos ($n=10$). La edad promedio fue de 35 ± 10 años, siendo en el grupo de esteroide intranasal de $33,6 \pm 12,2$ años mientras que en el grupo de toxina botulínica fue de $36,6 \pm 8,9$ años. En la tabla 1 se muestra que la distribución por sexo fue homogénea en ambos grupos, de la misma forma se observa que basalmente antes de la intervención los síntomas fueron comparables en ambos grupos.

Al evaluar la duración de los síntomas todos los pacientes de ambos grupos refirieron que tenían una duración de más de 4 días a la semana por 4 semanas por lo que es estadísticamente significativo por grupo ($p=0,0$), tabla 2.

En la tabla 3 se muestra el grado de afectación de los síntomas en la calidad de vida de los pacientes siendo estadísticamente significativa por grupo ($p < 0,0001$), donde el 100,0% de

los pacientes de esteroide intranasal y antihistamínico refirieron afectación en 4 ítems consultados.

El prurito nasal post tratamiento en los primeros 21 días fueron comparables en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa, para el día 30 hasta los 5 meses de seguimiento fue significativamente menor a partir del día 30. Tabla 5. En relación al estornudo en el seguimiento después del tratamiento no hubo significancia estadística en cuanto a la reducción del síntoma (tabla 5).

En cuanto a la rinorrea se observó que desde el día 7 hasta los 5 meses hubo una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el grupo de toxina botulínica (tabla 6). La coriza nasal a los 7 días de tratamiento en ambos grupos fueron comparables ($p = 0,58$), sin embargo, a partir del día 21 se encontró que hubo una reducción estadísticamente significativa ($p = 0,005$) de la coriza nasal hasta los 5 meses donde no hubo caso en el grupo de toxina botulínica, frente al 60,0% de los casos del grupo de esteroide más antihistamínico que a los 5 meses persistían con el síntoma, $p = 0,01$ (tabla 7).

Los casos de obstrucción nasal disminuyeron en el grupo de toxina botulínica, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa en comparación con el otro grupo de esteroides más antihistamínicos (tabla 8). Sólo hubo un caso de hiposmia/anosmia en el grupo de toxina botulínica que se mantuvo hasta el día 7, posteriormente en los controles sucesivos no hubo casos de tal síntoma (tabla 9).

Tabla 1. Características basales de los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

Características basales	Grupo				Total		Valor de p*
	Esteroides intranasal más antihistamínico		Toxina Botulínica				
Sexo	N	%	N	%	N	%	
Masculino	3	30,0	2	20,0	5	25,0	0,58
Femenino	7	70,0	8	80,0	15	75,0	
Prurito nasal	9	90,0	9	90,0	18	90,0	1,00
Estornudo	7	70,0	9	90,0	16	80,0	0,21
Rinorrea	10	100,0	9	90,0	19	95,0	N/A
Coriza nasal	9	90,0	9	90,0	18	90,0	1,00
Obstrucción nasal	7	70,0	9	90,0	16	80,0	0,21
Hiposmia/anosmia	0	0,0	4	40,0	4	20,0	0,03
Media edad (años)	33,6±12,2	36,6±8,9			35±10		

Gráfico 1. Características basales de los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

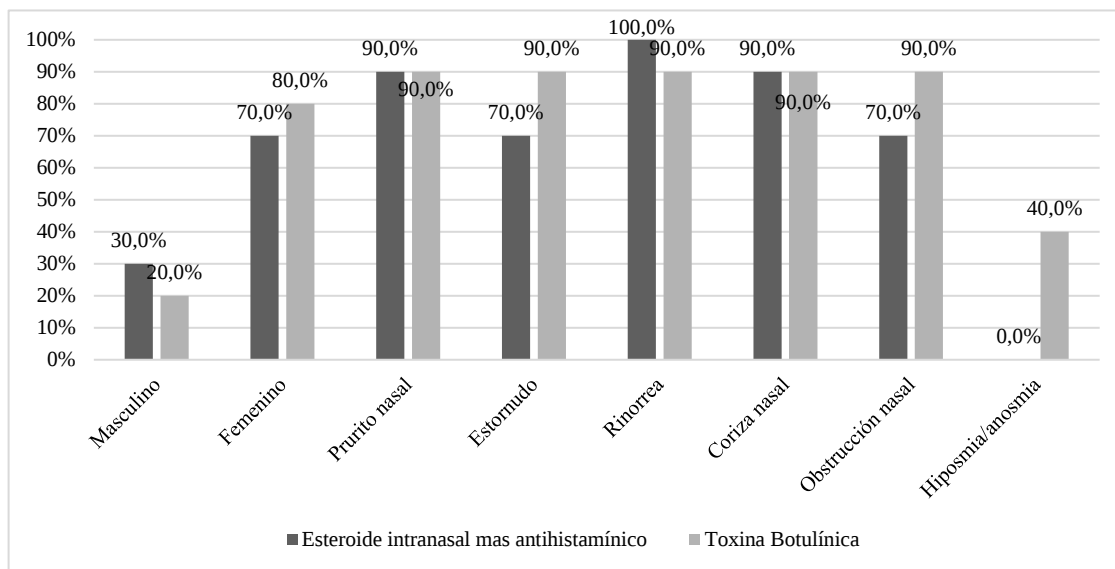


Tabla 2. Distribución de la duración de los síntomas en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

