

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**MEJORAMIENTO DE LA CALIDAD DE VIDA  
PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS  
ALÉRGICA TRATADOS CON MONTELUKAST  
VERSUS DESLORATADINA**

**CARLOS JOSÉ DE LEÓN RALON**

**Tesis**

**Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

**Septiembre 2016**



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El(la) Doctor(a): Carlos José de León Ralon

Carné Universitario No.: 100023014

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **MEJORAMIENTO DE LA CALIDAD DE VIDA PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA TRATADOS CON MONTELUKAST VERSUS DESLORATADINA**

Que fue asesorado: Dr. Kenneth Vinicio Escobar Pérez

Y revisado por: Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para septiembre 2016.

Guatemala, 05 de septiembre de 2016

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com



ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADOS  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE  
QUETZALTENANGO

Quetzaltenango, 23 de mayo de 2016

**Doctor**  
**Luis Alfredo Ruiz Cruz**  
**Coordinador General de Programa de Maestría y Especialidades**  
**Escuela de Estudios de Post Grado**  
**Guatemala**

Respetable Dr. Ruiz:

Por este medio me permito informarle que he revisado el trabajo de tesis titulado: **“MEJORAMIENTO DE LA CALIDAD DE VIDA, PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA TRATADOS CON MONTELUSKAST VERSUS DESLORATADINA”** a cargo del **Dr. CARLOS JOSÉ DE LEÓN RALON**. Previo a optar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría del Hospital Regional de Occidente; he autorizado dicho trabajo, para dar cumplimiento al Normativo y Manual de Procedimientos de la Escuela de Estudios de Postgrado, de la Facultad de Ciencias Médicas.

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

*EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA*

***“Id y Enseñad a Todos”***

DR. KENNETH ESCOBAR  
NEUMÓLOGO PEDIATRA  
COLEGIADO NO. 11436

**Dr. Kenneth Vinicio Escobar Pérez**  
**Asesor de Tesis**  
**Hospital Regional de Occidente**



ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADOS  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE  
QUETZALTENANGO

Quetzaltenango, 23 de mayo de 2016

**Doctor**  
**Luis Alfredo Ruiz Cruz**  
**Coordinador General de Programa de Maestría y Especialidades**  
**Escuela de Estudios de Post Grado**  
**Guatemala**


Respetable Dr. Ruiz:

Por este medio me permito informarle que he revisado el trabajo de tesis titulado: **“MEJORAMIENTO DE LA CALIDAD DE VIDA, PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA TRATADOS CON MONTELUSKAST VERSUS DESLORATADINA”** a cargo del **Dr. CARLOS JOSÉ DE LEÓN RALON**. Previo a optar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría del Hospital Regional de Occidente; he autorizado dicho trabajo, para dar cumplimiento al Normativo y Manual de Procedimientos de la Escuela de Estudios de Postgrado, de la Facultad de Ciencias Médicas.

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

*EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA*

**“Id y Enseñad a Todos”**

  
**Dr. Julio Fuentes Mérida MSc.**  
**Revisor de Tesis**  
**Hospital Regional de Occidente**

## INDICE DE CONTENIDOS

Capítulo	Página
RESUMEN	I
I INTRODUCCIÓN	1
II ANTECEDENTES	4
III OBJETIVOS	36
IV MATERIAL Y METODO	37
V RESULTADOS	40
VI DISCUSION Y ANALISIS	44
CONCLUSIONES	47
RECOMENDACIONES	48
VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	49
VIII ANEXOS	53

## INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica No.		Página
1	Valoración según PRQLQ de los síntomas iniciales más frecuentes según medicamento utilizado	40
2	Sexo de los pacientes evaluados según el PRQLQ Según medicamento utilizado	40
3	Valoración según PRQLQ de los síntomas iniciales más frecuentes según medicamento utilizado	41
4	Mejoría de los síntomas nasales entre la primera y tercera visita en el uso de ambos de medicamentos	41
5	Mejoría de los síntomas oculares entre la primera y tercera visita en el uso de ambos de medicamentos	42
6	Mejoría de los problemas prácticos presentados entre la primera y tercera visita, según medicamento utilizado	42
7	Valoración según PRQLQ de la mejoría de las limitaciones de actividades, presentados entre la primera y tercera visita, según medicamento utilizado	43
8	Valoración según PRQLQ de la mejoría general (todas las categorías) de la calidad de vida entre primera y tercer visita en ambos grupos de estudio	43

## RESUMEN

### MEJORAMIENTO DE LA CALIDAD DE VIDA, PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA TRATADOS CON MONTELUKAST VERSUS DESLORATADINA

Hospital Regional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala

De Leon R Carlos, Escobar Kenneth

Palabras Clave: Rinitis, Rinoconjuntivitis Alérgica, Calidad de Vida, Montelukast, Desloratadina

**Introducción:** La rinoconjuntivitis alérgica en la edad pediátrica es un problema de salud que ha ganado importancia debido al aumento en su prevalencia así como de otras enfermedades atópicas a nivel mundial, con lineamientos diagnósticos bien establecidos, no obstante controversiales guías de tratamiento según el área geográfica. Entre los diversos tratamientos farmacológicos más comúnmente utilizados, los antihistamínicos se sitúan en un lugar privilegiado, debido a su fácil acceso y economía; según revisiones clínicas más actualizadas encontramos otros grupos de fármacos como los inhibidores de leucotrienos (Montelukast) y los esteroides nasales de manera accesible; así como inmunoterapias específicas, estos últimos de un valor económico más alto y mayor dificultad para su acceso.

**Metodología:** El estudio fue longitudinal aleatorizado doble ciego, en población pediátrica entre 7 y 10 años de edad; Un primer grupo de estudio recibió Desloratadina 5 mg al día durante 2 meses, El segundo recibió Montelukast 5 mg durante 2 meses, con evaluaciones periódicas de la calidad de vida los días 0, 30 y 60. Utilizando el cuestionario pediátrico para calidad de vida en Rinoconjuntivitis Alérgica Pediátrica (PRQLQ).

**Resultados:** Ambos medicamentos reducen los síntomas de la Rinoconjuntivitis Alérgica de manera muy favorable y producen un mejoramiento de calidad de vida de manera muy similar. Sin embargo el costo beneficio del tratamiento a largo plazo fue menor en el tratamiento con Desloratadina.

**Discusión y Análisis:** El estudio no obtuvo diferencia significativa de valor estadístico entre Montelukast y Desloratadina para el mejoramiento de la calidad de vida. Sin embargo otros parámetros no clínicos (valor económico, accesibilidad) podrían hacer de la Desloratadina un tratamiento de referencia en este grupo de pacientes.

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

## ABSTRACT

### QUALITY OF LIFE IMPROVEMENT, ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS PATIENTS TREATED WITH MONTELUKAST VS. DESLORATADINE

Hospital Regional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala

De Leon R Carlos, Escobar Kenneth

Key words: Rhinitis, Allergic Rhinoconjunctivitis, Quality of Life, Montelukast, Desloratadine

**Introduction:** Allergic rhinoconjunctivitis among pediatric patients has become a major-global health issue, since the raise of allergic diseases prevalence; its diagnostic guidelines are well defined, nevertheless it depends on the geographic zone. Among the different pharmacologic treatments one of the most commonly used are the first, second and even third generation antihistaminics, due to its easy access and low cost; newer clinical trials have showed that leukotriene inhibitors, such as Montelukast combined or not with nasal steroids could turn also into an affordable, easy scheme. Specific immunotherapies are more expensive and difficult to access to.

**Methodology:** The actual study was conducted as a longitudinal, randomized double blind, among pediatric population between 7 and 10 years old; first group received 5 mg Desloratadine a day, while the second received 5 mg Montelukast; both during 2 months; assessing quality of life at day 0, 30 and 60. Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ) validation system.

**Resultados:** Both drugs reduce Allergic Rhinoconjunctivitis symptoms in a very positive way, improving quality of life. Nevertheless the cost-benefit was lower in patients treated with Desloratadine.

**Results Analysis:** There was no meaningful statistic value between the difference obtained in the values observed using Montelukast such as Desloratadine. Nevertheless there are some other non-clinical factors that can contribute to use Desloratadine instead of Montelukast, such as lower cost, easier access, etc.



El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "MEJORAMIENTO DE LA CALIDAD DE VIDA, PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS ALERGICA TRATADOS CON MONTELUKAST VERSUS DESLORATADINA" para propósitos de consulta académica. Sin embargo quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se conduzca su reproducción o comercialización total o parcial.

## I. INTRODUCCIÓN

La Rinoconjuntivitis Alérgica es una entidad fisiopatológica y sintomática inducida por la exposición a alérgenos mediado por Inmunoglobulina E ocasionando una inflamación en el tejido rinoconjuntival; es un factor de riesgo para la incidencia del asma bronquial e infecciones respiratorias a repetición; además de tener repercusiones en la calidad de vida; aumenta los costos de vida, afecta el desarrollo social y el rendimiento escolar del niño de manera directa.

Epidemiológicamente ha existido en las últimas décadas una creciente importancia de la Rinoconjuntivitis Alérgica siendo la primera enfermedad responsable de consulta pediátrica por condiciones alérgicas en la población pediátrica. En Guatemala se existe una alta prevalencia e incidencia de Rinoconjuntivitis Alérgica, con muchos de ellos en subregistro. La importancia de los casos en nuestro país recae en varios factores, entre ellos la cronicidad de los casos; el paso por varios esquemas fallidos de tratamiento y una gran brecha de ignorancia por parte de los pacientes y encargados acerca de su padecimiento, de suma importancia para comprender y de esta manera adherirse de manera adecuada al seguimiento y al tratamiento.

La calidad de vida, medible en los pacientes con enfermedades crónicas, es de suma importancia ya que nos permiten conocer hasta donde les está afectando dicha enfermedad. Se define como el bienestar general basado en parámetros establecidos, estandarizados y sometidos a evaluación previamente con los cuales se determina el grado de afección, alcanzando no solo el bienestar físico sino el bienestar social. La calidad de vida se ha utilizado anteriormente como una variable de eficacia de varios ensayos clínicos con fármacos.

De los esquemas de tratamiento disponibles en la actualidad, se cuenta con pocos de ellos de manera accesible en nuestro medio, entre ellos antihistamínicos, esteroides nasales y recientemente los antagonistas de los leucotrienos; sin embargo no hay estudios a nuestro nivel que nos permitan diferenciar la eficacia de los mismos en comparación con los resultados ya obtenidos en estudios conducidos en Europa y Norteamérica principalmente. La carencia de estudios epidemiológicos sobre la repercusión en la calidad de vida en los pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica en nuestro país ha sido de igual manera motivo para el planteamiento y ejecución del presente estudio.

Este estudio científico se centró en la utilización de dos de los medicamentos con mayor disponibilidad en nuestro medio para el tratamiento a largo plazo de pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica, Desloratadina y Montelukast; evaluando su eficacia al mejorar la calidad de vida; El objetivo principal de este estudio fue valorar esta última por medio del Cuestionario Pediátrico Estandarizado para Calidad de Vida en Rinoconjuntivitis Alérgica (PRQLQ) a través de un diseño longitudinal doble ciego aleatorizado en pacientes comprendidos entre 7 y 10 años de edad, quienes consultaron a la Consulta Externa de Pediatría del Hospital Regional de Occidente con diagnóstico de Rinoconjuntivitis Alérgica, siendo tres visitas, la visita inicial; la segunda visita, a las 4 semanas –utilizada para reafirmar la confianza del encargado- y la última, luego de 8 semanas de tratamiento, para valorar la mejoría de la calidad de vida en ambos grupos por medio del llenado del Cuestionario Pediátrico –PRQLQ-.

El estudio se realizó en un grupo muy homogéneo, compuesto por 23 pacientes para cada grupo (n=46), comprendidos entre las edades de 7 a 10 años, siendo la edad más frecuente en ambos grupos la de 9 años, a quienes se les dio seguimiento por 8 semanas mediante las tres visitas señaladas anteriormente, ningún paciente abandonó el estudio, obteniendo una adherencia terapéutica del 100%. Se formuló la siguiente hipótesis: No existen diferencia estadísticamente significativa entre la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica tratados con Montelukast o Desloratadina. Los principales resultados obtenidos no muestran una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de ninguno de los dos medicamentos en mención –Montelukast y Desloratadina-; sin embargo durante el estudio se observaron algunas diferencias estadísticamente significativas evaluadas mediante el Análisis de Varianza y el valor de p en dos de las cinco categorías evaluadas por medio del cuestionario, no así en el total o resumen de las categorías evaluadas.

En conclusión, tanto el Montelukast como la Desloratadina pueden ser igualmente utilizados en nuestro medio para el tratamiento de la Rinoconjuntivitis Alérgica según el criterio médico, obteniendo en ambos casos una respuesta favorable en la calidad de vida en el tratamiento a mediano plazo.

## II. ANTECEDENTES

### ALERGIA

La **alergia** es una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos específicos, dando como resultado una reacción inflamatoria sintomática de hipersensibilidad inmediata a un antígeno, normalmente inocuo. Esta reacción de hipersensibilidad puede producir daño y lesiones en los tejidos y provocar enfermedades graves, del grupo I (reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, mediadas por IgE).

El entendimiento de la respuesta inmune alérgica se inicia con las observaciones de Prausnitz y Küstner, en 1921, en donde inyecciones intradérmicas de extractos de pescado en individuos sensibilizados a este alimento, montaban una reacción inmediata de eritema. Idéntico resultado inmediato se obtiene cuando a individuos no atópicos se les transfiere intradérmicamente suero de individuos sensibilizados al pescado. Posteriormente se demostró la transferencia pasiva de hipersensibilidad a otros alérgenos.

La capacidad del sistema inmunológico para reaccionar de manera inapropiada al desafío antigénico se reconoció muy al principio del siglo xx. Dos científicos franceses, Paul Portier y Charles Richet, investigaron el problema que sufrían los bañistas del mediterráneo que reaccionaban violentamente a las picaduras de las medusas. Portier y Richet concluyeron que la reacción localizada que estos bañistas presentaban se debía toxinas. Para contrarrestarla, experimentaron con el uso de las toxinas aisladas de las medusas como vacunas. Sus primeros intentos tuvieron resultados desastrosos. Portier y Richet inyectaron toxinas purificadas a perros y luego les administraron dosis de refuerzo. En vez de reaccionar a estos refuerzos con producción de anticuerpos contra las toxinas, los animales desarrollaron de inmediato vómitos, diarrea y asfixia, y en algunos casos murieron. Sin duda se trataba de casos en que los animales "sobre reaccionaban" al antígeno. Estos investigadores idearon el término anafilaxis, traducción laxa del griego para indicar lo contrario a profilaxis, para referir esta clase de reacción excesiva. Richet recibió después el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1913 por sus investigaciones respecto a la anafilaxis.

## FISIOPATOLOGIA

El pivote de la fisiopatología de la respuesta alérgica es la generación de linfocitos T alérgeno-específicos con un fenotipo efector. Estas células activan el complejo de la cascada inmunológica, que desencadena la liberación de mediadores potentes e incrementa la movilización de varios tipos celulares inflamatorios que promueven las reacciones alérgicas agudas y el desarrollo de inflamación crónica.

