

Impacto de la septoplastia en el curso clínico de la rinitis alérgica en pacientes que asocian esta entidad y desviación septal

Autora: Vanesa García Paz

Tesis doctoral UDC / 2021

Directores:

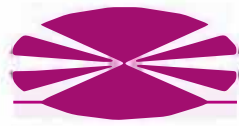
Profesor Dr. Adolfo Sarandeses García

Profesor Dr. Daniel López López

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

D. **Adolfo Sarandeses García**, Profesor Honorario, pertencente ao Departamento de Fisioterapia, Medicina e Ciencias Biomédicas da Universidade da Coruña e D. **Daniel López López**, Profesor Titular de Universidad, pertencente ao Departamento de Ciencias da Saúde da Universidade da Coruña, con docencia na Facultade de Enfermería e Podoloxía.

Fan Constar que o presente proxecto de doutoramento, titulado “**Impacto de la septoplastia en el curso clínico de la rinitis alérgica en pacientes que asocian esta entidad y desviación septal**”, que presenta a alumna Vanesa García Paz para optar ao título de Doutora, foi elaborada baixo a nosa dirección no programa de doutoramento Ciencias da Saúde e reúne os requisitos de idioniedade e calidade científica necesarios para obter un informe FAVORABLE.

E para que así conste aos efectos da súa presentación, asinamos a presente certificación.

Os directores da tese de doutoramento

Firmado por SARANDESES
GARCIA ADOLFO -
el día
16/07/2021 con un
certificado emitido
por AC FNMT Usuarios

LOPEZ LOPEZ
DANIEL -
Firmado digitalmente
por LOPEZ LOPEZ
DANIEL -
Fecha: 2021.07.16
17:18:35 +02'00'

Prof. Dr. Adolfo Sarandeses García

Prof. Dr. Daniel López López

Vivir no es sólo existir,
sino existir y crear,
saber gozar y sufrir,
y no dormir sin soñar.
Descansar, es empezar a morir.

Gregorio Marañón

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todos quienes han colaborado en la realización de esta tesis, sobre todo, no puedo dejar de mencionar y agradecer al Dr. Salvador Pita, por su orientación en el proceso, por creer en este proyecto, por su ayuda todo el tiempo que la vida le ha permitido estar aquí. Ojalá desde algún lugar sea partícipe también.

Al Dr. Adolfo Sarandeses por su idea, su ayuda, su interés, por continuar adelante y trazarme el camino a seguir.

Al Profesor Daniel López López por creer en mí y brindarme el último empujón que necesitaba para llegar al final del camino.

Mi agradecimiento a todos los profesores y tutores de la Universidade da Coruña y del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña que han intervenido en mi propio proceso de formación como especialista, sin los que hubiese sido imposible la realización de esta Tesis.

Por ello, quiero agradecer al Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña las posibilidades que me ha dado para realizar este proyecto, y, sobre todo, a mis compañeros y amigos del Servicio de Alergología y a los compañeros de Otorrinolaringología por el apoyo recibido.

Culmina esta etapa de varios años en este proyecto, la cual ha sido muy satisfactoria y enriquecedora en mi formación.

Lo dedico a mi familia, por estar siempre a mi lado, por su apoyo incondicional. Sobre todo, a mi padre, su recuerdo sigue conmigo, siempre, guiándome.

Muchas gracias a todos.

RESÚMENES

RESUMEN

Introducción: La rinitis alérgica (RA) es una de las enfermedades más comunes y representa un problema de salud global, afectando al 30% de la población general, con un continuo incremento de la prevalencia y asociando importantes comorbilidades y complicaciones. Existe un número importante de pacientes que asocian desviación septal y RA, debido a la alta prevalencia en la población de ambas patologías. La mayoría de la evidencia bibliográfica hasta el momento refiere que la septoplastia (STP) no es el mejor tratamiento en pacientes con RA y desviación septal, pues la rinitis les impide a los pacientes objetivar el grado de mejora. En nuestro estudio nos planteamos verlo al revés, se trata de comprobar si la STP modifica el curso clínico de la RA.

Objetivo: El objetivo de nuestro estudio es describir y comparar la evolución de los síntomas en pacientes diagnosticados de rinitis alérgica (RA) y desviación septal antes y después de la cirugía de septoplastia (STP).

Material y Métodos: Se trata de un estudio quasi-experimental de pacientes con RA y desviación septal elegidos de las consultas de Alergia y de Otorrinolaringología del hospital que están pendientes de ser intervenidos de STP o que ya hayan sido intervenidos de STP. Nos proponemos cuantificar el uso de medicación antes y después de la cirugía, comparar los valores de la escala analógica visual (EVA) subjetiva de síntomas, así como la puntuación de calidad de vida obtenida en el cuestionario ESPRINT de calidad de vida en pacientes con rinitis, antes y después de la cirugía. Finalmente, también mediremos mediante un procedimiento objetivo como la RNM, el nivel de obstrucción nasal antes y después de la cirugía, realizando ésta a los pacientes antes de ser intervenidos y a los 12 meses de la misma.

Resultados: En el estudio han participado 42 sujetos. La edad de los pacientes cuando se les realizó la STP era de 34.16 ± 9.74 años, con un rango entre 18 y 64. De estos 42 sujetos, 27 son varones (64.3%) y 15 mujeres (35.7%). Los pacientes antes de la STP tenían una puntuación de 8.52 ± 1.13 en la escala EVA y tras la cirugía se reduce de forma importante a 3.74 ± 2.1 . Previamente a la cirugía la puntuación total del ESRINT fue de 62.24 ± 14.84 reduciéndose tras la cirugía 23.48 ± 18.28 . Por tanto, tras la STP mejoran de forma significativa los parámetros de calidad de vida. Existe una correlación positiva significativa entre el ESRINT y el EVA antes de la STP ($r=0.32$, $p=0.036$) y esta correlación aumenta tras la STP ($r=0.69$, $p=0.00$). También existe correlación negativa entre los valores de RNM tras la STP con el cuestionario ESRINT ($r=-0.43$, $p=0.005$).

Conclusiones: La STP modifica el curso clínico de la RA en pacientes que asocian esta entidad a desviación septal, permite una reducción en el uso de la medicación, mejora la clínica subjetiva observada por los pacientes, así como el flujo nasal y el grado de obstrucción.

SUMMARY

Introduction: Allergic rhinitis (AR) is one of the most common diseases and represents a global health problem, affecting 30% of the general population, with a continuous increase in prevalence and associating important comorbidities and complications. There is a significant number of patients who associate septal deviation and AR, due to the high prevalence in the population of both pathologies. Most of the bibliographic evidence to date refers that septoplasty (STP) is not the best treatment in patients with AR and septal deviation, since rhinitis prevents patients from objectifying the degree of improvement. In our study we considered seeing it the other way around, it is a question of verifying whether STP modifies the clinical course of AR.

Objectives: The objective of our study is to describe and compare the evolution of symptoms in patients diagnosed with allergic rhinitis (AR) and septal deviation before and after septoplasty surgery (STP).

Material and Methods: This is a quasi-experimental study of patients with AR and septal deviation chosen from the Allergy and Otorhinolaryngology consultations at the hospital who are awaiting surgery for STP or who have already been operated on for STP. We propose to quantify the use of medication before and after surgery, compare the subjective of visual analogic scale (VAS) values of symptoms as well as the HRQoL score obtained in the ESPRINT quality of life questionnaire in patients with rhinitis, before and after surgery. Finally, we will also measure through an objective procedure such as MRI, the level of nasal obstruction before and after surgery, performing this on patients before being operated on and 12 months after it.

Results: 42 subjects participated in the study. The age of the patients when the STP was performed was 34.16 ± 9.74 years, with a range between 18 and 64. Of these 42 subjects, 27

are men (64.3%) and 15 women (35.7%). The patients before the STP had a score of 8.52 ± 1.13 on the VAS scale and after surgery it was significantly reduced to 3.74 ± 2.1 . The total ESPRINT score prior to surgery. It was 62.24 ± 14.84 , reducing after surgery 23.48 ± 18.28 . Therefore, after STP the HRQoL parameters improve significantly. There is a significant positive correlation between ESPRINT and VAS before STP ($r = 0.32$, $p = 0.036$) and this correlation increases after STP ($r = 0.69$, $p = 0.00$). There is also a negative correlation between the MRI values after the STP with the Sprint questionnaire ($r = -43$, $p = 005$).

Conclusions: STP modifies the clinical course of AR in patients who associate this entity with septal deviation, allows a reduction in the use of medication, subjective clinical improvement observed by patients and improves nasal flow and the degree of obstruction.

RESUMO

Introdución: A rinite alérxica (RA) é unha das enfermidades máis comúns e representa un problema de saúde mundial, que afecta ao 30% da poboación en xeral, cun incremento continuo da prevalencia e que asocia importantes comorbilidades e complicacións. Hai un número significativo de pacientes que asocian a desviación septal e a RA, debido á alta prevalencia na poboación de ambas patoloxías. A maioría das evidencias bibliográficas ata a data refiren que a septoplastia (STP) non é o mellor tratamento en pacientes con RA e desviación do septal, xa que a rinite impide aos pacientes obxectivar o grao de mellora. No noso estudo consideramos velo ao revés, trátase de verificar se stp modifica o curso clínico da rinite alérxica (AR).

Obxectivos: O obxectivo do noso estudio é describir e comparar a evolución dos síntomas en pacientes diagnosticados de rinite alérxica (RA) e desviación septal antes e despois da cirurxía de septoplastia (SPT).

Material e métodos: trátase dun estudo cuasi-experimental de pacientes con RA e desviación do septos elixidos entre as consultas de alerxia e otorrinolaringoloxía no hospital que están á espera de operarse de TEP ou que xa foron operados de STP. Propoñemos cuantificar o uso de medicamentos antes e despois da cirurxía, comparar os valores subjetivos de dos síntomas (EVA), así como a puntuación de calidade de vida obtida no cuestionario de calidade de vida ESPRINT en pacientes con rinite, antes e despois da cirurxía. Por último, tamén mediremos mediante un procedemento obxectivo como a resonancia magnética, o nivel de obstrución nasal antes e despois da cirurxía, realizándoo en pacientes antes de ser operados e 12 meses despois.

Resultados: 42 suxeitos participaron no estudo. A idade dos pacientes cando se realizou a STP foi de $34,16 \pm 9,74$ anos, cun rango entre 18 e 64. Destes 42 suxeitos, 27 son homes

(64,3%) e 15 mulleres (35,7%). Os pacientes antes da STP tiveron unha puntuación de $8,52 \pm 1,13$ na escala VAS e despois da cirurxía reduciuse significativamente a $3,74 \pm 2,1$. A puntuación total de ESRINT antes da cirurxía. Foi $62,24 \pm 14,84$, reducíndose despois da cirurxía $23,48 \pm 18,28$. Polo tanto, despois do STP os parámetros de calidade de vida melloran significativamente. Hai unha correlación significativa entre ESRINT e VAS antes de STP ($r = 0,32$, $p = 0,036$) e esta correlación aumenta despois de STP ($r = 0,69$, $p = 0,00$). Tamén hai unha correlación negativa entre os valores de RMN despois do STP co cuestionario Sprint ($r = -0,43$, $p = 0,005$).

Conclusiones: A STP modifica o curso clínico da RA en pacientes que asocian esta entidade coa desviación septal, permite unha redución no uso de medicamentos, mellora clínica subxectiva observada polos pacientes e mellora o fluxo nasal e o grao de obstrución.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS 7

RESÚMENES 9

 RESUMEN..... 10

 SUMMARY 12

 RESUMO..... 14

ÍNDICE 17

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y NOMBRES PROPIOS 25

INTRODUCCIÓN..... 29

 1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA NARIZ 30

 2. LA RINITIS. CLASIFICACIÓN 37

 3. RINITIS ALÉRGICA..... 39

 3.1. PREVALENCIA 39

 3.2. FACTORES DE RIESGO 41

 3.2.1. La genética y la historia familiar 41

 3.2.2. Factores perinatales..... 42

 3.2.3. Grupos étnicos 44

 3.2.4. Irritantes 45

 3.2.5. El humo del tabaco 47

3.2.6. Diferencias socioeconómicas	47
3.3. COMORBILIDAD	48
3.4. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	53
3.4.1. Alérgenos	55
3.4.2. Papel de la inmunoglobulina E en la rinitis alérgica	57
3.5. DIAGNÓSTICO	59
3.5.1. Historia clínica	60
3.5.2. Exploración física	63
3.5.3. Pruebas cutáneas	63
3.5.4. Estudio inmuno-alergológico	67
3.5.5. Pruebas de provocación nasal	73
3.5.6. Rinomanometría	77
3.5.7. Endoscopia nasal	81
3.5.8. Flujo máximo nasal	82
3.5.9. Técnicas de imagen	86
3.5.10. Diagnóstico diferencial	88
3.5.10.1. Rinitis alérgica local	89
3.5.10.2. Rinitis no alérgica	90
3.5.10.3. Rinitis aguda inespecífica	91
3.5.10.4. Rinitis medicamentosa	91

3.5.10.5. Rinitis hormonal	92
3.5.10.6. Rinitis vasomotora	92
3.5.10.7. Rinitis crónica atrófica.....	93
3.6. TRATAMIENTO.....	93
3.6.1. Evitación de alérgenos	95
3.6.2. Descongestionantes nasales	98
3.6.3. Anticolinérgicos	99
3.6.4. Antihistamínicos	101
3.6.5. Corticosteroides intranasales	102
3.6.6. Cromonas	105
3.6.7. Antagonistas del receptor de los leucotrienos	106
3.6.8. Anticuerpos monoclonales	108
3.6.9. Inmunoterapia	110
3.7. CALIDAD DE VIDA EN LA RINITIS ALÉRGICA	114
3.8. LA RINITIS ALÉRGICA. COSTE SOCIOECONÓMICO.....	122
3.9. LA SEPTOPLASTIA EN PACIENTES CON DESVIACIÓN DE TABIQUE NASAL Y EN LA RINITIS	127
HIPÓTESIS DE TRABAJO	135
1. HO (HIPÓTESIS NULA)	135
2. HA (HIPÓTESIS ALTERNATIVA).....	135

OBJETIVOS	137
METODOLOGÍA.....	139
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	140
2. ÁMBITO DE ESTUDIO	140
3. PERÍODO DE ESTUDIO	140
4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	140
5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	140
6. MECANISMO DE SELECCIÓN	141
7. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	141
8. LA SEPTOPLASTIA EN LA RINITIS ALÉRGICA Y DESVIACIÓN SEPTAL.....	142
8.1. Indicaciones quirúrgicas.....	143
8.2. Evaluación preoperatoria	143
8.3. Principios quirúrgicos	144
8.4. Técnica quirúrgica.....	144
8.4.1. Posición del paciente e infiltración	145
8.4.2. Incisión hemitransfixiante y túnel superior izquierdo	145
8.4.3. Plano mágico	146
8.4.4. Plano preespinal y túneles inferiores	146
8.4.5. Unión de túneles	147

8.4.6. Cuarto túnel	147
8.4.7. Corrección de una desviación anterior	148
8.4.8. Corrección de una desviación posterior	148
8.4.9. Corrección de una desviación septal	148
9. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES.....	150
10. CONSULTA BASAL PRE-CIRUGÍA.....	151
10.1. Recepción del paciente.....	151
10.2. Historia clínica.....	151
10.3. Revisión de historia alergológica para confirmar estudio alergológico y diagnóstico de rinitis alérgica	152
10.4. Exploración física de la nariz	152
10.5. Exploración funcional nasal con rinomanometria anterior activa.....	152
10.6. Escala visual analógica (EVA) de síntomas	156
10.7. Cuestionario ESPRINT 15 ítems en español.....	157
10.8. Uso de tratamientos para control de síntomas (score de uso de fármacos).....	158
11. CONSULTA POST-CIRUGÍA.....	158
12. RECOGIDA DE LOS DATOS.....	158
13. VARIABLES A ESTUDIO	160
14. MEDICIONES.....	160

15. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	162
RESULTADOS	163
1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS.....	164
2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA.....	169
3. VARIABLES RELACIONADAS CON CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA.....	173
3.1. Escala EVA	173
3.2. Cuestionario ESPRINT	174
4. RINOMANOMETRIA ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA	175
4.1. Correlaciones entre las variables estudiadas	178
DISCUSIÓN.....	179
1. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SINTOMATOLOGÍA.....	181
1.1. Congestión y obstrucción nasal	181
1.2. Estornudos	187
1.3. Rinorrea.....	189
1.4. Síntomas oculares.....	190
2. TEMPORALIDAD Y SEVERIDAD DE LA SINTOMATOLOGÍA	191
3. TRATAMIENTOS MEDICAMENTOSOS UTILIZADOS PARA LA RINITIS ALÉRGICA	194
4. RINITIS ALÉRGICA Y GÉNERO.....	197

5. EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE OBSTRUCCIÓN (EVA)	198
6. VARIABLES DE LA RINOMANOMETRÍA	203
7. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD.....	207
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	213
CONCLUSIONES	215
BIBLIOGRAFÍA.....	217
ÍNDICE DE TABLAS.....	245
ÍNDICE DE FIGURAS.....	247
PRODUCCIÓN Y ACTIVIDAD CIENTÍFICA.....	249
1. ASISTENCIA A CURSOS	250
2. PUBLICACIONES	253
3. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	254
4. PREMIOS DE INVESTIGACIÓN	255

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y NOMBRES PROPIOS

AH: Antihistamínico.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

ALG: Alérgeno.

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

CGN: Congestión nasal.

CIN: Corticoide intranasal.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EVA: Escala visual analógica.

IC: intervalo de confianza.

IgE: inmunoglobulina E.

ITE: Inmunoterapia específica.

FN: Fosas nasales.

LT: Leucotrienos.

NOSE: Escala de Evaluación de Síntomas de obstrucción nasal.

OBN: Obstrucción nasal.

OR: Odd ratio.

ORL: Otorrinolaringología.

PN: Provocación nasal.

RA: Rinitis alérgica.

RAL: rinitis alérgica local.

RAST: (Radio-allergo-sorbent test- Pruebas de radio alergosorbentes).

RNM: Rinomanometría.

RNA: Rinitis no alérgica.

RNMA: Rinometría acústica.

SAHS: Síndrome de apnea hipopnea del sueño.

SNOT-22: Cuestionario de Síntomas Nasosinusales – 22.

STP: Septoplastia.

TAC: Tomografía axial computarizada.

INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA NARIZ

La nariz está formada por cartílagos conectados entre sí y con las estructuras óseas. Los primeros son el cartílago nasal del septum o tabique nasal, los cartílagos laterales y los cartílagos alares mayor y menor. Las estructuras óseas son los huesos nasales, las apófisis ascendentes de los maxilares y la porción nasal del frontal. Los cartílagos y el tejido conectivo están interpuestos entre ellos rodeando los orificios nasales y actúan como una válvula, regulando la entrada de aire (1).

La cavidad nasal está dividida por el tabique nasal en dos mitades llamadas fosas nasales (FN), derecha e izquierda, las cuales se abren a la cara a través de dos orificios y a nivel posterior se comunican con la rinofaringe mediante las coanas o aberturas nasales posteriores.

Cada FN tiene un techo, un suelo, una pared lateral y otra medial (formada por el tabique nasal). El techo está formado por la espina nasal del hueso frontal y los huesos nasales; la lámina cribosa del etmoides y por el cuerpo del esfenoides. El suelo está formado por la cara superior del paladar óseo.

La pared medial está formada por el tabique óseo posteriormente y el cartílago septal a nivel anterior. La pared lateral está formada por el hueso lacrimal o unguis, por la cara nasal del hueso maxilar, por la lámina perpendicular del palatino y por la cara nasal del laberinto etmoidal, que separa la cavidad nasal de la órbita y tiene una superficie muy irregular, lo cual se debe a la presencia de tres relieves óseos denominados cornetes, los cuales forman el techo de unos canales que comunican libremente con la cavidad nasal, denominados meatos nasales. Hay tres cornetes que aparecen de forma constante (superior, medio e inferior).

Las cabezas se disponen en línea ascendente, oblicua, paralela al dorso de la pirámide y las colas siguen una línea vertical cerca de las coanas.

El cornete inferior, el más largo de todos, es un hueso independiente que se extiende prácticamente a todo lo largo de la pared lateral de la FN, y tiene forma curva, articulándose con la cara nasal del maxilar y la lámina perpendicular del hueso palatino.

El cornete medio se articula por detrás con la lámina perpendicular del hueso palatino. Entre el cornete medio y el inferior se encuentra el meato medio.

El cornete superior está situado por encima y por detrás del cornete medio, formando el techo del meato superior, mucho más pequeño que el meato medio y donde drenan las celdillas etmoidales posteriores.

La FN también se divide en tres zonas: vestibular, olfatoria y respiratoria. El vestíbulo nasal es una dilatación situada por dentro de la abertura del orificio nasal. Está cubierto por piel y tiene glándulas sebáceas y sudoríparas, y pelos denominados vibrisas, que actúan como barrera para el paso de sustancias extrañas contenidas en el aire inspirado. La región olfatoria está formada por el cornete superior, la parte opuesta del tabique y el techo intermedio y la región respiratoria comprende el resto de la cavidad.

La mucosa nasal cubre las fosas exceptuando los vestíbulos, continuándose con la mucosa de la rinofaringe mediante las coanas, con la mucosa del oído medio a través de la trompa de Eustaquio y con la conjuntiva mediante el conducto lacrimonasal y con las mucosas de los senos paranasales a través de sus aberturas. Es más gruesa y posee más vasos sanguíneos en los cornetes.

La vascularización de la cavidad nasal es compleja y es llevada a cabo por diferentes ramas de la arteria oftálmica, la arteria maxilar y la arteria facial.

Las venas forman un plexo submucoso sobre todo en la parte inferior del tabique y en los cornetes medio e inferior. Una parte de las venas drenan en la vena esfenopalatina, otra parte en la vena facial o en las venas oftálmicas,

Los nervios encargados de la sensibilidad son el nervio nasal, el nervio infraorbitario, y, el nervio vidiano. Exceptuando el nervio nasal, todos los demás son nervios procedentes de la división maxilar del nervio trigémino.

Los nervios encargados del olfato tienen una estructura plexiforme en la mucosa nasal y van ascendiendo por los canales situados en el etmoides hasta pasar al cráneo a través de los orificios de la lámina cribosa, entrando por la superficie inferior de los bulbos olfatorios.

Los linfáticos se vierten en los ganglios retrofaríngeos y en los ganglios superiores de la cadena yugular interna.

Los senos paranasales tienen forma y tamaño variables según cada individuo, estando cubiertos por una mucosa que se continúa con la de la FN. Hay dos senos frontales, dos senos esfenoidales, dos senos maxilares, y finalmente los senos etmoidales.

La función fisiológica nasal más importante es analizar el aire inspirado para detectar los irritantes que puedan dañar la vía respiratoria y acondicionar el aire para que llegue a los pulmones en condiciones óptimas. En la nariz, el aire se filtra, se humedece y se atempera y las respuestas reflejas protegen las vías respiratorias inferiores de irritantes. El epitelio nasal juega un papel clave en los mecanismos de reconocimiento alérgico.

Las funciones principales de los senos paranasales son la ventilación, interviniendo de forma discreta en las fases respiratorias y el drenaje de moco hacia las FN. Los cilios realizan un movimiento de barrido del moco.

Las FN, ejercen tareas importantes para mejorar la calidad del aire que llega a los pulmones, aparte participan de forma decisiva en la olfacción y desempeñan una función esencial como cámaras de resonancia, en los mecanismos de producción de la voz o timbre.

Para la realización de la función respiratoria se crean una serie de resistencias capaces de modificar el flujo nasal, facilitando la función pulmonar. En el caso que las FN presenten alguna patología y tengan dificultad para realizar esa función, el sujeto respirará utilizando la boca, que no tiene la función de acondicionamiento del aire como la nariz.

El volumen aéreo que pasa por las FN es la ventilación/minuto, que en reposo es de unos 6-8 litros por minuto, pero puede incrementarse muchas veces durante el ejercicio. Las FN pueden modificar el flujo aéreo debido a la movilidad de los cartílagos, así como a la propia anatomía nasal caracterizada por superficies irregulares, cambios de sección y hendiduras.

Hay una resistencia al paso del aire por la nariz. El área de mayor resistencia nasal es la válvula nasal, aunque también los hacen otras estructuras como el tabique, la mucosa nasal y los cornetes.

Durante la espiración se producen flujos de aire en las fosas en sentido opuesto. Las corrientes de aire de la salida de la vía aérea muestran menos alteraciones en los procesos de intercambio de calor y metabólico entre la pared nasal y el aire que discurre por la fosa. Cuando se realiza una inspiración exclusivamente nasal y una espiración oral, se produce una desecación de la mucosa nasal (2).