Duración de los síntomas	Grupo				Total	
	Esteroides intranasales mas antihistamínico		Toxina Botulínica			
	N	%	N	%	N	%
Menos de 4 días a la semana o menos de 4 semanas consecutivas	0	0,0	0	10,0	0	0,0
Mas de 4 días a la semana por más de 4 semanas	10	100,0	10	100,0	20	100,0
Total	10	100,0	10	100,0	20	100,0

Test de Fisher; $p=0,0$ (no significativo)

Gráfico 2. Distribución de la duración de los síntomas en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

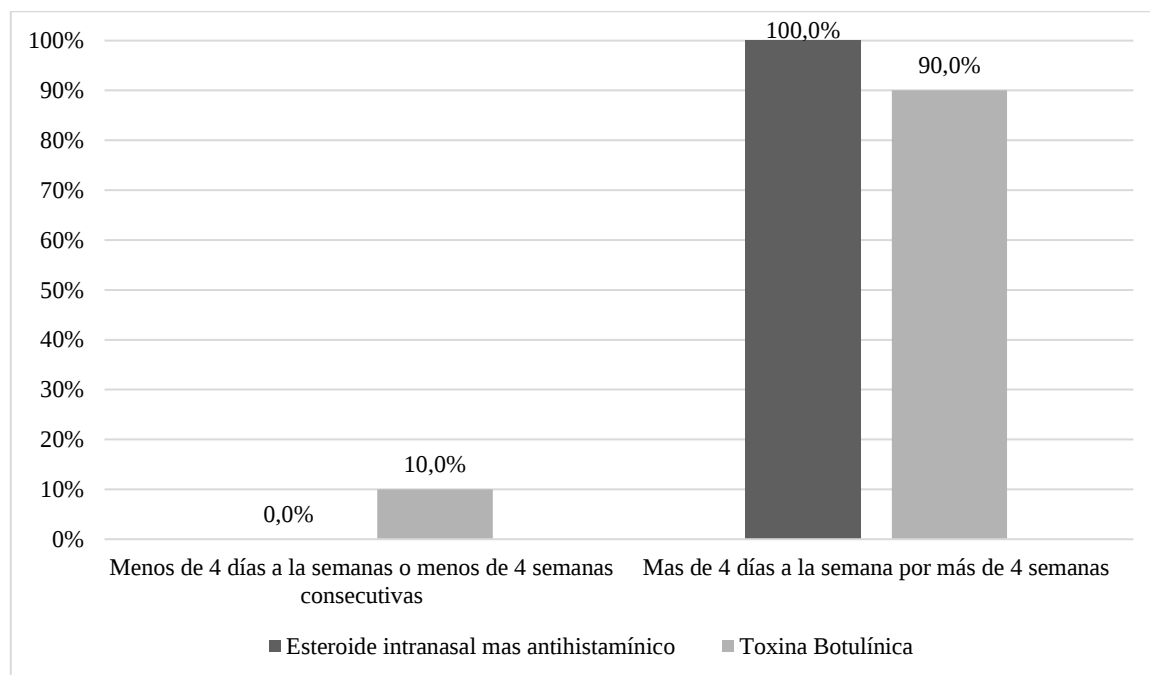


Tabla 3. Grado de afectación en la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

Grado de afectación sintomático	Grupo				Total	
	Esteroides intranasal más antihistamínico		Toxina Botulínica			
	N	%	N	%	N	%
Causan tres de los ítems	0	0,0	9	90,0	9	45
Producen todos los ítems	10	100,0	1	10,0	11	55
Total	10	100,0	10	100,0	20	100

1. Producen alteración del sueño.
2. Producen alteración de las actividades cotidianas (caminar, subir escaleras, realizar deportes).
3. Afectan las actividades laborales o educativas.
4. Son considerados molestos

Gráfico 3. Grado de afectación en la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