Dado que se están dando avances importantes en los actuales tratamientos de los padecimientos alérgicos, y teniendo en mente que la inmunoterapia es la única estrategia curativa que elimina algo más que los síntomas, continúa la búsqueda de nuevas terapias que modifiquen la respuesta alérgica; aparentemente todo señala hacia la creación de adyuvantes, que inhiban e interrumpan la actividad de citocinas, quimiocinas o reactividad de linfocitos Th2.

La mayoría de los antígenos microbianos son endocitados por células presentadoras antigénicas (APC), La cual incluyen macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, procesan y presentan preferentemente en asociación con moléculas de Clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) a células Th CD4+; restringidas por moléculas de clase II del MHC. Las células T CD4+ colaboran con los linfocitos B para la producción de anticuerpos los cuales son capaces de atacar a los microbios que viven fuera de la célula o neutralizar sus productos tóxicos solubles (exotoxinas). Esta parte de la respuesta inmune específica mediada por células es conocida como "inmunidad humoral". Por otro lado las bacterias como las micobacterias pueden sobrevivir y multiplicarse dentro de macrófagos a pesar de las condiciones desfavorables para la vida proporcionada por la actividad de las enzimas proteolítico y otras sustancias tóxicas producidas por estas células. Sin embargo La células Th CD4+, activadas por antígenos micobacteriales restringidos por moléculas de clase II del MHC, pueden activar macrófagos para producir productos intermedios del oxígeno reactivo, óxido nítrico (NO) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el cual lleva a la destrucción de Las bacterias. Esta área específica de la respuesta inmune mediada por células Th ha sido definida como inmunidad celular o mediada por células (CMI). El mecanismo responsable de esta dicotomía en la respuesta inmune específica no fue aclarado hasta 1986, cuando Mosmann y colaboradores dieron evidencias que la estimulación de linfocitos Th CD4+ de ratones in vitro con antígenos resultaba en el desarrollo de un patrón restringido y

estereotipado en la producción de citoquinas. Las células de Tipo 1 o Th1 producían interferón-gamma (1FN-&), interleuquina-2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral-beta (TNF-B), mientras el tipo2 o Th2 produjo IL-4, IL-5, IL-6, IL9, IL-10, e IL-13. A causa de estas peculiares vías, las células Th1 y Th2 pueden correlacionarse como efectoras de las reacciones características por prevalencia de Las respuestas mediadas por células o respuestas mediadas por anticuerpos respectivamente.

Además de lo anteriormente descrito, muchos hallazgos sustentan el concepto que las enfermedades atópicas resultan de una respuesta dominante Th2 a alérgenos ambientales simples o múltiples:

1. Los alérgenos preferencialmente expanden células Th mostrando un perfil parecido a Th2 en sujetos atópicos, considerando que las células T alérgeno específicas en sujetos no atópicos son preferencialmente parecidas a Th1.
2. Las células Th2-similares se acumulan en los órganos blanco en pacientes alérgicos.
3. La provocación por alérgenos resulta en activación local y reclutamiento de células alergenoespecíficas similares a células Th2.
4. El éxito de la inmunoterapia específica está asociado a cambios de un prevalente perfil Th2 a un prevalente perfil Th1 de las células T reactivas al alérgeno.

Cualquier alteración genética de los mecanismos moleculares directamente comprometida en la expresión del gen que codifica ILA, o la deficiente regulación por citoquinas Th2 inhibitorias (1FN-a/& e IL-12), o ambas, pueden contar en la respuesta preferencial de tipo Th2 a alérgenos ambientales en gente atópica. En este sentido, es de notar que los resultados de recientes estudios epidemiológicos muestran una significativamente alta asociación inversa entre prevalencia de infecciones durante la niñez y el riesgo para la atopia. Estos hallazgos sostienen la validez de la "hipótesis de la higiene" como principal explicación para la elevada prevalencia y severidad de los desórdenes atópicos en las últimas décadas en los países desarrollados.

En la actualidad las reacciones anafilácticas dentro de la rama humoral iniciadas por anticuerpo o por complejos antígeno-anticuerpo se refieren como hipersensibilidad

inmediata porque los síntomas se manifiestan en minutos u horas después que el receptor sensibilizado hace contacto con el antígeno. La hipersensibilidad de tipo retardado (DTH), o simplemente retardada, se denomina así para reconocer el retraso de los síntomas hasta días después de la exposición.<sup>35</sup>

## **HIPERSENSIBILIDAD MEDIADA POR IgE (TIPO I)**

Ciertas clases de antígenos conocidos como alérgenos inducen una reacción de hipersensibilidad del tipo I y este fenómeno manifiesta todas las características de una reacción humoral normal. Esto es, el alérgeno promueve una reacción humoral de anticuerpo lo que resulta en la generación de células plasmáticas y células de memoria secretoras de anticuerpo. La distinción entre una reacción de hipersensibilidad del tipo I y una reacción humoral normal consiste en que las células plasmáticas secretan IgE. El anticuerpo de esta clase se fija con gran afinidad a los receptores Fc sobre la superficie de los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes en la sangre. Se dice que los mastocitos y los basófilos cubiertos por IgE quedan sensibilizados. La exposición ulterior al mismo alérgeno enlaza de manera cruzada la IgE fija a la membrana de los mastocitos y los basófilos, lo que produce desgranulación de estas células. Los mediadores con actividad farmacológica que se liberan desde los gránulos actúan sobre los tejidos circundantes.

### **Componentes**

#### **1. Alérgenos**

La mayoría de los seres humanos produce reacciones de IgE importantes sólo como defensa contra las infecciones parasitarias. Después que un individuo se expone a un parásito, sus concentraciones séricas de IgE aumentan y se mantienen elevadas hasta que el parásito se elimina de manera definitiva del cuerpo. No obstante, algunas personas pueden experimentar una anomalía llamada atopia, una predisposición hereditaria al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad inmediatas contra antígenos ambientales ordinarios. Los defectos de la regulación de la IgE que los individuos atópicos sufren permiten a los antígenos no parasitarios estimular la producción inapropiada de IgE, lo que ocasiona hipersensibilidad del tipo I que daña los tejidos. El término alérgeno se refiere de manera específica a los antígenos no parasitarios capaces de estimular las reacciones de hipersensibilidad del tipo I en los sujetos alérgicos.

La reacción anormal de IgE de las personas atópicas es, al menos en parte, genética, pues a menudo se observa en familias. Los individuos atópicos tienen concentraciones anormalmente elevadas de IgE circulante y números más grandes que los normales de eosinófilos circulantes. Estos sujetos son más susceptibles a alergias como la fiebre del heno, el eccema y el asma. La proclividad genética a las reacciones atópicas se rastreo hasta diversos loci candidatos. Un locus situado sobre el cromosoma 5q, esta enlazado con una región que codifica diversas citocinas, entre otras IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL 13 Y GM-CSF. Un segundo locus, sobre el cromosoma 11q, esta enlazado con una región que codifica la cadena beta del receptor de IgE de alta afinidad. Se sabe que la atopia hereditaria es multigénica y que es probable que otras loci participen en ella.

La mayor parte de las reacciones alérgicas de la IgE se produce sobre las superficies mucosas en respuesta a los alérgenos que entran en el cuerpo por inhalación o ingestión

Las partículas de polen se inhalan y su pared exterior resistente se disuelve bajo la acción de las enzimas contenidas en las secreciones mucosas, con liberación de las sustancias alergénicas. Aunque casi todos los alérgenos son proteínas pequeñas o sustancias fijas a proteínas que tienen un peso molecular de 15 000 a 40 000, los intentos para identificar alguna propiedad química en común de estos antígenos han fracasado. Parece que la alergenicidad es consecuencia de una serie compleja de interacciones que comprenden no sólo al propio alérgeno sino también otros aspectos como dosis, vías de sensibilización, adyuvantes ocasionales y, lo que es más importante según se mencionó antes, la constitución genética del receptor.

### **1.1. Aero alérgenos**

Pólenes: son los gametofitos masculinos de las plantas superiores, anemófilos (llevados por el viento) que en épocas determinadas (primavera-verano) van en busca de su homónimo femenino, para garantizar la procreación de la especie. Su tamaño es entre 5 y 20  $\mu$  y al ser inhalados producen reacciones alérgicas en un 20% de la población. Causa el 40% de todas las rinoconjuntivitis. Una cifra superior a 30 granos por metro cúbico, recogido en el "spore-trap", y según la especie, puede producir sintomatología. Existen otros pólenes, que por el número de casos son menos frecuentes, pero por su clínica no son menos importantes: abedul, avellano, artemisa, llantén, pino, ciprés y muchos otros más. <sup>17</sup> Ácaros: son insectos microscópicos (arácnidos), que se encuentran en el polvo doméstico. Su tamaño es inferior a medio mm (de 250 a 350  $\mu$ ). Para sobrevivir requieren



condiciones ambientales concretas: temperatura de 25 a 30° y humedad del 80%, eso significa que se desarrollan mejor en zonas costeras (cornisa cantábrica, Canarias, Baleares) que viven preferentemente en dormitorios, colchones, moquetas, tapicerías. Se alimentan de las escamas de la piel que desprende el hombre y los animales. El alérgeno del ácaro procede del cuerpo del animal y de sus heces y es de un tamaño de unas pocas  $\mu$  (micras), es decir de un tamaño que puede ser inhalado, en España son la causa principal de la rinoconjuntivitis. Hay varios tipos: *Dermatophagoides pteronysinus*, *D. farinae*, *Tyrophagus putr.*, *Lepidoglyphus destr.*, etc. Hongos: también se denominan mohos de la humedad, crecen en ambientes húmedos, de cierta temperatura y mejor en la penumbra, tanto en el interior como en el exterior. Son sus esporas (que se encargan de la procreación) y menos los fragmentos de micelios, que, al ser inhalados, causan las alergias, tanto inmediatas (tipo I) como retardadas (tipo III): rinoconjuntivitis, alveolitis, etc. El tamaño de las esporas suele ser de 1 a 100  $\mu$ , un promedio de 7 a 12  $\mu$ , aumentando la concentración atmosférica en determinadas épocas de año (otoño-primavera). Los más frecuentes son: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, etc. Epitelios de animales: Los pelos, las escamas y muchas veces la saliva, también la orina o las heces de determinados animales pueden producir alergia por inhalación o por contacto, dando lugar a conjuntivitis, rinoconjuntivitis, urticaria, etc. Son frecuentes las alergias a los gatos (animal lamedor) por unas proteínas que se encuentran en la saliva. También existen alergias a perro, hámster, pájaros, etc. El 7% de las consultas alergológicas se debe a esta causa. El 15% de rinoconjuntivitis se debe a sensibilización a animales. Las palomas, los periquitos, etc. pueden producir alveolitis pulmonares, a veces graves (tipo III), en parte debido a la inhalación de sus heces y aerosoles. <sup>32</sup>

1. **2. Productos de ingestión:** Alimentos (pescado, huevos, mariscos, lácteos, etc.)  
Sustancias adicionadas (colorantes, edulcorantes, preservantes, etc.)  
Medicamentos<sup>17</sup>
1. **3. Alérgenos de contacto:** Pegamentos, metales, medicaciones tópicas, cosméticos, etc. <sup>17</sup>
1. **4. Productos de inoculación o inyección:** Antisueros, hormonas, anestésicos, materiales de contraste, etc. <sup>17</sup>  
**Parásitos:** Nematodos, cestodos, etc. <sup>17</sup>

## **2. Anticuerpo Reagínico (IgE)**

La reacción local de roncha y enrojecimiento (anafilaxis cutánea) que ocurre cuando se inyecta un alérgeno a un individuo sensibilizado.

Las concentraciones séricas de IgE en individuos normales se hallan entre los límites de 0.1 a 0.4 micras/ml; incluso los individuos más alérgicos rara vez tienen concentraciones de IgE mayores de 1 micras/ml. Tales concentraciones bajas dificultan los estudios fisicoquímicos de esta inmunoglobulina; no fue hasta el descubrimiento del mieloma IgE efectuado por S.G.O. Jo- Hanson y H. Bennich en 1967 cuando pudo realizarse el análisis químico extenso de esta inmunoglobulina. Se encontró que estaba compuesta por dos cadenas pesadas épsilon y dos cadenas ligeras con un peso molecular combinado de 190 000. El peso molecular más elevado en comparación con la IgG (150 000) se debe a la presencia de un dominio de región constante. Este dominio adicional (CH4) contribuye a la configuración alterada de la porción Fc de la molécula que le permite fijarse a receptores glucoproteínicos sobre la superficie de los basófilos y los mastocitos. Aunque la vida media de la IgE en el suero es apenas de dos a tres días, una vez que esta inmunoglobulina se fija a su receptor sobre el mastocito o el basófilos se mantiene estable durante varias semanas.

## **3. Mastocitos y Basófilos**

Las células que fijan la IgE se identifican al incubar leucocitos y células tisulares del ser humano con proteína del mieloma IgE marcada con 125I o anti-IgE marcada con este mismo isótopo. Los basófilos son granulocitos que circulan en la sangre de la mayor parte de los vertebrados; en el ser humano constituyen una proporción de 0.5 a 1.0% de los leucocitos circulantes. Su citoplasma granuloso se tiñe con colorantes básicos, de ahí el nombre de basófilos.

Los precursores de los mastocitos se forman en la médula ósea durante la hematopoyesis se transportan a casi todos los tejidos periféricos vascularizados, donde se diferencian en células maduras. Se encuentran en todo el tejido conjuntivo, en particular cerca de los vasos sanguíneos y linfáticos. Algunos tejidos, como la piel, las mucosas superficiales de las vías respiratorias y digestivas, contienen altas concentraciones de mastocitos; por ejemplo, la piel alberga 10 000 de estas células en cada milímetro cúbico, como los basófilos, contienen mediadores con actividad

farmacológica Tras la activación estos mediadores se liberan desde los gránulos y producen las manifestaciones clínicas de la reacción de hipersensibilidad del tipo 1.

#### **4. Receptores Fc fijadores de IgE**

La actividad reagínica de la IgE depende de su capacidad para fijarse a un receptor específico para la región Fc de la cadena pesada épsilon. Se identifican dos clases de FCER, designado, FCERI DE ALTA AFINIDAD y FCERII DE BAJA AFINIDAD, que tipos de células distintos expresan Y cuya afinidad por la IgE difiere en cerca de 1 000 veces.

Los sucesos bioquímicos que median la desgranulación de los mastocitos y los basófilos sanguíneos comparten muchas características. La desgranulación del mastocito suele iniciar con el enlace cruzado entre alérgeno e IgE fija, otros estímulos diversos pueden comenzar este proceso, inclusive anafilotoxinas (C3a, C4a y C5a) y varios fármacos.