La permeabilidad respiratoria de las FN se afecta por numerosos factores como son la temperatura y humedad del aire ambiente, la temperatura corporal, los estímulos psíquicos o la función respiratoria pulmonar, También influyen procesos cardiológicos, endocrinológicos o tratamientos medicamentosos.

En condiciones de respiración nasal normal, el aire es aclimatado (se calienta y se humedece) y purificado. El calentamiento y la humidificación del aire son llevados a cabo por la mucosa nasal. Por otro lado, la secreción de la mucosa nasal ejerce una acción protectora al evitar la excesiva eliminación de agua por el aire inspirado, impidiendo su desecación.

En cuanto a la purificación, se lleva a cabo mediante la eliminación de cuerpos extraños, gérmenes, partículas de polvo, etc. Las partículas mayores de 4,5 μm de diámetro son filtradas en un 85 % en la FN por la acción de las vibrisas, reduciéndose este porcentaje a un 5% en caso de partículas menores de 1 μm (3).

Para la función protectora es esencial el aparato mucociliar de la mucosa, es decir, la combinación funcional de secreción en forma de capa coloidal que va arrastrando los cuerpos extraños desde la entrada de las FN hasta las coanas y la actividad de los cilios del aparato respiratorio.

La secreción nasal está constituida en el 95% por agua, electrolitos y mucina. Es consecuencia de las células caliciformes y glándulas seromucosas, plasma, lágrimas y agua condensada del aire inspirado.

La mucosa nasal tiene dos zonas de defensa desde el punto de vista fisiopatológico: la capa de secreción mucosa junto al epitelio y el tejido conectivo perivascular de la lámina propia. En la primera zona ejercen la función defensiva el aparato mucociliar y elementos de defensa contenidos en la secreción. En la segunda están macrófagos y otras células defensivas, linfocitos, eosinófilos e inmunoglobulinas G, M y E. También se ha señalado el papel que juega el óxido nítrico en el área nasal y paranasal como primera línea defensiva contra microorganismos, el cual está aumentado significativamente en patologías como asma y rinitis alérgica (RA), por lo que se ha valorado su utilidad como marcador diagnóstico y evolutivo de ciertas patologías del tracto respiratorio (4).

En las FN se producen unos reflejos de forma cíclica. Hay variaciones de la resistencia respiratoria de cada FN asociadas a un mecanismo vasomotor, con congestión y descongestión vascular de la mucosa. Estos ciclos nasales se han puesto de manifiesto por Fisher, y col en 1993, con rinometría acústica (RNMA), una técnica que analiza la geometría nasal en toda la cavidad nasal, no solo en el segmento limitante del flujo. Usando esta técnica, seis voluntarios adultos fueron examinados a intervalos de 15 a 30 minutos comprobando cambios en toda la cavidad nasal y que se correspondían con fluctuaciones en las puntuaciones subjetivas de obstrucción, así como con mediciones de resistencia nasal (5). Estos ciclos se traducen en un aumento y disminución de la permeabilidad, permaneciendo constante la resistencia respiratoria global de la FN. Todo ello es controlado por el sistema neurovegetativo autónomo a través de los espacios cavernosos de la mucosa nasal, con interconexiones con los ganglios esfenopalatino y estrellado, regulados a su vez por un centro autónomo situado en el hipotálamo (6). Estos ciclos pueden producir cierto grado de obstrucción nasal. La obstrucción nasal (OBN), ya sea parcial o completa, puede influir en la calidad del sueño y se ha relacionado fuertemente con la génesis de apneas del sueño. La relación entre el flujo de aire nasal y el proceso de colapso de la vía aérea superior es compleja.

El sentido del olfato puede estimular o inhibir el apetito y tiene un papel muy importante en la esfera psíquica, de tal manera que ciertas reacciones afectivas pueden ser desencadenadas o inhibidas por los olores. También guarda una estrecha relación con la memoria, sirviendo de guía en el reconocimiento de distintas situaciones. En un estudio se correlacionó las respuestas fisiológicas y psicológicas a la estimulación del olor (7).

El campo olfatorio nasal contiene células nerviosas cuyas fibras llevan la información al bulbo olfatorio, posteriormente a los centros olfatorios secundarios y de aquí a los corticales

(8). La información que transcurre hacia estos núcleos se hace mediante un grupo específico de neuronas, con circuitos internos que modulan la actividad de unas y otras, de manera que desde el bulbo se pueden regular los distintos mensajes de control que le llegan procedentes de diversas regiones cerebrales. Algunos fenómenos como el de la adaptación también tiene lugar en el sentido del olfato, igual que en otros sentidos.

Las FN intervienen en la formación de los armónicos y por tanto en el timbre del lenguaje. Durante la formación de los llamados sonidos resonantes, m, n y ng, por ejemplo, la corriente de aire fluye a través de las FN abiertas, mientras que, en la formación de las vocales, las FN y la epifaringe permanecen más o menos separadas por el velo del paladar del espacio de resonancia constituido por la cavidad oral.

El flujo lagrimal descendente hacia la nariz se influye por la gravedad y la corriente aérea nasal. La inhalación, el esnifado de moco y otros movimientos nasales producen una presión negativa intranasal, la cual hace que la lágrima avance desde el saco hasta la nariz, donde se une al moco.

2. LA RINITIS. CLASIFICACIÓN

La rinitis es la inflamación de la mucosa nasal que causa congestión nasal, rinorrea, prurito nasal y estornudos. La RA es la inflamación de la mucosa que recubre la cavidad nasal en forma de una reacción de hipersensibilidad de tipo I dependiente de IgE (9).

La rinitis es una enfermedad muy frecuente que afecta a más del 40% de la población (10). Es una enfermedad compleja que es sostenida por una gran cantidad de mecanismos y causas alérgicas. Dado que la mucosa nasal se continúa con la de los senos paranasales, la inflamación nasal puede evolucionar hacia una rinosinusitis. Las rinitis y sus complicaciones impactan en la calidad de vida y generan muchas consultas médicas (11).

En 2010, Rondon y col. (12) realiza una clasificación de la rinitis en alérgica con atopia sistémica, alérgica local, alérgica dual, infecciosa y no infecciosa según se expone en la tabla 1.

Rinitis alérgica	(con atopia sistémica)
Rinitis alérgica local	(sin atopia sistémica)
Rinitis alérgica dual	Según la duración: (Intermitente/Persistente Viral). Según la intensidad: (Leve/Moderada-Grave) Según tiempo de exposición a alérgeno: perenne/estacional/ocupacional.
Rinitis infecciosa	Aguda o crónica.
Rinitis no Infecciosa	Ocupacional (no alérgica). Inducida por fármacos. Hormonal. Senil. Irritativa. Gustatoria. Emocional.

Tabla 1. Clasificación etiológica de la rinitis.

Las rinitis se clasifican fundamentalmente según sus causas en dos grandes grupos, alérgicas y no alérgicas. La RA constituye un fenotipo relativamente homogéneo resultante de la sensibilización de IgE a los alérgenos (ALG) ambientales. Por el contrario, la rinitis no alérgica (RNA) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades donde la inflamación mediada por el sistema inmune no siempre es aparente (13).

Más recientemente, las rinitis se clasifican en las siguientes categorías: mediada por IgE o alérgica, autonómica, infecciosa e idiopática (14, 15).

Rinitis alérgica	<ul style="list-style-type: none"> • Mediada por IgE
Rinitis autonómica	<ul style="list-style-type: none"> • Vasomotora • Inducida por fármacos (rinitis medicamentosa) • Hipotiroidismo • Hormonal
Rinitis Infecciosa	Viral, bacteriana, o infección micótica
Idiopática	

Tabla 2. Clasificación etiológica de la rinitis.

Según Equiluz-Gracia, la rinitis se puede dividir en varios fenotipos. Históricamente, la afección se ha clasificado en las formas de RA y RNA, según los resultados de los biomarcadores clásicos de atopia: prueba de punción cutánea e IgE específica para ALG séricos. La rinitis alérgica local (RAL) solo puede reconocerse si se integra una prueba adicional como la provocación de ALG nasal en el algoritmo de diagnóstico para la rinitis crónica ((16).

Para Agnihotri y McGrath la RA se clasifica como intermitente o persistente y leve versus moderada a grave. La RNA se puede dividir teniendo en cuenta las etiologías inflamatorias y no inflamatorias. Las rinitis de causa inflamatoria incluyen la rinitis no alérgica con eosinofilia, la rinitis postinfecciosa y la rinitis asociada con pólipos nasales. Las rinitis de causa no inflamatoria incluyen la rinitis idiopática no alérgica o vasomotora, rinitis inducida por medicamentos, rinitis relacionada con hormonas (por ejemplo, embarazo) y la relacionada con enfermedades sistémicas (17).

3. RINITIS ALÉRGICA

La RA es una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por inmunoglobulina E y causada por la exposición a una gran variedad de ALG (18).

La RA se caracteriza por paroxismos de estornudos, rinorrea y obstrucción nasal (OBN). Tradicionalmente, la RA ha sido considerada como un proceso leve y su morbilidad infravalorada. Sin embargo, puede alterar la calidad de vida de la persona que lo padece, al afectar a su vida diaria, al rendimiento escolar o laboral e, incluso, a las relaciones sociales. Además, se asocia con frecuencia a otras alteraciones como síntomas oculares. También interacciona con el asma, con la que comparte mecanismo inmunopatogénico, habiéndose llegado a establecer el concepto de una enfermedad única de la vía respiratoria (19).

3.1. PREVALENCIA

La RA es una de las enfermedades más frecuente y representa un problema de salud global, habiéndose incrementado su prevalencia en los últimos años de forma progresiva (20-22). Este incremento puede estar en relación con uso de instalaciones de interior, el hábito tabáquico, el aumento de la población en medios urbanos y los efectos de la contaminación del aire.

Algunos estudios mostraban una cifra media de prevalencia de la RA del 15% (23) o entre el 10-30% dependiendo del método utilizado (11, 24). Sin embargo, este dato probablemente corresponde a una infraestimación ya que muchos pacientes no reconocen la rinitis como una enfermedad y, por lo tanto, no se cuantifica de forma adecuada en muchos estudios epidemiológicos. Más recientemente otros estudios han comprobado que puede afectar hasta el 30% de la población general, con comorbilidades y complicaciones significativas (19).

Bachert en 2006 realizó una encuesta en 4959 sujetos encontrando una prevalencia de síntomas compatibles con rinitis del 39.3%. Tras seleccionar a 743 encuestados que experimentaron síntomas nasales durante el último año encontró una prevalencia ajustada de 29.8% para RA y 9.6% para RNA, respectivamente. Este autor encuentra una alta prevalencia de síntomas de rinitis autodeclarados en la población belga, siendo la RA aproximadamente tres veces más frecuente que RNA no infecciosa. Además, los pacientes con RA sufrieron un mayor número de síntomas y mostraron un perfil de más grave que la RNA (25). En estudios españoles un 74% de los pacientes con RA tienen enfermedad persistente (26) y porcentajes de síntomas moderados o graves que oscilan entre el 67% (27, 28) y el 87% (29).

En el estudio prospectivo de Schatz en USA, de 345 pacientes, una gran proporción de pacientes tenía enfermedad moderada o grave (62.6%), enfermedad persistente un 47% y comorbilidades como asma un 28.4% (30).

Katellaris y cols. revisaron la prevalencia de la RA en niños y adultos en diversas regiones del mundo (África, Asia-Pacífico, Australia, Europa del Este, América Latina y Oriente Medio) observándose variaciones interregionales, que oscilaron entre el 2.9% en niños de 10 a 18 años en Turquía a porcentajes del 54.1% en niños de 13-14 años en Nigeria. La alta variabilidad en la prevalencia en estas regiones no occidentales contrasta con la encontrada

en poblaciones occidentales (EE. UU y Europa) donde la prevalencia de la enfermedad tiende a ser más uniforme (31).

En niños, diversos estudios estiman que sobre un 10% de los niños y un 20-30% de los adolescentes padece RA, siendo una de las enfermedades crónicas más prevalentes, que se desarrolla antes de los 20 años en un 80% de los casos, disminuyendo su prevalencia después de los 50 años (32, 33).

3.2. FACTORES DE RIESGO

3.2.1. La genética y la historia familiar

Las enfermedades alérgicas son complejas y su aparición involucra a factores ambientales y genéticos. El desarrollo de Genoma-Wide Association Studies, ha revolucionado nuestra comprensión genética de las enfermedades alérgicas. Han sido identificados genes relacionados con susceptibilidad para el asma, RA y dermatitis atópica que sugiere la existencia de loci genéticos asociados con estas enfermedades, proporcionando nuevas ideas sobre posibles vías y mecanismos patológicos (34).

La atopia es provocada por ALG y aumentada por factores ambientales, pero tiene una base genética. Esta base genética predispone a la atopia, o influyen en la respuesta específica de IgE a los ALG individuales, o aumentan la inflamación (35). Hace más de 20 años, Blanco Quirós y col. revisaron la regulación de IgE y los mecanismos inmunológicos involucrados en la reacción atópica, particularmente los genes de codificación de factores, citocinas y receptores que participan en la atopia (36).

Desde hace años también se conoce que los antecedentes personales y familiares de atopia en los pacientes con RA son frecuentes, indicando la fuerte carga genética de esta enfermedad. Se han identificado polimorfismos genéticos y antígenos del sistema HLA en

relación con la RA (37). La RA en uno de los padres predispone a esta enfermedad en sus hijos (OR de 2.2), aumentando a un 38% si ambos padres están afectados. Existe un predominio en varones a los 6-7 años (OR de 1.9) con predominio en mujeres en la adolescencia, virando a una prevalencia similar en la edad adulta (38).

Waage, en 2018, llevó a cabo un metaanálisis para analizar los trabajos relacionados con la genética de la RA. Tras analizar 59.762 casos y 152.358 controles de ascendencia europea se identificaron 41 loci de riesgo para RA, incluidos 20 loci no asociados previamente con RA (39). En otra revisión posterior de Meng se presentan los diferentes mecanismos genéticos implicados en la RA. Se discuten, entre otros, el papel del polimorfismo de un solo nucleótido o la metilación del ADN (40).

Recientemente también, Schoettler revisa las publicaciones de los últimos años de la asociación del Genoma-Wide Association Studies y enfermedades alérgicas. El asma de inicio en la infancia se asocia con los loci más independientes en comparación con otros grupos definidos de casos de asma y enfermedades alérgicas. Existe una superposición genética significativa entre el asma y las enfermedades alérgicas, particularmente con respecto al asma de inicio en la infancia (41).

3.2.2. Factores perinatales

Las infecciones y el contacto antihigiénico, sobre todo en los primeros años de vida, podrían conferir protección contra el desarrollo de alergia al estimular la inmunidad en dirección a un fenotipo de linfocitos T colaboradores del tipo 1 (Th1) (42).

Illi en 2001 investigó la asociación entre las infecciones de la primera infancia y el posterior desarrollo del asma, en un estudio longitudinal multicéntrico con 1314 niños. Este autor realizó un seguimiento hasta la edad de 7 años mediante cuestionarios parentales, determinación de las concentraciones de IgE a diversos ALG e hiperreactividad bronquial

mediante una prueba de provocación bronquial de histamina. Observó que tener una o más infecciones virales del tipo de herpes en los primeros 3 años de vida se asociaba inversamente con la presencia de asma a los 7 años (OR 0.48; 0.26-0.89). Los autores concluyen que las infecciones virales repetidas, en edades tempranas de la vida, pueden reducir el riesgo de desarrollar asma (43).

La exposición temprana a los agentes microbianos ambientales puede estar asociada con el desarrollo de enfermedades alérgicas. Según Braun-Fahrlande en los primeros años de vida, el sistema inmune innato puede reconocer partes viables y no viables de microorganismos. La activación inmune puede dirigir la respuesta inmune, lo que confiere tolerancia a los alérgenos como la caspa de animales o el polen de árboles y hierbas. Este autor estudia los datos aportados por cuestionarios sobre rinitis y asma realizados a padres de 812 niños de 6 a 13 años que viven en zonas rurales de Alemania, Austria o Suiza. Se obtuvieron muestras de sangre de los niños para comprobar la sensibilización atópica, estudiando la relación entre los niveles de endotoxina en la ropa de cama utilizada por estos niños, los hallazgos clínicos y los perfiles de producción de citocinas de leucocitos de sangre periférica que habían sido estimulados con lipopolisacárido y enterotoxina estafilocócica B. Se encontró que los niveles de endotoxina estaban inversamente relacionados con la aparición de rinitis, asma y sensibilización atópica. La producción de citoquinas por los leucocitos (producción de factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, interleucina-10 e interleucina-12) se relacionó inversamente con el nivel de endotoxina en la cama, lo que indica una marcada disminución de la respuesta inmune en niños expuestos. Los autores concluyen que la exposición ambiental de un sujeto a la endotoxina puede tener un papel crucial en el desarrollo de la tolerancia a los alérgenos ubicuos que se encuentran en ambientes naturales (44).

Karvonen en 2012 siguió a una cohorte de 1133 niños de una zona rural, la mayoría de las familias de agricultores, a los que se les realizó seguimiento mediante cuestionarios desde el nacimiento hasta los 2 años. A los 2 meses de edad se determinó endotoxina y polisacáridos extracelulares de *Penicillium* y *Aspergillus spp.* Al año se midió la IgE específica contra 19 ALG. La incidencia de asma se asoció inversamente con la cantidad de polvo y las cargas de polisacáridos extracelulares y endotoxina del colchón de la madre. La cantidad y el contenido microbiano del polvo doméstico se asociaron inversamente con el asma y las sibilancias (45).

Otros autores como Raymon también defienden que las infecciones durante los primeros días de vida influyen en la salud futura y que la inflamación perinatal se asocia con una disminución de la incidencia de asma y atopia en la vida posterior adulta (46).

Entre los factores que no parecen ser factores de riesgo para la RA están la edad de la madre, los marcadores de crecimiento fetal, la gestación múltiple, el tipo de parto, la prematuridad, el bajo peso al nacer o el retraso de crecimiento (47-49).

3.2.3. Grupos étnicos

Diversos estudios han analizado el papel del origen étnico en el desarrollo de la RA. Tedeschi, en el 2003, analizó el riesgo de desarrollar RA comparando las personas nativas con respecto a las originarias de otros sitios. Los emigrantes de países en desarrollo a países más industrializados parecen tener mayor riesgo de alergia en el país industrializado comparado con el de sus países de origen (50), sugiriendo que el estilo de vida y los factores medioambientales son más importantes que el origen étnico como factor de riesgo para la RA.

Burastero, en 2011, realizó una evaluación alergológica de 32.555 inmigrantes recientes de un área metropolitana muy industrializada del norte de Italia. En 395 sujetos se analizaron las características clínicas, el periodo de tiempo hasta la aparición de RA y/o asma, así como las sensibilizaciones. Los datos se compararon con los italianos residentes que vivían en la

misma área. Observó que el número de días con clínica de RA de los inmigrantes desde su llegada a Italia se correlacionaba con el número de sensibilizaciones. Además, el antecedente personal o familiar de enfermedades alérgicas fue menos frecuente en inmigrantes alérgicos en comparación con los residentes alérgicos. En definitiva, según este autor, los factores ambientales juegan un papel relevante en la inducción de alergias (51).

Minetti en 2015 analizó si los inmigrantes de los países en desarrollo hacia los países occidentales tienden a sensibilizarse más a los ALG del país de acogida que a los del país de origen. Para ello también estudió la sensibilización en un área altamente industrializada en Italia. Realizó una comparación del patrón de sensibilización entre los inmigrantes y una muestra aleatoria de sujetos nativos y entre los inmigrantes según la región de origen y el período de tiempo hasta la sensibilización. Inicialmente los inmigrantes se sensibilizaron al pasto (67.1%), ácaros del polvo doméstico (38.5%) y abedul (27.5%), con un patrón de sensibilización muy similar al observado en los italianos nativos. A medida que pasaba el tiempo de estancia en el país, la proporción de sujetos con polisensibilización en inmigrantes es más alta que en nativos (53.3% vs. 40.1%). Entre los inmigrantes, el riesgo de sensibilización al pasto fue mayor en los del África subsahariana (OR = 2.76) y América Latina (OR = 2.49), mientras que el riesgo de sensibilización al polvo doméstico fue mayor entre los inmigrantes del sur de Asia (OR = 2.71), en comparación con los inmigrantes de Europa del Este. En definitiva, para estos autores los inmigrantes desarrollan sensibilizaciones múltiples con mayor frecuencia que las personas nativas y están especialmente sensibilizados a los ALG locales. El país de origen también juega un papel importante (52).

3.2.4. Irritantes

Es conocido que durante los periodos de contaminación se produce un incremento de los síntomas respiratorios, incluyendo los asociados a la RA. Las partículas diésel, consecuencia de la combustión de los gases de los motores, pueden actuar como adyuvante

de los ALG del polen (53). Los pacientes de zonas congestionadas por tráfico tienen RA con mayor frecuencia y con síntomas son más intensos (54). Los contaminantes atmosféricos emitidos por automóviles incrementan la inflamación nasal, activando de forma preferencial las células Th2, aumentando la respuesta de citocinas y la producción de IgE (55).

Hace una década, Arnedo Peña, estudió la relación entre los contaminantes del aire y la prevalencia de síntomas recientes de rinitis. En una muestra de 455 escolares, con edades entre 6 y 7 años de 7 centros, comprobó que la mayor prevalencia de rinitis se asoció con una concentración promedio anual de dióxido de azufre (OR=1.56) y de monóxido de carbono (OR de 1.65) (56).

Unos años después, en 2016, Chung en Taiwán, estudió la asociación entre la primera aparición de síntomas de RA en niños en edad preescolar y los niveles de contaminantes atmosféricos. Estudió 9960 sujetos elegidos por muestreo sistemático de una cohorte de 400.000 sujetos del Seguro Nacional de Salud. Entre los contaminantes del aire, el monóxido de carbono y los óxidos de nitrógeno se relacionaron significativamente con RA, tras ajustar por edad y sexo. Debido a que ambos contaminantes se consideran emisiones de tráfico, este estudio sugiere que deben controlarse para reducir la prevalencia de rinitis en los niños (57).

Hehua y posteriormente Zou realizan revisiones sistemáticas y metanálisis con el objetivo de comprobar la relación entre estos irritantes ambientales y enfermedad alérgica. En 2017 Hehua estudió el riesgo de asma asociado a exposición ambiental observando una asociación estadísticamente significativa entre las exposiciones prenatales a dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre y PM10 y el riesgo de desarrollo de asma en la infancia (58). En 2018 Zou estudió si la exposición a la contaminación del aire y el riesgo de prevalencia de RA en la infancia. La exposición a dióxido de nitrógeno tenía un OR de 1.138, dióxido de azufre con un OR de 1.085, PM10 de 1.125, PM2.5 de 1.172. Concluye que la exposición a la contaminación del aire es probable un riesgo de prevalencia de RA infantil (59).

El ambiente de los espacios interiores modernos y el cambio climático también influyen en los antígenos inhalados modificando su concentración, alergenicidad y periodos de polinización. La sensibilización precoz a aeroalérgenos y la aparición de RA se asocian (OR de 2.9) (38).

La exposición a largo plazo a la contaminación del aire es una causa de asma infantil, aunque se necesita más investigación para dilucidar el mecanismo biológico exacto subyacente al asma infantil incidente y el contaminante específico del aire que lo causa (60).

3.2.5. El humo del tabaco

La exposición a contaminantes, como hemos visto, en el periodo perinatal aumenta la sensibilización alérgica en niños durante los tres primeros años de vida.

Según Topp, la exposición al humo del tabaco en el hogar no parece aumentar la prevalencia de la RA (61). Sin embargo, en un estudio transversal en 4.339 adultos, Shargorodsky evalúa la asociación entre la exposición al tabaquismo activo o fumadores pasivos y la prevalencia de rinitis en la población adulta estadounidense. Casi la mitad de la población (43%) tenía niveles detectables de IgE específicos para al menos un alérgeno inhalado y el 32% informó antecedentes de rinitis. Después del ajuste multivariado, la asociación entre el tabaquismo activo y la rinitis fue más fuerte en individuos sin sensibilización alérgica. En definitiva, según este autor, la exposición al humo del tabaco se asoció con una mayor prevalencia de síntomas de rinitis (62).

3.2.6. Diferencias socioeconómicas

Algunos estudios indican que la situación socioeconómica puede influir en las enfermedades alérgicas (63). Trupin analizó datos procedentes de encuestas para 515 adultos con asma o RA, relacionó marcadores del estado socioeconómico con la gravedad de

la enfermedad. Los entornos del hogar y del vecindario explicaron parcialmente las asociaciones de estado socioeconómico con los resultados de asma y RA en adultos (64).

3.3. COMORBILIDAD

La sensibilización alérgica puede ocurrir después de la exposición a ALG en las vías respiratorias por inhalación, en el tracto gastrointestinal por ingestión, en fluidos corporales por picadura de insecto o en la piel por contacto físico. Independientemente de la ruta de exposición, los síntomas pueden manifestarse en uno o más tejidos; por ejemplo, en los ojos (conjuntivitis), nariz (rinitis), pulmones (asma), piel, ya sea como erupción cutánea (urticaria), inflamación (dermatitis atópica) o hinchazón (angioedema), o en todo el cuerpo acompañado de una caída de la presión arterial (anafilaxia) (65).