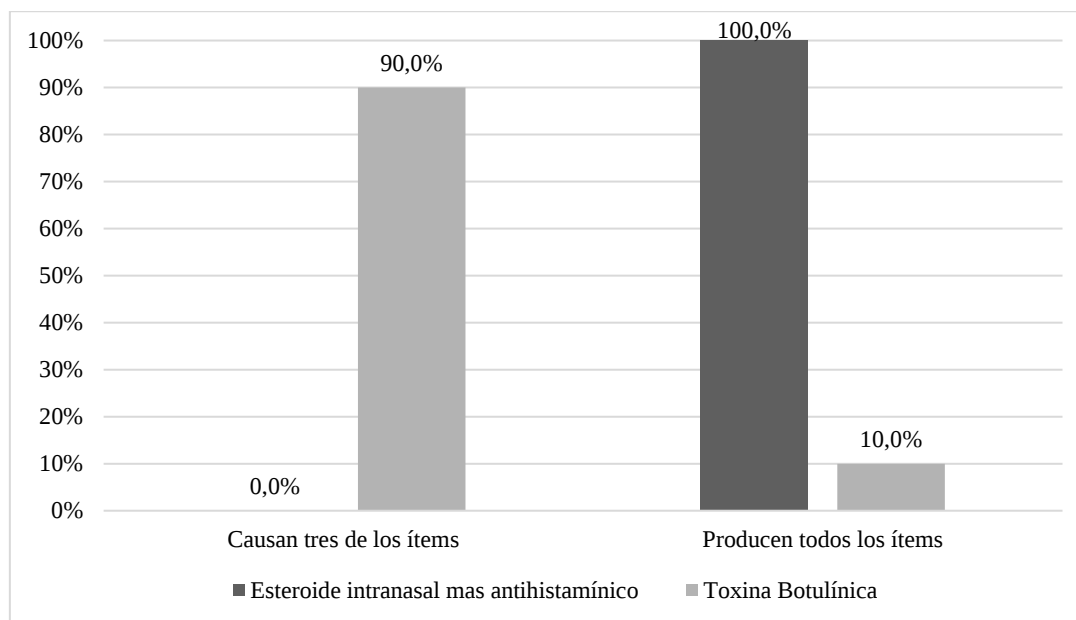


Tabla 4. Secuencia evolutiva del prurito después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre

Evolución postratamiento de prurito	Grupo				Total		Valor de p*
	Esteroides intranasal más antihistamínico		Toxina Botulínica				
	N	%	N	%	N	%	
Prurito día 7	9	90,0	7	70,0	16	80,0	0,58
Prurito día 15	9	90,0	5	50,0	14	70,0	0,14
Prurito día 21	7	70,0	4	40,0	11	55,0	0,37
Prurito día 30	8	80,0	1	10,0	9	45,0	0,005
Prurito a los 3 meses	9	90,0	0	0,0	9	45,0	<0,0001
Prurito a los 5 meses	7	70,0	0	0,0	7	35,0	0,003

2020.

Gráfico 4. Secuencia evolutiva del prurito después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

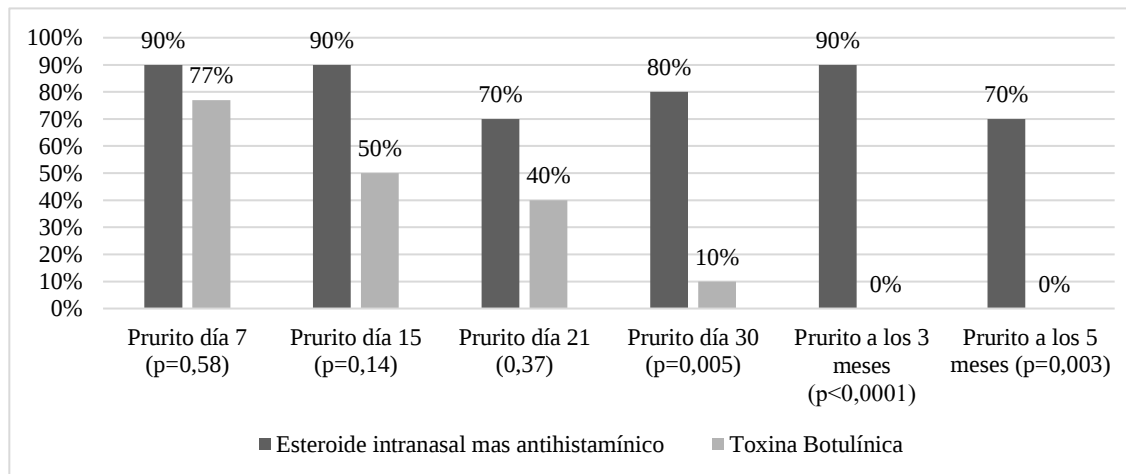


Tabla 5. Secuencia evolutiva del estornudo después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

Evolución postratamiento del estornudo	Grupo				Total		Valor de p*
	Esteroides intranasales mas antihistamínico		Toxina Botulínica				
	N	%	N	%	N	%	
Estornudo día 7	7	70,0	7	70,0	14	70,0	1,00
Estornudo día 15	7	70,0	5	50,0	12	60,0	0,65
Estornudo día 21	5	50,0	2	20,0	7	35,0	0,35
Estornudo día 30	2	20,0	4	40,0	6	30,0	0,35
Estornudo a los 3 meses	0	0,0	2	20,0	2	10,0	0,21
Estornudo a los 5 meses	10	100,0	10	100,0	20	100,0	N/A

*Test de Fisher

Gráfico 5. Secuencia evolutiva del estornudo después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