La desgranulación mediada por IgE empieza cuando un alérgeno se enlaza de manera cruzada con la inmunoglobulina que se encuentra fija al receptor Fc sobre la superficie de un mastocito o un basófilo. Por si misma, la fijación de la IgE al FCE-RI no parece tener efecto sobre la célula blanco. Es sólo después que ocurre otros enlaces cruzados entren alérgeno y complejo IgE fija-receptor cuando la desgranulación tiene lugar. La importancia del enlace cruzado está indicada por la incapacidad de los alérgenos monovalentes, que no pueden enlazar la IgE fija, para desencadenar la desgranulación. Los experimentos revelan que la etapa esencial de la desgranulación es el enlace cruzado de dos o más moléculas de FCERI, con IgE fija o sin ella. Aunque en condiciones normales el enlace cruzado ocurre por la interacción de IgE fija con un alérgeno divalente o multivalente, también puede lograrse por diversos medios experimentales que obvian la necesidad de alérgeno y en algunos casos inclusive de IgE.

#### **5. Histamina**

La histamina, que se forma por descarboxilación del aminoácido histidina, es un componente de primer orden endotelial así como reclutamiento de células inflamatorias, entre ellas eosinófilos y neutrófilos, en el tejido bronquial.

Los neutrófilos y los eosinófilos son capaces de producir lesión tisular importante al liberar enzimas tóxicas, radicales de oxígeno y citocinas. Estos sucesos ocasionan oclusión de la luz bronquial con moco, proteínas y desechos celulares, esfacelo el

epitelio, engrosamiento de la membrana basal, acumulación de líquido (edema) e hipertrofia del músculo liso bronquial. A menudo se forma un tapón de moco que se adhiere a la pared bronquial. Este tapón contiene acumulaciones de fragmentos de células epiteliales desprendidas, eosinófilos, algunos neutrófilos y espirales de tejido bronquial que se conocen como espirales de Curschmann.

## **6. Factores asociados a la Hipersensibilidad**

La dosis del antígeno, el modo de presentación de éste y la constitución genética del animal influyen en la magnitud de la reacción de IgE inducida por un antígeno. Se ha comprobado que un componente genético influye en la susceptibilidad del ser humano a las reacciones de hipersensibilidad del tipo 1. Si ambos padres son alérgicos, hay una posibilidad de 50% de que tengan un hijo alérgico; cuando uno de los progenitores lo es, la probabilidad de que su hijo manifieste alguna clase de reacción del tipo I es de 30%.

Las concentraciones relativas de los subgrupos de células TH1 Y TH2 también son claves para la regulación de las reacciones de hipersensibilidad del tipo I. Las células TH1 reducen la reacción, en tanto que las células TH2 la incrementan.<sup>35</sup>

## **ALERGIAS RESPIRATORIAS**

Se podría definir la alergia como la predisposición genética de ciertas personas a presentar reacciones de hipersensibilidad, iniciadas por mecanismos inmunológicos (definidos o fuertemente sospechados), ante el contacto con determinados antígenos. Las reacciones alérgicas resultan de la interacción entre la IgE y un antígeno específico, produciendo en el interior de los mastocitos y basófilos un conjunto de secuencias bioquímicas que determinan finalmente la liberación de mediadores químicos de la inflamación.

### **Prevalencia**

Las alergias respiratorias son un problema de salud pública mundial, se estima que hay 300 millones de individuos afectados.<sup>2</sup>

Se estima que la prevalencia de alergias respiratorias en América Latina se comporta de la siguiente manera: Portugal 6-11%, España 5-15%, México 6%, Paraguay 17%,

Uruguay 16%, Argentina 10%, Perú 27%, Chile 6-12%, Brasil 1926%, Costa Rica 22%, Panamá 17% en niños de 6 a 7 años, y en Guatemala solamente la capital una prevalencia de 65.6%.<sup>9, 3,4</sup>

La prevalencia de las enfermedades alérgicas en la infancia (principalmente dermatitis atópica, rinoconjuntivitis alérgica y rinoconjuntivitis alérgica) ha aumentado considerablemente en los países desarrollados en los últimos 20-30 años, por lo que la necesidad de realizar estudios alergológicos. También se ha incrementado. En algunos estudios poblacionales, se sitúa la prevalencia acumulada de enfermedades alérgicas en la niñez alrededor del 25-30%, correspondiendo a la dermatitis atópica el 15-20%, a la rinoconjuntivitis y conjuntivitis alérgicas el 15-20%. Estas cifras de prevalencia son solo orientativas y muy variables según el área geográfica. Es importante identificar correcta y precozmente los síntomas de un paciente como causados por alergia, para no prescribir tratamientos o medidas de evitación en base a sospechas no confirmadas que podrían producir algún tipo de iatrogenia y para evitar en lo posible los factores desencadenantes confirmados e instaurar pronto el tratamiento adecuado a cada caso. Así mismo, es muy importante una estrecha cooperación entre los niveles asistenciales con el fin de asegurar una elevada calidad y efectividad del diagnóstico y el tratamiento de la alergia, en beneficio de cada paciente.<sup>9,4</sup>

En el organismo de un individuo se producirán tantas inmunoglobulinas E (IgE) diferentes como cantidad de alérgenos distintos a los cuales haya reaccionado. En el desarrollo de las respuestas alérgicas diversos tejidos y órganos participan como receptores de antígenos específicos. Cuando la respuesta alérgica tiene lugar a nivel de la mucosa de la nariz se produce una rinoconjuntivitis alérgica, en los ojos ocasiona una conjuntivitis. En los bronquios origina el asma, en la piel eccema o urticaria y en el aparato digestivo gastroenteritis alérgica.<sup>1,23</sup>

## RINOCONJUNTIVITIS ALERGICA

La rinoconjuntivitis alérgica (RA) es el trastorno respiratorio más frecuente; aparece en un 10% a 25% de la población de todo el mundo y su prevalencia se encuentra en aumento. Definimos rinoconjuntivitis alérgica como una condición inflamatoria de la nariz caracterizada por obstrucción nasal, estornudos, picazón y rinorrea, que ocurre por una hora o más en la mayoría de días durante el año.<sup>4</sup> Influye considerablemente en la calidad de vida y disminuye de manera sustancial la productividad y el rendimiento cognitivo. Según el patrón de aparición de los síntomas, la RA puede ser estacional o perenne. Por lo general, la primera obedece a pólenes u hongos, mientras que la forma persistente con frecuencia la ocasionan alérgenos de animales domésticos y ácaros del polvo doméstico, presentes en el aire todo el año. La RA se caracteriza por síntomas nasales -prurito, estornudos, rinorrea y congestión y extranasales.

Otra enfermedad alérgica frecuente es la urticaria crónica, que puede ser idiopática cuando no se identifica ningún alérgeno causal. La urticaria crónica idiopática (UCI) afecta entre el 0.1% y 3% de los habitantes de los EE.UU. y Europa.

### **Morbilidad**

La congestión nasal crónica tal vez sea el síntoma más molesto asociado con la RA; puede alterar considerablemente el sueño, originar irritabilidad diurna y fatiga, falta de concentración, menor productividad y compromiso de la calidad de vida. Se asocia con complicaciones a largo plazo, tales como sinusitis crónica, otitis media y asma. Los estudios epidemiológicos indican que hasta un 38% de los pacientes con RA presenta asma y que hasta un 78% de los sujetos con asma tiene rinoconjuntivitis. En pacientes con UCI, el prurito suele ser el síntoma más molesto.

### **Epidemiología**

La incidencia de rinoconjuntivitis alérgica, al igual que otras enfermedades alérgicas, está en aumento. Se calcula que afecta al 20 % de la población de Estados Unidos. En Londres se calculaba un 16% de rinoconjuntivitis perenne; medidas de prevalencia a través de cuestionario la calculan entre un 25 y 29%.<sup>4, 6,13,14</sup>

En Guatemala, en niños de área urbana se calcula la prevalencia incluso en un 65.6%.<sup>2</sup>

Sin embargo, esta prevalencia puede ser engañosa, ya que hay un gran número de personas que se "recuperan" del problema y no son tomados en cuenta en las estadísticas de salud.<sup>2</sup>

Se ha encontrado una relación inversa entre número de hermanos y rinoconjuntivitis, y una mayor prevalencia en hogares urbanos.<sup>15</sup>

Se calcula que entre 13 y 38% de los pacientes que tienen rinoconjuntivitis también tienen asma. El eczema también es más común.

### **Inmunopatogenia**

La RA es una enfermedad mediada por IgE contra alérgenos particulares. En el proceso participan numerosos tipos celulares, citoquinas y mediadores inflamatorios. La cascada alérgica involucra diversos eventos: la respuesta de fase temprana incluye la desgranulación de los mastocitos mediada por IgE, la liberación de mediadores preformados y la síntesis posterior y rápida de leucotrienos y prostaglandinas. Durante la fase tardía, las células cebadas liberan interleuquinas (IL-4 e IL-13) que activan eosinófilos y basófilos, que migran hacia los tejidos e inducen activación alérgica. La mayor expresión de moléculas de adhesión facilita la migración de estas células en la mucosa, donde sigue la liberación de agentes inflamatorios y mediadores.

En un gran porcentaje de pacientes, la fisiopatología de la UCI no se comprende aún con precisión pero en un 30% a 50% de los casos tiene una etiología autoinmunitaria: se detectan autoanticuerpos contra los receptores de IgE. En el resto de los pacientes, la enfermedad se considera verdaderamente idiopática. Aun así, la histamina es el principal mediador en todas las formas de la enfermedad.

Hay una variedad de proteínas alérgicas que han sido implicados en la patogénesis de rinoconjuntivitis alérgica. Los Aero alérgenos tienen el tamaño y las características aerodinámicas para depositarse en la mucosa nasal, faríngea y ocular partes más pequeñas pueden llegar al árbol bronquial.<sup>21</sup>

La rinoconjuntivitis alérgica resulta de la unión del alérgeno a una IgE específica, unida a la superficie de mastocitos y basófilos luego de exposición anterior. Esta unión induce la activación celular y la salida de mediadores preformados. Estos mediadores producen la reacción inmediata y los síntomas hiper-agudos (prurito y estornudos) que ocurren luego

de la exposición por estimulación de receptores de histamina o receptores nociceptivos en la nariz, ojos y faringe. Subsecuentemente hay aumento en el flujo sanguíneo, permeabilidad vascular y secreción glandular, que luego inducen rinorrea y congestión nasal.<sup>1,12</sup>

Los productos del mastocito producen la fase tardía de la reacción inflamatoria, horas o días luego de la exposición. Durante esta fase, se liberan citoquinas que favorecen la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio y epitelio que son responsables del reclutamiento de células inflamatorias originando la circulación de moco nasal y de los senos. Otras citoquinas liberadas por las células epiteliales favorecen el reclutamiento, proliferación y supervivencia de eosinófilos. La cascada de citoquinas iniciada por la unión del alérgeno con IgE y la activación de mastocitos produce una inflamación característica con un infiltrado de linfocitos Th2 predominantemente. Estos liberan citoquinas que favorecen el reclutamiento y activación de eosinófilos, otros Th2, y linfocitos B secretores de IgE. Un infiltrado eosinofílico en la mucosa nasal es característico de rinoconjuntivitis alérgica.<sup>20, 26</sup>

La activación continúa de este proceso, lleva a remodelación de tejido en nariz y senos, manifestada como hiperplasia de la mucosa e incremento en la capilaridad tisular, engrosamiento del epitelio con proliferación de fibroblastos, o formación de pólipos.<sup>26</sup>

## **Clasificación**

La rinoconjuntivitis en general se divide en alérgica e infecciosa. La rinoconjuntivitis infecciosa puede ser aguda o crónica. Los síntomas de la crónica pueden ser por infecciones específicas, como micóticas o tuberculosa. También puede ser el resultado de inmunodeficiencias, locales o sistémicas.<sup>13, 10</sup>

La rinoconjuntivitis alérgica regularmente se divide en rinoconjuntivitis estacional fiebre del heno y rinoconjuntivitis perenne. Se distinguen una de otra en que la primera presenta síntomas que recurren cada año con regularidad durante la época de polinización característica de un área determinada; la perenne en cambio muestra síntomas constantes que solo mejoran si el paciente se aleja del ambiente donde se encuentra el alérgeno que la causa.<sup>10</sup>



La rinoconjuntivitis alérgica perenne puede ser más difícil de diagnosticar que la estacional. El alérgeno más común para rinoconjuntivitis perenne es el polvo. Otras causas frecuentes son animales.<sup>13</sup> En la rinoconjuntivitis estacional el alérgeno más común es el polen de ciertas plantas, lo que explica su carácter estacional.<sup>1</sup>

Rinitis alérgica: clasificación	
Síntomas (duración y gravedad) - Calidad de vida	
<i>Intermitente</i>	<i>Persistente</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 4 días a la semana</li> <li>• y &lt; 4 semanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 4 días a la semana</li> <li>• y &gt; 4 semanas</li> </ul>
<i>Leve</i>	<i>Moderada/Grave uno o más puntos</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sueño normal</li> <li>• Sin impedimento de las actividades diarias, deporte, tiempo libre</li> <li>• Escolaridad y trabajo normales</li> <li>• Sin síntomas problemáticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sueño anormal</li> <li>• Impedimento de las actividades diarias, deporte, tiempo libre</li> <li>• Escolaridad y trabajo alterados</li> <li>• Síntomas problemáticos</li> </ul>

En pacientes no tratados.  
 Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergic Clin Immunol* 2001;108:s147-336.

## Diagnóstico

El diagnóstico se hace a través de la historia, síntomas, examen físico y pruebas inmunológicas de la presencia de IgE específica.<sup>13</sup>

Los síntomas cardinales de rinoconjuntivitis alérgica son estornudos, rinorrea, prurito y obstrucción nasal. La rinorrea es clara y acuosa. El prurito puede afectar la nariz, ojos y paladar. La obstrucción nasal se ve en casos de más tiempo de evolución.<sup>13,10</sup>

Dolor o ardor de garganta, tos y ronquera son síntomas menos comunes pero que pueden significar la presencia de goteo postnasal inducido por irritación faríngea e hipo faríngea.

En definitiva, aunque el diagnóstico clínico de la rinoconjuntivitis alérgica sea muchas veces evidente, se aconseja realizar estudio alergológico para identificar de forma objetiva los desencadenantes sospechosos de los síntomas alérgicos, al menos en aquellos casos de rinoconjuntivitis persistente y/o moderada-grave, mediante pruebas cutáneas de Prick-test o determinación de IgE específicas, estableciendo siempre la concordancia entre la historia clínica y las pruebas diagnósticas realizadas.<sup>18</sup>

Entre los diagnósticos diferenciales debemos tener en cuenta la rinoconjuntivitis infecciosa, y rinoconjuntivitis no infecciosa. Entre las causas de rinoconjuntivitis no infecciosa tenemos la rinoconjuntivitis idiopática, la rinoconjuntivitis no alérgica con síndrome de eosinofilia, rinoconjuntivitis hormonal, rinoconjuntivitis inducida por drogas, rinoconjuntivitis inducida por comida, y factores emocionales.<sup>19</sup>

### **Exámenes Especiales**

La rinoconjuntivitis alérgica puede requerir investigaciones no específicas además de pruebas cutáneas que son la herramienta diagnóstica principal en el diagnóstico de la rinoconjuntivitis alérgica ya sea epicutáneas o intradérmicas a los aeroalérgenos más frecuentes del hábitat del enfermo, son hasta el momento las pruebas in vivo más sensibles en la práctica clínica para el diagnóstico de la rinoconjuntivitis alérgica y ofrecen la ventaja de ser menos costosas y más rápidamente darnos resultados de los alérgenos que están sensibilizando al paciente.