Como se muestra en la figura 1 la alergia es una enfermedad sistémica que puede manifestarse con múltiples patologías. Las más frecuentes son la conjuntivitis, rinitis, asma, urticaria, dermatitis atópica, angioedema y anafilaxis. Estas manifestaciones son consecuencia de la exposición a distintos alérgenos y de distintas rutas de exposición.

En adultos, las comorbilidades más frecuentes de los pacientes que padecen RA son el asma, la conjuntivitis, la rinosinusitis crónica, los pólipos nasales, la tos crónica, la laringitis y el reflujo gastroesofágico (9). También se incluyen los trastornos respiratorios del sueño como ronquido o apneas (11, 66).

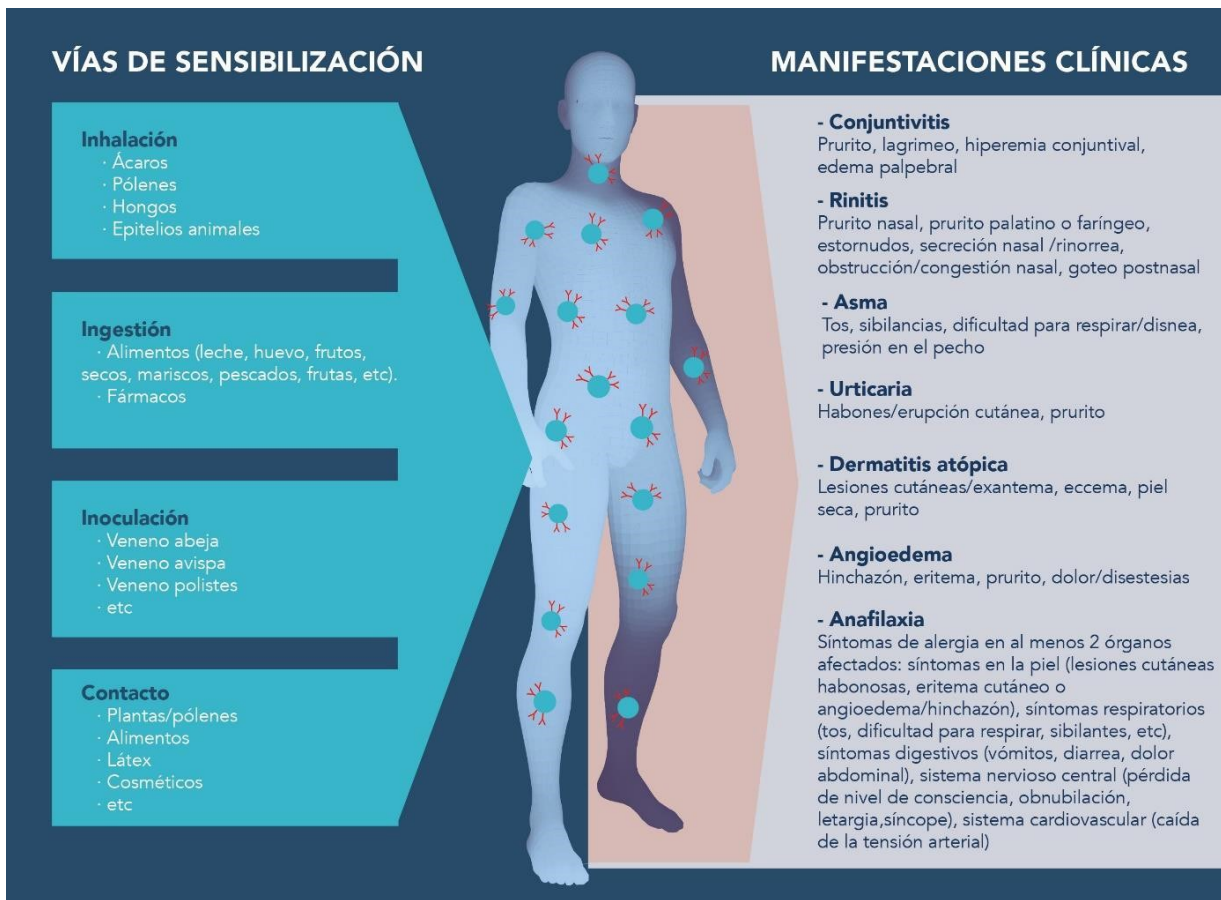


Figura 1. La alergia como enfermedad sistémica. (Fuente propia).

La rinitis y el asma son enfermedades muy comunes y frecuentemente coexisten en el mismo paciente. Su alta prevalencia se asocia además a una elevada morbilidad y a un alto coste económico. Ambas entidades comparten muchas características, aunque también tienen diferencias importantes. La investigación sobre RA ha sido muy fecunda generando gran cantidad de información que en algunos puntos es controvertida. El documento de consenso de Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) es el resultado de un grupo de trabajo internacional sobre la RA y su impacto sobre el asma, en el que se realizó una amplia revisión sobre clasificación, epidemiología, genética, desencadenantes, mecanismos fisiopatológicos, comorbilidad de la rinitis, diagnóstico, tratamiento, etc. (67).

Diversos estudios han demostrado que existe una fuerte asociación entre la RA y el asma. Los síntomas nasales están presentes en al menos el 75% de los pacientes con asma, mientras que el 10-40% de los pacientes con RA tienen asma (68-71). Existe una relación entre la gravedad y el control de ambas enfermedades, demostrándose que el control del asma es más difícil si está asociado a la RA. Por otra parte, el asma parece estar más asociado a RA persistente que a los otros tipos de rinitis (69, 72, 73). Por lo tanto, la RA parece configurarse como un factor de riesgo para el desarrollo del asma, tanto en adultos como en niños (74).

En el estudio epidemiológico español Alergológica, el 55% de los pacientes atendidos por primera vez fueron diagnosticados de RA. De ellos, el 65% presentaban conjuntivitis y el 37% asma (29).

La RA está frecuentemente asociada a conjuntivitis. La conjuntivitis alérgica se considera parte de la misma entidad nosológica y se asocia con mucha frecuencia a la RA (70% en rinitis estacionales y 50% en perennes), su presentación aislada es rara (38).

La rinitis y el asma representan las manifestaciones clínicas de una enfermedad en dos partes de las vías respiratorias. Para algunos autores, la RA y el asma representan una misma enfermedad inflamatoria y necesitan ser consideradas como una entidad para una comprensión y manejo óptimo (75, 76). Para Massoth, el asma y rinitis se consideran en el contexto de la teoría de la vía aérea unificada, que describe las vías aéreas superiores e inferiores como una sola unidad funcional. Por lo tanto, es importante que los otorrinolaringólogos comprendan el asma y sus complejas relaciones con las enfermedades concomitantes, a fin de proporcionar una atención integral a estos pacientes (77).

Por otra parte, el consenso ARIA aporta un enfoque óptimo para una atención integrada de los pacientes con RA y asma. La Fase 4 de ARIA propone una estrategia de manejo y la toma de decisiones compartidas en rinitis y asma (78).

La RA mal controlada puede asociarse en su evolución con el empeoramiento de los síntomas de asma. En este sentido, el tratamiento con antihistamínicos y esteroides intranasales tópicos mejora los síntomas de la RA con asma alérgica concomitante (79).

Togias, en un trabajo reciente, determinó la prevalencia de la rinitis y sus fenotipos en 619 niños con asma. La RA estaba presente en 93.5% de los pacientes. El fenotipo de la RA perenne, con exacerbaciones estacionales, fue el más frecuente (34.2%) y más grave. La RNA la menos frecuente (11.3%) y menos grave. La RA fue más sintomática en pacientes con asma difícil de controlar. La RA perenne con exacerbaciones estacionales es el fenotipo más grave y el que más asocia con asma de difícil control (80).

Mariño Sánchez incide en que en la práctica clínica muchos niños y adolescentes con RA presentan afecciones multimórbidas extranasales, que incluyen conjuntivitis, asma, dermatitis atópica, rinosinusitis u otitis seromucosa. Además, pueden presentar trastornos obstructivos nasales, como deformidad septal, agrandamiento de cornetes e hiperplasia adenoidea, que empeoran los síntomas nasales, especialmente la OBN. La presencia de RA y una o más multimorbilidades acompañantes se asocian a una mayor gravedad y duración de la enfermedad, un impacto negativo en la calidad de vida, con un peor control y falta de mejoría con el tratamiento médico. Por lo tanto, la RA debe gestionarse con un enfoque colaborativo multidisciplinario (81).

La RA facilita la obstrucción nasal y el aumento de la resistencia de las vías aéreas superiores, y ha sido reconocida como un factor de riesgo de síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS). Lin realiza una revisión bibliográfica de los últimos 25 años de la asociación entre RA y SAHS. El ronquido habitual fue la forma más común de SAHS estudiada, en 10 (56%) de los artículos. El SAHS se estudió en 6 (33%) artículos. Los autores concluyen que existe asociación significativa entre RA y SAHS (82).

Parikh estudió en 2014 si existía correlación entre el control clínico de la rinitis y el SAHS mediante un estudio prospectivo de 43 pacientes con SAHS concurrente y RA o RNA. El estudio mostró una correlación positiva estadísticamente significativa entre el control clínico de los síntomas de la rinitis y el control clínico del SAHS. Este estudio enfatiza la importancia de lograr el control óptimo concurrente de SAHS y rinitis, tanto RA como RNA. La vía aérea superior, específicamente la resistencia nasal, aumenta durante las exacerbaciones de la RA y RNA, así como en el SAHS (83).

En un estudio coreano realizado en 2017 se investiga el impacto de RA en el SAHS y en la calidad del sueño. Para ello se realiza una polisomnografía a 348 sujetos de edad avanzada. El diagnóstico de RA fue significativamente más frecuente en sujetos con SAHS en comparación con aquellos sin SAHS. Los sujetos con un diagnóstico de RA mostraron un índice de desaturación de O₂ más alto. La eficiencia del sueño se vio afectado en los sujetos con tratamiento reciente para la RA, en los últimos 12 meses (84).

Cisternas y col. comparan los efectos del tratamiento del SAHS con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) en pacientes con SAHS, en un estudio prospectivo de 34 pacientes consecutivos con SAHS adherentes al tratamiento de CPAP (17 RA y 17 no RA). Los enfermos fueron evaluados antes y 2 meses después del tratamiento, valorando datos clínicos (síntomas otorrinolaringológicos, somnolencia diurna), calidad de vida general y específica de rinoconjuntivitis, examen otorrinolaringológico y funcional (función auditiva, función tubárica, flujo de aire nasal y aclaramiento mucociliar) y variables biológicas (citología nasal). Los autores concluyen que la CPAP produce inflamación nasal en estos pacientes con aumento de los niveles de neutrófilos nasales en pacientes con RA y RNA. Los pacientes con RA observaron una mejora en los síntomas nasales y la calidad de vida, mientras que, en los pacientes sin RA, se observó un empeoramiento importante de la sequedad nasal y el transporte mucociliar (85).

Recientemente, con el objetivo de examinar la asociación de la RA con la duración y el deterioro del sueño, Liu realiza un metaanálisis de 27 artículos. No se encontraron diferencias significativas en la duración del sueño entre los pacientes con RA y los grupos de control. Los pacientes con RA usan más frecuentemente hipnóticos y tienen una menor eficiencia del sueño medida por polisomnografía. La RA también se asoció con un mayor riesgo de disfunciones nocturnas (insomnio, enuresis nocturna, sueño inquieto, SAHS y ronquidos) y diurnas (dificultad para despertarse, la somnolencia diurna y cefalea matutina) (86).

3.4. ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La respuesta alérgica ocurre en dos fases, temprana y tardía. En líneas generales, la exposición a ALG con unión a IgE facilita la unión a la mucosa de mastocitos y secreción de sustancias inflamatorias como histamina, prostaglandinas y leucotrienos (LT) (87, 88). Estos mediadores inician la fase temprana (o aguda) de una reacción alérgica, que se desarrolla a los pocos minutos de la exposición y genera la sintomatología de la RA (18, 87). Estos mediadores atraen, reclutan y activan células inflamatorias, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T en la mucosa nasal que liberan más mediadores inflamatorios, iniciando la respuesta de fase tardía, que ocurre varias horas después de la exposición inicial al ALG (11). La respuesta tardía se asocia con la inflamación crónica e incluye los mismos síntomas observados en la respuesta de fase temprana. Estos síntomas comienzan de 6 a 12 horas después de la exposición al alérgeno, alcanzando un máximo a las 12 a 24 horas. (87).

Tras una exposición inicial, la exposición posterior de una cantidad menor del mismo ALG puede inducir una respuesta sintomática asociado a una mayor sensibilidad de la mucosa. Debido a esta sensibilidad, que puede persistir durante unos días, los síntomas pueden ser provocados por otros ALG, no se limitan al alérgeno de preparación (11, 18).

En la patogénesis de la RA está implicadas numerosas células inflamatorias, como son los mastocitos, células T CD4, células B, macrófagos y los eosinófilos que se infiltran en el revestimiento nasal tras la exposición a un alérgeno incitante. En individuos alérgicos, las células T que se infiltran en la mucosa nasal son predominantemente T helper 2 (Th2) que liberan citocinas y promueven la producción de inmunoglobulina E (IgE) por células plasmáticas. La unión de IgE a los mastocitos por ALG, a su vez, desencadena la liberación de mediadores, como la histamina y los LT, responsables de la dilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad vascular asociado a picazón nasal y rinorrea (10, 11).

Whatley y Togias describen el proceso de sensibilización alérgica y los distintos mecanismos inmunológicos implicados en la reacción nasal a ALG y en los síntomas de la RA (89).

En primer lugar, la sensibilización alérgica implica la captación del ALG por las células presentadoras de antígeno (células dendríticas) en la mucosa, lo que lleva a la activación de células T específicas. La activación simultánea de células epiteliales puede conducir a la liberación de citocinas epiteliales como la linfopoyetina estromal tímica, interleucina-25 e interleucina-33, facilitando el proceso de sensibilización mediante una respuesta de las células T auxiliares tipo 2 (Th2). En el proceso también participan células linfoides innatas de tipo 2 y basófilos, que liberan citocinas impulsoras de Th2 (interleucina-13 e interleucina-4). El resultado de este proceso es la generación de células Th2, que, a su vez, hacen que las células B se conviertan en células plasmáticas productoras de IgE específicas de ALG.

En segundo lugar, los anticuerpos IgE específicos de ALG se unen a receptores de alta afinidad en la superficie de los mastocitos residentes en los tejidos y a los basófilos circulantes. En la nueva exposición, el alérgeno se une a la IgE en la superficie de esas células y los receptores de IgE, lo que resulta en la activación de los mastocitos y basófilos y la liberación de mediadores neuroactivos y vasoactivos como la histamina y los cisteinilleucotrienos. Estas

sustancias producen los síntomas más característicos de la RA. Además, la activación local de los linfocitos Th2 por las células dendríticas da como resultado la liberación de quimiocinas y citocinas que organizan la afluencia de células inflamatorias (eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células T y células B) a la mucosa, proporcionando respuesta a ALG y más regulación de los órganos terminales de la nariz. La inflamación Th2 hace que la mucosa nasal sea más sensible al alérgeno, pero también a los irritantes ambientales. Además, la exposición al ALG estimula aún más la producción de IgE.

Finalmente, los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos pueden activar directamente las terminaciones de los nervios sensoriales, los vasos sanguíneos y las glándulas a través de receptores específicos. La histamina tiene efectos directos sobre los vasos sanguíneos incrementando la permeabilidad vascular y la salida de plasma, mientras que los LT producen vasodilatación. La activación de los nervios sensoriales facilita la generación de prurito, así como la puesta en marcha de reflejos centrales. Estos incluyen un reflejo motor que conduce a estornudos y reflejos parasimpáticos que estimulan la secreción nasal. Además, se suprime el impulso simpático hacia los sinusoides venosos de la nariz, lo que permite la congestión vascular y la obstrucción de las FN. En presencia de inflamación alérgica, estas respuestas de los órganos terminales se regulan y se vuelven más pronunciadas.

3.4.1. Alérgenos

Los ALG inhalados (aeroalergenos) son aquellos a los que el sujeto se expone de forma natural por vía inhalatoria y, generalmente son los responsables de la rinitis y del asma alérgico.

Los principales ALG implicados en la RA incluyen: ácaros del polvo, pólenes, epitelios de animales, hongos y ALG profesionales. Los más frecuentemente implicados en nuestro medio son los ácaros y los pólenes. Los ácaros están presentes en el polvo doméstico, colchones y

ropa de cama, pertenecen en su mayoría al suborden *Astigmata*. Los ácaros piroglífidos, y especialmente el género *Dermatophagoides* son los más importantes en el entorno doméstico. El tamaño de los pólenes anemófilos, de 10-100µm, les permite depositarse en la mucosa nasal y conjuntival, liberando posteriormente proteínas alergénicas. Los pólenes alergénicos más importantes en nuestro entorno son las familias de las *Gramíneas*, *Compositae*, *Urticaceae*, *Amaranthaceae* y árboles de las familias *Betulaceae*, *Oleacea*, *Fagaceae*, *Platanaceae*, *Cupressaceae* y *Pinaceae*.

La inmunogenicidad depende de factores como el tamaño molecular, las propiedades bioquímicas del alérgeno, su estabilidad en los tejidos y la cantidad y duración de la exposición, pero también influyen la vía de exposición y los fenómenos inflamatorios que se producen en el tejido expuesto al alérgeno.

Ciertas proteínas tienen la capacidad de inducir una respuesta alérgica en individuos susceptibles. Los síntomas derivados pueden variar desde la rinitis hasta shock anafiláctico. Estas reacciones son difíciles de predecir debido a estas respuestas alérgicas requieren interacciones complejas entre la proteína y el sistema inmune.

Diversas características confieren a las proteínas el potencial de inducir sensibilización y enfermedad alérgica. Entre ellas lo más importante son la presencia de epítomos con potencial alergénico. Para que una proteína sea alergénica es necesario que tenga epítomos para células B a los cuales se puedan unir la IgE, y epítomos para células T capaces de inducir una respuesta de linfocitos Th2. No hay que olvidar otras características de las proteínas como el estado de glicosilación, la resistencia a la proteólisis y la actividad enzimática. Al definir mejor los límites dentro de los cuales operan estos factores, podemos esperar obtener una mejor comprensión de los orígenes fundamentales de la alergenicidad de las proteínas y, por lo

tanto, estar en condiciones de identificar y caracterizar los peligros y riesgos de enfermedades alérgicas asociadas con nuevas proteínas (90).

3.4.2. Papel de la inmunoglobulina E en la rinitis alérgica

La infiltración de la mucosa nasal por células T cooperadoras tipo 2 (Th2), basófilos, células de Langerhans, eosinófilos y mastocitos es uno de los hallazgos característicos de la respuesta inflamatoria en la RA. Este proceso inflamatorio es desencadenado por el alérgeno en la mucosa nasal y la síntesis de IgE específica por las células B siguiendo el tipo I de la clasificación de Gell y Coombs (Tabla 3).

Tipo I: Hipersensibilidad inmediata o IgE mediada.
Tipo II: Hipersensibilidad citotóxica o IgG/IgM mediada.
Tipo III: Hipersensibilidad inmune, mediada por inmunocomplejos IgG/IgM.
Tipo IV: Hipersensibilidad retardada, mediada por células T.

Tabla 3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad.

Los efectos biológicos de la IgE en la hipersensibilidad inmediata están mediados por su unión al receptor de alta afinidad de la inmunoglobulina específico de las cadenas ϵ denominado Fc ϵ RI. Este receptor E es el miembro de la superfamilia de receptores de antígeno responsable de vincular las Igs específicas de patógenos o ALG con las funciones efectoras inmunológicas celulares (91, 92).

Los pacientes con RA y los atópicos en general presentan una expresión incrementada del Fc ϵ RI en basófilos, eosinófilos, monocitos y células dendríticas (93-97).

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata o IgE mediadas se caracterizan por presentar una fase previa de exposición al alérgeno, en la que este es procesado y presentado

por la célula presentadora de antígeno (célula dendrítica, célula de Langerhans) al linfocito T activándolo y favoreciendo su diferenciación hacia linfocito Th2 o cooperador, que sintetiza IL-4 e IL-13 y que favorece la diferenciación del linfocito B hacia célula plasmática secretora de IgE específica. Posteriormente tiene lugar la fase de sensibilización del mastocito/basófilo por la IgE, en la que la IgE específica al alérgeno se une a los FcεRI de mastocitos y basófilos. La respuesta alérgica se produce en un segundo periodo cuando tiene lugar la reexposición al alérgeno, ocurriendo la llamada fase de degranulación. En esta fase la interacción del alérgeno con dos o más moléculas de IgE específica fijada a mastocitos y/o basófilos por la cadena α del receptor FcεRIα provoca el entrecruzamiento de moléculas de FcεRI adyacentes, que desencadena una cascada de señales que conduce a la activación celular y liberación de mediadores preformados (histamina) por degranulación, y la síntesis *de novo* de otros como prostaglandinas y sulfido-péptidos-LT responsables de la aparición de los síntomas clínicos de la reacción alérgica, que en caso de la rinitis son prurito nasal, estornudos, rinorrea y obstrucción.

Es conocido desde hace años que la IgE puede producirse en la mucosa nasal (98, 99). En diversos estudios se ha puesto de manifiesto que algunos pacientes con RA presentan una elevación de los niveles séricos de IgE específica del alérgeno durante la estación polínica (100). También se ha comprobado síntesis local de IgE en la mucosa nasal, por medio de la prueba de provocación nasal (PN) con alérgeno en RA (101, 102). De hecho, se ha evidenciado un incremento en el ARNm para la IL4, Cε y para el promotor de la cadena pesada de la IgE (Iε), y que si se trata el paciente con glucocorticoides nasales se inhibe el incremento de estos transcritores (103). Estos medicamentos también inhiben, según algunos estudios, el cambio de isotipo hacia la clase IgE que puede ocurrir dentro de la mucosa nasal en pacientes con RA estacional (104).

Todos estos procesos inmunológicos descritos están en la base de la respuesta alérgica en la RA y se manifiestan clínicamente en dos fases, como previamente se ha comentado. La fase aguda o reacción alérgica inmediata en la nariz cuyo patrón es un cuadro clínico caracterizado por estornudos, que van disminuyendo a los pocos minutos del contacto con el alérgeno, así como prurito nasal y rinorrea, derivado de los efectos de la histamina, que se puede mantener en el tiempo, unos minutos más.

Esta respuesta inicial es seguida, entre cuatro y seis horas después de la exposición al ALG, por otra tardía caracterizada por congestión nasal mantenida. Esto se debe a infiltración nasal por un proceso inflamatorio constituido por eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monolitos y linfocitos T.

3.5. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la RA es fundamental la historia clínica, aunque precisa también, de distintas pruebas complementarias. En la práctica clínica, el diagnóstico etiológico de la alergia se realiza mediante la historia clínica complementada con el estudio alergológico. La historia clínica es importante en la investigación de enfermedades alérgicas, pero tiene limitaciones. De hecho, muchos trastornos alérgicos no se diagnosticarían o lo harían en exceso si se utiliza la anamnesis sola como criterio diagnóstico. Si bien se requiere un historial completo y un examen físico para establecer el diagnóstico clínico de rinitis, se necesitan más pruebas de diagnóstico para confirmar que las alergias subyacentes causan la rinitis. Para realizarlo se dispone de las distintas pruebas que podemos considerar como el estudio inmuno-alergológico.

3.5.1. Historia clínica

Para el diagnóstico de RA debe empezarse por conocer los antecedentes personales y familiares de atopia. Posteriormente abordaremos las características de los síntomas, incluyendo la duración e intensidad de estos, así como el horario. Necesitamos conocer las enfermedades asociadas, que como hemos visto, son fundamentalmente el asma, conjuntivitis, dermatitis atópica, afectación sinusal, pólipos nasales, otitis media y SAHS. Es importante también conocer los factores desencadenantes del problema alérgico como son la estacionalidad, exposición a animales, factores ocupacionales, irritantes inespecíficos, respuesta al tratamiento administrado y aparición de posibles complicaciones.

Los síntomas primarios de la RA son picor nasal, rinorrea y estornudos, acompañándose frecuentemente de CGN alternante o bilateral y sensación de presión facial. Otros síntomas asociados son los oculares como el lagrimeo y fotofobia (105). Una característica de la RA es la presentación de estornudos en salvas y obstrucción nasal alternante. También se acompaña de enrojecimiento ocular y lagrimeo, con edema palpebral. A veces de prurito ótico y del velo del paladar, así como cefalea, astenia, fatigabilidad, irritabilidad e insomnio. Según Small la conjuntivitis alérgica o inflamación de la membrana conjuntival que cubre la parte blanca del ojo está frecuentemente asociado con RA y sus síntomas incluyen enrojecimiento, lagrimeo y picazón en los ojos (10).