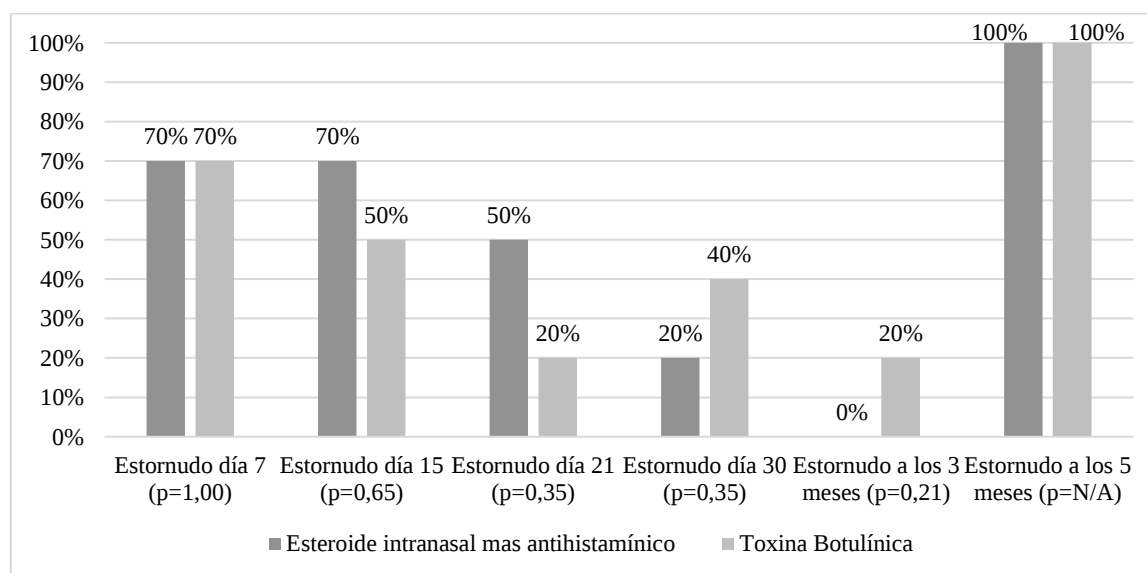


Tabla 6. Secuencia evolutiva de la rinorrea después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

Evolución postratamiento de la rinorrea	Grupo				Total		Valor de p*
	Esteroides intranasal más antihistamínico		Toxina Botulínica				
	N	%	N	%	N	%	
Rinorrea día 7	10	100,0	5	50,0	15	75,0	0,03
Rinorrea día 15	10	100,0	4	40,0	14	70,0	0,01
Rinorrea día 21	9	90,0	2	20,0	11	55,0	0,005
Rinorrea día 30	10	100,0	0	0,0	10	50,0	<0,0001
Rinorrea a los 3 meses	10	100,0	0	0,0	10	50,0	<0,0001
Rinorrea a los 5 meses	4	40,0	0	0,0	4	20,0	0,03

*Test de Fisher

Gráfico 6. Secuencia evolutiva de la rinorrea después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

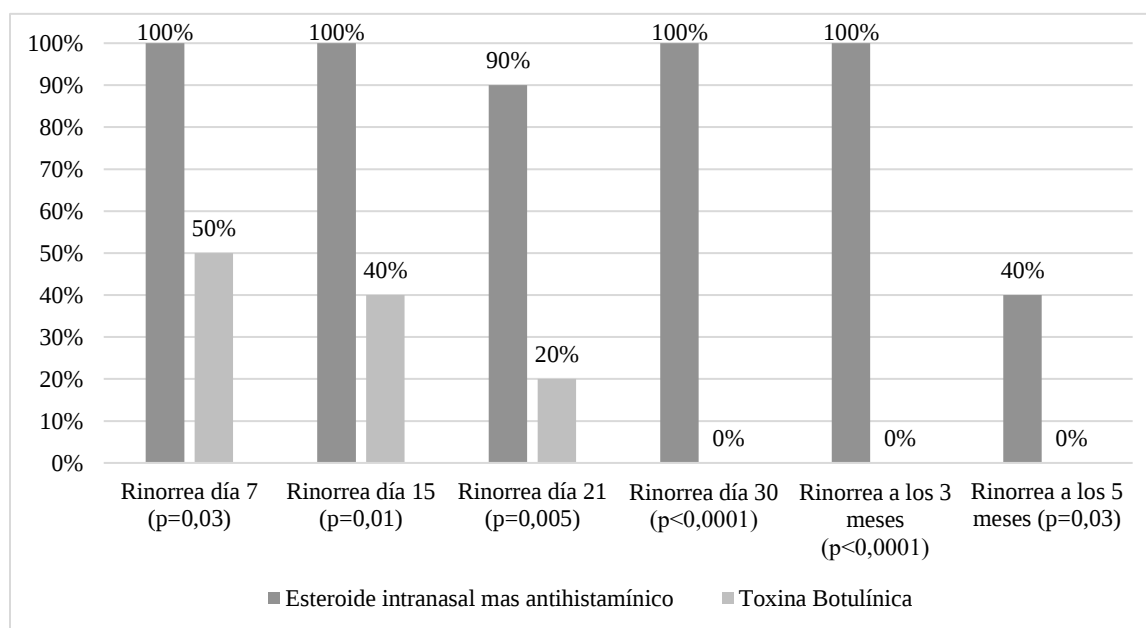


Tabla 7. Secuencia evolutiva de la coriza nasal después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

Evolución postratamiento de la Coriza nasal	Grupo				Total		Valor de p*
	Esteroides intranasal mas antihistamínico		Toxina Botulínica				
	N	%	N	%	N	%	
Coriza nasal día 7	9	90,0	7	70,0	16	80,0	0,58
Coriza nasal día 15	9	90,0	2	20,0	11	55,0	0,005
Coriza nasal día 21	9	90,0	2	20,0	11	55,0	0,005
Coriza nasal día 30	9	90,0	1	10,0	10	50,0	0,001
Coriza nasal 3 meses	8	80,0	0	0,0	8	40,0	0,001
Coriza nasal 5 meses	6	60,0	0	0,0	6	30,0	0,01

*Test de Fisher

Gráfico 7. Secuencia evolutiva de la coriza nasal después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