**Biometría Hemática:** Con diferencial, la presencia de un número elevado de eosinófilos en sangre periférica es considerada como un indicador de enfermedad alérgica, para ello debe considerarse los valores absolutos más que los valores porcentuales. Cuando una biometría hemática muestra eosinofilia de más de 500 eosinófilos de la cuenta total sugiere enfermedad alérgica siempre y cuando se hayan descartado otras causas de eosinofilia como infestación parasitaria, infecciones como la brucelosis y tuberculosis, enfermedades linfoproliferativas, enfermedad de Crohn, pancreatitis crónica entre otras.

**Recuento de eosinófilos en sangre periférica:** Se debe reconocer al eosinófilo como una célula tisular y su aumento en sangre periférica es expresión del pasaje desde la médula ósea hacia los tejidos. Se considera eosinofilia en sangre periférica un recuento  $>750$  eosinófilos/mm<sup>3</sup>

La presencia aumentada de eosinófilos en sangre es un marcador poco sensible e inespecífico de atopía. La rinoconjuntivitis alérgica puede cursar sin eosinofilia.

**Citología nasal:** La precisión diagnóstica de la rinoconjuntivitis alérgica en pediatría puede mejorar con métodos cuantificables, rápidos, fáciles de realizar y bien tolerados por los pacientes. El examen de la citología nasal es uno de ellos y constituye una herramienta útil para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad; se puede realizar mediante dos técnicas: a) Análisis de la secreción nasal: implica la obtención del material con técnicas adecuadas por "sonado nasal" o por hisopado de la mucosa a través de las narinas. b) Análisis de la mucosa nasal: extraída con estilete plástico con extremo cóncavo de la superficie mucosa del cornete inferior. Existe una fuerte correlación entre los resultados de ambas técnicas, pero debido a la mayor facilidad de realización, se prefiere la primera. El predominio de eosinófilos sugiere patología alérgica, pero no es un hallazgo patognomónico. La ausencia de eosinófilos tampoco descarta una causa alérgica, especialmente si la prueba se realiza en una etapa relativamente quiescente de la enfermedad o en presencia de infección bacteriana, la cual "oculta" al eosinófilo.

### **IgE sérica total**

Es muy solicitada en la práctica pediátrica, pero se considera que la IgE sérica total es un índice muy pobre para predecir rinoconjuntivitis alérgica, por lo tanto, "sola" no es útil para el diagnóstico. Es necesario conocer los valores relacionados con cada grupo etario. Se debe destacar que un elevado porcentaje de los niños con rinoconjuntivitis alérgica presenta niveles séricos de IgE dentro de valores normales.

**IgE específica:** Es la que permite el diagnóstico definitivo y etiológico de la rinoconjuntivitis alérgica. Se puede demostrar IgE específica con técnicas *in vivo* e *in vitro*:

- a. *In vivo*: Pruebas cutáneas (ver más abajo).
- b. *In vitro*: a) Ras (radioinmunoanálisis).
- c. ELISA (enzimoinmunoanálisis).
- d. Fast (inmunofluorescencia).

Al igual que en todas las demás pruebas de alergia, los resultados deben interpretarse en el contexto de la historia clínica de cada paciente.

**Pruebas cutáneas de lectura inmediata:** Las pruebas cutáneas, realizadas por un profesional capacitado, son el principal medio de diagnóstico etiológico de la rinoconjuntivitis alérgica. Los especialistas en alergia e inmunología son los más calificados para correlacionar los antecedentes con los resultados de las pruebas. La introducción directa de un antígeno por micropuntura en la piel del paciente constituye la técnica de elección para determinar los anticuerpos IgE frente a antígenos específicos. Las pruebas cutáneas confirman los alérgenos sugeridos por los antecedentes y, en ocasiones, pueden revelar etiologías no sospechadas. Los alérgenos que sensibilizan a los pacientes con rinoconjuntivitis o asma, o con ambas, varían en función del área geográfica, climatología y lugar de residencia, urbana o rural. Los niños de cualquier edad pueden ser sometidos a este estudio, pero los menores de un año no siempre tienen reacciones positivas. Los Aero alérgenos más implicados en la alergia inhalatoria son los ácaros del polvo (*Dermatophyoides*), la caspa animal y los hongos (moho). Los alérgenos más importantes para la rinoconjuntivitis alérgica con exacerbación estacional son los pólenes de malezas, pastos y árboles. Las pruebas cutáneas tienen gran importancia, no sólo diagnóstica sino educativamente, y son esenciales para la decisión terapéutica.

La Técnica de Prick Test consiste, en incluir siempre controles positivos (histamina) y negativos en su valoración y deberán ser realizadas por personal con adecuada formación académica y supervisadas exclusivamente por especialistas en la materia la respuesta inmediata en 15 minutos nos va a inducir una reacción de roncha y eritema que debe ser interpretada de acuerdo a los estándares establecidos, aunque es posible que se presente una respuesta de fase tardía. La correcta interpretación de los resultados por el especialista que han utilizado extractos alérgicos estandarizados nos dará una información relevante que correlacionada con la historia clínica nos permitirá establecer un tratamiento específico.

Las indicaciones para las pruebas cutáneas son:

1. Diagnóstico de atopía
2. Evidencia positiva o negativa a la historia clínica
3. Proveer información precisa de los alérgenos intramuros o extramuros involucrados de acuerdo al hábitat y zona geográfica del paciente.

## **Estudios complementarios especiales**

**Rinofibroscopia:** El mejor modo de examinar el interior de las fosas nasales es con la ayuda de un espéculo nasal y luz frontal o con otoscopio. Este examen permite visualizar: colorido de las mucosas, septum nasal, cornetes, aspecto del mucus, presencia de pólipos y áreas de sangrado. Para valorar alteraciones asociadas a la rinosinusitis se puede realizar un examen endoscópico, a través del cual se establecerá la presencia de pólipos más allá del meato medio, desviaciones septales posteriores, hipertrofia obstructiva de la cola de los cornetes, hipertrofia obstructiva de adenoides; valorar orificios de trompa de Eustaquio o función del velo palatino. El examen endoscópico puede ser realizado con fibra óptica flexible o telescopio rígido; ambos bien tolerados por la mayoría de los niños.

## **Diagnóstico por imágenes**

**Radiología convencional:** La frecuente asociación entre la rinoconjuntivitis y la alteraciones estructurales de la vía aérea superior, asociadas u originadas en el proceso inflamatorio, pueden necesitar del estudio por imágenes. El par radiológico de senos paranasales y cavum es de utilidad. Es de suma importancia relacionar la edad del niño con el desarrollo de la vía aérea superior.

**Rx de senos paranasales:** La toma más significativa es la mento-nasal placa en posición de sentado o parado, para valorar principalmente la cavidad de los senos maxilares. Se pueden establecer tres niveles de patología: edema de mucosa mayor a 5 mm, velamiento total de los senos maxilares o nivel líquido. La neumatización de los senos paranasales existe desde el nacimiento, pero adquiere significado diagnóstico a partir de los dos años. **Rx de cavum:** permite establecer el grado de compromiso de la amígdala faríngea (grados I a IV), la presencia de hipertrofia de la cola del cornete y la hipertrofia de la amígdala palatina.

**Tomografía computada:** El costo y la no disponibilidad en todos los centros la ubican como un estudio a realizar en niños con rinoconjuntivitis alérgica complicada y con mala respuesta terapéutica.

**Rinomanometría:** Su principal indicación es la investigación clínica. Existen de varios tipos (anterior activa, posterior y acústica). Sólo debe usarse instrumental de doble canal (registro de presión y flujo).

**Pruebas de provocación nasal:** Permiten un diagnóstico etiológico al reproducir los síntomas una vez que el paciente es expuesto al antígeno. Implican riesgo clínico y están indicadas principalmente en la investigación y, ocasionalmente, en el diagnóstico etiológico.

Se pueden hacer otros exámenes como el barrido nasal mucociliar, en el cual se toma el tiempo en detectar una partícula dulce de sacarina. Se puede tomar el flujo inspiratorio forzado con un flujómetro modificado. Rinomanometría graba la resistencia que la vía aérea nasal midiendo el flujo aéreo con una máscara, neumotacografo y gradiente de presión del frente a la parte de atrás de la nariz por un manómetro. Se pueden hacer también exámenes olfatorios. Otro método muy utilizado son los barridos, raspados y biopsias, para descartar otros diagnósticos. <sup>10,19</sup>

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento, al igual que el asma, busca prevenir la exposición a alérgenos, y tratar la inflamación con medicamentos.<sup>25</sup> En primer lugar se debe alejar al paciente de todos los posibles alérgenos.<sup>14</sup>

El objetivo esencial del tratamiento de la RA consiste en mejorar los síntomas y la calidad de vida y evitar las complicaciones. Las pruebas cutáneas son de gran utilidad para identificar los alérgenos involucrados e iniciar un programa de eliminación e inmunoterapia específica. Sin embargo, el tratamiento farmacológico por lo general es necesario para reducir las manifestaciones de la enfermedad.

En pacientes con UCI, el objetivo de la terapia radica en controlar rápidamente y durante tiempo sostenido los síntomas de manera tal que el sujeto pueda continuar con sus actividades cotidianas.

Los medicamentos más utilizados son los antihistamínicos. Estos son efectivos en controlar el prurito, estornudos y rinorrea, pero son menos efectivos para la obstrucción nasal. Además tienen la ventaja de controlar los síntomas oculares. Actualmente se utilizan los antihistamínicos de nueva generación.<sup>15</sup> Las directrices de la rinoconjuntivitis alérgica y su impacto sobre el asma proponen una clasificación basada en la duración de la sintomatología (intermitente y persistente) y no en el momento de la exposición al alérgeno (estacional o perenne). Hasta la fecha, no existen estudios clínicos controlados con placebo y aleatorizados para la rinoconjuntivitis alérgica intermitente (RAI). Por otra parte, la Desloratadina (DL) se recomienda para el tratamiento de primera línea de la rinoconjuntivitis alérgica estacional y perenne.

### **Antihistamínicos**

Los antiH1 (antes denominados antagonistas de los receptores de histamina, actualmente considerados agonistas inversos de los mismos) por vía oral representan los agentes de primera línea en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Se los clasifica en sedantes o de primera generación y no sedantes o de segunda generación. Los primeros alivian los síntomas pero ocasionan deterioro cognitivo y se asocian con efectos adversos anticolinérgicos. Los de segunda generación -Loratadina, Desloratadina, Cetirizina, levocetirizina, Fexofenadina, azelastina- resultan mejor

tolerados y, por lo general, no ocasionan sedación (con excepción de Cetirizina). Los antiH1 de segunda generación tienen menos capacidad de causar sedación que los de primera generación porque son relativamente incapaces de penetrar en el sistema nervioso central. La eficacia clínica de los antiH1 de primera generación se ve superada por los efectos adversos que incluyen sedación, alteraciones cognitivas y manifestaciones colinérgicas, entre ellas, sequedad de boca y ojos, constipación y retención urinaria. Estos últimos son especialmente problemáticos en sujetos de edad avanzada, en pacientes con hipertrofia prostática o con obstrucción urinaria y en individuos con incremento de la presión intraocular.

Los antiH1 de segunda generación que se introdujeron inicialmente (terfenadina y astemizol) se asociaron con efectos adversos cardiovasculares, entre ellos, taquicardia y prolongación del intervalo QT relacionado con *torsade de pointes*, una arritmia que puede ser mortal. Los pacientes con disfunción hepática y aquellos que reciben drogas que bloquean el metabolismo de los antiH1, tales como los macrólidos y los antimicóticos, están expuestos a más riesgo de presentar esta complicación. Estos fármacos fueron retirados del mercado. Otros antiH1 de segunda generación - Loratadina, Cetirizina y Fexofenadina- no se asocian con prolongación significativa del intervalo QT corregido.

Los trabajos clínicos demostraron que los antiH1 no sedantes alivian rápidamente los síntomas de la RA perenne y estacional, entre ellos, rinorrea, estornudos y prurito nasal como consecuencia de la menor permeabilidad capilar, reducción en la producción de moco y disminución de la vasodilatación.

Como clase, los antiH1 alivian la congestión nasal, uno de los síntomas más molestos de la RA. Desloratadina y Fexofenadina se asocian con mejoría significativa del pico de flujo inspiratorio nasal (PFIN) y de la congestión nasal en comparación con placebo. Además, se observó que ambos fármacos y la levocetirizina son útiles para atenuar la respuesta nasal al desafío con monofosfato de adenosina en sujetos con RA perenne, en términos del valor máximo y del área bajo la curva (ABC) de concentración-tiempo para porcentaje de caída del PFIN. Los estudios con Desloratadina con desafío en cámara Viena (una unidad de exposición ambiental) revelaron que la droga es sustancialmente más útil que el placebo para reducir la congestión nasal inducida por polen de gramíneas en pacientes con RA estacional.



Las interacciones farmacológicas y entre drogas y alimentos pueden complicar el uso de algunos antiH1 más nuevos. Por lo general, estas interacciones están mediadas por el sistema enzimático del citocromo P450 y por el menos conocido sistema de transportadores activos de drogas -polipéptido de transporte de aniones orgánicos (PTAO)- y la glicoproteína P. Las acciones de estos transportadores se conocen mejor para las terapias oncológicas e inmunosupresoras. Sin embargo, a muchos fármacos metabolizados por la CYP3A4 también los afecta la P-glicoproteína, un transportador dependiente de adenosina trifosfato que facilita la eliminación de drogas desde una célula contragradiante de concentración. La P-glicoproteína se encuentra en muchos tejidos, entre ellos, células inmunológicas, canalículos biliares, riñón, glándulas adrenales y pared intestinal, a cuyo nivel puede limitar la absorción de drogas específicas en la luz del intestino.

## **Desloratadina**

Es un nuevo antiH1 no sedante de acción prolongada, metabolito principal de Loratadina. Sufre menos metabolismo hepático de primer paso respecto de Loratadina; su vida media de eliminación es de 27 horas. Es eficaz en pacientes con RA y con UCI y está aprobado en los EE.UU. para niños desde los 6 meses de edad. La dosis recomendada en adultos es de 5 mg una vez por día; de 6 a 11 años, 2.5 mg diarios; de 1 a 5 años, 1.25 mg por día y en niños de 6 a 11 meses, 1 mg por día.

## **Efectos antihistamínicos y antiinflamatorios**

Desloratadina es un potente agonista inverso de los receptores H1 de histamina, con mayor afinidad y avidez por estos últimos respecto de otros antiH1 de segunda generación. Es 15 a 20 veces más potente que Loratadina y terfenadina y tiene 50 a 194 veces más afinidad que Cetirizina, Loratadina y Fexofenadina. Además, no se une a los receptores de dopamina, bradiquinina o GABA.