La RA estacional se relaciona fundamentalmente por la inhalación de pólenes, mientras que en las RA perennes debe buscarse la relación con los ácaros y epitelios de animales. En las primeras lo más llamativo es el prurito que produce estornudos en salvas, mientras que en las segundas el síntoma principal es la CGN.

La RA estacional constituye el 75% de las RA y los pacientes presentan clínica anual en la primavera que coincide con la fase de polinización de las plantas a las que están sensibilizados. La sintomatología es mayor si la exposición ha sido prolongada, especialmente

si es a las horas de mayor polinización los días soleados y de viento, mejorando los días húmedos y lluviosos.

En las RA perennes no se observa una clara estacionalidad de los síntomas, cursando con CGC lo que puede facilitar la aparición de complicaciones como sinusitis por obstrucción del drenaje de los senos. También puede aparecer una disminución del olfato y el gusto. Como se comenta más arriba, es habitualmente por sensibilización a ácaros que parasitan el polvo doméstico, que suele relacionarse con el grado de humedad y temperatura ambiente. También, según Mosquera, las esporas de hongos son con menos frecuencia causa de sensibilización, pero han de considerarse, sobre todo en cuadros que se agravan en verano y comienzo del otoño. Producen asma acompañante con alta frecuencia, siendo los más significativos la *Alternaria* y *Cladosporium* (106). Adicionalmente el humo de tabaco es un potente irritante que puede favorecer la sensibilización.

En la RA estacional suele tener afectación extranasal con síntomas que afectan a los ojos (lagrimeo, inflamación de los párpados), oídos (otalgia, congestión), o faringe, dolor facial o síntomas sinusales. La RA perenne suele tener poca afectación extranasal. Si el paciente presenta asma asociado presentará tos crónica con disnea episódica acompañada de sibilantes.

Según Fornadley, la exposición estacional o perenne intermitente puede aportar los síntomas típicos de la RA, mientras que la exposición permanente puede transformarse principalmente en CGN (107).

En la historia clínica debemos centrarnos en conocer ALG de la casa, trabajo, o entorno escolar del paciente para determinar posibles desencadenantes de la RA. La historia ambiental debe incluir ALG relevantes como pólenes, tapicería textil, animales peludos, humo de tabaco, niveles de humedad en el hogar, así como otras sustancias a las que el paciente puede estar expuesto en el trabajo o en casa. También debemos conocer si el paciente toma

medicamentos como ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, antiinflamatorio no esteroideo, enzimas convertidoras de la angiotensina y terapia hormonal.

La historia también debe incluir preguntas del paciente sobre el impacto de síntomas anteriormente citados sobre la calidad de vida.

La historia familiar, la edad de inicio y la asociación ambiental con los síntomas apoyarán el diagnóstico. La mayoría de las personas con RA desarrollan sus síntomas durante la infancia y adolescencia, pero muchos afectados desarrollan los síntomas después de los veinte años.

Uno de los síntomas más relevantes de la RA es la rinorrea. La rinorrea es la presencia de moco y secreciones en las fosas nasales. Este moco puede desplazarse hacia la zona anterior o vestibulos nasales o hacia la zona posterior o coanas. Esta rinorrea posterior puede provocar tos nocturna y afectación faríngea. En la RA, la rinorrea es habitualmente acuosa (hidrorrea). Esto permite diferenciarse de otras rinitis como la infecciosa en que la secreción es mucopurulenta.

La OBN es la dificultad del paso de aire por las fosas nasales. Es esa la sensación generada por la presencia de un flujo aéreo nasal limitado, o por el incremento de la resistencia al paso del aire a través de las FN. En la RA, este síntoma es consecuencia de la vasodilatación y edema de mucosas, en los cornetes inferior y medio. Como consecuencia se modifica el calentamiento, la humidificación y el filtrado adecuados del aire para el intercambio gaseoso. Esta OBN puede producir al paciente problemas durante el sueño, así como cambios en el tono de la voz.

Los estornudos son un reflejo para eliminar las secreciones nasales, así como el elemento responsable del cuadro clínico en el que se encuadra. En las RA, de forma característica, los estornudos son en forma de salvas, con picor nasal.

3.5.2. Exploración física

La exploración física se basa en la inspección y palpación de la anatomía nasal y senos paranasales. Suele asociarse a una rinoscopia anterior para valorar anormalidades, rinosinusitis, ulceraciones o pólipos nasales y desviaciones del tabique. La exploración física incluye también los ojos, oídos, boca, faringe y pulmón. En la exploración ocular hay que valorar también la presencia de secreción mucosa, lagrimeo, o inyección conjuntival. Según Mosquera, si hay sinusitis asociada a la RA la presión sobre los senos paranasales puede causar dolor. Además en los casos de rinitis crónica pueden aparecer alteraciones a nivel de boca y faringe como hiperplasia gingival y anomalías dentarias (106).

Los pacientes con OBN tienden a respirar por la boca y la mantienen abierta. En algunos pacientes un pliegue transversal en el tercio inferior de la nariz debido a que sienten picor nasal y se frotan la nariz en sentido ascendente. La palpación de los senos nasales puede poner en evidencia dolor o algún tipo de molestia. La acumulación de moco en la parte posterior de la nariz o en los senos puede poner de manifiesto signos de goteo nasal en la orofaringe posterior.

Aunque los oídos parecen normales en estos pacientes, sin embargo, se debe considerar la evaluación de la disfunción de la trompa de Eustaquio utilizando la maniobra de Valsalva (10).

3.5.3. Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas son un modo fácil, barato y eficaz para detectar los alérgenos a los que un paciente puede estar sensibilizado. Estas pruebas son un método fundamental para identificar desencadenantes alérgicos específicos de la rinitis.

Mygind, en 1978, realiza pruebas cutáneas de ALG en un grupo de pacientes con rinitis y asma, así como a un grupo control sin patología. Junto a estas pruebas, hace un recuento

de eosinófilos en sangre y frotis nasal, así como determinación de IgE en suero. La prueba cutánea fue positiva en el 40% de los pacientes con rinitis simple y en el 88% de los pacientes con rinitis y asma (108).

La prueba intraepidérmica (prick) es el método de referencia por su relativa sencillez técnica, comodidad para el paciente y su alta correlación con los síntomas y las pruebas de provocación. Consisten en colocar una gota de un extracto comercial de un ALG específico en la piel de los antebrazos o la espalda, luego pinchar la piel a través de la gota para introducir el extracto en la epidermis. A los de 15-20 min, si la prueba es positiva, se producirá de roncha blanqueada irregular rodeado por un área de enrojecimiento. Las pruebas generalmente se realizan utilizando los ALG asociados al entorno del paciente y permiten demostrar una reacción alérgica mediada por IgE. Si se realizan adecuadamente, aportan evidencias que permiten confirmar el diagnóstico de una alergia específica.

Según Dreborg, las pruebas intraepidérmicas constituyen la prueba más importante para el diagnóstico alergológico de la rinitis por su sencillez de realización, rapidez, bajo coste, seguridad y alta sensibilidad (109). Una prueba cutánea positiva, por sí sola, únicamente indica presencia de anticuerpos de tipo IgE a ese alérgeno, de la existencia de sensibilización, pero no implica enfermedad ni etiología, únicamente indica la sensibilización frente a un alérgeno y no, necesariamente, relevancia clínica. Por tanto, es importante correlacionar la historia clínica, los síntomas y los hallazgos de la exploración física con los resultados. Según Garde, no es infrecuente detectar sensibilización alérgica en pacientes asintomáticos, bien porque la enfermedad todavía no se ha manifestado, o por haber alcanzado tolerancia espontánea o inducida (110).

Otra técnica empleada es la intradermorreacción, de mayor riesgo y que se realiza si el resultado de las anteriores ha sido negativo. Demuestran la existencia de IgE específica en la superficie de los mastocitos dérmicos. Esta prueba cutánea desencadena en pacientes

sensibles una respuesta cutánea pruriginosa caracterizada por una pápula rodeada de una zona eritematosa. Debido a la variabilidad de la respuesta, se debe recurrir a un control positivo y otro negativo. Como control negativo se usa el diluyente utilizado en el extracto alérgico y, como control positivo, la histamina. Su lectura se realiza a los 15 minutos, siendo infrecuente la aparición de una reacción retardada. Se considera positiva cuando se produce una pápula de 3 mm de diámetro o una diferencia de 3 mm con respecto al control negativo.

Como expusimos arriba, dado que no todos los pacientes con pruebas cutáneas positivas presentan manifestaciones clínicas, no se puede realizar el diagnóstico de alergia exclusivamente con las pruebas cutáneas. Para su realización, es necesario conocer los ALG más prevalentes de la zona y, si es posible, utilizar extractos alérgicos biológicamente estandarizados. Los ALG más frecuentemente implicados son los pólenes, ácaros, mohos y epitelios.

La identificación de ALG que provocan enfermedades alérgicas es un requisito previo para la prescripción precisa de inmunoterapia específica (ITE) sin embargo hay discusión con respecto a la indicación y el uso de ALG para ITE específica antes y después de realizar diagnóstico molecular. Sastre y col, en 2012, estudian 141 pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y / o asma sensibilizados al polen con o sin alergia alimentaria concomitante. Realizaron pruebas de punción cutánea con un panel de ALG y un panel de ALG basado en microarrays (ISAC (®); Phadia, Suecia) en todos los pacientes. Antes de conocer los resultados del diagnóstico molecular, tres de los autores llegaron a un consenso sobre la indicación de ITE y el uso de ALG basando su juicio en la historia clínica y los resultados de la prueba de punción cutánea antes y después de obtener los resultados de ISAC. La concordancia en la indicación de ITE específica antes y después de los resultados de ISAC (®) se encontró en solo 62 (46%) pacientes (111). Nevis, Binkley and Kabali evalúan la precisión diagnóstica de las pruebas de punción cutánea para la RA utilizando la PN como

estándar de referencia en un metaanálisis de siete estudios, que incluía un total de 430 pacientes. La estimación combinada de sensibilidad y especificidad para las pruebas de punción cutánea fue del 85 y 77%, respectivamente. Estos resultados sugieren que las pruebas de punción cutánea son precisas para discriminar sujetos con o sin RA (112).

3.5.4. Estudio inmuno-alergológico

La cuantificación de la inmunoglobulina E sérica total puede facilitar el diagnóstico de enfermedad alérgica o su exclusión. En la analítica sanguínea de estos pacientes con RA se observa un aumento de la IgE sérica total y/o los recuentos de eosinófilos periféricos apoyan el diagnóstico, aunque algunos pacientes presentan un aumento de la IgE sérica total que no es específica de proceso alérgico.

Según estudios de los años 1980, entre el 35 y 50% de sujetos con RA presentan una IgE en intervalo de normalidad y el 20% de la población normal muestran valores elevados de IgE (113). Por otra parte, la IgE también se puede encontrar elevada en pacientes con RNA. Por tanto, la cuantificación de los niveles de IgE sérica total en la RA es de escasa utilidad. Los niveles de IgE total tienen muy poca especificidad y escasa utilidad en el estudio de la RA.

Wittig midió los niveles de IgE en suero utilizando una técnica de radioinmunoensayo de disco de papel (PRIST) en 425 sujetos no alérgicos y en 570 pacientes con asma, 244 con RA, 48 con asma y eczema (dermatitis atópica), 49 con eczema, pero sin asma, y 57 con urticaria crónica. Los niveles más altos de IgE se encontraron en pacientes con asma y eczema, seguidos de asma sola, eczema solo y RA. Utilizando un punto de corte de 200 IU/ml, encontró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 50% para el diagnóstico de RE (113).

Un problema relevante es que hasta un 75% de los pacientes están polisensibilizados. En ellos se ha de evaluar cuáles son las sensibilizaciones genuinas mediante determinación de los componentes alergénicos específicos de cada fuente alergénica. Moreno se refiere a que hay que valorar la relevancia clínica de esta polisensibilización mediante distintas técnicas empezando por la anamnesis y el calendario de síntomas y, en los casos necesarios, con la prueba de exposición al alérgeno mediante provocación nasal. La determinación de eosinófilos nasales también puede ser útil. Para Moreno no lo son la presencia de eosinofilia periférica ni la IgE total plasmática (38).

La determinación de la IgE sérica total puede orientar sobre la existencia de una hipersensibilidad inmediata, pero no se puede considerar un dato exclusivo de enfermedad alérgica, ya que muchas distintas situaciones pueden cursar con IgE altas (114).

Por tanto, no hay evidencias concluyentes que apoyen el uso rutinario de la determinación de la IgE sérica y la eosinofilia en el estudio diagnóstico de la RA. Puesto que el mecanismo patogénico de la RA es una reacción de hipersensibilidad inmediata, es imprescindible para establecer su diagnóstico poner en evidencia la presencia de IgE específica. La determinación de IgE sérica específica en sangre es de mayor utilidad que la IgE total en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas, además permite hacer un diagnóstico etiológico.

El diagnóstico de alergia de base molecular es un enfoque utilizado para mapear la sensibilización a ALG de un paciente a nivel molecular, utilizando moléculas alergénicas naturales o recombinantes purificadas (componentes alergénicos) en lugar de extractos alergénicos. Desde su introducción, el diagnóstico a nivel molecular ha entrado cada vez más en la atención de rutina, con cada vez más moléculas alergénicas disponibles comercialmente para pruebas de IgE específicas in vitro.

El diagnóstico molecular por componentes consiste en determinación de IgE específica in vitro a diferentes componentes proteicos presentes en cada uno de los alérgenos nativos o

completos. Algunos de estos alérgenos son especie-específicos, porque están presentes solo en los pacientes realmente sensibilizados, y otros son marcadores de reactividad cruzada, presentes en diferentes alérgenos que, en apariencia, nada tienen en común entre sí. Mediante esta técnica se pueden identificar falsas positividades de las pruebas cutáneas e IgE específicas. Aun así, mediante esta técnica solo se puede conocer la sensibilización a un determinado alérgeno y no su relevancia clínica.

En definitiva, el diagnóstico molecular puede optimizar el diagnóstico alergológico en sujetos polisensibilizados, ya que, identifica las diferentes proteínas alergénicas, puede distinguir la reactividad cruzada de la sensibilización y permite identificar marcadores de gravedad y mejorar la composición alergénica de la ITE específica.

La sensibilización alérgica IgE mediada puede detectarse in vivo mediante pruebas cutáneas, o in vitro mediante técnicas de ELISA monocomponente (como el InmunoCAP®) o chips multicomponentes (ISAC®). Existe la posibilidad de realizar la determinación de IgE específica a componentes alergénicos de forma individualizada (ImmunoCAP) o a múltiples componentes de forma simultánea mediante micromatrices o microarrays (Immuno Solid phase Allergen Chip-ISAC).

La determinación sérica de IgE específica (RAST o CAP) detecta sensibilización alérgica, con resultados equivalentes a los obtenidos mediante pruebas cutáneas. No detecta los anticuerpos IgE fijados a los mastocitos, sino los que circulan libres por el torrente sanguíneo. Por eso es una técnica menos sensible que las pruebas cutáneas. Para Gard tiene la ventaja de que, mientras el prick es una prueba cualitativa (positiva o negativa), la determinación de IgE sérica es una prueba cuantitativa por la que se puede monitorizar el aumento o disminución de las cifras de IgE. Aunque, en la práctica, ello es útil en muy pocas ocasiones (110). Tienen utilidad cuando, por cualquier motivo, no se pueden realizar pruebas cutáneas (dermatitis atópicas, imposibilidad de supresión terapéutica, etc.) y para la realización de

estudios de investigación clínica. Son pruebas seguras, sin riesgos, pero de un coste muy superior a las pruebas cutáneas. Y, al igual que en estas, los resultados positivos solo indican sensibilización y no etiología ni enfermedad alérgica. Según Canonica, el diagnóstico de alergia de base molecular permite una mayor precisión en el diagnóstico y pronóstico de alergia y juega un papel importante en tres aspectos clave del diagnóstico de alergia. En primer lugar, en relación con los problemas de reactividad cruzada en pacientes polisensibilizados, facilitando así la comprensión de los ALG desencadenantes; en segundo lugar, evalúa, en casos seleccionados, el riesgo de reacciones locales graves, sistémicas en la alergia alimentaria, reduciendo así la ansiedad del paciente y la necesidad de pruebas de provocación alimentaria; y en tercer lugar identifica para ITE. En este sentido, algunas plataformas como la las plataformas de medición Singleplex y Multiplex están disponibles para el diagnóstico molecular (115).

La IgE específica correlaciona bien con el resultado de las pruebas cutáneas si se utilizan extractos alérgicos estandarizados, pero, en general, su sensibilidad es menor y, ocasionalmente, pueden encontrarse tanto falsos positivos como falsos negativos. El primer método empleado para la determinación de IgE específica fue (pruebas de radioalergosorbentes) RAST del laboratorio Pharmacia. Actualmente existen otros muchos, aunque, en nuestro medio, quizás el más utilizado es el CAP, una modificación del RAST que le aventaja en sensibilidad, manteniendo una adecuada especificidad. En los últimos años se dispone de la determinación de ALG recombinantes para el diagnóstico por componentes y aplicación de los sistemas de micromatrices para su determinación (ISAC®, Phadia), que aportan un diagnóstico más específico y dirigido a la hora de valorar un tratamiento específico, como la ITE, además de ser muy relevantes en otras patologías alérgicas.

Eriksson en 1990, estudia la eficacia de las pruebas de detección de atopia, Phadiatop y CAP Phadiatop, comparando sus resultados con un diagnóstico clínico de atopia en 100

adultos consecutivos con asma y / o rinitis. Phadiatop tenía una especificidad del 98% y una sensibilidad del 92% y el CAP Phadiatop de una especificidad del 94% y una sensibilidad del 96%. Cuando el Phadiatop se combinó con la clínica, se logró una sensibilidad del 100% (116).

Para Gendo and Larson, la ventaja de estas pruebas de determinación de IgE específica estriba en que no comporta riesgo de reacción sistémica y que no precisa realización de la reacción cutánea. Como desventajas pueden señalarse que la selección de ALG es limitada, tienen menor sensibilidad que las pruebas cutáneas, el resultado no es inmediato, el precio es algo más elevado y que se precisa un laboratorio especializado. Estas pruebas son útiles en el diagnóstico etiológico de la rinitis cuando las pruebas cutáneas no se pueden realizar. Puede servir de ayuda en la interpretación de las pruebas cutáneas dudosas o discordantes con la historia clínica (117).

El RAST puede ayudar en el estudio de la asociación entre RA y SAHS. Sarkissian evaluó la incidencia de rinitis alérgica mediante RAST en 500 niños sometidos a adenoamigdalectomía con clínica de ronquidos o alteraciones del sueño. Los niños con resultados RAST positivos o IgE total elevada tuvieron una incidencia significativamente mayor de ronquidos y alteraciones del sueño (118).

Los ALG recombinantes y purificados permiten determinar la IgE específica dirigida a diferentes componentes alergénicos pudiendo diagnosticar el perfil de sensibilización de cada paciente individual. En 2009 Ferrer aborda el tema de los microarrays, una técnica que va a mejorar nuestra comprensión de la fisiopatología de las enfermedades alérgicas. La técnica de microarrays permite determinar IgE específica contra múltiples ALG simultáneamente en un mismo paciente, con una cantidad mínima de suero. Además, la tecnología de microarrays ayuda a explicar las reacciones cruzadas y facilita la evaluación de sujetos en los que no se pueden realizar pruebas cutáneas. Estas técnicas permiten el desarrollo de ITE

específicamente dirigida a las sensibilizaciones encontradas en cada paciente individual, produciendo formas especialmente hipoalergénicas de gran capacidad inmunogénica, y mejorando así la seguridad y eficacia de la ITE (119).

Westwood y col. en 2016, analizando quince estudios de una revisión bibliográfica, realiza una evaluación de los dispositivos que pueden medir la presencia de múltiples anticuerpos de IgE en la sangre de un paciente al mismo tiempo. Así mismo trata también de ver su la eficacia clínica en síntomas de alergia, incidencia de exacerbaciones agudas, mortalidad, de atención médica o calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), efectos sobre el tratamiento y el costo-efectividad, el coste de diferentes estrategias de evaluación. Los datos de este estudio mostraron que añadiendo las pruebas [ImmunoCAP (®) Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC)] a la evaluación diagnóstica estándar puede modificar los puntos de vista sobre el diagnóstico, manejo y tratamiento de pacientes. También sugiere desarrollar un protocolo basado en el consenso para el uso de estas pruebas (120). Posteriormente, van Hage y col., analizan los usos, ventajas y limitaciones de los ensayos ImmunoCAP IgE en el campo de la alergología. El principal beneficio de singleplex (ImmunoCAP) es el nivel cuantificado de anticuerpos IgE específicos para ALG obtenidos y la falta de interferencia de los anticuerpos IgG específicos para ALG. En contra, los extractos de ALG de ImmunoCAP están limitados a la composición del extracto. La introducción de moléculas de ALG ha tenido un efecto importante en la especificidad analítica y el diagnóstico de alergia. Se utilizan tanto en ensayos ImmunoCAP de un solo complejo como en ensayos ISAC de ImmunoCAP multiplex. La principal ventaja de [ImmunoCAP (®) Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC)] es el patrón integral de IgE obtenido con una pequeña cantidad de suero (121).

Recientemente, Pierotti, compara dos pruebas de detección de enfermedad alérgica, Phadiatop Europe® y Phadiatop Infant® en pacientes con enfermedad alérgica y un grupo control. La positividad de las pruebas de detección, considerando la población total, fue de

63.8% para Phadiatop Europe® y 72.6% para Phadiatop Infant®. En la población evaluada, hubo niveles significativamente más altos de IgE entre aquellos con pruebas de detección positivas y Phadiatop Infant® identificó los individuos sensibilizados, independientemente de la edad (122). También en una cohorte de niños japoneses, Yamamoto-Hanada examinó las diferencias en los patrones de sensibilización. El estudio incluyó a 984 niños de 5 años y 729 niños de 9 años. Las enfermedades alérgicas se evaluaron utilizando los criterios de diagnóstico del ISAAC y los títulos de IgE específicos de suero para los componentes alergénicos se midieron mediante la matriz múltiple ImmunoCAP ISAC. La prevalencia de sensibilización a IgE específica también aumentó de 57.8% a los 5 años a 74.8% a los 9 años. Particularmente la prevalencia de sensibilización de IgE a los ácaros fue del 42.1% a los 5 años y del 54.3% a los 9 años. Además, los niños estaban muy sensibilizados cedro japonés (32.8% a los 5 años y 57.8% a los 9 años). La prevalencia de RA aumentó considerablemente con el tiempo (10.6% -31.2%). Los autores concluyen que la prevalencia de RA y componentes ALG relacionados aumentó de 5 años a 9 años en niños japoneses (123).

Finalmente, de forma experimental también se han utilizado otras técnicas como la prueba de liberación de histamina y de degranulación de los basófilos. Estas técnicas se basan en la capacidad de los basófilos de sujetos alérgicos en fijar la IgE específica en su superficie y la posterior liberación de mediadores al incubarlos con el alérgeno responsable de la reacción alérgica.

En definitiva, con los resultados obtenidos, bien por pruebas cutáneas, bien por determinación de IgE sérica, siempre deben de relacionarse con la anamnesis. El médico deberá asegurarse de que cualquier positividad encontrada se correlaciona bien con los datos de la historia clínica. En caso de pacientes monosensibilizados con historia clínica compatible, no es necesaria la realización de ningún otro procedimiento diagnóstico, pero no siempre es así. La mayor parte de los niños afectados de RA presentan sensibilización a más de un alérgeno

y no siempre resulta fácil determinar cuál de ellos es el más relevante clínicamente. En estos casos deberá llevarse a cabo un esfuerzo diagnóstico suplementario, relación entre hojas de síntomas y calendarios polínicos, diagnóstico molecular por componentes y, en último extremo, provocación nasal alérgeno-específica.

3.5.5. Pruebas de provocación nasal

Las pruebas de PN permiten reproducir in vivo en el propio órgano de choque la supuesta reacción alérgica. Habitualmente se solicita cuando las pruebas cutáneas arrojan resultados confusos (positividad con varios ALG o positividad sin relación aparente con los síntomas), o cuando sea necesario demostrar que un determinado ALG es el causante de los síntomas (alergia profesional).

Los primeros datos sobre la realización de una PN fueron descritos por Charles Blackley en 1873, quien aplicó granos de polen de forma directa sobre la mucosa nasal. Pero no fue hasta 1958 cuando Aschan y Drettner valoraron el efecto de los antihistamínicos en la respuesta de la PN con alérgeno utilizando la RNM y mostrando las posibilidades de uso de esta técnica (124).