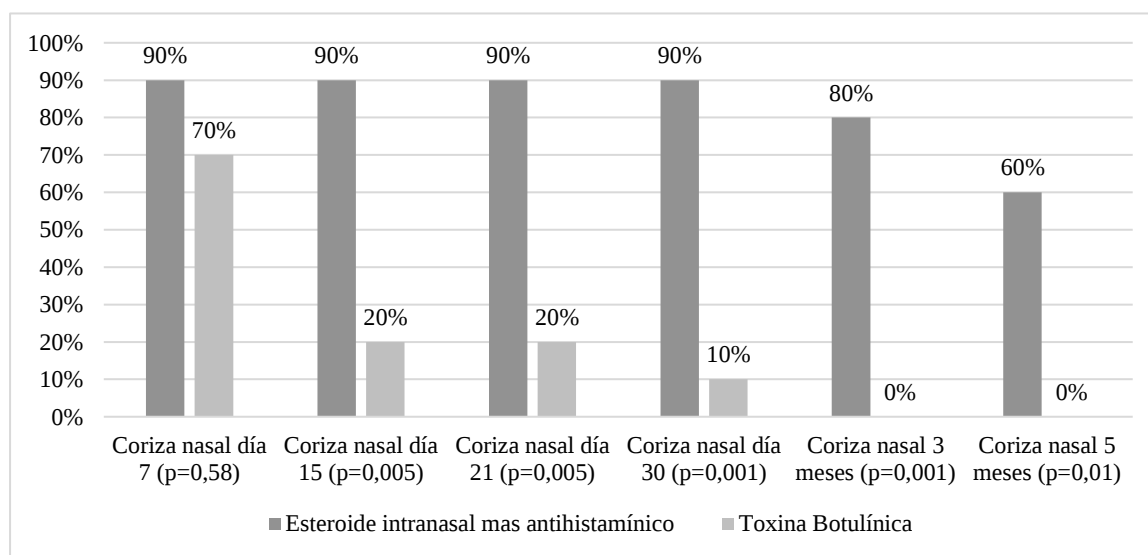


Tabla 8. Secuencia evolutiva de la obstrucción nasal después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

Evolución postratamiento de la obstrucción nasal	Grupo				Total		Valor de p*
	Esteroides intranasal mas antihistamínico		Toxina Botulínica				
	N	%	N	%	N	%	
Obstrucción nasal día 7	8	80,0	6	60,0	14	70,0	0,62
Obstrucción nasal día 15	7	70,0	3	30,0	10	50,0	0,17
Obstrucción nasal día 21	7	70,0	3	30,0	10	50,0	0,17
Obstrucción nasal día 30	2	20,0	1	10,0	3	15,0	1,00
Obstrucción nasal a los 3 meses	1	10,0	2	20,0	3	15,0	0,58
Obstrucción nasal a los 5 meses	1	10,0	0	0,0	1	5,0	1,00

*Test de Fisher

Gráfico 8. Secuencia evolutiva de la obstrucción nasal después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

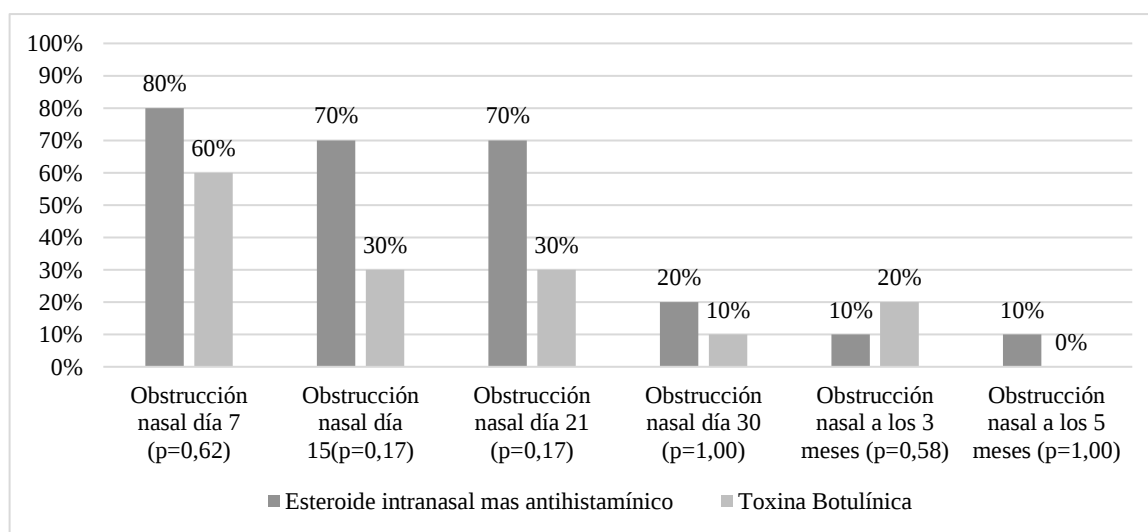
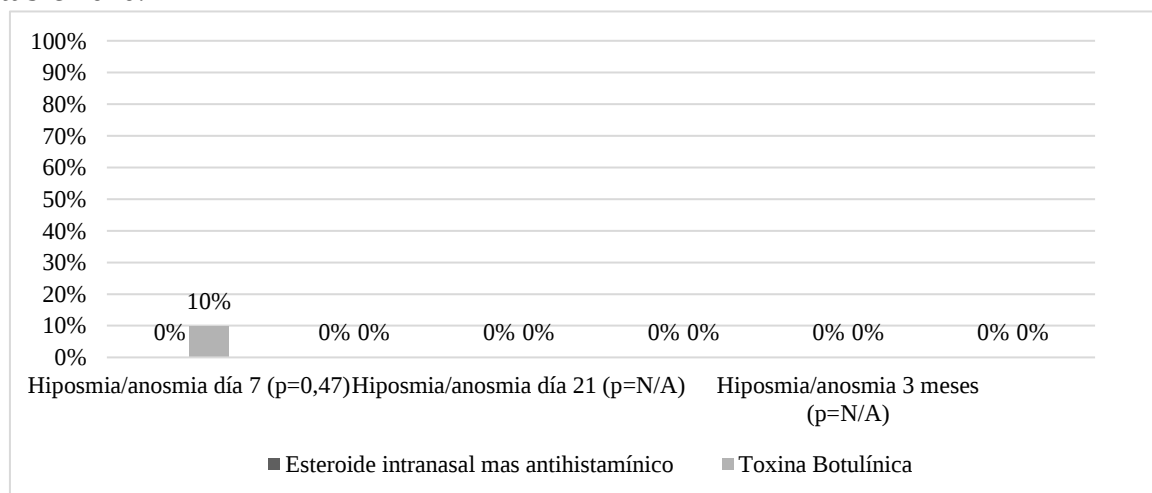