Diversos estudios mostraron que desloratadina tiene propiedades antiinflamatorias que suprimen la fase precoz y tardía de las respuestas alérgicas. La droga bloquea la liberación de histamina mediada y no mediada por IgE de células cebadas y basófilos; además, bloquea la liberación de triptasa, leucotrieno C4 y prostaglandina D2. La inhibición de los mediadores de fase tardía reduce la secreción de mucina y la

congestión nasal. Desloratadina disminuye la liberación de IL-3, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. También tiene un rápido inicio de acción; una hora después de la administración ya se observa mejoría sintomática. El perfil farmacocinético de la droga no se afecta sustancialmente por la edad del paciente, el sexo o la raza; sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal o hepática debe reducirse la dosis.

### **Eficacia clínica**

Los trabajos clínicos al respecto revelaron que dosis de Desloratadina de 5 mg a 20 mg por día son igualmente eficaces y seguras en pacientes con RA estacional. La administración de 5 mg se asocia con reducción rápida de los síntomas nasales y no nasales durante la estación polínica. Por su parte, recientemente el panel de la Organización Mundial de la Salud -*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*- describió la relación entre la RA y la enfermedad asmática; las recomendaciones sugieren que el tratamiento óptimo debe abordar la vía aérea alta y baja. En este contexto, Desloratadina demostró ser eficaz en el alivio de los síntomas que comprometen ambas localizaciones del árbol respiratorio. Aun así, cabe mencionar que Desloratadina no está indicada para el alivio de los síntomas asmáticos. Las investigaciones demostraron que Desloratadina reduce considerablemente el puntaje sintomático total en pacientes con rinoconjuntivitis perenne, en términos de manifestaciones oculares y no oculares.

### **Parámetros de calidad de vida.**

La terapia con Desloratadina mejora la calidad de vida en pacientes con RA y con UCI. Un estudio aleatorizado de comparación entre Desloratadina y budesonida mostró que ambas terapias se asocian con un incremento semejante en el PFIN y con mejoría similar en los dominios del cuestionario de calidad de vida *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*. Asimismo, en pacientes con UCI, el cuestionario *Dermatology Life Quality Index* demostró mejoría importante de este parámetro al cambiar el tratamiento con loratadina, Cetirizina o Fexofenadina por Desloratadina sola o en combinación con Montelukast.

El alivio de la congestión nasal es un objetivo importante, dado que ocasiona alteración importante de la calidad del sueño y, en consecuencia, de las actividades cotidianas.

Los antiH1 más nuevos por lo general son eficaces en este sentido; también pueden utilizarse en combinación con descongestivos orales. Desloratadina posee varias propiedades antiinflamatorias que influyen en la fisiopatología de la congestión nasal y numerosos estudios clínicos indicaron que disminuye considerablemente este síntoma.

El perfil de seguridad de Desloratadina es semejante al de placebo, tal como lo revelaron investigaciones en pacientes con RA y con UCI. La mayor parte de los efectos adversos es de intensidad leve a moderada e incluyen, entre otros, cefalea, sequedad de boca, somnolencia y manifestaciones gastrointestinales. Por lo general, la terapia no debe interrumpirse por manifestaciones secundarias. Luego de una amplia revisión, la *Food and Drug Administration* concluyó que la droga es segura en la población pediátrica.

*Seguridad neurológica y cardiovascular.* Las investigaciones *in vitro* e *in vivo* confirmaron que Desloratadina, aun cuando se la emplea en dosis más altas que las recomendadas, no causa efectos en el sistema nervioso central. En estudios que aplicaron el *Maintenance of Wakefulness Test* y el *Multiple Sleep Latency Test*, desloratadina no fue diferente al placebo. Por el contrario, difenhidramina y prometazina ocasionaron cambios importantes en ambos parámetros.

La droga no se asocia con mayor toxicidad cardiovascular. Las concentraciones de hasta 10  $\mu\text{mol/l}$  no afectan los canales cardíacos de potasio. Los autores señalan que el bloqueo de esta estructura en el hombre se acompaña de prolongación del intervalo QT corregido, *torsades de pointes* y muerte súbita cardíaca. Además, se comprobó que Desloratadina no modifica la presión arterial, la frecuencia cardíaca o los parámetros electrocardiográficos. No se han observado efectos cardiovasculares adversos, inclusive con concentraciones elevadas del fármaco.

### **Interacción medicamentosa y con alimentos**

Desloratadina es metabolizada por el sistema CYP. La administración simultánea de cimetidina (un inhibidor de CYP3A4, 2D6, 1A2 y 2C19) no ocasiona cambios clínicamente relevantes en la concentración máxima y  $\text{ABC}_{24}$  de Desloratadina y 3-OH Desloratadina (su principal metabolito). Asimismo, el tratamiento con 7.5 mg de Desloratadina con ketoconazol o eritromicina no se acompaña de modificaciones electrocardiográficas o en los parámetros farmacocinéticos. Desloratadina y su metabolito no inhiben otros agentes metabolizados por isoenzimas CYP 1A2, 2C9,

2C19, 2D6 0 3A4. A su vez, las investigaciones *in vitro* mostraron que la droga no bloquea a la glicoproteína P. El fármaco puede ingerirse con alimentos o sin ellos.

J. Bousquet y colaboradores evaluaron la eficacia y seguridad de la DL en sujetos con RAI. Se analizaron pacientes mayores de 12 años durante más de 15 días de tratamiento con 5 mg de DL una vez al día (n = 276) o placebo (n = 271). La variable primaria fue el score total de 5 síntomas AM/PM (T5SS). Los objetivos secundarios incluyeron el score T5SS instantáneo y los síntomas individuales AM/PM, respuesta terapéutica, gravedad de los síntomas por la escala analógica visual y la calidad de vida.

La media de reducción del score T5SS AM/PM fue significativamente mayor con Desloratadina que con placebo durante los 15 días (-3,01 versus -2.13, P <0,001) y en cada uno de los días individualmente (P <0,05). El score medio T5SS instantáneo AM se redujo significativamente con DL en comparación a placebo a partir del día 2 (-1,84 versus -0.89, p <0,001). La respuesta terapéutica y la mejora de la calidad de vida fueron significativamente mayores con DL que con placebo (p <0,001 para cada uno). La frecuencia de tratamiento relacionada con eventos adversos fue baja y similar entre DL (7,2%) y placebo.

### **Fexofenadina**

Esta se asocia con varias interacciones farmacológicas en las que interviene el sistema CYP, la P-glicoproteína y el transportador PTAO. Diversos estudios mostraron que, como consecuencia de esta interacción, la biodisponibilidad de la droga se reduce considerablemente. Los antiácidos con aluminio y magnesio disminuyen la concentración máxima y el ABC de Fexofenadina en aproximadamente un 40%; lo mismo sucede con una dieta rica en sal y con los jugos de pomelo, naranja y manzana.

Los antiH1 también representan la terapia de primera línea en el tratamiento de la UCI. En pacientes con esta enfermedad, reducen las ronchas y el prurito y, por ende, mejoran considerablemente la calidad de vida.

**Corticoides tópicos.** Se consideran el tratamiento de primera línea en pacientes con RA moderada a grave en virtud de su fuerte acción antiinflamatoria que incluye la inhibición de la síntesis de quimiocinas y citoquinas y el bloqueo de la infiltración celular en la mucosa nasal. Se los considera más eficaces que los antiH1 en el alivio de la congestión

nasal, la rinorrea, el prurito y los estornudos; su efecto es mayor cuando se los comienza a utilizar unos días antes de la exposición. Además, deben utilizarse regularmente y no según necesidad, como en el caso de los antiH1. Sin embargo, un trabajo que comparó la eficacia de loratadina y propionato de fluticasona empleados a demanda en pacientes con RA estacional comprobó que el corticoide era más útil. En virtud de que los esteroides no sólo modulan la reacción precoz sino también la reacción en fase tardía, el alivio de los síntomas es máximo varios días después de la dosis inicial.

Los esteroides tópicos son muy efectivos para todos los síntomas y usualmente controlan la obstrucción nasal, prurito, estornudos y rinorrea. Los nuevos esteroides tópicos son seguros para uso a largo plazo y no tienen efectos secundarios significativos.<sup>15</sup>

**Otros tratamientos farmacológicos.** El cromoglicato de sodio es un estabilizante de las células cebadas que evita la liberación de mediadores inflamatorios que participan en la respuesta alérgica. Es menos eficaz que los antiH1 o los esteroides tópicos. Además, los pacientes no suelen mostrar una buena adhesión porque el fármaco debe aplicarse varias veces por día. El cromoglicato de sodio es más efectivo en pacientes atópicos. Es menos efectivo que los antihistamínicos y esteroides.<sup>13</sup> Los anticolinérgicos como el bromuro de ipratropium son efectivos en controlar la rinorrea, especialmente cuando se presenta como único síntoma.<sup>13</sup>

Los **descongestivos** nasales pueden ser útiles al inicio del tratamiento para "abrir" la nariz y mejorar la penetración de corticosteroides tópicos. Deben usarse no más de dos semanas, para evitar el efecto de rebote o rinoconjuntivitis medicamentosa.<sup>24</sup>

La terapia con antiIgE **-omalizumab-**, un anticuerpo monoclonal murino recombinante humanizado, es otra opción interesante para pacientes con RA. Disminuye los niveles de IgE circulante y la expresión de los receptores de alta afinidad de IgE en células cebadas y basófilos. La inmunoterapia con alérgenos es otra alternativa de terapia en pacientes con RA.

## ANTILEUCOTRIENOS

Son drogas orales efectivas contra la rinoconjuntivitis en estudios clínicos, con eficacia similar a la de los antihistamínicos. Su uso en rinoconjuntivitis alérgica no está bien probado. Actualmente debieran de reservarse para pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y asma bronquial.<sup>24</sup> Hace más de 50 años se descubrió la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), cuyos componentes principales fueron aislados en 1979, como cistenil-leucotrienos de los grupos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> LTE<sub>4</sub> y el di-hidroxicotrieno LTB<sub>4</sub>, ácidos grasos activos que proceden del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico a través de la vía de la lipo-oxigenasa (5LO) activada por la proteína FLAP de los mastocitos, basófilos, macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, presentes especialmente en aparato respiratorio y piel y también en intestino, útero, riñones, corazón e hígado, con efectos claros en procesos inflamatorios de las vías aéreas altas y bajas, demostrados al reproducir el cuadro clínico de las rinoconjuntivitis y asma al ser inhalados, ser sintetizados por células participantes en estas entidades y en lesiones dermatológicas, estar elevados sus niveles en el lavado bronco-alveolar y fluidos corporales de estos pacientes al ser sometidos a un reto antigénico.

Los cistenil leucotrienos son importantes como uno de los múltiples y complejos elementos en la fisiopatología del asma, la rinoconjuntivitis y otros procesos inflamatorios con componente alérgico y su efecto bronco-constrictor es de 100 a 1.000 veces mayor que el inducido por la histamina; aumentan la producción de moco, la permeabilidad vascular y el edema; disminuyen la motilidad ciliar y alteran la movilización de eosinófilos.

Las sustancias capaces de antagonizar el proceso de producción e inhibir la síntesis de leucotrienos en las células protagonistas del fenómeno inflamatorio de las vías aéreas, piel u otros órganos, contribuyen efectivamente al control de los síntomas de los pacientes afectados por asma, alergia u otras inflamaciones de las vías aéreas. Los agentes farmacológicos que han demostrado utilidad clínica o que se encuentran en investigación actual, son:

- Inhibidores de la 5 lipo-oxigenasa (5LO): Zileuton y ZD2138
- Antagonistas de los cistenil leucotrienos: Zafirlukast y Montelukast
- Inhibidores de la FLAP: BAYx1005, MK591y MK880.

Por ser el asma y los otros procesos inflamatorios y/o alérgicos de la vía respiratoria o de piel, multifactoriales, con diversos componentes de procesos fisiopatogénicos, celulares, moleculares, de receptores, mediadores y moduladores diversos, su heterogeneidad clínica es muy amplia, así como su severidad, frecuencia y clasificación, siendo por otra parte variable entre un paciente y otro, no es posible contar con un sólo elemento terapéutico que sea válido en todos los casos, razón por la cual se han buscado opciones alternativas y complementarias al tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio teniendo en cuenta las dos fases de la respuesta desencadenada en el asma.

El disponer en la actualidad de antileucotrienos efectivos como parte del control del asma, ha permitido plantear su uso en pacientes en quienes es deseable disminuir los esteroides inhalados, o cuando no están totalmente controlados a pesar de dosificación plena del antiinflamatorio, sumado al B2, o en aquellos pacientes dependientes de corticoterapia o que presentan asma inducida por aspirina, ejercicio e hiperventilación.

Los medicamentos antagonistas de leucotrienos mejoran la función pulmonar, los síntomas y la calidad de vida y disminuyen las exacerbaciones agudas. Pueden disminuir el uso de B2 y al parecer muestran efectos benéficos adicionales cuando se suman al uso de esteroides inhalados bronquiales o nasales.

Desde el punto de vista funcional los antagonistas de leucotrienos, suprimen la caída del VEF1 y mejoran este parámetro.

Los diferentes consensos internacionales sobre control del asma en los niños, hacen énfasis en la importancia de utilizar esquemas farmacológicos que incluyan medicamentos para control a largo plazo en todas las formas de enfermedad persistente, especialmente la moderada. Los esteroides se recomiendan como primera opción entre los antiinflamatorios y se sugiere el uso de cromoglicato o nedocromil en las asmas moderadas a cualquier edad. Las limitantes de la administración de estos dos efectivos grupos de antiinflamatorios, están dadas básicamente por la necesidad de aplicarlos 3 o 4 veces en el día, hecho que disminuye la adherencia terapéutica. El contar en la actualidad con fármacos como los antileucotrienos, cuya administración es oral y posee acción durante 24 horas, facilitaría el control a largo plazo de aquellos pacientes con asma persistente u otras afecciones de carácter crónico inflamatorio y/o alérgico.

Está demostrada la alta frecuencia con la cual los virus desencadenan exacerbaciones riníticas y asmáticas en los niños. Los leucotrienos parecen ser importantes mediadores involucrados en la fisiopatogenia del asma y la rinoconjuntivitis inducida por virus, en la edad pediátrica. Si los antileucotrienos hasta el momento han probado ser seguros y bien tolerados en la infancia, podrían constituir un avance significativo en el tratamiento de este tipo de pacientes, sin pasar por alto que la supresión de la actividad de los leucotrienos en la inflamación son sólo un aspecto de la misma y no la totalidad del fenómeno. Estaría aún por definirse la utilidad de los antileucotrienos en pacientes con asma leve persistente, dada la mejoría de estos niños, con la sola aplicación de B2, en la mayoría de casos.

Los efectos antiinflamatorios de los antagonistas de leucotrienos en niños se demuestran por la disminución del recuento de eosinófilos en sangre periférica en asmáticos y en moco nasal en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica estacional asociada a asma.

En los niños hay evidencias de la efectividad del Montelukast y zafirlukast, con adecuada biodisponibilidad, tolerancia y aceptabilidad, a más de ser de administración oral, con efecto por 24 horas. Las series publicadas incluyen indicación a partir de los 6 años de edad, aunque la tendencia es a disminuir la edad de uso.