Halopainen analiza 1492 pruebas de PN, realizadas en 715 pacientes, con el objetivo de aportar información sobre los problemas prácticos relacionados con la realización del test de provocación, los métodos de aplicación, las preparaciones de ALG, la interpretación de los resultados, así como la relevancia y correlación de los diferentes métodos de investigación de la RA (125).

Schlenter, en 1982, es el primero en utilizar el método estadístico en la valoración de los cambios rinomanométricos en la PN (126). En los años siguientes aumentó el interés por la PN con vistas a su utilización en la práctica clínica diaria. Se intenta reproducir la reacción alérgica en la mucosa nasal en condiciones controladas y así poder estudiar los aspectos

fisiopatológicos, inmunológicos y farmacológicos de la RA. Morrow-Brown publica los resultados de las PN realizadas en 2.000 casos, comprobando su buena correlación con los resultados de las pruebas intraepidérmicas con polen de gramíneas en 448 pacientes (127, 128).

En los años 90, se estudiaron de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la reacción nasal y su respuesta a los fármacos utilizados en su tratamiento (101, 129-135). Se empiezan a publicar las primeras guías sobre la realización de la PN en alergia (136) o informes sobre el test de PN (129) o metodología de la PN (137).

En el año 2000, la Sociedad Internacional de Rinología, edita una guía sobre la realización de la PN y la valoración de la OBN (138). Posteriormente, en el año 2011, el Comité de Rinoconjuntivitis de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) publica una revisión sobre las indicaciones y metodología de la PN específica con ALG, y da unas recomendaciones para la realización y valoración de la respuesta de la PN.

Las PN han demostrado ser una herramienta segura y muy útil en el diagnóstico de RA y no alérgica. Tiene como objetivo identificar y cuantificar la relevancia clínica de los alérgenos inhalantes o irritantes ocupacionales. Durante la provocación nasal, la mucosa respiratoria nasal está expuesta a una sustancia en el aire que se sospecha que causa síntomas. Las reacciones clínicas se controlan de forma controlada y estandarizada. Se evalúan las secreciones nasales, síntomas como picazón, estornudos y, lo más importante, obstrucción nasal, así como reacciones oculares, bronquiales, cutáneas y sistémicas (139).

Las indicaciones para la realización de una prueba de provocación nasal son las referidas en la tabla 4.

Diagnóstico de la rinitis alérgica
Valoración de la dosis y tiempo /respuesta
Valoración de las reacciones inmediatas y retardadas
Estudios de investigación de los mecanismos fisiopatológicos de la rinitis
Valoración de la respuesta a fármacos
Monitorización clínica de la ITE
Estudios etiológicos (causa/efecto) en patología respiratoria alérgica de origen laboral

Tabla 4. Indicaciones de la PN con alérgeno.

La PN no tiene contraindicaciones absolutas, no obstante, se debe evitar su realización durante el embarazo, y se aconseja tener precaución en los pacientes con asma no controlada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), o enfermedad cardiopulmonar en los que esté contraindicado el uso de adrenalina. En casos de perforación septal y OBN total o muy intensa, es muy difícil la valoración objetiva del bloqueo nasal que se produce tras la estimulación nasal con alérgeno, lo que dificulta la interpretación de la prueba.

La prueba de PN específica consiste en obtener una respuesta de la mucosa nasal por exposición controlada a los ALG. Está indicado en la confirmación diagnóstica de RA y cuando surgen discrepancias o existen dificultades en la evaluación del historial médico del paciente

y los resultados de las pruebas cutáneas y / o serológicas. La técnica también se aplica para evaluar la sensibilidad al alérgeno, el perfil de eficacia y seguridad del tratamiento, y en la investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de la respuesta nasal a los ALG. La prueba de PN específica también proporciona información sobre la etiología de las enfermedades respiratorias ocupacionales de origen alérgico (140).

En 2011 Alvares y Khan hacían hincapié en que hay un subconjunto de pacientes que tienen una PN positiva a los ALG a pesar de tener una prueba cutánea negativa. Estos pacientes podrían tener una RA localizada (141).

Según Hamizan, las pruebas de provocación nasal de ALG tienen una alta positividad para RA del 91.0% y un 30% para la RNA (142).

En la siguiente figura se expone el protocolo de utilización de la PN en la rinitis.

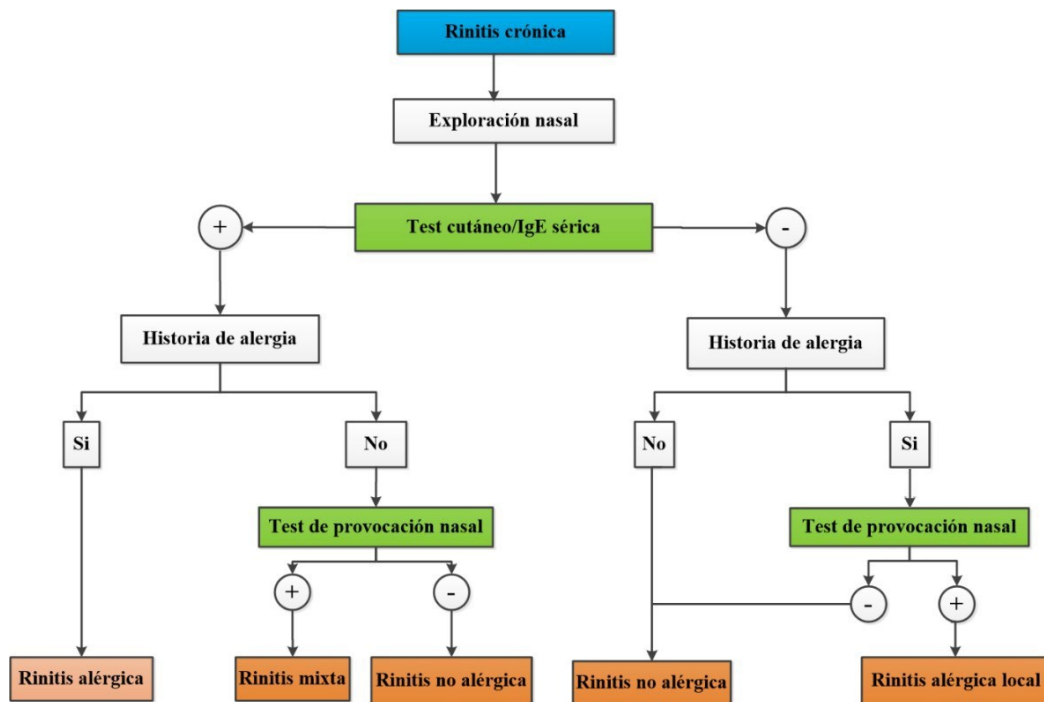


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la rinitis. (Fuente propia).

3.5.6. Rinomanometría

La RNM es una prueba de exploración funcional de las FN que estudia las variaciones de flujo de aire a diferentes presiones a través de las FN durante la inspiración y la espiración. Esta técnica permite cuantificar obstrucción, en definitiva, el grado de permeabilidad de las FN. Al igual que con las pruebas de función pulmonar de pacientes con asma, la evaluación repetida por RNM durante un período de tiempo es mucho más informativa que una sola determinación. A diferencia de la RNM que estudia flujo aéreo y diferencias de presión en la fosa nasal, la RNMA estudia volúmenes o cavidades.

La OBN es uno de los síntomas cardinales en la RA y el síntoma principal de la reacción de fase tardía, por lo tanto, su medición es clínicamente muy relevante. La exploración objetiva de la OBN la podemos realizar, de forma indirecta, valorando los flujos y resistencias de la vía nasal mediante la RNM o, de manera directa, a través de la valoración de las áreas o volúmenes de la cavidad nasal, mediante la RNMA.

La RNM permite valorar de forma objetiva las resistencias nasales. Se puede realizar por diferentes métodos, que se clasifican dependiendo de si se realizan de forma activa (RNM anterior activa) haciendo respirar al paciente o, de forma pasiva, haciendo pasar un flujo de aire a una determinada presión y permaneciendo el paciente en apnea (RNM anterior pasiva), o si se valora la presión a nivel anterior a través de las narinas (RNM posterior activa pernasal), o a nivel posterior en nasofaringe a través de la cavidad oral o de la nasal (RNM posterior activa peroral).

La RNM anterior activa puede ser aplicada en patologías que afectan a la FN (dismorfia septal, rinitis, poliposis, etc.), en estudios sobre la fisiología nasal, en la valoración de la respuesta a estímulos inespecíficos (hiperreactividad nasal) y específicos (PN con alérgeno), así como para valorar la respuesta nasal al tratamiento con diferentes fármacos.

En uno de los primeros trabajos sobre la RNM, Schumacher ya predijo su utilidad en la evaluación de rutina del paciente con rinitis. El método es útil en el estudio de las respuestas nasales a las pruebas de provocación y se ha establecido como un medio para evaluar el éxito de la cirugía para el alivio de la OBN. La RNM también se está volviendo importante en la investigación de pacientes con SAHS. Entre la variedad de métodos de RNM disponibles, la RNM anterior es la más simple (143).

La RNMA es una nueva técnica descrita por Hilberg y cols. mediante la cual se valora la geometría de las FN basándose en la reflexión de una onda acústica (144). Su principio físico se basa en la propagación de una onda sonora en la cavidad nasal, onda que es parcialmente absorbida y reflejada en la mucosa nasal. Los cambios de impedancia de esta onda serán inversamente proporcionales a las diversas secciones del objeto que atraviesa. Un micrófono colocado en la entrada de la FN recoge la onda reflejada y la analiza en función del tiempo transcurrido desde la emisión y la reflexión. La digitalización de los datos obtenidos permite calcular los cambios de impedancia de las paredes de la FN y, mediante el software apropiado, reconstruir las áreas de la cavidad nasal.

La RNMA es un método desarrollado en las últimas décadas. Jackson estudió la geometría de la cavidad nasal aplicando un método acústico que proporciona una estimación del área de la sección transversal en función de la distancia (145). Posteriormente Hilbert en 1989, comparó las áreas acústicas en un modelo construido a partir de un molde nasal humano con áreas similares obtenidas por tomografía axial computarizada (TAC). Las áreas acústicas se correlacionaron altamente con áreas similares obtenidas por la exploración por TAC. Este método proporciona un método preciso para medir la geometría de la cavidad nasal, además es fácil de realizar y es potencialmente útil para la investigación de cambios fisiológicos y patológicos en la nariz (144).

Utilizando RNMA, Hilberg analizó el área de la sección transversal de la cavidad nasal en función de la distancia desde las FN en diecisiete pacientes con hipertrofia del cornete inferior y desviaciones septales examinados preo y postoperatoriamente (146).

Grymer estudió a 82 sujetos por RNMA en pacientes con congestión nasal. Tras la descongestión, el área mínima de la sección transversal se mueve más anteriormente. La descongestión aumenta el volumen total de la cavidad nasal en un 35% (147).

Pascali y col realizan un estudio con 44 pacientes afectados de OBN crónica con hipertrofia turbinal sin dismorfia septal a los que se les interviene de turbinectomía parcial, practicándoseles una RNMA antes de la cirugía y a los tres y seis meses después, obteniéndose una mala correlación entre resultados rinométricos y clínicos (mejores los segundos que los primeros (148).

Bujja y Rasp utilizó la RNMA para estudiar los cambios en las vías respiratorias nasales de 10 pacientes con RA que se sometieron a una prueba de provocación nasal con alérgenos específicos. Tras la exposición al alérgeno se realiza RNMA analizando diversos parámetros como el área de sección transversal mínima y el volumen. Tras la exposición al alérgeno se observa una reducción del 10-30% de estos parámetros en comparación con el valor basal. Los resultados muestran que la rinometría acústica es adecuada para medir cambios locales después de la exposición a antígenos nasales (149).

En un estudio con 27 pacientes con rinitis inducida por polen de hierba la RNMA reveló mejoría significativa de la obstrucción tras el tratamiento con corticoides con respecto a los controles (150). Posteriormente Clement analiza también la utilidad de la RNM como un método confiable para medir la OBN en 18 pacientes y 10 voluntarios normales (151).

Szucs and Clement comparan la utilidad clínica de la RNMA con respecto a la RNM anterior en 50 pacientes con desviación del tabique nasal y en un grupo de control de 15

sujetos. La permeabilidad nasal subjetiva se evaluó mediante score analógico visual. El score analógico visual se correlacionó con RNM anterior activa (152).

Las mediciones de RNMA están influenciadas por factores relacionados con la postura del sujeto, la respiración, la inclinación y el posicionamiento del tubo de ondas, las fugas y la distorsión en la conexión del adaptador de nariz y nariz y el ruido ambiental (153).

En el trabajo de Hilberg and Pedersen se centran en la RNMA, recomendaciones para especificaciones técnicas y procedimientos operativos estándar. Este documento es el resultado del trabajo y la discusión del Comité de Normalización sobre RNMA y presenta pautas para el control de calidad y la aplicación óptima de la RNMA (154).

Márquez evaluó la respuesta nasal a diferentes dosis de metacolina en 37 pacientes con RA inducida por polen, 16 con RNA y 25 sujetos normales. La OBN se evaluó mediante RNMA 10 minutos después de cada dosis, se obtuvo el área transversal mínima y el volumen nasal en ambas fosas. Después de la provocación con metacolina hubo una disminución estadísticamente significativa en el área y volumen de una manera dependiente de la dosis en pacientes con RA y no alérgica en comparación con los controles (155).

Dado que ambas pruebas, la RNMA y la RNM se han utilizado para evaluar objetivamente la permeabilidad de las vías respiratorias nasales algunos estudios han aplicado ambos métodos en su investigación. Kim y col comparan los síntomas de OBN antes y después de la descongestión con varios parámetros de pruebas objetivas. Los pacientes evaluaron su OBN usando una escala analógica visual (EVA). Las áreas transversales y la resistencia nasal se midieron mediante RNMA y RNM antes y después de la aplicación tópica de solución de fenilefrina al 1% en 32 pacientes con síntomas de OBN. No hubo correlación significativa entre la diferencia en el EVA y la diferencia en la resistencia nasal. Tampoco hubo una correlación significativa entre la diferencia en el EVA y el área de sección transversal. Los autores

concluyen que la RNM y la RNMA pueden no tener valor diagnóstico para estimar la gravedad de los síntomas de OBN (156).

Cheng y cols. intervienen a 51 pacientes diagnosticados del SAHS y RA persistente grave, de adenoamigdalectomía. Antes de la cirugía y al año después de la cirugía, los resultados objetivos se evaluaron mediante la polisomnografía nocturna y la RNMA. Los resultados subjetivos se evaluaron mediante el cuestionario de calidad de vida del SAHS. Los resultados analíticos sugieren que adenoamigdalectomía concurrente logra resultados subjetivos y objetivos favorables en SAHS pediátricos con RA persistente grave (157).

Según Corsten, existe una alta correlación entre las dimensiones tomadas con RNM acústica a nivel de la fosa y las tomadas en TAC (158).

3.5.7. Endoscopia nasal

La endoscopia nasal permite la observación de las estructuras de la cavidad nasal. Esta técnica ofrece gran ayuda en el diagnóstico de la rinitis y rinosinusitis, la poliposis nasal, la detección de un cuerpo extraño, la detección de una zona sangrante, la dismorfia o perforación septal, la hipertrofia de los cornetes o de adenoides y los tumores benignos y malignos en las FN y en la rinofaringe. La endoscopia nasal proporciona una vista de la nariz, la nasofaringe, el receso esfenoidal y el meato medio y puede detectar áreas de inflamación o drenaje patológico (159). En la rinosinusitis aguda bacteriana la endoscopia ha tenido utilidad con una sensibilidad de 82.7% y especificidad del 67.3% (160).

La ventaja principal de la fibroscopia nasal consiste en la movilidad de su punta (figura 3). El videoendoscopio permite ver las imágenes con más calidad en una pantalla, Presentan un sistema integrado, con grabación en video y almacenaje digital de imágenes (figura 4)

La permeabilidad nasal se correlaciona con unos parámetros funcionales y anatómicos, que se objetivan mediante la RNM. En un estudio reciente de Sanz se compara las

alteraciones visualizadas mediante endoscopia nasal con los parámetros de la RNM. Realiza un estudio observacional prospectivo de 45 pacientes afectados de OBN y desviación septal. Se exploran mediante RNM y endoscopia nasal, clasificando las desviaciones en cuadrantes anterosuperior y anteroinferior. Se analiza el grado de concordancia interobservador y la validez de la prueba diagnóstica. Se obtiene una sensibilidad y especificidad del 74.6% y 60.5% respectivamente. La disminución del flujo en fase espiratoria se correlaciona con las obstrucciones inferiores objetivadas en la endoscopia nasal (161).



Figura 3. Endoscopia flexible. (Fuente propia).



Figura 4. Equipo de videoendoscopia. (Fuente propia).

3.5.8. Flujo máximo nasal

La RNM es una prueba costosa, no muy práctica, en comparación con el flujo nasal máximo inspiratorio, que es un método rápido, simple y de bajo coste. La medición del flujo máximo nasal (figura 5) es una técnica de fácil realización, y que puede ser utilizada por el paciente en su domicilio. Se puede realizar valorando el flujo nasal en espiración y en inspiración. La valoración del flujo inspiratorio es más recomendable porque evita la

contaminación del medidor y el acúmulo de secreciones. No es posible la realización de esta técnica en algunos casos (1-2%) debido al colapso del vestíbulo nasal que se produce en la maniobra de inspiración. Es útil para realizar mediciones seriadas por lo que se utiliza en la monitorización de la respuesta nasal al tratamiento. La reproducibilidad de sus valores es muy dependiente del esfuerzo que se realiza en la maniobra de medición, pudiendo la repetición de esta maniobra inducir, por mecanismos reflejos, cambios en la OBN.

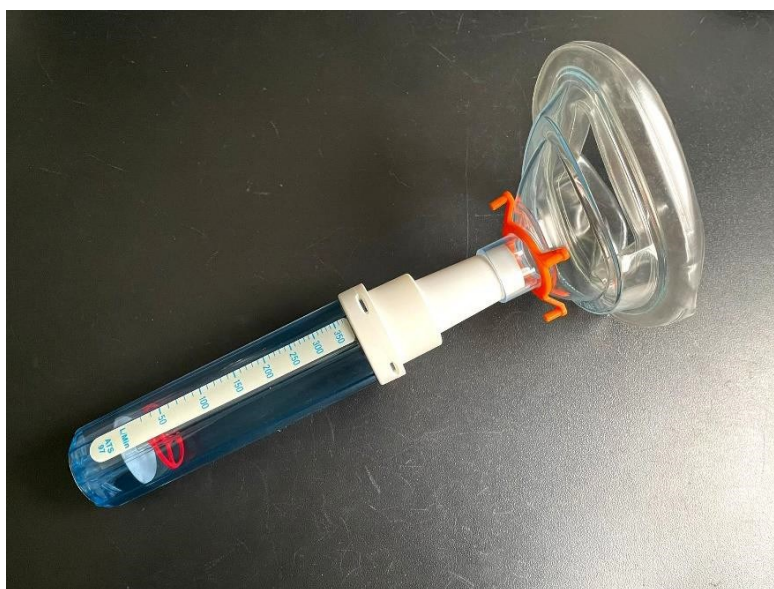


Figura 5. Dispositivo para medir flujo máximo nasal. (Fuente propia).

En un estudio de 1998, Wihl y Malm evalúan doce sujetos sanos con RNM, flujo espiratorio nasal e inspiratorio máximo antes y después de la descongestión con aerosol nasal. Las comparaciones entre los tres métodos mostraron correlaciones significativas (162).

Martins de Oliveira y col. comparan las medidas del flujo inspiratorio nasal máximo y el flujo espiratorio nasal máximo en pacientes con RA y en individuos sin síntomas nasales y los correlacionamos con la percepción de obstrucción nasal. Para ello se realiza un estudio transversal comparativo en 64 pacientes con RA y 67 individuos sin síntomas nasales. Los

resultados muestran un menor nivel de flujo en pacientes con RA en comparación con los controles. Hubo una correlación inversa débil entre pico flujo inspiratorio y la puntuación de los síntomas. En definitiva, las medidas objetivas de obstrucción nasal, especialmente pico flujo inspiratorio, pueden proporcionar información útil sobre aspectos de la enfermedad diferentes de los obtenidos de la percepción del paciente (163).

Teixeira y col evalúan el flujo nasal máximo inspiratorio en 78 individuos sanos que se quejan de obstrucción nasal causada por RA, con y sin síntomas de rinitis. Este flujo mostró resultados significativos para obstrucción nasal, rinorrea, prurito, estornudos y lagrimeo. También se correlacionaba con EVA para la obstrucción nasal. El flujo nasal máximo inspiratorio demostró ser un método confiable para detectar cambios en la permeabilidad nasal, tanto por causas obstructivas como inflamatorias, con un nivel aceptable de significación estadística, simple, fácil de manejar, económico y reproducible (164).

Según Ottaviano and Fokkens, el flujo inspiratorio nasal máximo, la RNMA y la RNM, con su peculiaridad específica, evalúan diferentes aspectos de la obstrucción nasal. Estos métodos se correlacionan entre sí y todos ellos pueden utilizarse alternativamente muy bien en la investigación, así como en la práctica clínica. Se ha demostrado que flujo inspiratorio nasal máximo es reproducible y una indicación tan buena de permeabilidad nasal objetiva como la RNM y tiene la ventaja de ser barato, simple y adecuado para mediciones en serie y para uso doméstico incluso en la población pediátrica (165).

La inflamación alérgica genera congestión nasal y obstrucción del flujo nasal que puede medirse por RNM. La reversibilidad de esa obstrucción se asocia con la gravedad de la inflamación alérgica. En un estudio de 101 pacientes con RA se evaluó la correlación entre los cambios en los flujos pico espiratorio e inspiratorio nasales, así como los tiempos de aclaramiento mucociliar nasal tras la mejoría en la congestión nasal. Los autores piensan que la limitación de la reversibilidad medida por los flujos nasales máximos podría indicar

indirectamente el afecto de la inflamación de la mucosa. El flujo pico espiratorio máximo es más sensible para evaluar los cambios de flujo máximo después de la descongestión que el flujo pico inspiratorio máximo (166).

3.5.9. Técnicas de imagen

Las técnicas de imagen en la nariz y senos paranasales permiten demostrar la presencia y extensión de los procesos patológicos y evidenciar las variantes normales anatómicas de la zona. En las últimas décadas, la radiología ha ayudado a estudiar esta región a medida que avanzamos de la radiografía simple a la TAC de alta resolución. Actualmente, las tecnologías de TAC proporcionan información útil sobre los huesos, y ahora es posible resaltar variantes anatómicas que involucran estructuras óseas. Esta es una nueva área de investigación, y su aplicación está evolucionando de manera interesante, especialmente para las enfermedades alérgicas e inflamatorias de los tejidos blandos (167).

La radiología convencional nasal y de los senos paranasales es poco sensible por la superposición de las múltiples estructuras que existen en esta zona lo que condicionan un importante número de falsos positivos y negativos. Por otro lado, la interpretación de la radiología convencional es aún más compleja si el paciente ya está intervenido de esta zona.

Montero Mora en 2001 estudió 69 pacientes consecutivos con la RA con TAC. Todos tenían RA perenne junto a otras patologías concomitantes ya que el 50.7% de ellos tenían atopia, 47.8% asma, 27.5% poliposis nasal y 44.9%, sinusitis. Un 33.3% tenía desviación septal y un 53.5% hipertrofia de cornetes. Existía una asociación entre las alteraciones estructurales y la presencia de sinusitis, con una estrecha relación entre RA y sinusitis (168).

En un estudio prospectivo de 47 pacientes con sospecha clínica de sinusitis aguda, Aalokken evalúa el valor de la radiografía simple utilizando la TAC como estándar de oro. Cada paciente se sometió a exámenes convencionales de rayos X y TAC el mismo día. La

especificidad de la radiografía simple fue alta, pero la sensibilidad fue baja, excepto para el seno maxilar (sensibilidad 80%) (169).

Hamizan realiza un estudio transversal con el objetivo de evaluar el patrón radiológico en 112 pacientes con rinosinusitis crónica comparándose con el estado de alergia mediante suero o pruebas cutáneas. El patrón radiológico definido por cambios centralmente limitados en todos los senos paranasales se asoció con el estado de alergia en el 73% de los casos. En definitiva, un patrón radiológico central de la enfermedad de la mucosa se asocia con la sensibilización a alérgenos inhalantes (170).

La alergia a menudo se asocia con sinusitis porque la mucosa nasal inflamada puede bloquear el drenaje ostial del seno y la estasis resultante en los senos nasales fomenta el desarrollo de infección.

Las radiografías sinusales son menos sensibles que las TAC sinusales para demostrar los cambios radiográficos compatibles con la sinusitis aguda. Las radiografías simples sinusales pueden no ser lo suficientemente sensibles para ayudar con la toma de decisiones clínicas. Si la gravedad de la enfermedad del paciente requiere certeza diagnóstica, se deben considerar estudios de imagen más sensibles, como TAC de los senos paranasales (171).