Tabla 9. Secuencia evolutiva de la hiposmia/anosmia después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.

Evolución postratamiento de la hiposmia/anosmia	Grupo				Total		Valor de p*
	Esteroides intranasal mas antihistamínico		Toxina Botulínica				
	N	%	N	%	N	%	
Hiposmia/anosmia día 7	0	0,0	1	10,0	1	5,0	0,47
Hiposmia/anosmia día 15	0	0,0	0	0,0	0	0,0	N/A
Hiposmia/anosmia día 21	0	0,0	0	0,0	0	0,0	N/A
Hiposmia/anosmia día 30	0	0,0	0	0,0	0	0,0	N/A
Hiposmia/anosmia 3 meses	0	0,0	0	0,0	0	0,0	N/A
Hiposmia/anosmia 5 meses	0	0,0	0	0,0	0	0,0	N/A

*Test de Fisher

Tabla 9. Secuencia evolutiva de la hiposmia/anosmia después del tratamiento de acuerdo al grupo de intervención en los pacientes con rinitis alérgica grave persistente. Consulta de Rinología. Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario de Caracas. Periodo enero – octubre 2020.



DISCUSIÓN

La rinitis alérgica es causada por reacciones mediadas por inmunoglobulina E (IgE) a alérgenos inhalados y es una de las afecciones crónicas más comunes a nivel mundial. La RA a menudo coexiste con el asma y la conjuntivitis y es un problema de salud global que causa una gran disconfort en todo el mundo. La rinitis alérgica perjudica la calidad de vida, afecta la vida social, la escuela y el trabajo, y está asociada con costos económicos sustanciales.²³

En el presente estudio se comparó el efecto de la inyección intranasal de toxina botulínica tipo A versus los esteroides inhalados más antihistamínicos, demostrando que, bajo condiciones basales similares en ambos grupos, se demostró que la toxina botulínica tiene un efecto estadísticamente significativo, en el control del prurito nasal, rinorrea, y coriza nasal, en cuanto a los estornudos, obstrucción nasal e hiposmia, se encontró que tiene una reducción no significativa de los mismos. Hashemi et al.,¹⁰ demostraron que después de dos meses de terapia, la gravedad general de la rinitis disminuyó al mismo nivel cuando los participantes recibieron toxina botulínica o cetirizina.

Los hallazgos del presente estudio concuerdan con lo reportado por Rinzin et al., 2021 quien en una revisión sistemática y metanálisis respaldan el uso de toxina botulínica tipo A como tratamiento para la rinitis crónica hasta por 24 semanas. Los efectos de toxina botulínica tipo A mejoraron los síntomas y la calidad de vida.²⁴

Debido a que rinitis alérgica y la rinitis no alérgica comparten la misma fisiopatología de la vía neurogénica,²⁵ toxina botulínica tipo A es un tratamiento potencial para mejorar los síntomas de la rinitis crónica. La toxina botulínica tipo A fue informada por Sharri et al, por primera vez en 1995 como inhibidor de los nervios autónomos.² Recientemente, se han postulado cinco mecanismos de acción para los efectos de toxina botulínica tipo A en el revestimiento de la cavidad nasal como sigue:²⁶ (1) inhibición de la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas colinérgicas en la mucosa nasal, (2) inhibición de liberación de acetilcolina de las terminales presinápticas del ganglio esfenopalatino, (3) inducción de

apoptosis en las glándulas nasales, (4) supresión de la aparición de mediadores inflamatorios (p. Ej., SP y péptidos intestinales vasoactivos) en la mucosa nasal, y (5) reducción de la infiltración de eosinófilos y la dilatación capilar en la mucosa nasal.²⁶ Rinzin et al., 2021²⁴ sugieren que se considere el tratamiento con toxina botulínica tipo A después de todos los demás tratamientos estándar de atención para la rinitis alérgica, incluida la inmunoterapia con alérgenos específicos.