Las indicaciones en patología dermatológica con componente alérgico incluyen la urticaria crónica, en la cual han demostrado efectividad, en especial en casos refractarios a tratamientos habituales. En el eccema y la dermatitis atópica los resultados no son consistentes y se requieren más estudios. La investigación de su uso en psoriasis no es alentadora.

El uso de antileucotrienos ha sido investigado en entidades diversas, en la mayoría de casos de pacientes con fenómenos riníticos, asmáticos o alérgicos asociados, mostrando alguna efectividad en pacientes con migraña e hipotéticamente tendrían valor en dismenorrea y endometriosis, dado el hallazgo de cantidades aumentadas significativas de leucotrienos, en mujeres con estas patologías, pero naturalmente su uso en clínica necesita comprobación.

Los efectos adversos descritos incluyen cefalea, gastritis y faringitis y son auto-limitados y transitorios. En algunos pacientes que han recibido zileuton se ha encontrado alteración



de la función hepática en razón de lo cual su uso está suspendido. La vasculitis de Churg-Strauss y alteraciones en el metabolismo de la warfarina han sido descritas en algunos pacientes a quienes se han administrado antileucotrienos.

Medicamentos como la eritromicina, claritromicina y teofilina disminuyen la concentración sérica de los antileucotrienos. No se han demostrado interacciones nocivas con prednisolona ni prednisona.

## **CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA DE RINOCONJUNTIVITIS PEDIÁTRICA (PRQLQ) <sup>(33)</sup>**

El cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis pediátrica (PRQLQ) fue desarrollado para medir los problemas funcionales (físicos, emocionales y sociales) que son más problemáticos para los niños con rinoconjuntivitis alérgica o fiebre del heno. <sup>(33)</sup>

Después de identificar los posibles problemas que niños con rinoconjuntivitis experimentaron, preguntamos a 34 niños de esta edad acerca de los problemas que habían experimentado como resultado de sus síntomas de nariz y ojos y anotar cada uno positivamente identificado problema según lo problemático fue. Los elementos que se identificaron con mayor frecuencia por los niños y que marcó mayor se incluyeron en la PRQLQ. El PRQLQ tiene buena validez en niños entre las edades de 6 y 12 años.

El PRQLQ tiene 23 preguntas en 5 dominios (síntomas de nariz, síntomas oculares, problemas prácticos, limitación de actividad y otros síntomas). Los niños recuerdan cómo han sido durante la semana anterior y responder a cada pregunta en una escala de 7 puntos. La puntuación total de la PRQLQ es la media de las respuestas de 23 y los puntajes de dominio individuales son los medios de los elementos de los dominios.

Un gran número de estudios, tanto en rinoconjuntivitis y otras condiciones pediátricas, ha demostrado que los padres tienen una percepción muy pobre de los problemas que su niño experimenta como consecuencia de su enfermedad. Por lo tanto, siempre debe ser el niño que responde a las preguntas - nunca el padre o cuidador. Además, siempre le pedimos a los padres esperar en otra habitación. Esto evita que al niño busque al padre de dirección y se detiene al padre decirle al niño cómo responder o impugnar la respuesta del niño. Además, algunos niños, en una amplia gama de razones, no desean que sus padres conozcan sus problemas. <sup>(33, 34)</sup>

Se utilizan palabras de fácil comprensión para los niños, Por lo tanto, entender las preguntas nunca es un problema. El tiempo de recuperación (una semana) a veces es difícil para los niños más pequeños. El concepto de tiempo se desarrolla tarde y es por esta razón que el PRQLQ no debería utilizarse en niños menores de 6 años de edad - los niños pequeños pueden decirle cómo están ahora, pero no recuerdan exactamente cómo han sido durante los 7 días anteriores.

### **III . OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo General**

- 3.1.1 Determinar el grado de mejoramiento de la calidad de vida en pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica en el tratamiento a mediano plazo con Desloratadina versus Montelukast

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- 3.2.1. Determinar la sintomatología más frecuente en pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica.
- 3.2.2. Determinar la mejor alternativa terapéutica en pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica, tratadas con Montelukast o Desloratadina

## IV. MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- **Estudio Longitudinal Doble Ciego Aleatorizado**
- Recolección de datos mediante Cuestionario Estandarizado (PRQLQ) <sup>(33)</sup> previa y posteriormente al tratamiento con Montelukast/Desloratadina

### 4.2 MATERIAL:

- Universo: Pacientes de 7 a 10 años, evaluados en Consulta Externa de Pediatría con diagnóstico de Rinoconjuntivitis Alérgica, año 2014
- PRQLQ
  - Medición de la Calidad de Vida mediante el PRQLQ tiene 23 preguntas en 5 dominios (síntomas de nariz, síntomas oculares, problemas prácticos, limitación de actividad y otros síntomas). Los niños recuerdan cómo han sido durante la semana anterior y responder a cada pregunta en una escala de 7 puntos. La puntuación total de la PRQLQ es la media de las respuestas de 23 y los puntajes de dominio individuales son los medios de los elementos de los dominios.
- Tabletas de Montelukast 5 mg, donación hecha por Laboratorios Infasa ®
- Tabletas de Desloratadina 5 mg, donación hecha por Laboratorios MK ®

### 4.3 METODO:

- Estudio Longitudinal Doble Ciego Aleatorizado

### 4.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

- Todos los niños de 7 a 10 años y sus respectivos encargados, que consultaron a la clínica de Pediatría de la Consulta Externa del Hospital Regional de Occidente con Diagnóstico de Rinoconjuntivitis Alérgica, sometidos a aleatorización.

### 4.5 DEFINICIÓN DE CASO (RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA):

Pacientes que presentaron historia o evidencia de afectación nasal y/o ocular (rinorrea, nariz tapada, lagrimeo, prurito nasal y/o ocular, estornudos) dentro de un período no menor a 3 meses que consulten al Departamento de Pediatría del Hospital Regional de Occidente.

### 4.6 CRITERIOS DE INCLUSION:

- Niños y niñas comprendidos entre las edades de 7 a 10 años
- Consentimiento Informado aprobado.

### 4.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Niños de 7 a 10 años con Diagnóstico de Asma, o cualquier otra enfermedad pulmonar crónica
- Niños, cuyos padres o encargados no deseen participar en el estudio
- Niños de 7 a 10 años, que hayan recibido en las dos últimas semanas o estén recibiendo tratamiento actualmente para la Rinoconjuntivitis Alérgica

#### 4.8 PROCESO DE INVESTIGACIÓN

1. Elaboración y Presentación de Protocolo de Trabajo de Investigación al Comité de Investigación de la Escuela de estudios de Postgrado de la USAC, para su aprobación.
2. Trabajo de Campo:
  - Se instruyó al Personal de Salud encargado de dar consulta (Médicos Residentes) acerca del llenado del Cuestionario Estandarizado para Rinoconjuntivitis Alérgica pediátrica (PRQLQ).
  - Selección de los casos según criterios de inclusión y exclusión (Se excluyeron únicamente dos casos, que no quisieron participar en el estudio)
  - Llenado del Consentimiento Informado por parte de los padres o tutores del paciente.
  - Aleatorización por Doble ciego de los casos para recibir Montelukast o Desloratadina
    - Cada padre de familia o encargado debía tomar el paquete de medicamentos sin identificación (previamente numerados) de una caja, para luego anotar el número correspondiente del paquete en la hoja de llenado, que hasta el final de la tercera visita se revelaría el grupo correspondiente.
  - Llenado del PRQLQ mediante entrevista directa a los niños participantes (Anexo 2)
    - Primera entrevista al momento de la visita inicial.
    - Segunda entrevista, 30 días después, con un valor afianzador al padre o encargado para llegar a la finalización del estudio.
    - Tercera entrevista, 60 días después de la visita inicial.
3. De acuerdo a los datos obtenidos, se aplicaron los siguientes procedimientos estadísticos:
  - Tabulación de datos obtenidos mediante la PRQLQ.
  - Elaboración de estadísticas descriptivas,
  - *Análisis de Varianza* y obtención del valor crítico para F y su valor de p, para la obtención de estadísticas inferenciales, utilizando el ejecutable de Análisis de Datos de Microsoft Excel, Paquete Office 2010.
  - Análisis y discusión de los resultados.

#### 4.9 ASPECTOS ETICOS

Se elaboró un conocimiento informado previo a la obtención de datos por medio de los sujetos de estudio, el cual fue firmado por el padre de familia o encargado, además de la instrucción a los mismos del proceso de investigación.

#### **4.10 HIPOTESIS**

**Ho.** No hay diferencia estadísticamente significativa entre el mejoramiento de Síntomas de la Rinoconjuntivitis Alérgica en pacientes tratados con Montelukast o Desloratadina.

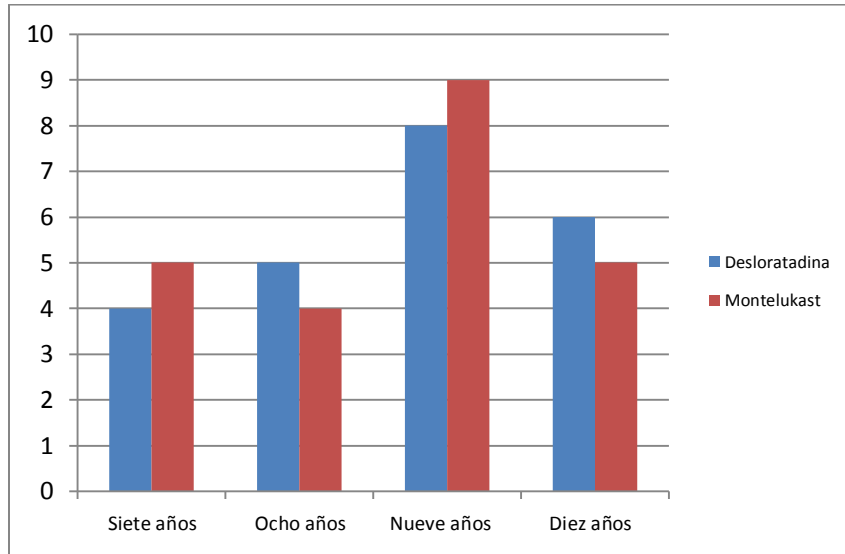
**Ha.** Sí hay diferencia estadísticamente significativa entre el mejoramiento de Síntomas de la Rinoconjuntivitis Alérgica en pacientes tratados con Montelukast o Desloratadina.

#### 4.11. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

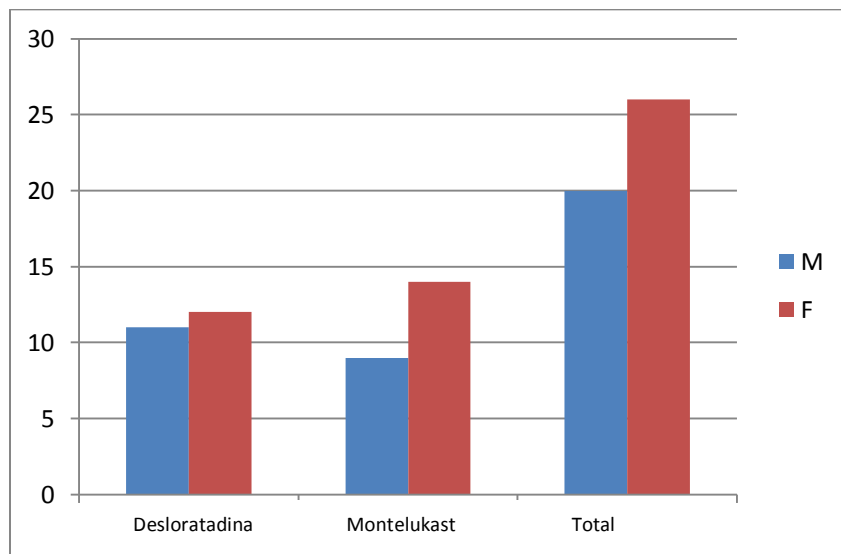
VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICION
<i>A. Calidad de Vida</i>	Condiciones en que vive una persona que hace su existencia sea placentera o cómoda.	Cuantitativa	Escala 0-6 puntos según PRQLQ
<i>B. Desloratadina</i>	Antagonista selectivo de receptores de histamina H <sub>1</sub> periféricos, de acción prolongada, no sedante, antialérgico.	Cuantitativa	Escala 0-6 según PRQLQ
<i>C. Montelukast</i>	Antagonista de receptor de leucotrienos, disminuye: broncoconstricción, secreción mucosa, permeabilidad vascular y acumulación de eosinófila	Cuantitativa	Escala 0-6 según PRQLQ