La TAC es el estándar de oro para la delimitación exacta de la enfermedad sinusal inflamatoria, especialmente antes del tratamiento quirúrgico (172-174). Otros autores han propuesto también la TAC de dosis como método confiable en la investigación de los senos paranasales (175).

En resumen, la TAC constituye la técnica de elección inicial “patrón oro” en el diagnóstico de la patología nasosinusal debido a su fiabilidad, mayor disponibilidad y bajo coste.

La resonancia magnética (RMN) es la técnica idónea para valorar las partes blandas. Los distintos grados de intensidad de señal de los tejidos dependen del número de protones y de

la relación que se establece entre ellos. La RMN es menos sensible que la TAC para valorar el hueso cortical. Este hecho limita el uso de la RMN para el estudio de la anatomía ósea de la región nasosinusal.

Sus principales indicaciones son la patología tumoral, las complicaciones de los procesos inflamatorios y quirúrgicos y la sinusitis crónica fúngica. Su indicación en procesos inflamatorios no complicados es discutible, aunque en pacientes embarazadas puede sustituir a la TAC. Es importante recordar que, en la RMN, la ingurgitación cíclica fisiológica de los cornetes puede ser indistinguible de la patología inflamatoria.

3.5.10. Diagnóstico diferencial

La rinitis se define como presencia de al menos uno de los siguientes: congestión, rinorrea, estornudos, picazón y obstrucción nasales. Las dos clasificaciones principales son la RA y no alérgica (NAR). La RA ocurre cuando un alérgeno es el desencadenante de los síntomas nasales. NAR es cuando ocurre la obstrucción y la rinorrea en relación con desencadenantes no alérgicos y no infecciosos, como cambios en el clima, exposición a olores cáusticos o humo de cigarrillos, diferencias de presión barométrica, etc. Hay una falta de enfermedad alérgica concomitante, determinada por una prueba cutánea negativa para alérgenos relevantes y / o pruebas negativas de anticuerpos específicos para alérgenos. Ambas son enfermedades altamente prevalentes que tienen una carga económica significativa en la sociedad y un impacto negativo en la calidad de vida del paciente. El tratamiento de la RA incluye la evitación de alérgenos, antihistamínicos (orales e intranasales), corticosteroides intranasales, cromonas intranasales, antagonistas de los receptores de leucotrienos e inmunoterapia. También se utilizan ocasionalmente corticosteroides sistémicos y descongestionantes (orales y tópicos). NAR tiene 8 subtipos principales que incluyen rinopatía no alérgica (anteriormente conocida como rinitis vasomotora), rinitis no alérgica con

eosinofilia, rinitis atrófica, rinitis senil, rinitis gustativa, rinitis inducida por fármacos, rinitis inducida por hormonas y fuga de líquido cefalorraquídeo (176).

Por tanto, el diagnóstico diferencial de la RA debe hacerse con otras rinitis. En entre ellas la RAL, RNA, rinitis aguda inespecífica, rinitis inducida por fármacos, rinitis hormonal, rinitis provocada por un trastorno vasomotor nasal y rinitis crónica atrófica.

3.5.10.1. Rinitis alérgica local

Una proporción significativa de pacientes con rinitis sin sensibilización sistémica muestra reactividad nasal tras la prueba de provocación de ALG nasales. Este fenotipo de la enfermedad se ha denominado rinitis alérgica local (RAL). Es un fenotipo estable y no simplemente un estado inicial de RA.

La RAL a la que previamente se denominaba *entopia* (177), está caracterizada por una respuesta alérgica localizada en la mucosa nasal en ausencia de evidencia de atopia sistémica (12, 178-182).

La RAL parece configurarse como un tipo de rinitis frecuente (179). Para Wedbäck y col. alrededor de la mitad de los pacientes previamente diagnosticados de RNA presentan una RAL (183). Para otros autores entre el 3.7 y el 61.9% de los pacientes presentan RAL y además esta prevalencia difiere entre países (184).

Para Campo y col. la RAL es una entidad subdiagnosticada que afecta todas las edades, incluyendo niños y adultos, diferentes partes del mundo, con síntomas moderados a severos y deterioro de la calidad de vida. La RA y el RAL comparten muchas características clínicas. Debe considerarse la RAL dentro del diagnóstico diferencial en aquellos sujetos de cualquier edad con síntomas sugestivos de RA, pero sin evidencia de atopia sistémica. El diagnóstico actualmente se basa en la positividad de la prueba de provocación a un alérgeno único o múltiple. La prueba de provocación nasal tiene alta sensibilidad, especificidad y

reproducibilidad, y se considera el estándar de oro. Los pacientes con RAL se benefician de las mismas estrategias terapéuticas que los individuos con RA, incluida la evitación de la exposición a ALG y la farmacoterapia. Además, varios estudios recientes respaldan la efectividad y la seguridad de la ITE con ALG para RAL, lo que abre una ventana de oportunidad de tratamiento en estos pacientes (182).

Los síntomas pueden aparecer desde la infancia, son más frecuentes en mujeres jóvenes y suelen manifestarse como RA persistentes moderadas/graves. Muchos de estos los pacientes están polisensibilizados, siendo los ácaros el alérgeno más frecuente. Aunque la prueba de PN para un solo ALG se considera el método estándar de oro, la detección de IgE específica de ALG y otros mediadores inflamatorios de las secreciones nasales y la prueba de activación de basófilos pueden ayudar en el diagnóstico de RAL. La conjuntivitis y el asma son las afecciones comórbidas más comunes.

En definitiva, RAL es una entidad bien diferenciada de rinitis, que debe considerarse en pacientes con síntomas persistentes y graves sin ninguna evidencia sistémica de atopia (16, 184).

3.5.10.2. Rinitis no alérgica

La rinitis no alérgica (RNA) es un diagnóstico de exclusión que se administra a pacientes que sufren CGN perenne, rinorrea y / o estornudos sin una etiología alérgica identificable. Se desconoce la fisiopatología de este complejo trastorno heterogéneo.

En la exploración rinoscópica de estos enfermos se aprecia una mucosa nasal edematosa y pálida, y son muy característicos los pólipos nasales y la degeneración edematosa de las colas de cornetes.

En las pruebas complementarias destaca la importante eosinofilia e incluso basofilia en el frotis nasal y la negatividad de las pruebas alérgicas; la IgE total puede estar elevada pero no se detecta IgE específica frente a ningún ALG conocido.

Un tipo de RNA tiene relación estacional. Wedbäck intentó caracterizar este fenotipo y comparó diecisiete pacientes con RNA estacional con 20 pacientes con RA estacional. Los síntomas como estornudos y los síntomas oculares, así como los niveles de IgE fueron más comunes en la RA que en RNA. La RNA estacional parece ser diferente de la RA estacional con respecto al mecanismo inmunológico y el período de síntomas (183).

3.5.10.3. Rinitis aguda inespecífica

La rinitis aguda inespecífica es una entidad muy frecuente, consistente habitualmente en la infección vírica del aparato respiratorio superior. Como factores desencadenantes y contribuyentes están factores climáticos y ambientales como los rinovirus y los virus de la gripe o los adenovirus, que provocan epidemias en invierno. Clínicamente puede manifestarse como escalofríos, malestar general, crisis de estornudos, rinorrea, fiebre y taponamiento nasal. A la exploración se observa congestión e hiperemia de la mucosa, con cornetes inflamados. Normalmente el cuadro es autolimitado, aunque a veces pueden tener lugar sobreinfecciones bacterianas. El tratamiento es sintomático (185).

A veces esta rinitis es un cuadro dentro de otro sistémico producido por un germen específico como la gripe o el sarampión constituyendo el cuadro de rinitis específica. El tratamiento en esos casos es el de la enfermedad de base.

3.5.10.4. Rinitis medicamentosa

Algunos medicamentos pueden generar cuadros clínicos compatibles con rinitis. La utilización tópica de preparados con fármacos alfa adrenérgicos durante más de una semana puede traducirse en un aumento de la CGN cuando se suprime el tratamiento. Los

tratamientos anti-hipertensores con betabloqueantes y antagonistas alfa adrenérgicos pueden afectar a la regulación del flujo sanguíneo nasal (186). El tratamiento principal de la rinitis medicamentosa consiste en suprimir el agente responsable.

3.5.10.5. Rinitis hormonal

La CGN y la rinorrea pueden ser también el resultado de cambios en los niveles de estrógenos y probablemente en el de progesterona, como ocurre en el embarazo y durante el ciclo menstrual, y también se da en el hipotiroidismo y con la utilización de AINE (187).

3.5.10.6. Rinitis vasomotora

La rinitis vasomotora también se ha denominado rinitis colinérgica o RNA perenne. Se trata de un grupo de rinitis frecuente caracterizada por presentar salvos de estornudos, rinorrea y OBN crónica que clínicamente es difícil de diferenciar de la RA (188). Se desconoce la fisiopatología y la histología nasal no se correlaciona con los síntomas, pero se sabe que existe una respuesta exagerada de la mucosa frente a múltiples estímulos inespecíficos perfectamente tolerados por la mayoría de las personas sanas, como cambios bruscos de temperatura, olores, sustancias irritantes dispersas en el aire, ejercicio físico, humos, alcohol, comidas, sobrecargas emocionales o estrés. Los reflejos fisiológicos se manifiestan anormalmente desproporcionados, traduciendo la hiperreactividad de la mucosa. Los síntomas se relacionan con la actividad cíclica (circadiana) del sistema vegetativo, apareciendo sobre todo por la mañana (189).

Desde el punto de vista etiológico no se identifica claramente un factor inmunoalérgico, siendo el mecanismo responsable el desequilibrio del sistema nervioso vegetativo, entre simpático y parasimpático, que regula el tono vasomotor de la mucosa (190).

3.5.10.7. Rinitis crónica atrófica

La rinitis atrófica es una enfermedad angustiante y socialmente paralizante. Esta alteración está causada por atrofia de células glandulares. Los síntomas incluyen formación de costras nasales, sequedad, y fetor. Cavidades nasales anormalmente anchas; metaplasia escamosa de mucosa nasal (191).

3.6. TRATAMIENTO

Los principios fundamentales para el manejo clínico de la RA son evitar los alérgenos y los factores desencadenantes, uso adecuado de farmacoterapia e inmunoterapia y seguimiento correcto del paciente (75, 192-194). Además, distintas complicaciones de la RA, como la sinusitis bacteriana, rinitis medicamentosa, desviación septal, pólipos nasales o hipertrofia adenoidea, deben ser identificados y tratados dentro de lo posible (195). La elección del tratamiento farmacológico debe ser individualizada. En la actualidad se dispone de tratamientos eficaces, tanto por vía oral como por vía tópica nasal. Esta última opción tiene la ventaja de proporcionar concentraciones altas del fármaco directamente sobre la mucosa nasal con un inicio de acción más rápido que la vía oral.

En 2002 las opciones disponibles para tratar la RA incluían descongestionantes nasales, corticosteroides orales e intranasales, estabilizadores de mastocitos, anticolinérgicos intranasales y antihistamínicos. Como opciones futuras se incluían modificadores de leucotrienos y anticuerpos anti-IgE (196). Estas opciones son una realidad en el momento actual. Se considera que la inmunoterapia con alérgenos es la única intervención modificadora de la enfermedad disponible para la RA (17).

Para la NAR la base del tratamiento son los corticosteroides intranasales, aunque también se ha encontrado que los antihistamínicos tópicos son eficaces. Asimismo, los anticolinérgicos

tópicos como el aerosol nasal de bromuro de ipratropio son efectivos en el tratamiento de los síntomas de rinorrea (176).

Las opciones farmacoterapéuticas han ido variando en los últimos años de forma muy rápida. Un algoritmo de tratamiento puede ser el expuesto por Small en 2018 (10) (figura 6). Se trata de un algoritmo paso a paso, simplificado, para el tratamiento de RA desde la evitación del alérgeno que es la medida básica y fundamental hasta la inmunoterapia. Los tratamientos se pueden usar individualmente o en cualquier combinación.

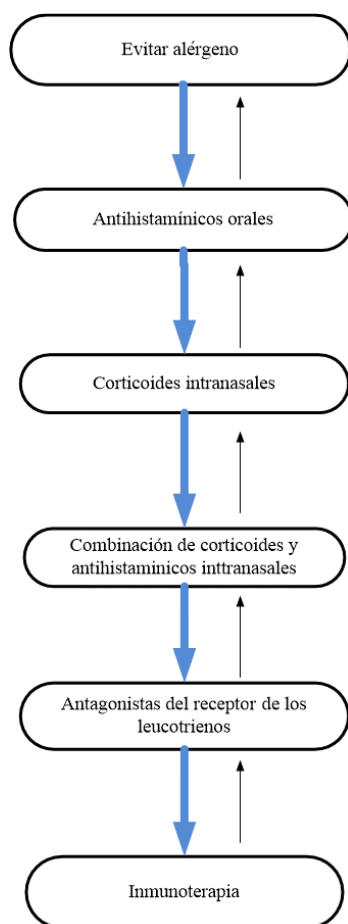


Figura 6. Algoritmo de tratamiento de la RA. (Fuente propia).

3.6.1. Evitación de alérgenos

El tratamiento de primera línea de la RA implica evitar los ALG relevantes (por ejemplo, ácaros del polvo doméstico, mohos, mascotas, pólenes). Los cuatro desencadenantes más importantes de la RA en nuestro medio son los ácaros del polvo doméstico, los epitelios de animales, los pólenes y las esporas de hongos, por lo que evitar y/o reducir la exposición a dichos ALG es muy importante. Aunque evitar los alérgenos conocidos es altamente efectivo, eliminar por completo un alérgeno del entorno es a menudo poco práctico o incluso imposible.

Para Klein la terapia para la RA debe comenzar con el control ambiental, porque a veces evitar los alérgenos es todo lo que se necesita para controlar adecuadamente los síntomas (197). Las medidas de control ambiental se refieren al uso de una o más intervenciones destinadas a evitar, reducir o eliminar los alérgenos e irritantes en el medio ambiente para mejorar los síntomas de la RA. Piacentini describe que tras un período de 3 meses de evitar el antígeno se reduce significativamente la fase de eosinófilos de la inflamación de las vías respiratorias, junto con la hiperreactividad bronquial, en pacientes con asma (198).

Hay algunas medidas a tomar. En este sentido los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico deben recibir instrucciones de usar fundas impermeables a los ALG para la ropa de cama y mantener la humedad relativa en el hogar por debajo del 50% (para inhibir el crecimiento de los ácaros). En el caso de exposición al polen y al moho al aire libre se puede reducir manteniendo ventanas cerradas, usando filtros de pantalla de ventanas, usando un acondicionador de aire y limitando la cantidad de tiempo que se pasa al aire libre durante las temporadas altas de polen.

Para los pacientes alérgicos a la caspa de los animales, se recomienda retirar al animal del hogar, lo cual, por lo general, produce una reducción significativa de los síntomas dentro de 4 a 6 meses. Sin embargo, el cumplimiento de esta recomendación es difícil y, por lo tanto, el uso de filtros de aire de partículas de alta eficiencia (HEPA) y la restricción del animal pueden ser necesarios para intentar disminuir los niveles de ALG.

Las medidas para reducir la exposición a los ALG del moho incluyen la limpieza con fungicidas, la deshumidificación a menos del 50%, la reparación de cualquier daño causado por el agua y la filtración HEPA.

Las medidas para evitar los alérgenos deben instituirse de acuerdo con la sintomatología estacional o perenne, guiada por pruebas de alergia, junto con antihistamínicos no sedantes como la cetirizina o la loratadina. Los patrones temporales de exacerbación dan pistas sobre los aeroalérgenos más importantes implicados.

Estas estrategias de evitación pueden mejorar efectivamente los síntomas de la RA, y se debe recomendar a los pacientes que usen una combinación de medidas para obtener resultados óptimos.

Terreehorst describe la utilización de sábanas a prueba de ácaros, como parte de un programa estructurado de control de alergias, reduciendo el nivel de exposición a los alérgenos de ácaros. Sin embargo, a pesar del éxito de la intervención, esta medida de evitación única no condujo a una mejora significativa de los síntomas clínicos en pacientes con RA (199). Esta discordancia también ha sido descrita por otros autores (200). Se podrían invocar diversas razones para justificar esta discrepancia. Entre ellas aspectos metodológicos, población estudiada o gravedad de los síntomas respiratorios o que el alergeno evitado sea el único y real factor responsable de los síntomas. Otros factores importantes incluyen la participación del paciente, la relevancia de otros alérgenos no específicos y la exposición a agentes sensibilizadores también fuera del hogar del paciente. Por otra parte, es probable que

la fase clínica de la enfermedad alérgica de las vías respiratorias represente un factor relevante (201).

También se ha visto que las exposiciones nocturnas a alérgenos son un contribuyente principal al desarrollo de morbilidades alérgicas y asmáticas. Stillerman, en 2010, utilizando una terapia de filtración de aire con reducción casi total de partículas del tamaño de alérgenos en la zona de respiración condujo a mejoras significativas en los síntomas nocturnos de alergia nasal y ocular y calidad de vida mejorando los problemas de sueño en particular (202).

Keeny estudia la eficacia de varios filtros nasales (Rhinix; Rhinix ApS, Aarhus, Dinamarca) para la prevención de los síntomas relacionados con la RA estacional. Concluye que los filtros nasales reducen significativamente los síntomas nasales diarios en comparación con el placebo. Las reducciones relativas medias fueron del 40%, 83% para los estornudos diarios, 75% para los ojos llorosos diarios, y 53% para la secreción nasal diaria en comparación con placebo (203).

Recientemente, Chen investiga la eficacia de un purificador de aire de alta eficiencia para reducir la sintomatología de la RA. La reducción de la exposición a los alérgenos reduce el riesgo de síntomas relacionados con la RA. Los pacientes con RA pueden eliminar el polen de sus hogares utilizando purificadores de aire, lo que disminuye el riesgo de síntomas (204).

3.6.2. Descongestionantes nasales

Hace 20 años, Taverner y cols. ya observaron que pseudoefedrina alivia la CGN en el resfriado común. El área transversal mínima nasal total y el volumen nasal medidos por RNMA aumentaron significativamente en comparación con el placebo después de la dosis (205). La CGN es un síntoma de rinitis. Los descongestionantes nasales mejoran la rinorrea y la CGN u ocular, aliviando la sintomatología de la RA. Se trata de distintos compuestos α -adrenérgicos que producen vasoconstricción. Existen preparados tópicos nasales en gotas o sprays (oximetazolina, xilometazolina, nafazolina, fenilefrina) u orales (fenilpropanolamida, fenilefrina y pseudoefedrina) solos o en combinación con antiH1. Su uso debe limitarse a no más de 3 días seguidos, ya que puede generar dependencia CGN de rebote debido a la regulación negativa del receptor α . Pueden producir efecto rebote de los síntomas o rinitis medicamentosa (cuando se administra por vía nasal), ardor nasal, escozor o sequedad y efectos secundarios sistémicos (sobre todo cuando se administra por vía oral) como insomnio, taquicardia o elevación de la presión arterial. Se recomiendan para un período corto de uso, con precaución en ciertas poblaciones de pacientes, como los ancianos y pacientes con hipertensión, hipertiroidismo, retención urinaria o glaucoma de ángulo cerrado (206). Su uso excesivo puede producir rinitis medicamentosa.

La rinitis medicamentosa es una afección nasal que cursa con hiperreactividad, hinchazón y tolerancia inducida o agravada por el uso excesivo de descongestionante tópico. Esta condición puede revertirse usando un corticosteroide intranasal tópico (207).

Es frecuente en la práctica clínica habitual el uso de descongestionantes de forma poco controlada. En 2014, Mehuys comprobó que la prevalencia del uso excesivo de descongestionantes intranasales era alta (49%), a pesar de que la mayoría de los pacientes (80%) fueron educados sobre el límite de duración del uso. El riesgo de uso excesivo de

anticongestionantes se incrementaba por diversos factores entre los que se encuentran el bloqueo nasal por la CGN, una mayor duración de los síntomas, presencia de trastornos del sueño, un índice de masa corporal más alto y no haber recibido consejos previos para limitar la duración del uso descongestionante intranasal. La mitad de las personas con rinitis persistente que se automedicaron usaron demasiado descongestionante intranasal, a pesar de que fueron educados sobre el límite de duración de uso (208).

3.6.3. Anticolinérgicos

El sistema nervioso parasimpático también participa en la fisiopatología de la rinitis. La estimulación del sistema nervioso parasimpático conduce a activación glandular y se produce secreción acuosa. En exceso, estas secreciones se descargan de las fosas nasales anteriores y producen el síntoma de rinorrea anterior acuosa. Por tanto, la rinorrea se debe al aumento de esta actividad parasimpática y el bloqueo de esta actividad disminuye la secreción.

El bromuro de ipratropio es un anticolinérgico que provoca una disminución de la secreción mucosa con alivio sintomático en el control de la rinorrea y los estornudos, como se comprobó hace más de 40 años (209). No parece tener efecto sobre la congestión ni prurito nasal.

En 1984, Sjögren and Juhász realizaron un estudio en 13 pacientes para ver la aplicabilidad y eficacia del ipratropio en pacientes con RA comprobándose una reducción de la secreción nasal del 40-45%, comprobando su utilidad con rinitis perenne con rinorrea (210, 211).

Sanwikarja estudió 14 pacientes con RA y 10 no alérgicos a los que trató con ipratropio y aerosol placebo. La administración intranasal de ipratropio tuvo un efecto supresor sobre la hipersecreción y los estornudos, pero no tenía influencia sobre la resistencia de las vías respiratorias nasales (212). Meltzer también comprueba, unos años más tarde, que el bromuro de ipratropio disminuye significativamente la rinorrea de la RA perenne. El 70% de los pacientes tratados de bromuro de ipratropio tuvieron una disminución de la rinorrea y una mejoría en la calidad de vida (213). Este hecho también ha sido observado por otros autores como Georgitis (214). Wagenmann comprobó que el bromuro de ipratropio redujo las hipersecreciones nasales inducidas por la provocación con metacolina (215).

Naclerio refuerza la idea de que los fármacos anticolinérgicos intranasales tópicos inhiben la activación de las glándulas mucosas nasales y son eficaces para reducir las secreciones acuosas asociadas con la estimulación parasimpática de las glándulas, aunque apenas tienen efecto sobre los síntomas de congestión y estornudos. Este autor concluye que estos medicamentos son útiles para el tratamiento de la rinorrea anterior asociada con RA y RNA (216).

Por último, estudios más recientes han comprobado que el bromuro de ipratropio mejora los síntomas de la RA utilizando mecanismos neuro inmunológicos. Hou, comprueba que el tratamiento con bromuro de ipratropio regula la expresión de genes en la mucosa nasal en ratones alérgicos (217).

3.6.4. Antihistamínicos

Los antihistamínicos (AH) son muy utilizados en el tratamiento de la RA y están disponibles farmacológicamente por vía oral, tópica y conjuntival. Estos medicamentos son eficaces en el control de los estornudos, la rinorrea y el prurito nasal, mejoran los síntomas oculares y el prurito palatino. Sin embargo, su efecto sobre la OBN es limitado. Los AH tópicos pueden ser administrados de manera pautada o a demanda, su eficacia y buena tolerancia les confiere la indicación principalmente en pacientes con RA leve intermitente. Dentro de los efectos adversos de los AH hay que destacar la cefalea, somnolencia, aumento del apetito y el nerviosismo.

La histamina juega un papel relevante en la aparición de síntomas en la RA. Por lo tanto, el uso de AH, fundamentalmente de segunda generación, representan una piedra angular en la gestión de RA (218-219). Además de su mecanismo primario que consiste en antagonizar la histamina en el receptor H1, estos agentes pueden actuar sobre otros mediadores de la reacción alérgica. Los AH orales de segunda generación reducen los estornudos, la picazón y la rinorrea cuando se toman regularmente en el momento de los síntomas máximos o antes de la exposición a un alérgeno. Por otra parte, no condicionan problemas de somnolencia como puede ocurrir con los antihistamínicos de primera generación.

Valero en 2011 estudió los efectos de la rupatadina sobre una cohorte de 360 pacientes tratados con RA (42.5% con RA intermitente). Los pacientes mostraron una mejoría en los síntomas nasales y de la CVRS, así como de la gravedad de la RA (220).

Mösges, König and Köberlein analizaron datos procedentes de nueve estudios que incluían puntuación de una escala sobre la sintomatología nasal de pacientes con RA. Se

observó que el tratamiento con levocetirizina era muy efectiva en reducir los síntomas graves (221).

En el estudio Aerius, un estudio prospectivo de 12 semanas, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, la desloratadina una vez al día de 5 mg en sujetos con RA moderada a severa también ha mostrado eficacia terapéutica (222).

Otro medicamento con potencial terapéutico para tratar la RA es el KOB03, un medicamento polierbal derivado de una receta oriental tradicionalmente utilizada para tratar enfermedades alérgicas (223).