Según los patrones de inervación del sistema nervioso autónomo, los nervios colinérgicos modulan principalmente las funciones glandulares, mientras que las funciones vasculares están controladas por los nervios adrenérgicos. Además, los receptores muscarínicos de acetilcolina en las células endoteliales vasculares son resistentes a la atropina, un agente anticolinérgico. Por lo tanto, la inhibición de las actividades colinérgicas por toxina botulínica tipo A puede desempeñar un papel solo en la reducción de la rinorrea (función glandular). Se ha demostrado que los pacientes con varios subtipos de rinitis crónica que han experimentado fracasos de terapias estándar, como antihistamínicos, aerosoles de esteroides intranasales o inmunoterapias, y se vieron beneficiados con la toxina botulínica tipo A. Sin embargo, los beneficios de la toxina botulínica tipo A se demostraron hasta las 24 semanas.²⁴⁻
²⁶ similar a lo encontrado en el presente estudio.

CONCLUSIÓN

La acción principal de la toxina botulínica es impedir la liberación de acetilcolina de las vesículas presinápticas, causando la relajación del músculo esquelético tanto de las fibras extrafusales como de las intrafusales, y disminuyendo la actividad de las fibras Ib.

La dosis de 5 UI de toxina botulínica tipo A fue efectiva como terapéutica en el control de los síntomas la rinitis grave y persistente de pacientes adultos a los 5 meses de seguimiento. Es segura y ofrece comodidad para el paciente, ya que se realiza en una sola intervención y sin dolor. El tratamiento con antihistaminicos vía oral y esteroide intranasal es efectivo contra la rinitis alérgica, con la limitante de que se requiere la aplicación diaria, en contraste con la aplicación en dosis única de la toxina botulínica tipo A intratubinal, que a largo plazo tiene un costo por paciente más bajo que el tratamiento prolongado con antihistamínicos y esteroides tópicos nasales.

Recomendación: Realizar estudios multicéntricos y con una mayor muestra poblacional que incluyan evaluación de la calidad de vida de estos pacientes, y así, de ser consistente los hallazgos, incluir la a la toxina botulínica como terapia estándar en pacientes con rinitis grave y persiste.

REFERENCIAS

1. Klimek L., Bachert C., Pfaar O. y col. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Revista Springer*. 2019; 28: p. 255–276.
2. Rodríguez, M.; Serna, J., Ascencio M., y col. Eficacia de la toxina botulínica tipo A intratubinal para el tratamiento de la rinitis alérgica en pacientes adultos. *Revista Otorrinolaringológica Mexicana* 2013, 58 (1): p. 35-39.
3. Perdomo, D. Hipersensibilidad vs tolerancia. *Gac Méd Caracas*. Caracas, 2004. 112 (4): p. 285-310.
4. Barcedo, A., Callén M., Guerra M. Rinitis Alérgica. Grupo de Vías Respiratorias. Protocolos del GVR de la Asociación Española de Pediatría de atención primaria, 2016: p: 1-20. . [Consultado 2021 Ene 8]
5. Castelló, M., García, I., Castro, R y col. Rinitis alérgica y rinosinusitis. Una revisión necesaria. *Revista Cubana de Medicina*, 2004, 20 (1).
6. Authors for U.S. Food and Drug Administration. Highlights Of Prescribing Information of Botox. [Internet]. United States. [consultado 2021 Ene 7]. Disponible en <https://www.accessdata.fda.gov/>
7. Sgambatti, L., Jañes, M., Melcón G. Rinitis alérgica. [Internet]. España; Rinitis alérgica. Sociedad española de Otorrinolaringología, [consultado 2020 Oct 10]. Disponible en <https://seorl.net/>
8. Segboer C, Gevorgyan A, Avdeeva K,. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis. [Internet]. United Kingdom. 2019. [Consultado 2020 Jun 30] Disponible: <https://www.cochrane.org/es>
9. Nowak, K. y Szyfter, W. Application of botulinum toxin A in chronic intrinsic rhinitis. *Revista Polaca de Otorrinolaringología*. 2011, 65 (2): p. 103-105
10. Hashemi, S. Ikhovat, A., Amini, S., Pourghasemian, M. Comparing the Effects of Botulinum Toxin-A and Cetirizine on the Treatment of Allergic Rhinitis. *Revista Internacional de Alergología*. 2013, 62 : p. 245-249.
11. Strachan D, et al. *Pediatr Allergy Immunol*. Noviembre 1997 (citado marzo 2020); 8 (4): 161-176. Disponible en <http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9553981/>
12. Valente, J. Epidemiología y factores de riesgo de la rinitis alérgica y las enfermedades alérgicas. *Alergia Asma e Inmunología pediátricas*. 2001. 10: 32.