## V. RESULTADOS

**Gráfica 1**  
**Categorización de los pacientes evaluados**  
**Según Edad y Medicamento Utilizado**

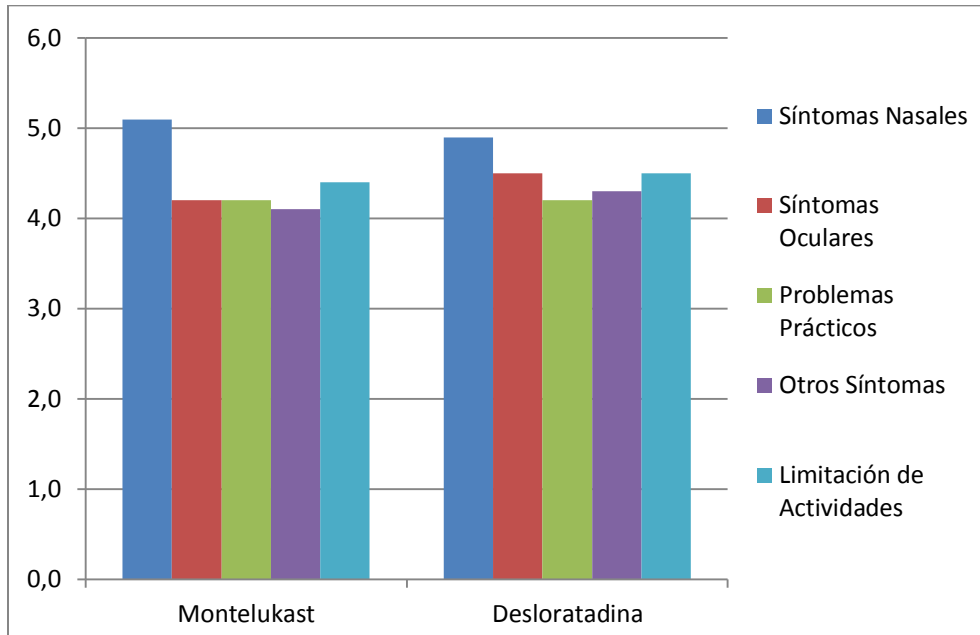


**Gráfica 2**  
**Sexo de los pacientes evaluados según el PRQLQ**  
**Según medicamento utilizado**

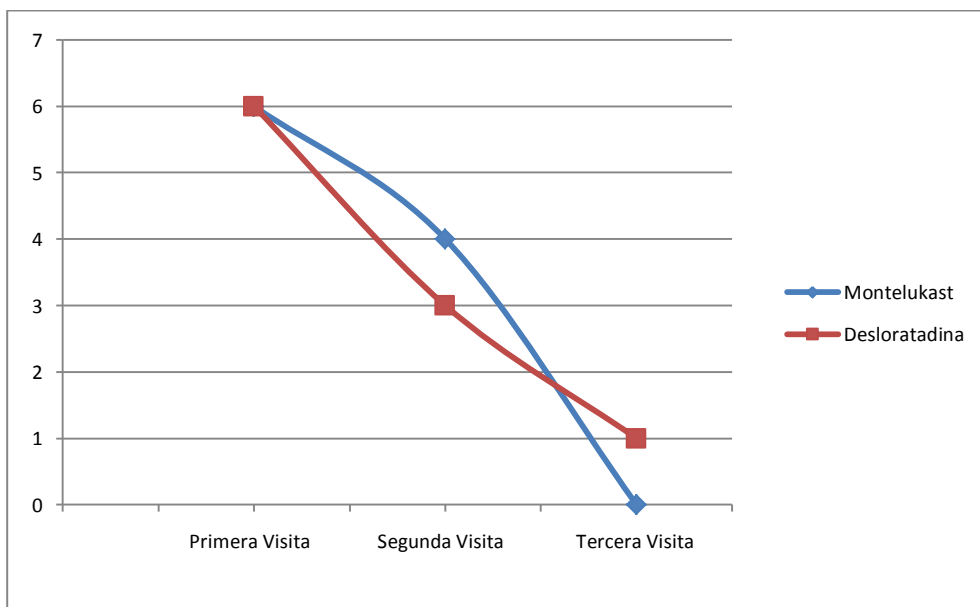




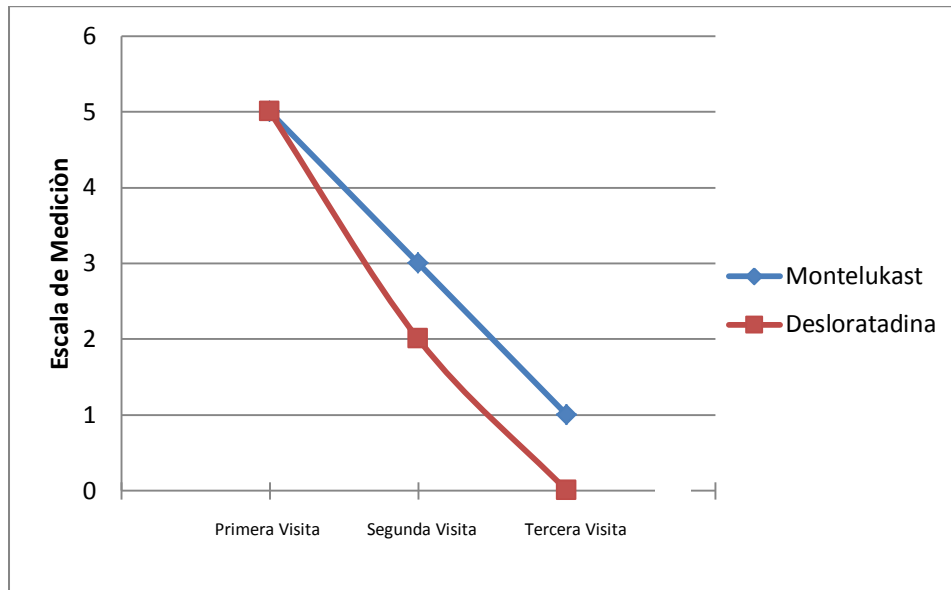
**Gráfica 3**  
**Valoración según PRQLQ de los síntomas iniciales más frecuentes**  
**Según medicamento utilizado**



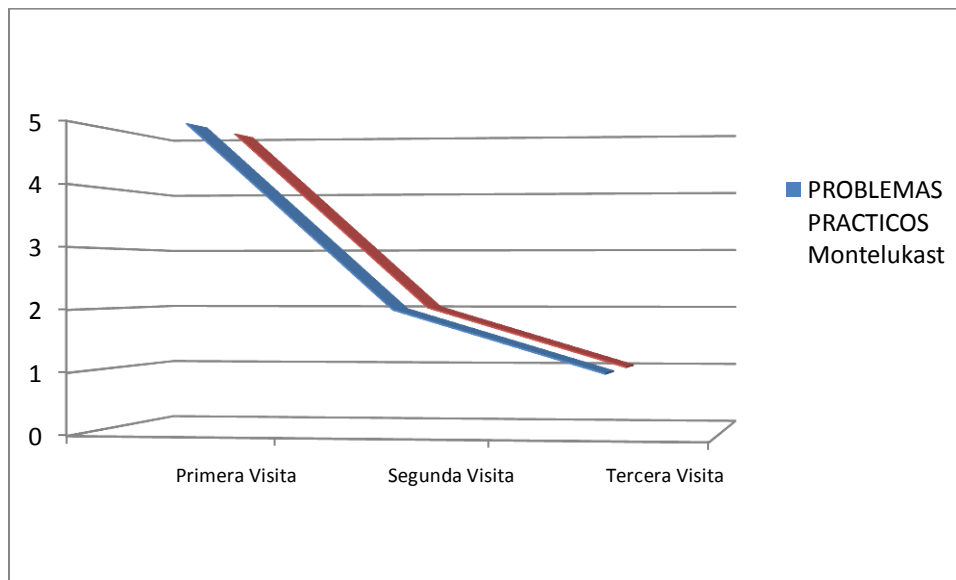
**Gráfica 4**  
**Mejoría de los síntomas nasales entre la primera y tercera visita**  
**En el uso de ambos de medicamentos (p=0.38)**



**Gráfica 5**  
**Mejoría de los síntomas oculares entre la primera y tercera visita**  
**En el uso de ambos de medicamentos (p=0.41)**

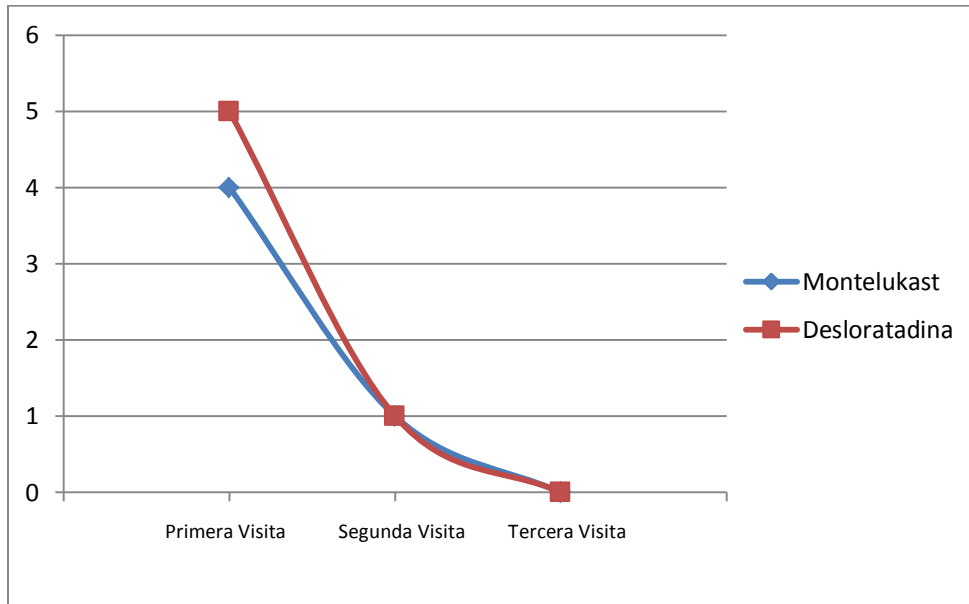


**Gráfica 6**  
**Mejoría de los problemas prácticos presentados entre la primera y**  
**tercera visita, según medicamento utilizado (p=0.007)**



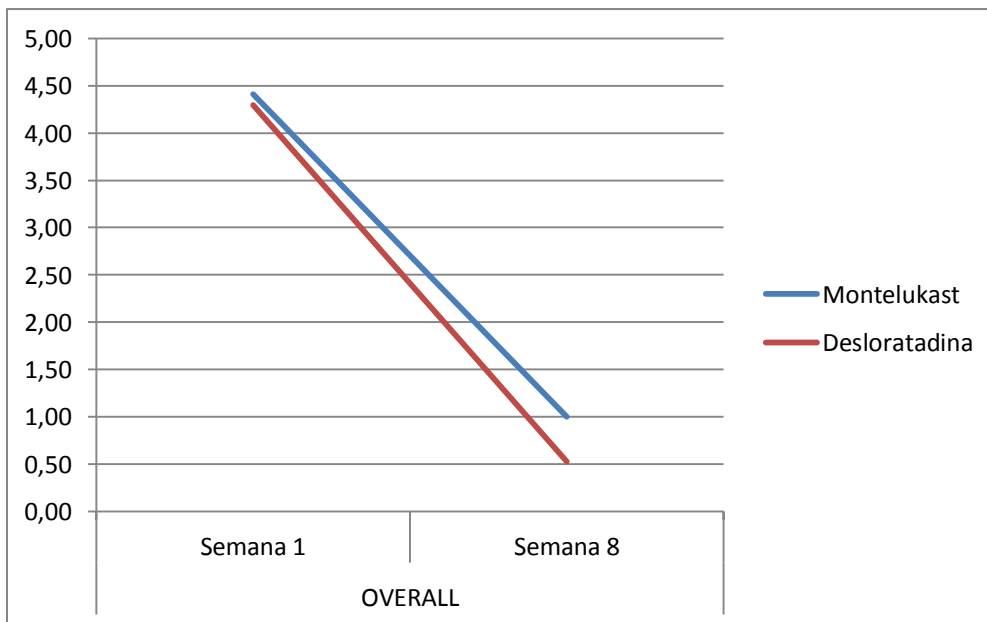
**Gráfica 7**

**Valoración según PRQLQ de la mejoría de la limitación de actividades, presentados entre la primera y tercera visita, según medicamento utilizado (p=0.045)**



**Gráfica 8**

**Valoración según PRQLQ de la mejoría general (todas las categorías) de la calidad de vida entre primera y tercer visita en ambos grupos de estudio (p:0.19)**



## VI. DISCUSION Y ANÁLISIS

Se realizó un estudio aleatorizado doble ciego en niños de 7 a 10 años observados en la Consulta Externa de Pediatría con diagnóstico de Rinoconjuntivitis Alérgica, cuyos tutores o padres de familia aceptaron ser parte del mismo y firmaron la hoja de consentimiento informado para someterse a la valoración longitudinal de la calidad de vida usando Montelukast o Desloratadina.

Se incluyeron 46 niños utilizando el Cuestionario estandarizado para calidad de vida en Rinoconjuntivitis Pediátrica (PRQLQ) <sup>(33)</sup> a quienes de manera aleatoria se les inició tratamiento farmacológico con Desloratadina 5 mg o Montelukast 5 mg en una sola toma. El cuestionario fue llenado durante la primera visita y de manera subsecuente en una segunda y una tercera visita, a las 4 y 8 semanas respectivamente.

Dentro de los datos importantes que se obtuvieron del presente estudio se encuentra el predominio del sexo femenino en ambos grupos de estudio, obteniendo un 57% del total de la población estudiada (n=26) (Gráfica 2) No existen mayores diferencias de sexo en la epidemiología reportada en estudios previos, como la revisión bibliográfica lo evidencia. Las edades comprendidas durante el estudio fueron de 7 a 10 años, de las cuales la edad de nueve años fue la más prevalente en ambos grupos; con un 37% (n=17), seguida por los pacientes con 10 años (24%). (Gráfica 1)

De acuerdo al Cuestionario Estandarizado para la Evaluación de Rinoconjuntivitis alérgica en la población pediátrica (PRQLQ), el cual fue utilizado durante la presente investigación, se evalúan cinco áreas importantes para la medición de la calidad de vida en los pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica; representados por 23 ítems a evaluar con un sistema de puntaje de 0 a 6 puntos, siendo el 0 la nota más positiva o favorable para el paciente y el 6 la menos favorable, en relación a la gravedad, intensidad y tiempo de los mismos.

Utilizando dicho sistema de valoración al momento de la evaluación inicial de los pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica, se evidenció un valor más alto en ambos grupos de pacientes con respecto a los síntomas nasales en primer lugar (5 puntos en promedio), seguido de las limitaciones de las actividades (4.5 puntos en promedio), aunque la valoración inicial de cada categoría en cada grupo de pacientes es muy similar, entre 4 y 5 puntos en promedio). (Gráfica No. 3)

Los síntomas nasales, entre ellos la presencia de Rinorrea, Obstrucción, prurito y estornudos; fue el primer área a evaluar entre los sujetos de estudio de los diferentes grupos, sometidos al tratamiento con Montelukast o Desloratadina. El primer grupo, tratado con Montelukast, obtuvo un punteo promedio de 5.09 durante la primera entrevista, hacia una mejoría de 0.89 puntos en la tercera entrevista; en tanto el grupo Desloratadina se obtuvo una mejoría de 4,88 a 0.76. Analizado mediante las técnicas de análisis de varianza, con un valor de  $p=0.38$  no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre ambos medicamentos al momento de evaluar los síntomas nasales. (Gráfica No. 4)

A continuación los síntomas oculares evaluados, entre ellos el prurito, lagrimeo, edema y ardor en los mismos obtuvieron un punteo durante la primera entrevista de 4.29 y 4.24 en los grupos tratados con Montelukast y Desloratadina respectivamente, observando una mejoría en el puntaje hacia la tercera entrevista de 0.49 y 0.46 de manera respectiva. Utilizando técnicas de análisis de varianza y con un valor de  $p=0.41$ , no se observa diferencia estadísticamente significativa entre el uso de uno u otro medicamento para mejorar los síntomas oculares. (Gráfica No. 5)

La tercer área evaluada, de otros síntomas; entre ellos la presencia de sed, dolor de garganta, cefalea, fatiga, malestar generalizado e irritabilidad; obtuvo una mejoría en el puntaje observado durante la primera entrevista de 4.06 y 4 en los grupos de Montelukast y Desloratadina respectivamente hacia un puntaje durante la tercera entrevista de 0.43 a 0.36 en su respectivo grupo. Las técnicas de varianza con un valor de  $p=0.43$  no muestran una diferencia estadísticamente significativa entre la diferencia obtenida entre un grupo y otro.