Wang, recientemente, evalúa la eficacia clínica del fumarato de ketotifeno y de la budesonida administrada como aerosol nasal en 96 pacientes con RA. Tras el tratamiento, los síntomas de obstrucción nasal, picazón nasal, estornudos y secreción nasal mejoraron significativamente, en comparación con antes del tratamiento. También se redujeron los eosinófilos y la IgE en sangre periférica (224).

3.6.5. Corticosteroides intranasales

Los corticosteroides son medicamentos muy útiles y frecuentemente utilizados para tratar la RA. Estos fármacos disminuyen la inflamación de la mucosa al reducir el transporte de fluidos del espacio vascular a los tejidos, reduciendo la expresión molecular de la adhesión, con lo que se disminuye el reclutamiento de las células inflamatorias. Los corticoides tópicos nasales (CIN) disminuyen los cambios inflamatorios y síntomas de la fase inicial y tardía que siguen a la exposición al ALG.

Según Moreno son los fármacos de elección en la RA, en particular los preparados con biodisponibilidad sistémica muy baja como la mometasona, el furoato de fluticasona y el propionato de fluticasona. Deben administrarse al menos 2-4 semanas, incluso 1-3 meses en

las RA persistentes moderadas-graves. Como efectos secundarios se describen el olor o sabor desagradable, sequedad e irritación nasofaríngea y epistaxis (38).

Los primeros trabajos sobre la utilización de corticoides en la rinitis ya vienen de los años 60 y 70 (225, 226). En 1975, Frankland realizó una comparación doble ciego de valerato de betametasona y cromoglicato de sodio, ambos administrados por vía nasal, en cuarenta pacientes con RA estacional causada por polen de hierba. Dieciséis de los pacientes que recibieron el esteroide en aerosol registraron mejoría y dos fracasaron en el tratamiento. Por el contrario, de los que recibieron cromoglicato de sodio solo hubo dos mejorías y doce fracasos. El estudio sugiere que el valerato de betametasona nasal ofrece a los pacientes con RA un beneficio sintomático marcado (227). En ese mismo año se publica otro estudio mostrando que el valerato de betametasona ofrece una forma segura y efectiva de tratamiento para la rinitis estacional, mejorando particularmente la obstrucción nasal (228).

En 1979 se publica los resultados de un estudio doble ciego de flunisolida nasal y controles, realizado en cincuenta pacientes con RA. Flunisolida era significativamente superior al placebo para aliviar los estornudos, la obstrucción nasal y el goteo postnasal, así como para mejorar la calidad del sueño (229).

En 1990, Day realiza con budesónida, un estudio doble ciego controlado con placebo de 51 niños y 48 adultos con RA o RNA. La budesonida intranasal, 200 microgramos dos veces al día, era eficaz y segura para el tratamiento de la rinitis perenne (230), sin riesgo significativo de supresión del cortisol en la orina (231). También se ha comprobado que este fármaco reduce los síntomas nasales inducidos por la provocación nasal con ALG (232). Otro corticoide, la ciclosonida también ha demostrado su utilidad para tratar la RA. La ciclosonida intranasal, 200 microgramos una vez al día, logró una reducción significativamente mayor en la puntuación de los síntomas nasales registrados en 24 horas en comparación con el placebo (233).

En 2002, Bachert y El-Akkad comparan la preferencia de los pacientes con respecto a tres corticosteroides intranasales en 95 pacientes con RA. El 54.7% preferían el acetónido de triamcinolona, el 24.2% el furoato de mometasona y el 21.1% el propionato de fluticasona (234). También se observa que un enfoque de dosificación autoajutable era eficaz para controlar la RA (235).

Stoppel comprueba que los CIN mejoran todos los síntomas nasales, especialmente la OBN y, además, actúan a nivel ocular mediante el control del reflejo nasoocular. Es conocido que la degranulación de mastocitos de la mucosa nasal produce la liberación de histamina a nivel local. Esta histamina liberada se une a un receptor H1 de las terminaciones nerviosas estimulando un reflejo que, a nivel mesencefálico, produce una estimulación parasimpática. La acetilcolina liberada por la estimulación parasimpática provoca, a nivel ocular, congestión y epifora. El control de este reflejo puede disminuir y ayudar a controlar la sintomatología en la RA (236). Aparte de los síntomas oculares, los CIN también reducen los síntomas de las vías respiratorias inferiores en pacientes con asma concurrente y RA (237-239).

La combinación de CIN con antihistamínico H1 tópico ha demostrado eficacia en pacientes con RA moderada-grave, asociándose a mayor rapidez de acción y completa mejoría de la totalidad de los síntomas de rinitis incluyendo los oculares, siendo superior su eficacia a la conseguida por cada fármaco por separado (240-243).

En 2017 Juel-Berg publica un metaanálisis que incluía cinco ensayos controlados aleatorios con un total de 990 pacientes con RA. Los CIN inhalados fueron superiores a los antihistamínicos orales en la mejora de síntomas nasales obstrucción nasal, rinorrea, picazón nasal, estornudos y diferencia de medias de calidad de vida. No hubo diferencias en el alivio de los síntomas oculares (244).

3.6.6. Cromonas

Las cromonas (cromoglicato disódico y el nedocromil sódico) disminuyen la liberación de mediadores de la inflamación alérgica, con un efecto moderado sobre todo en la OBN, siendo menor en el resto de los síntomas de la RA. Las cromonas son eficaces en la RA intermitente leve en adultos y niños, especialmente en los que no toleren CIN ni AH orales o que estos medicamentos estén contraindicados.

El nedocromil sódico es un estabilizador de mastocitos que previene o elimina las fases aguda y tardía de la respuesta alérgica (245). Hace más de 30 años, Bellioni y col. estudian 38 pacientes con RA estacional, alergia al polen de hierba, comparando nedocromil sódico en aerosol nasal, cuatro veces al día, con placebo, observándose diferencias significativas a favor del nedocromil sódico para todos los signos y síntomas registrados en las evaluaciones clínicas (246). Unos años después, Druce en 177 pacientes comprueba que nedocromil era efectivo en el 74% de los pacientes (247).

Kaulbach estudió el efecto inmediato del nedocromil sódico en 16 pacientes con RA. Aunque parecía haber una tendencia a una menor secreción de PGD₂, un marcador de desgranulación de mastocitos, en el grupo tratado con nedocromil, las diferencias generales no alcanzaron significación estadística (248).

Parish and Miller comprueban que el nedocromil no es mejor a la beclometasona inhalada para el tratamiento de la RA, aunque la respuesta individual parece ser variable, sin factores predictivos identificables (249).

En 2006, en un diseño abierto, se evalúa la eficacia del furoato de mometasona y nedocromil sódico como tratamiento preventivo para la RA moderada a severa en 70 pacientes que presentaban RA con sensibilización al polen local (gramíneas, parietaria y oliva). El uso de furoato de mometasona condujo a una cantidad significativamente mayor de

días sin síntomas con respecto a nedocromil sódico (75.1% frente a 54.5%). Además, el grupo de furoato de mometasona tuvo puntuaciones más bajas de síntomas nasales y estuvo más satisfecho (93.1% vs 43.5%). El estudio concluye que el furoato de mometasona antes de la temporada de polen conduce a un mejor control de la RA en comparación con el uso de nedocromil sódico (250).

3.6.7. Antagonistas del receptor de los leucotrienos

Los LT son mediadores inflamatorios producidos por varios tipos de células, incluidos los mastocitos, eosinófilos, basófilos, macrófagos y monocitos. La síntesis de estos mediadores resulta de la escisión del ácido araquidónico en las membranas celulares, y ejerce sus efectos biológicos al unir y activar adaptadores específicos produciendo una serie de eventos que conducen a la contracción del músculo liso de la vía aérea humana, quimiotaxis y aumento de la permeabilidad vascular. Estos efectos han llevado a su importante papel en las enfermedades como el asma y la RA (251).

Los antagonistas de los receptores de los LT tienen un perfil único, aunque son medicamentos con un componente antiinflamatorio y broncodilatador. El tratamiento con estos fármacos se inició hace más de 20 años. Para Lipworth, dos de estos medicamentos, el montelukast y el zafirlukast muestran una buena actividad antiasmática y parecen ser efectivos en el tratamiento de la RA, que comúnmente coexiste en pacientes con asma (252), sin embargo, no parecen ser tan efectivos como los corticosteroides intranasales (243, 253-256). Meltzer observa que montelukast con loratadina mejora significativamente los síntomas oculares, los síntomas nocturnos, los síntomas nasales diurnos individuales, las evaluaciones globales de síntomas, así como la calidad de vida (257). No obstante, la asociación de antagonistas de los receptores de los LT y AH no es tan efectiva como los corticosteroides intranasales, a la hora de reducir los síntomas nocturnos y nasales (241, 258).

Maynard and Ernst se refieren sobre el uso clínico de montelukast o zafirlukast como monoterapia es equívoca y que estos agentes pueden tener un papel en la modificación adicional de los síntomas de la RA cuando se usan en combinación con tratamientos estándar (259).

En otro trabajo posterior de Meltzer también se analiza la evidencia disponible en varios ensayos clínicos en relación con la eficacia y seguridad de los antagonistas de los receptores de leucotrienos en el tratamiento de la RA confirmando la eficacia estos medicamentos para reducir los síntomas de la RA y mejorar la calidad de vida (260). En 2005, Patel también observa este beneficio (261).

Para Grainger y Drake-Lee el montelukast no es tan efectivo como los esteroides nasales tópicos o los antihistamínicos y, por lo tanto, debe considerarse como una terapia de segunda línea (262). En otros estudios se indica que los antihistamínicos y los antagonistas de leucotrienos son igualmente efectivos para mejorar los síntomas de la RA y la calidad de vida, pero que ambos fármacos son menos efectivos que los corticosteroides intranasales (263, 264).

Ciebiada evalúa el tratamiento de montelukast y antihistamínicos en distintas combinaciones mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, de 32 semanas y en 40 pacientes adultos con RA con alergia a los ácaros del polvo doméstico. Montelukast solo o en combinación con antihistamínicos aportó un aumento gradual en la mejoría de los síntomas nasales dentro de las 6 semanas de tratamiento en pacientes con RA persistente (265).

Braido estudió los efectos de montelukast en la prevención de la respuesta inflamatoria asociada a la provocación alérgica en la RA. Se realizó lavado y raspado nasal pre-post tratamiento y después de la provocación nasal específica. No se observaron diferencias en el recuento basal de células inflamatorias antes y después del tratamiento entre los grupos (266).

En definitiva, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos han demostrado eficacia moderada, tienen un buen perfil de seguridad y tolerancia. Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos deben considerarse en la RA cuando se comprueba que el uso de AH orales, corticosteroides intranasales combinados con AH no se toleran bien o son ineficaces para controlar los síntomas de RA. El montelukast está aprobado en ficha técnica para la RA si cursa con asma. Él solo, o asociado a antiH1, no es superior al CIN.

3.6.8. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son agentes terapéuticos potencialmente útiles en una variedad de enfermedades inmunológicamente mediadas. Está bien establecido que el anticuerpo IgE sintetizado por el sistema inmune juega un papel fundamental en la cascada de eventos bioquímicos que conducen a la reacción alérgica. Los tratamientos que inhiben selectivamente la actividad de IgE son un enfoque lógico en el manejo de la respuesta alérgica. La IgE es un factor patogénico clave de la RA. La RA se caracteriza por una reacción inflamatoria como consecuencia de una activación inicial de mastocitos dependiente de IgE. La unión de alérgenos inhalados a IgE en la superficie de basófilos y mastocitos, con la reticulación posterior de IgE y la agregación de receptores de alta afinidad para IgE (FcεRI), desencadena la liberación de mediadores inflamatorios, seguido del inicio de síntomas de RA.

En 1999, Jardieu and Fick identificaron un anticuerpo monoclonal murino (MAE11) dirigido contra IgE que interfería con las respuestas de IgE. Una de las variantes humanizadas (rhuMAb-E25), fue seleccionada para ensayos clínicos en asma alérgica y RA estacional. En una serie de estudios de seguridad de fase I, se demostró que rhuMAb-E25, por administraciones únicas o multidosis, era muy bien tolerado. Los estudios de fase II tuvieron un impacto significativo en los síntomas alérgicos (267).

El anticuerpo monoclonal recombinante humanizado antiIgE (omalizumab) forma complejos con la IgE libre, se une específicamente al dominio Cε3 de la IgE, el sitio de unión

al receptor de IgE de alta afinidad bloqueando su interacción con los mastocitos y basófilos y disminuyendo los niveles de la IgE libre en circulación.

La eliminación de la IgE libre circulante por el anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE, omalizumab, representa un nuevo enfoque terapéutico. Omalizumab se une selectivamente al dominio Cε3 de IgE en el sitio de unión de FcεR1, bloqueando así la unión de IgE a las células efectoras. Omalizumab, se evaluó en pacientes con RA estacional en un estudio en 2002, comprobándose que reduce los niveles circulantes de IgE en pacientes atópicos a niveles bajos comúnmente vistos en individuos no atópicos, reduciendo la gravedad de los síntomas de la RA asociada a asma (268).

Chervinsky en 2003 investiga la eficacia, seguridad y tolerabilidad del omalizumab en el tratamiento de la RA perenne, en 289 pacientes. A lo largo de 16 semanas de tratamiento, la puntuación media diaria de severidad nasal fue significativamente menor en pacientes tratados con omalizumab que con placebo. La mejoría en los síntomas al tomar omalizumab fue paralela a una reducción en el uso de antihistamínico de rescate y a una mejor calidad de vida en relación con el placebo (269)

Otros estudios posteriores también han puesto de manifiesto la reducción significativa en la sintomatología de la RA moderada a grave (270). Reduce la necesidad de corticosteroides inhalados al tiempo que protege contra la exacerbación de la enfermedad. Según Dodig, después de la administración subcutánea, su absorción es lenta, alcanzando la concentración máxima en suero después de un promedio de 7-8 días. A las dosis recomendadas, los niveles de IgE libre en suero disminuyen en torno a 1 hora después de la primera dosis y se mantienen entre dosis. La dosis y la frecuencia de dosificación se ajustan de acuerdo con la masa corporal y la concentración de IgE total en suero antes del inicio del tratamiento (271).

Omalizumab puede proporcionar una nueva estrategia de tratamiento para la RA sin embargo el alto costo de omalizumab impide su uso crónico para la RA. Su uso periódico

puede estar justificado en pacientes resistentes al tratamiento, especialmente aquellos con enfermedad estacional (272).

En 2014, Tsabouri realiza un metaanálisis para evaluar la eficacia y seguridad de omalizumab en RA mal controlada. Se incluyeron 11 estudios con 2870 pacientes. Se muestra una reducción estadísticamente significativa en la puntuación diaria de gravedad de los síntomas nasales y una disminución de la medicación de rescate y la mejora de la calidad de vida en pacientes con rinosinusitis alérgica controlada de forma inadecuada (273).

Otros medicamentos de esta línea han sido utilizados recientemente. Dupilumab, un mAb α del receptor anti-IL-4, inhibe la señalización de IL-4 / IL-13, factores clave de las enfermedades inmunes tipo 2 / TH2 (por ejemplo, enfermedad atópica/alérgica). En pacientes con asma con RA persistente, dupilumab 300 mg versus placebo mejoró significativamente los síntomas asociados a la RA (bloqueo nasal, secreción nasal, estornudos, secreción posnasal) así como la calidad de vida (274).

3.6.9. Inmunoterapia

La ITE con ALG implica la administración subcutánea de cantidades gradualmente crecientes de los ALG relevantes del paciente hasta que se alcance una dosis que sea efectiva para inducir tolerancia inmunológica al alérgeno. El objetivo de la ITE es disminuir la reactividad inmunológica de un paciente a los ALG responsables de sus síntomas.

Por lo general, la ITE con ALG se administra de forma mantenida con incrementos semanales de la dosis en el transcurso de 6 a 8 meses, seguidos de inyecciones de mantenimiento de la dosis máxima tolerada cada 3 a 4 semanas durante 3 a 5 años. Después de este período, muchos los pacientes experimentan un efecto protector prolongado y, por lo tanto, se puede considerar suspender la terapia.

La ITE con ALG es el único tratamiento etiológico avalado en la RA. Según Numminen, la hiposensibilización, es la única terapia de modificación de la enfermedad. Es una forma de tratamiento recomendada, efectiva y segura (275).

En los últimos años, se han utilizado protocolos de provocación nasal para evaluar las IMT dirigidas a ALG de hierba, abedul, ácaros del polvo doméstico y gatos. (276). Para que la ITE sea eficaz son necesarias una adecuada selección del paciente, basada en un correcto diagnóstico del agente etiológico, y la elección de un extracto de calidad, que contenga el/los alérgenos/s responsables del cuadro clínico, con una dosis óptima y por un tiempo apropiado. En líneas generales, las guías recomiendan administrarla entre 3 y 5 años. Puede administrarse por vía subcutánea o por vía local (sublingual, oral, nasal y bronquial), siendo en la actualidad la ITE subcutánea y sublingual las más utilizadas (277).

Cox, recientemente evalúa la rentabilidad de la ITE en el tratamiento de la RA, el asma y otras afecciones alérgicas. Concluye que existe evidencia sólida de que la ITE es rentable en el tratamiento de la RA y el asma en comparación con el tratamiento farmacológico estándar solo (278).

La ITE sublingual es otra forma de desensibilizar a los pacientes e implica colocar una tableta de extracto de ALG debajo de la lengua hasta que se disuelva. La ruta sublingual de la ITE ofrece múltiples beneficios potenciales sobre la ruta subcutánea, incluida la comodidad de evitar las inyecciones, la conveniencia de la administración domiciliaria y un perfil de seguridad favorable. La ITE sublingual está indicada para aquellos con RA que no han respondido o tolerado la farmacoterapia convencional, o que son adversos al uso de estos tratamientos convencionales. Según Canonica, los efectos secundarios más comunes de la ITE sublingual son reacciones locales tales como prurito oral, irritación de garganta y prurito del oído. Estos síntomas generalmente se resuelven después de la primera semana de terapia. Existe un riesgo muy pequeño de reacciones alérgicas sistemáticas más graves con

este tipo de ITE y, por lo tanto, algunos alergólogos pueden ofrecer al paciente un autoinyector de epinefrina en caso de que se produzca una reacción en el hogar. El riesgo de reacciones alérgicas sistémicas es mucho menor con sublingual ITE en comparación con las inyecciones tradicionales (279).

La ITE con ALG es un tratamiento efectivo para la RA, particularmente para pacientes con RA intermitente (estacional) causada por pólenes, incluidos los pólenes de árboles, hierba y ambrosía. También se ha demostrado que es eficaz para tratamiento de la RA causada por los ácaros del polvo doméstico, alternaria, cucarachas y caspa de perros y gatos. La ITE con ALG debe reservarse para pacientes en quienes las medidas óptimas de evitación y la farmacoterapia son insuficientes para controlar los síntomas o no se toleran bien (280, 281). La ITE es también efectiva para la RA local (282).

Nurmatov realiza una revisión con metaanálisis de los estudios más recientes mostrando que la ITE reduce significativamente los síntomas y las necesidades de medicación (corticosteroides nasales, antihistamínicos H1) en la RA. Puede reducir el riesgo de progresión al asma y, si se inicia lo suficientemente temprano, evita desarrollar nuevas sensibilizaciones. La ITE sublingual con gotas es tan efectiva como la subcutánea y es más simple de usar, con menos riesgo anafiláctico (281).

Recientemente, Crisci y Arduzzo realizan un enfoque de medicina de precisión centrado en la caracterización de diferentes fenotipos y vías patogénicas para permitir la selección de biomarcadores específicos que serán útiles en el manejo de la enfermedad. La tecnología de alérgenos recombinantes ha permitido la caracterización molecular de la reactividad de IgE de componentes individuales específicos de extractos alérgicos. Los ensayos clínicos recientes basados en el diagnóstico de resolución de componentes aportan más precisión a la inmunoterapia con alérgenos para la RA (283).

En la figura 7 se expone el enfoque diagnóstico y el tratamiento en base a lo anteriormente desarrollado en el apartado de diagnóstico.

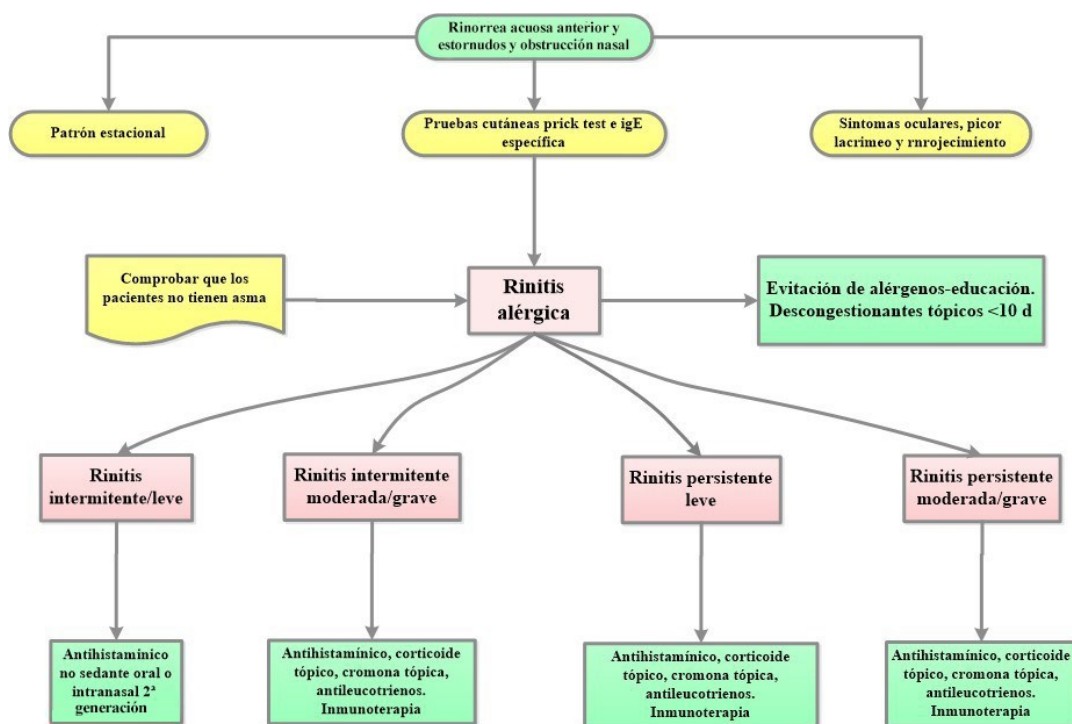


Figura 7. Tratamiento de la RA. (Fuente propia).

3.7. CALIDAD DE VIDA EN LA RINITIS ALÉRGICA

La evaluación de intervenciones terapéuticas o de otro tipo sobre RA la se ha realizado tradicionalmente en base a variables clínicas como es la sintomatología. Se han utilizado varios métodos para evaluar la situación clínica del paciente con rinitis que incluyen índices para la graduación de los síntomas nasales o medidas objetivas de aspectos específicos de la afectación nasal, como parámetros obtenidos por RNM, u otras pruebas. Estos datos proporcionan información sobre la situación clínica del paciente, pero no informan del impacto que produce la enfermedad en su calidad de vida.

La necesidad de mejores mediciones de los resultados de salud ha aumentado el interés por nuevos indicadores clínicos como la CVRS, que ha surgido en este contexto como un enfoque de modelo multidimensional donde el paciente es la fuente exclusiva de información. La CVRS se refiere a los efectos de la enfermedad y el tratamiento sobre el paciente según la percepción de este. Este concepto de CVRS ha adquirido una enorme importancia como medida de resultados sanitarios. Aparece la CVRS como elemento fundamental que incorpora todos los elementos de una existencia individual (284).

Los instrumentos que estudian CVRS pueden dividirse en dos grandes grupos: genéricos y específicos. Los genéricos se aplican en cualquier población de pacientes e individuos sanos, mientras que los específicos se aplican a determinados grupos de enfermos como los que sufren la RA. Estos cuestionarios permiten la comparación de la CVRS entre distintos tipos de sujetos o pacientes con distintas enfermedades o características. A diferencia de los instrumentos genéricos, los específicos pueden ser utilizados en grupos más reducidos de pacientes siendo más sensibles a diferencias entre subgrupos de pacientes o a cambios de la CVRS en el tiempo. Mención aparte merece el cuestionario ESPRINT-15, diseñado y desarrollado íntegramente en España, el cual tiene un buen comportamiento desde el punto de vista psicométrico.

Los cuestionarios más utilizados, genéricos o específicos, pueden verse en la tabla 5.