13. Serranoa C, Rinitis y asma: una vía respiratoria, una enfermedad. Unidad de Alergia. Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. ICPCT. Hospital Clinico. Barcelona. España. Vol. 41. Núm. 10. Octubre 2005. Disponible: <https://www.archbronconeumol.org/es-rinitis-asma-una-via-respiratoria-articulo-13079841>
14. Sacre Jose. Rinitis Crónica. Alergia asma e inmunología Pediátricas. Enero Abril 2005; volumen 14. número 1. pág 10-17. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2005/al051c.pdf>
15. Reilly MJ et al. Surveillance for occupational asthma--Michigan and New Jersey; 1988-1992: 42 (1). 9-17. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8208239/>
16. Montes I. Caracterización de la rinitis alérgica en el Hospital Universitario “General Calixto García”. Octubre 2016-Octubre 2017. 2020 [consultado julio 2021] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/vaccimonitor/vcm-2020/vcm202f.pdf>
17. Skoner D. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis. J Allergy Clin Immunol. 2001. 108: 2S – 8
18. Álvarez M, García I y Col, Revista Cubana Medicina General Integral Vol 20, Ciudad de la Habana Enero febrero 2004. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252004000100007#cargo
19. Vázquez D, Onett C y col. Tratamiento de la rinitis alérgica en adultos en argentina. Documento de actualización. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2021; 52 Supl 1:7-36
20. Vincenti R, Toxina botulínica uso en medicina clínica y estética. Enero 2018. Disponible en: <https://www.soarme.com/archivos/1324369263.pdf>
21. Arango G, Indicaciones actuales para el uso de la toxina botulínica en neurología. Asociacion Colombiana de Neurologia. 2004. Disponible en: <http://www.acnweb.org/guia/g4cap8.pd>.
22. Betancourt R. Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las distonías focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba. Rev Cubana Neurol Neurocir. 2014. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn-2014/cnn142r.pdf>

23. Caro J. Evidencia y uso actual de toxina botulínica en patología otorrinolaringológica. Rev. Otorrinolaringología Cirugía Cabeza y Cuello. 2015. vol 75 no. 1. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071848162015000100011
24. Rinzin K, Hoang MP, Seresirikachorn K, Snidvongs K. Botulinum toxin for chronic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2021 May 6. doi: 10.1002/alr.22813
25. Sgambatti C, Nariz y senos paranasales rinitis alérgica. Capítulo 54. Hospital Universitario de Salamanca. Disponible: <https://seorl.net/PDF/Nariz%20y%20senos%20paranasales/054%20-%20RINITIS%20AL%C3%89RGICA.pdf>
26. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Hellings P. Up-date on neuro-immune mechanisms involved in allergic and non-. Rhinology. 2012; 50(3): 227- 235.

ANEXOS

Anexo 1



HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Yo, _____, paciente de _____ años de edad, conocido (a) por la consulta de Rinología del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas, con el diagnóstico de Rinitis alérgica grave persistente, acepto de manera voluntaria que se me incluya como sujeto de estudio en el proyecto de investigación experimental denominado: **EFICACIA DEL USO DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL MANEJO DE LA RINITIS ALÉRGICA GRAVE-PERSISTENTE**, de modo que se me ha informado el objetivo del mismo, por lo que conozco que:

- Dicho proyecto de investigación busca determinar la eficacia del uso de toxina botulínica en el manejo de éste padecimiento, en comparación con el uso de tratamiento médico a base de antihistamínicos y esteroides tópicos intranasales.
- Comprendo los beneficios directos e indirectos que pueden generarse con mi participación en el estudio.
- Reconozco que la inyección de toxina botulínica puede provocar efectos post administración de la misma: hipersensibilidad, sangrado en área de inyección, dolor en el área, presencia de infección en los puntos donde se inyecta.
- Al participar en esta investigación es posible que me exponga a un riesgo mayor que si no lo hiciera.
- Existe, el riesgo de que no se mejore mi enfermedad y de que el tratamiento empleado no funcione.

Nombre, Apellido y firma del participante: _____

Testigo: _____ **Fecha:** _____

Anexo 2

FORMULARIO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS PUNTUACIÓN TOTAL DE SÍNTOMAS NAALES

IDENTIFICACION

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____ N° Historia: _____

MARQUE CON UNA “X” LA RESPUESTA A LA FORMULACIÓN PROPUESTA

PUEDE SELECCIONAR UNO O MÁS DE LOS SÍNTOMAS QUE PRESENTA:

Prurito nasal	
Estornudos	
Rinorrea	
Coriza nasal	
Obstrucción nasal	
Reducción o pérdida del olfato	

EN CUANTO A LA DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS:

Los síntomas se presentan por menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas consecutivas	
Los síntomas se presentan por más de 4 días a la semana y por más de 4 semanas consecutivas	

LOS SÍNTOMAS PRESENTADOS:

1. Producen alteración del sueño.
2. Producen alteración de las actividades cotidianas (caminar, subir escaleras, realizar deportes).
3. Afectan las actividades laborales o educativas.
4. Son considerados molestos

No me afectan	
Causan uno de los ítems descritos	
Causan dos de los ítems descritos	
Causan tres de los ítems descritos	
Producen todos los ítems descritos	

SIGNOS Y SÍNTOMAS POST-TRATAMIENTO

Consulta	Prurito nasal	Estornudos	Rinorrea	Coriza nasal	Obstrucción nasal	Reducción o pérdida del olfato
1 (día 7)						
2 (día 15)						
3 (día 21)						
4 (día 30)						
5 (3 meses)						
6 (5 meses)						