Los problemas prácticos en los pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica evaluados también por medio de PRQLQ, incluidos el restregarse constantemente ojos y nariz, sonarse la nariz, cargar todo el tiempo pañuelos y medicamentos para aliviarse así como pasar vergüenza; obtuvieron un punteo inicial de 4.26 vs 4.13 en los grupos tratados con Montelukast y Desloratadina respectivamente; con una mejoría respectiva en sus respectivos puntajes de 0.68 y 0.48 hacia la tercera visita; demostrando con un valor de  $p=0.0007$  que si existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos Medicamentos, siendo la Desloratadina la indicada en este caso. (Gráfica No. 6)

La limitación a las actividades diarias de los niños fue directamente evaluada mediante el quinto parámetro del PRQLQ, entre ellos jugar fuera de casa, dificultades al dormir, despertares nocturnos y problemas de atención en clase, obteniendo un puntaje inicial de 4.37 y 4.23 para los grupos de Montelukast y Desloratadina respectivamente, hacia una mejoría en el mismo de 0.58 para ambos grupo, encontrando un valor de  $p$  menor a 0.05 observándose significancia estadística a la diferencia entre ambos grupos, favoreciendo a la Desloratadina. (Gráfica No. 7)

Al realizar el análisis estadístico de todas las categorías (overall) evaluadas mediante el PRQLQ por medio del análisis de varianza y utilizando el valor crítico de  $F$  en cada una, se obtiene un valor de  $p=0.19$  para el universo del estudio, no encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de Montelukast o Desloratadina y su relación con la mejoría de los pacientes tratados después de 8 semanas de tratamiento; por lo que se acepta la hipótesis nula. No existiendo datos suficientemente significativos para apoyar o dejar de apoyar alguno de los dos medicamentos para el tratamiento de la Rinoconjuntivitis Alérgica en la edad pediátrica. (Gráfica No.8)

## **6.1. CONCLUSIONES**

- 3.1.2 No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el mejoramiento de la calidad de vida en pacientes pediátricos con Rinoconjuntivitis Alérgica tratados con Montelukast 5 mg y Desloratadina 5 mg luego de ocho semanas de tratamiento y evaluación mediante PRQLQ. El resultado fue en ambos casos satisfactorio y sin ninguna diferencia con valor estadístico.
- 3.1.3 Tanto el Montelukast como la Desloratadina pueden ser igualmente recomendados según el criterio médico para la disminución eficaz de los síntomas y para mantener y/o mejorar la calidad de vida en general.
- 3.1.4 De los síntomas más frecuentes presentados por los pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica al inicio del tratamiento se encontraron en primer lugar los síntomas nasales seguidos de limitaciones en sus actividades diarias.

## **6.2 RECOMENDACIONES**

- 6.2.1.** Para el mejoramiento de la calidad de vida en los pacientes con Rinoconjuntivitis Alérgica, el clínico según su criterio, puede elegir entre Montelukast y Desloratadina de igual manera. Extender el uso del Cuestionario Estandarizado para Calidad de Vida en pacientes pediátricos con Rinoconjuntivitis Alérgica (PRQLQ) en las clínicas de consulta externa para poder hacer una evaluación periódica de los síntomas.
- 6.2.2** Asimismo se debe proveer un plan educacional que exhorte a los padres o encargados de los niños con Rinoconjuntivitis Alérgica a mantener una adecuada adherencia terapéutica con los tratamientos a largo plazo; ya que se observó una muy favorable reducción de los síntomas en los pacientes que de esta manera lo realizaron.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD001186
2. Astrom K, Magnusson CGM, Papatziamos G, et al. Analysis of epsilon germline transcripts and IL-4 mRNA expression in the adenoids suggests local IgE switching. *Allergy* 2000; 55:1049-1055.
3. Avances en el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica en niños y adultos, Unidad de Alergia, Hospital el Tomillar, Sevilla, A.M. Navarro Pulido.
4. Ball T, Castro-Rodriguez J, Griffi K, Holberg C, Martinez F, Wrigth A. Siblings, Day Care Attendance, and Risk of Asthma and Weezing During Childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538- 43
5. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 suppl):S147-S334
6. Bozzola CM. Pruebas cutáneas de lectura inmediata. Técnica, lectura e interpretación. *Arch Alerg Immunol Clin* 2002; 33(Supl2):págs. s51-s57.
7. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:73-80
8. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:437-448
9. Congreso Nacional de Pediatría: 43: 2001: Guatemala. Pérez Martini L.F et al. Prevalencias de síntomas relacionados con asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema en niños del área urbana de la ciudad de Guatemala, Gualan Zacapa y Jalapa, Asociación Guatemalteca de Neumología y Tisiología, centro de Investigación y Prevención Salud para todos. Febrero 2001.
10. Cuker G, Stanziola D. Prevalencia de asma y enfermedades alérgicas en niños en panamá. *Pediatría Panamá* 1997; 111-117
11. D'Amato G, Liccardi G, Noschese P, et al. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of atopic asthma and allergic respiratory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3:227
12. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M. PRAGMA, ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management in intermittent allergic rhinitis in every day general practice in France. *Allergy* 2002; 57:546-554
13. Denburg J. The nose, the Lung and the bone marrow in allergic inflammation. *Allergy* 1999; 54:73-80
14. Des Roches, Paradis L, Knani J, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after cessation. *Allergy* 1996; 51:430-433

15. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206-210
16. Diagnostico Socioeconómico y ambiental, legal, administrativo, financiero y de servicios públicos de la municipalidad de san Juan Ostuncalco año 2009.
17. Durham SR. Effect of intranasal corticosteroid treatment on asthma in children and adults. *Allergy* 1999; 54 (suppl 57):124-131
18. 20. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner D, et al. Diagnosis and management of rhinitis: Complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:478-518
19. Dykewicz M. Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2):521-522
20. Estudio del efecto del ambiente rural sobre la prevalencia de rinoconjuntivitis alérgicas escolares de Mexicali, Baja California, México año 2003
21. Estudio transversal descriptivo sobre la prevalencia de síntomas alérgicos en niños de 6 a 7 años en ocho establecimientos escolares urbanos del municipio de San Juan Ostuncalco.2011.
22. Fokkens WJ, Scadding GK. Perennial rhinitis in the under 4s: A difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2-4 year-old children with perennial rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:261-266
23. Greenberger PA. Immunotherapy update: mechanisms of action. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23:373-376
24. Greiff L, Andersson M, Svenson C, et al. Effect of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998; 11:1268-1274
25. Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, et al. Nasal Polyps in Patients with Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23(3):169-174
26. Halpern M, Schmier JK, Richner R, et al. Allergic rhinitis: a potential cause of increased asthma medication use, costs and morbidity. *J Asthma* 2004; 41:117-126
27. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, et al. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 2000; 30:187-193
28. Horwitz R, McGill K, Busse W. The role of Leukotriene Modifiers in the treatment of Asthma. *Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 57 (5): 1363
29. Iliopoulos O, Proud D, Adkinson N. Relationship between the early, late and rechallenge reaction to nasal challenge with antigen: observations on the role of inflammatory mediators and cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:851-861
30. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), Protocolo de Manejo, Garcia Marcos, Hywell Williams, Auckland, New Zealand.

31. ISAAC coordinating comité. Manual for the International Study of asthma in Childhood, coordinating Comité, Auckland 199 47p
32. Joan Bartra, Moisés Labrador, Antonio L. Velero. Guía de alergología para atención primaria, grupo Menarini. 29-60.
33. Juniper EF, MSc, Howland W, Roberts N, Thompson A, King D; Measuring quality of life in children with rhinconjunctivitis, J Allergy Clin Immunol, Vol 101, Number 2, Part 1, March 2000.
34. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinconjunctivitis. Clin Exper Allergy 1991; 21: 77-83.
35. Leung D. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. J Allergy Immunol
36. Maldonado Briones Herberth Geovani. Rinoconjunctivitis alérgica. Estudio descriptivo transversal sobre la prevalencia de síntomas de trastornos respiratorios del dormir, hiperactividad e inatención en niños de 4 a 12 años de edad que padecen de rinoconjunctivitis alérgicas en la consulta externa del Hospital Nacional de Retalhuleu año 2007.
37. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life by subsequent development of persistent wheezing and asthma. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 915-920.
38. Maselli Gonzales, Juan Pablo. Correlación entre los niveles de IgE y los Hallazgos clínicos en niños y niñas con asma bronquial. Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala: 1998.
39. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Estadística Mensual, Centro de Salud de San Juan Ostucalco de, enero –octubre 2011
40. Melgar Toledo Mario Augusto. Asma y alergias no diagnosticadas en niños. Estudio descriptivo transversal realizado con niños de 7 a 14 años asistiendo a la escuela Rural Mixta Rosibel Ordoñez Mayorga Aldea Estancia la Virgen, municipio San Cristóbal AC, departamento El Progreso, mayo 2001.
41. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, Hanby MS, Bonuccelli CM. Efficacy and Safety of Zafirlukast (Accolate) in Pediatric Patients with exercise induced asthma. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 1997; 78 (1): 113
42. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-6) [consultado día/mes/año]. Disponible en: [www.aepap.org/gvr/protocolos.htm](http://www.aepap.org/gvr/protocolos.htm)
43. Rachelefsky G. Childhood Asthma and allergic rhinitis: the role of leukotrienes. J Pediatrics 1997; 131 (3): 348-345
44. Sheldon S. Pathophysiology and pharmacotherapy of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 917-22.

45. Pascual Perez JM, Callen Blecua M, Bercedo Sanz A y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Rinoconjuntivitis Alérgica. El Pediatra de Atención Primaria y la Rinoconjuntivitis Alérgica.
46. Revista Alergia, asma e inmunología pediátrica vol. 18 No.3. Septiembre- diciembre 2009
47. Salvagio, J.E. Rinoconjuntivitis Alérgica. En: Wyngaarden, J.B. et al. Cecil Tratado de Medicina Interna 19 ava edición. México.
48. Tatto-Cano MI\_ Prevalence of asthma, rinoconjuntivitis and eczema in scholl children in city de Cuernavaca, Mexico. Salud Pulica Mexico\_ 1997 Nov- Dec; 39 (6): 467- 506.
49. Tratado de Pediatría de Nelson, 18a Edición
50. The European Respiratory Journal. Leukotriene antagonists and biosynthesis inhibitors: potential breaktrough in asthma therapy. Eur Respir J 1995; 8: 1203-1213.
51. Validation of the Rhinitis Symptom Questionnaire and Prevalence of Rhinitis in Schoolchildren in Sao Paulo, Brazil; Ana Tereza Vanna, Elza Yamada, Luisa Karla Arruda, Charles Kirov Naspit, Dirceu Sole.
52. Volovitz B, Faden H, Ogra P. Release of Leukotriene C4 in respiratory tract during acute viral infection. J Pediatr 1988; 112: 218-22

## VIII. ANEXOS

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS CON ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**

**ANEXO 1  
CUESTIONARIO DE LA MEDICION DE LA CALIDAD DE VIDA  
EN PACIENTES PEDIATRICOS CON RINOCONJUNTIVITIS  
(PRQLQ)**

Instrucciones:

- Los padres no deben estar presentes durante la entrevista.
- Asegure al niño que no hay respuestas buenas ni respuestas malas
- No interprete las preguntas al niño
- Asegure que el niño entienda el período de tiempo “la semana pasada”
- Muestre al niño las cartas de respuestas (verde o azul) y explique las opciones
- Asegure que el niño entienda la escala de medición de 0 a 6
- Utilice la Tarjeta Azul para evaluar los ítems 1 al número 16.
- Utilice la Tarjeta Verde para evaluar los ítems del 17 al número 23.

1. ¿Cuánto te molestó tener la nariz bloqueada, tapada durante la semana pasada?
2. ¿Cuánto te molestó estar estornudando la semana pasada?
3. ¿Cuánto te molestó tener mocos durante la semana pasada?
4. ¿Cuánto te molestó tener picazón de nariz durante la semana pasada?
5. ¿Cuánto te molestó tener picazón de ojos durante la semana pasada?
6. ¿Cuánto te molestó tener secreción ocular durante la semana pasada?
7. ¿Cuánto te molestó tener ojos hinchados durante la semana pasada?
8. ¿Cuánto te molestó tener ardor/dolor de ojos durante la semana pasada?
9. ¿Cuánto te molesto tener que restregarte los ojos y la nariz durante la semana pasada?
10. ¿Cuánto te molesto tener que sonarte la nariz durante la semana pasada?
11. ¿Cuánto te molestó tener que cargar kleenex durante la semana pasada?
12. ¿Cuánto te molestó tener que tomar medicamentos para tus alergias, durante la semana pasada?
13. ¿Cuánto te molestó tener mucha sed durante la semana pasada?
14. ¿Cuánto te molestó tener ardor y picazón de garganta durante la semana pasada?
15. ¿Cuánto te molestó tener dolor de cabeza durante la semana pasada?
16. ¿Cuánto te molestó no poder jugar fuera de casa por tus alergias, durante la semana pasada?
17. ¿Qué tan frecuente tus alergias te hicieron sentir cansado durante la semana pasada?

18. ¿Qué tan frecuente tus alergias te hicieron sentir no del todo bien, durante la semana pasada?
19. ¿Qué tan frecuente tus alergias te hicieron sentir de mal humor durante la semana pasada?
20. ¿Qué tan seguido tus alergias te hicieron sentirte avergonzado durante la semana pasada?
21. ¿Qué tan seguido tus alergias te dificultaron poder dormir, durante la semana pasada?
22. ¿Qué tan seguido tus alergias te hicieron despertarte a media noche, durante la semana pasada?
23. ¿Qué tan seguido tus alergias te dificultaron poner atención durante la semana pasada?.

**Fuente/Copyright:** PRQLQ, Elizabeth Juniper, MCSP, MSc, West Sussex, Reino Unido.

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
 ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
 MAESTRIA EN CIENCIAS MEDICAS CON ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**

**ANEXO 2.  
 HOJA DE RESPUESTAS**

**NOMBRE:**

**REGISTRO:**

**EDAD:**

**SEXO:**

**FECHA:**

<b>ITEMS</b>	Visita 1	2 <sup>a</sup> .	3 <sup>a</sup>
1. Nariz Tapada/Bloqueada			
2. Estornudos			
3. Secreción Nasal			
4. Picazón de Nariz			
5. Picazón de ojos			
6. Lagrimeo			
7. Hinchazón de ojos			
8. Ardor, dolor de ojos			
9. Restregarse los ojos y nariz			
10. Sonarse la nariz			
11. Cargar Kleenex			
12. Tomar medicamentos			
13. Sed			
14. Dolor y ardor de Garganta			
15. Dolor de cabeza			
16. Jugar fuera de casa			
17. Cansancio			
18. Malestar general			
19. Irritabilidad			
20. Vergüenza			
21. Dificultad para dormir			
22. Despertares nocturnos			
23. Poner atención			

**OPCIONES DE RESPUESTA:**

<p><b>TARJETA VERDE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Nunca</li> <li>1. Difícilmente alguna vez</li> <li>2. Alguna vez, de vez en cuando</li> <li>3. Algunas veces</li> <li>4. Algo seguido</li> <li>5. La mayor parte del tiempo</li> <li>6. Todo el tiempo</li> </ul>	<p><b>TARJETA AZUL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna molestia</li> <li>1. Difícilmente me molesta</li> <li>2. Un poco molesto</li> <li>3. Algo molesto</li> <li>4. Bastante molesto</li> <li>5. Muy molesto</li> <li>6. Extremadamente molesto</li> </ul>
--	--

## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

YO: CARLOS JOSÉ DE LEÓN RALON , autor, concedo permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “**MEJORAMIENTO DE LA CALIDAD DE VIDA PACIENTES CON RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA TRATADOS CON M ONTELUKAST**” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.