Genéricos
SF36 (MEDICAL Outcomes Study: 36 item Short Form Health Survey) y su versión reducida, SF-12.
Visual Analogue Scale for Quality of Life (EVA-QOL)
Satisfaction Profile (SAT-P)
EuroQol instrument (EQ– 5D)
Nottingham Health Profile (NHP)
Específicos
Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) – RQLQ-M – RQLQ-Estandarizado (– RQLQ-español– RQLQ-niños – RQLQ-adolescentes– Mini-RQLQ
Rhinosinusitis Disability Index (RSDI)
Rhinitis Symptom Utility Index (RSUI)– Rhinitis Outcome Questionnaire
Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire (PADQLQ)
Rhinasthma
ESPRINT

Tabla 5. Cuestionarios utilizados para evaluar la CVRS en la RA.

Los cuestionarios genéricos se centran en las percepciones de los pacientes sobre su enfermedad y mide las deficiencias que tienen un impacto significativo en el paciente. Síntomas similares pueden variar en su efecto en diferentes individuos. El objetivo de la terapia debe ser reducir las deficiencias que los pacientes consideran importantes. Los

cuestionarios específicos pueden ser más sensibles y es mucho más probable que detecten cambios clínicamente importantes en las alteraciones de los pacientes.

Los cuestionarios genéricos de CVRS pueden comparar la carga de la enfermedad en diferentes afecciones médicas, pero a menudo no responden lo suficiente a cambios pequeños, pero clínicamente importantes en la calidad de vida de los pacientes en enfermedades específicas. Como resultado, se han desarrollado cuestionarios específicos de CVRS para la rinitis que tienen fuertes propiedades de medición y que son mucho más sensibles a estos cambios (285).

La encuesta de salud Short Form-36 (SF-36) es uno de los cuestionarios de calidad de vida genéricos relacionados con la salud más utilizados y evaluados. Esta escala se basa en 36 elementos seleccionados para representar nueve conceptos de salud (dimensiones). Vilagut en 2005 hizo una revisión de las características métricas del cuestionario. Según el análisis de los datos aportados por 17 artículos la confiabilidad de las escalas SF-36 fue mayor que el estándar, la escala mostró una buena discriminación entre los grupos de gravedad, correlaciones moderadas con indicadores clínicos y altas correlaciones con otros instrumentos de CVRS. Los autores concluyeron que la versión española del SF-36 es un instrumento adecuado para su uso en investigación médica, así como en la práctica clínica (286). Este cuestionario también fue evaluado por Bousquet en un estudio transversal de 111 pacientes con RA perenne moderada-grave y 116 sujetos sanos. Se observó un deterioro significativo en ocho de nueve dimensiones de calidad de vida en pacientes en comparación con sujetos sanos. Por tanto, el cuestionario de estado de salud SF-36 permite la discriminación entre pacientes con RA y sujetos sanos (287).

Uno de los problemas que se plantean al estudiar la CVRS en estos pacientes con RA es que ningún instrumento o cuestionario disponible es capaz de evaluar todos los aspectos implicados en la RA. Dentro de los cuestionarios de CVRS específica de RA hay que destacar

el MiniRQLQ, el un cuestionario específico para pacientes con RA. En un estudio de Valero y col., en 2007, se compara el ESPRINT-15 con el MiniRQLQ, gold estándar para la RA, mediante un estudio prospectivo y observacional, de 400 pacientes, de los cuales el 59% tenían RA persistente. Ambos instrumentos discriminaron entre pacientes con RA intermitente y RA persistente. Las correlaciones con las puntuaciones de los síntomas y las medidas genéricas fueron de moderadas a fuertes (288). Unos años más tarde este mismo autor obtuvo unos valores de referencia de ESPRINT-15 para mejorar su interpretabilidad. ESPRINT-15 se administró a una muestra representativa de adultos españoles con RA. Un total de 2756 pacientes participaron en el estudio. Las puntuaciones medias fueron significativamente más bajas (mejores) para los hombres que para las mujeres. Los pacientes con RA intermitente mostraron mejores puntuaciones que los pacientes con RA persistente. Las puntuaciones medias fueron más altas (peores) cuando la gravedad de los síntomas aumentó (289).

En 2013, Valero intentó obtener nuevos valores de referencia basados en la gravedad de la enfermedad utilizando la guía ARIA. De nuevo el cuestionario ESPRINT-15 se administró a una muestra representativa de adultos con RA en España y se analizaron 2580 casos. En términos de gravedad de los síntomas, las mujeres tienen síntomas relativamente más intensos que los hombres. De hecho, utilizando solo la clasificación ARIA modificada, se puede observar que la rinitis grave es moderadamente más frecuente en mujeres (27% frente a 23%), aunque la diferencia no es estadísticamente significativa (290).

El objetivo principal de la atención médica para enfermedades crónicas es mejorar la CVRS en lugar de curar la enfermedad, que muchas veces no es posible. En este sentido, la CVRS es un concepto multidimensional que incluye el funcionamiento físico, psicológico y social asociado con una enfermedad o su tratamiento (291). Según Consiglio y Bellosi, la CVRS proporciona una evaluación global del impacto de las enfermedades y las consecuencias de los tratamientos en la vida diaria de los pacientes (292).

Los pacientes con RA están molestos no solo por los síntomas nasales sino por los síntomas asociados, como dolor de cabeza y fatiga. La combinación de estos síntomas puede producir un deterioro bastante severo del funcionamiento físico, emocional, ocupacional y social del día a día y puede causar angustia emocional. Uno de los objetivos del tratamiento de pacientes con RA debe ser garantizar que todos los problemas individuales de los pacientes sean reconocidos y tratados adecuadamente.

La RA condiciona la vida de los pacientes en ciertos aspectos físicos, psíquicos y sociales, y puede tener un impacto negativo en sus actividades cotidianas como trabajar, hacer deporte, etc. Los síntomas de la RA, agudos y crónicos, pueden interrumpir nuestras actividades escolares y de ocio, impactando en nuestra vida. Además, estos síntomas a menudo afectan al sueño, lo que resulta en cansancio y falta de concentración durante el día. Si los síntomas de la RA no se controlan adecuadamente, pueden contribuir incluso al desarrollo de problemas de aprendizaje en niños y de trastornos del sueño. Existe, pues, la necesidad de tener instrumentos de medición de la CVRS para pacientes con RA que permitan evaluar el resultado de los tratamientos. Esto ya es conocido desde hace años. En 1999, Blaiss comprobó que el uso de antihistamínicos de segunda generación, corticosteroides intranasales y bromuro de ipratropio intranasal mejoraba la CVRS de quienes padecen RA (293).

Para Meltzer, los problemas de CVRS en pacientes adultos con RA incluyen fatiga, disminución de la energía, alteración de la percepción de salud y deterioro de la función social. En los niños, los problemas de CVRS incluyen problemas de aprendizaje, incapacidad para integrarse con sus compañeros, ansiedad y disfunción familiar. El deterioro de la CVRS generalmente aumenta con el incremento del grado de síntomas y la gravedad de la enfermedad. Los trastornos comórbidos de la RA, como la sinusitis, otitis media e infecciones respiratorias, pueden comprometer aún más la CVRS. Finalmente, los tratamientos

farmacológicos pueden tener efectos tanto positivos como negativos sobre la CVRS. Los agentes que tienen efectos adversos problemáticos como la sedación pueden tener un impacto negativo, mientras que los antihistamínicos no sedantes y los corticoesteroides intranasales pueden mejorar significativamente la CVRS (294).

Además, las afecciones comórbidas de la RA como las complicaciones nasosinusales puede ser evaluadas por otros cuestionarios como el cuestionario de Síntomas Nasosinusales (SNOT-22) o el SNOT-16 (295). La gravedad de los síntomas nasales y extranasales pueden estudiarse con este cuestionario. En un estudio de 610 pacientes con rinosinusitis, Banoub y col. observan una relación entre la carga de síntomas de rinosinusitis y la disminución de la CVRS (296).

Parece claro que la RA es una enfermedad que afecta la calidad de vida, el sueño y el trabajo. Por tanto, los adultos con esta alteración pueden verse afectados en su capacidad para tomar decisiones y en ciertos aspectos psicomotores. Dado que es una enfermedad frecuente entre la población joven, la disminución de la calidad de vida conlleva, entre otras cosas, alteración de la autoestima, absentismo laboral y pérdida de productividad y de concentración. Por todo ello, en cualquier estudio sobre RA, es prioritario conocer la CVRS de los pacientes y, por lo tanto, es necesario utilizar los cuestionarios adecuados (69).

Schatz en 2007 realizó un estudio en 447 pacientes para identificar el impacto de los síntomas de la RA en la CVRS, utilizando el MiniRQLQ. En el momento de la consulta, el 44.0% de los pacientes sufrían síntomas nasales y oculares, y el 23.7% estos síntomas eran de naturaleza moderada o grave. El 56.4%% de los pacientes encuestados estaban usando dos o más medicamentos para su RA. La CVRS se correlacionó con el número de días sin síntomas en las 4 semanas anteriores. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con RA intermitente tenían algún deterioro de su vida profesional o cotidiana. Cuanta más sintomatología tenían los pacientes peor era su calidad de vida (30).

Uno de estos síntomas de la RA que afecta a la CVRS es el deterioro del olfato. Para Passali la disfunción olfativa tiene un impacto significativo en la calidad de vida ya que puede conducir a una elección incorrecta de alimentos e ingesta, una reducción del apetito y, finalmente, pérdida de peso, desnutrición, reducción de la inmunidad y empeoramiento de enfermedades previas (297).

Maspero indica que los síntomas de RA perjudican la CVRS de los pacientes al afectar negativamente al sueño, a las actividades diarias, al estado físico y mental, a la cognición y al funcionamiento social (298). La RA puede producir trastornos del sueño a través de múltiples mecanismos debido a la obstrucción nasal. El grado de alteración del sueño está directamente relacionado con la gravedad de la RA y el grado de OBN. Por otra parte, la congestión nasal tiene ritmo circadiano y variabilidad posicional, empeorando durante las horas nocturnas y en posición supina. El aumento de los eventos obstructivos conduce a un sueño deficiente con fatiga y somnolencia diurna, rendimiento deteriorado, productividad y funcionamiento social, y un mayor riesgo de enfermedades asociadas (299).

Banoub y col. observan que el estado de ánimo modula la relación entre los síntomas nasales y la calidad de vida (296). Evidentemente, parece algo lógico desde una perspectiva clínica, la relación entre la sintomatología y la CVRS depende del estado de ánimo del paciente. Las pautas de gestión para la RA deben promover el alivio de la carga emocional de la RA y del impacto negativo en las actividades diarias, alentar la educación del paciente y mantener y construir una sólida asociación entre pacientes y profesionales de la salud (300).

Por tanto, la rinitis tiene un impacto en diferentes aspectos de la vida del paciente. La gravedad percibida de la obstrucción nasal puede medirse utilizando cuestionarios como la Escala de Evaluación de Síntomas de Obstrucción Nasal (NOSE), junto a cuestionarios específicos de la RA. Hoehle y col. en 2017, estudiaron en 150 pacientes la asociación entre los síntomas de la RA persistente y la CVRS utilizando el cuestionario SNOT-22. De los 22

síntomas evaluados en el SNOT-22, los síntomas otológicos y los relacionados con las alteraciones del sueño se asociaron de forma significativa con disminución en la CVRS general. En cambio, el síntoma de OBN no se asoció con la CVRS relacionada con la salud general. Los autores concluyen que el sueño y los síntomas otológicos se asociaron con el mayor impacto negativo sobre la calidad de vida en adultos con RA persistente y deben evaluarse de forma rutinaria en su evaluación clínica (301).

En un estudio reciente de Speth con 145 pacientes también se comprobó que los cambios en la calidad del sueño, así como los síntomas de incomodidad facial y óticos se asocian en gran medida con el cambio en la CVRS general (302). En otro estudio posterior de este mismo autor con una cohorte de 130 participantes con RA persistente, donde 65 que no usaron medicamentos para la alergia y 65 que usaron aerosoles corticosteroides intranasales en los últimos 3 meses, observa que los participantes que no usaron medicamentos para la alergia, la gravedad de los síntomas de RA extranasal se asoció predominantemente con una disminución de la CVRS tanto en cuestionarios generales como específicos. En los pacientes que estaban tratados con corticoides, el grado de OBN se asoció con la disminución de la CVRS. Los autores concluyen que, en la RA persistente a pesar del uso constante de corticoides, los síntomas nasales pueden ser los impulsores dominantes de la disminución de la CVRS asociada con RA en contraste con la RA sin medicación, cuando los síntomas extranasales de RA son más significativos (303).

3.8. LA RINITIS ALÉRGICA. COSTE SOCIOECONÓMICO

La RA es una afección crónica altamente prevalente (19). Además de la molestia física, los síntomas de la RA se asocian con efectos psicológicos y sociales (69). Aunque anteriormente se consideraba una enfermedad molesta, la RA tiene un efecto considerable en la calidad de vida y puede tener consecuencias significativas si no se trata (303). La carga total de esta enfermedad radica no solo en el deterioro del funcionamiento físico y social, sino también en una carga financiera mayor cuando se considera la evidencia de que la RA es un posible factor causal del asma o la sinusitis.

Según Navarro, la RA es una causa frecuente de consulta médica y genera un consumo importante de los recursos sanitarios. La RA se asocia con frecuencia con otros trastornos alérgicos, el 65% de los pacientes tienen conjuntivitis y el 37% con asma (29).

La RA es una enfermedad alérgica que es frecuente motivo para consulta médica. De la Hoz Caballer evaluó el impacto de la RA en la CVRS y la productividad laboral en 600 pacientes de atención primaria. Comparó los datos obtenidos en la RA con otras enfermedades prevalentes como la hipertensión, la diabetes mellitus no insulino dependiente y la depresión. Según este estudio, la depresión es la que condiciona el mayor deterioro en la productividad del trabajo con una disminución del 59.5% del mismo, o de la actividad diaria (59.4%) respectivamente. La RA tiene un 26.6% de disminución de la productividad del trabajo, la hipertensión una disminución de la productividad del 8.8% y la diabetes mellitus un 16.7%. Las diferencias entre RA con la diabetes mellitus o con la hipertensión fueron significativas. La restricción en las actividades diarias para RA fue del 27.8%, que es significativamente mayor que la hipertensión (disminución del 19.8%) pero no con la diabetes (25.7%) (304). Por tanto, según este trabajo la RA perjudica la productividad del trabajo en mayor magnitud que la hipertensión y la diabetes mellitus.

Como consecuencia de la propia sintomatología de la RA y del deterioro cognitivo se produce un ausentismo asociado que condiciona un costo económico significativo a través de la disminución de la productividad. Cuando se combina con los gastos médicos, la carga económica de la RA es considerable. Por otra parte, los medicamentos usados en la RA tienen efectos secundarios en el sistema nervioso central que pueden causar somnolencia y afectar el aprendizaje, la memoria y el rendimiento (305).

Los costes asociados a la RA se pueden dividir en dos categorías: costes directos relacionados con el dinero gastado en el tratamiento de la enfermedad y costes indirectos debido a la falta de trabajo y la disminución de la productividad debido a la enfermedad. También existen los costes asociados con las comorbilidades de la RA, como la sinusitis y el asma, que se clasifican como costes directos "ocultos". Según Schoenwetter la falta de tratamiento, el tratamiento insuficiente o la falta de adherencia al tratamiento en la RA aumentan los costes directos e indirectos, lo que refuerza la necesidad de educación del paciente y de que los médicos implementen pautas existentes basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento. En definitiva, es necesario una mayor conciencia de la carga económica total de la RA para alentar una intervención adecuada y, en última instancia, garantizar resultados clínicamente favorables y rentables (306).

El tratamiento de la RA implica evitar los alérgenos, terapias farmacológicas adecuadas e inmunoterapia con alérgenos. Estos tratamientos se suman al coste directo de la afección y deben evaluarse para determinar su rentabilidad en el control de las alergias nasales del paciente (307).

Según Nathan, en comparación con un grupo de controles pareados, los pacientes con RA tienen un aumento aproximado del doble en los costes de los medicamentos y 1.8 veces el número de visitas a profesionales de la salud. Los costes directos ocultos incluyen el tratamiento de asma asociada, sinusitis crónica, otitis media, infección de las vías respiratorias

superiores y poliposis nasal. Además, la infancia y la adolescencia se asocian con un aumento de los trastornos del rendimiento, el comportamiento y la atención del aprendizaje. En los Estados Unidos, la RA genera 3.5 millones de días laborales perdidos y 2 millones de días escolares perdidos anualmente (308).

Algunos estudios han mostrado que la RA impacta en los procesos atencionales de los pacientes y que el tratamiento de la RA mejora la atención. Kim estudió 797 niños con RA y 239 niños con RNA consecutivos a los que realizó una prueba computarizada de atención integral. Los pacientes fueron seguidos regularmente y tratados con medicación oral o corticosteroides intranasales. Después de 1 año de tratamiento, los niños con RA mostraron una mejoría en la atención y no se observó mejoría en los niños con RNA (309). Marsall y col. estudiaron si la alergia podía facilitar la aparición de alteraciones neuropsicológicas como alteraciones cognitivas, psicomotoras, de la atención, aprendizaje, memoria o estado de ánimo. Este autor estudió 18 sujetos (diez atópicos y ocho controles). Los sujetos atópicos fueron estudiados dentro y fuera de la temporada de alergia. Comprobó que solo los sujetos atópicos exhibieron disminuciones en el aprendizaje verbal, una toma de decisiones más lenta y una velocidad psicomotora tanto en pruebas de tiempo de reacción simples como de elección, y un menor afecto positivo durante sus temporadas de alergia en comparación con las temporadas fuera de alergia. Según este autor, los sujetos atópicos no demostraron disminuciones en la capacidad de mantener la atención (310). Este mantenimiento de la atención también ha sido observado por otros autores. Durante las temporadas de ambrosía, los pacientes alérgicos experimentan una disminución de la velocidad del procesamiento cognitivo, dificultades en la memoria de trabajo, pero no déficits en la atención ni de la memoria reciente (311).

Smith en 2015 realizó una revisión sistemática de la bibliografía con el objetivo de evaluar los costes asociados con el tratamiento de la rinosinusitis crónica en adultos. Los artículos incluidos se clasificaron en siete dominios: 1) coste general de atención médica (directa e indirecta), 2) utilización de recursos, 3) estrategias de manejo médico, 4) coste general del procedimiento de cirugía endoscópica nasal, 5) tecnologías intraoperatorias, 6) litigios y 7) diagnóstico. Cuarenta y cuatro estudios fueron identificados para su inclusión. El rango de los costes generales de atención médica relacionados con rinosinusitis fue de 6.9 a 9.9 mil millones \$ por año. Los costes indirectos se estimaron en 13 mil millones \$ por año. Los costes anuales de medicamentos oscilaron entre 1.547 y 2.700 \$ por paciente. La carga económica anual general de rinosinusitis en USA se estimó en 22 mil millones \$ USD (costes directos e indirectos) (312).

En otro estudio posterior, Rudmik y col. también analizan los costes directos e indirectos sobre la rinosinusitis. Los costes directos relacionados se deben principalmente a visitas médicas ambulatorias, terapia médica y cirugía. Estiman que el coste directo total oscila entre 10 y 13 mil millones \$ por año en USA. El coste indirecto general relacionado con las pérdidas relacionadas con la productividad del trabajo se estima en más de 20 mil millones \$ por año (313).

En ambos trabajos anteriores podemos comprobar que los costes de la RA en USA son muy elevados.

En España, Colás en 2017 realiza un estudio multicéntrico, observacional y prospectivo en condiciones de práctica clínica, con el objetivo de analizar costos de la RA. Los pacientes fueron reclutados al azar en clínicas ambulatorias de alergia en 101 centros de salud en toda España durante 12 meses. Analizan los costes directos desde una perspectiva del financiador (costes de atención médica) y desde una perspectiva social (costes de atención médica y no relacionados con la atención médica). También se calcularon los costes indirectos (absentismo y presentismo o pérdida de productividad en el lugar de trabajo). El coste promedio total de RA por paciente año ($n = 498$) fue de 2326.70 € (directo, 553.80 €; indirecto, 1772.90 €). Los costes directos fueron significativamente mayores en las mujeres (600.34 € frente a 484.46 €, $p = 0.02$). Los costes totales para RA intermitente fueron significativamente más bajos que para RA persistente (1484.98 € vs 2655.86 €, $p < 0.001$). Los costes indirectos totales alcanzaron 1772.90 € (presentismo, 1682.71 €; absentismo, 90.19 €). Los autores concluyen que el coste total de RA para la sociedad es considerable. Una mayor frecuencia de síntomas y una RA más grave se asocian con mayores costes. Los costes indirectos son casi tres costes directos, especialmente en el presentismo. Una reducción en el presentismo generaría ahorros considerables para la sociedad (314).

Pham en 2019 estimó el coste de la rinosinusitis tratada quirúrgicamente en Vietnam y evaluó la CVRS mediante un estudio transversal de 264 pacientes. El coste medio de la enfermedad promedio para pacientes hospitalizados fue de 812.83 \$ y los costes directos representaron una proporción importante (89.32%) del costo total. Además, la cirugía representó el coste médico directo más significativo con 58.57% del coste total. Aunque la cirugía de seno endoscópico representó el mayor gasto, este tratamiento quirúrgico ayudó a mejorar la CVRS en estos pacientes (315).

Uno de los problemas de los análisis de los costes es la dificultad para computar todos los datos. En este sentido, recientemente, Strózek apunta que el coste real de las enfermedades alérgicas es difícil de estimar debido a la falta o la incompletitud de los datos relevantes. La revisión de la literatura de los costes indirectos de las enfermedades alérgicas muestra que los costes indirectos de una enfermedad, que exceden sustancialmente los costes directos, aumentan con la actividad y la gravedad de la enfermedad. Los costes indirectos de una enfermedad pueden reducirse significativamente mediante un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado (316).

3.9. LA SEPTOPLASTIA EN PACIENTES CON DESVIACIÓN DE TABIQUE NASAL Y EN LA RINITIS

La deformidad del tabique nasal es una entidad clínica frecuente y la STP es uno de los procedimientos más comunes realizados por los otorrinolaringólogos. Su eficacia para el tratamiento de la desviación nasal parece intuitiva, sin embargo, la literatura revela relativamente pocos estudios que confirman su utilidad en paciente con rinitis.

La SPT es un medio para tratar la OBN sintomática. La manipulación quirúrgica del tabique nasal para el tratamiento de la obstrucción del flujo de aire se ha realizado desde hace años. El primer informe de una STP se remonta al 3500 a.C. en Egipto y está documentado en el Papiro de Ebers.

Existen muchas técnicas descritas para la cirugía del tabique, cada una con sus ventajas e inconvenientes (317). Durante los últimos quince años, se publicaron varios estudios con el objetivo de evaluar las tasas de éxito de la STP. Los resultados muestran tasas positivas que oscilan entre el 27% y el 84%, en seguimientos de 6 meses a 11 años después de la cirugía.

Hay gran variabilidad en la metodología para evaluar la respuesta clínica, diversos tamaños de muestra y tasas de abandono. Si bien, los resultados de los diferentes investigadores son difíciles de comparar. También se han realizado diferentes investigaciones con el objetivo de encontrar variables que permitan a priori predecir buenos resultados de esta cirugía y de este modo encontrar los mejores candidatos para esta cirugía (318, 319). Se han identificado algunos factores asociados a una peor percepción del resultado quirúrgico, como la edad del paciente (más joven) y la realización de visitas no planificadas a la atención médica dentro del primer mes de la cirugía (320).

El papel de la STP en la obstrucción nasal asociada con la RA es poco conocido, o está poco estudiado. Históricamente, algunos autores incluso han citado la RA como una contraindicación relativa para la cirugía del tabique, principalmente debido a la falta de una mejoría significativa en la OBN (321, 322).

Algunos trabajos han investigado la STP sola como un medio para mejorar la permeabilidad nasal en la RA, en gran parte porque no se cree que el tabique nasal sea un contribuyente importante en el proceso de obstrucción nasal que se observa en la RA. En la RA además del tabique nasal, también se producen cambios dinámicos en el tejido de los cornetes, con ingurgitación, edema de la mucosa e hiperplasia glandular. El soporte estructural y la regulación del flujo de aire son funciones clave del tabique nasal. En muchos casos, las deformidades anatómicas, como espolones óseos o desviación cartilaginosa, pueden afectar el flujo de aire laminar normal en la nariz. Frecuentemente, la STP se combina con turbinoplastia o cirugía endoscópica de los senos nasales (323).

Hace más de 30 años, Fjermedal y col. analizaron los resultados de la STP de 72 pacientes con RA, de un total de 478 pacientes con otras indicaciones. Se comprobó que la mejoría en la permeabilidad nasal y el paso de aire fueron similares entre los pacientes alérgicos y no alérgicos, mientras que la rinorrea continuó sin cambios tras STP. Con respecto

a la satisfacción del paciente, los pacientes con RA estaban significativamente menos satisfechos que los no alérgicos. Los autores concluyen que, aunque de forma general, los pacientes con RA pueden ser subsidiarios de STP, no sostienen que la RA sea una indicación clara (322). En un estudio de 2009, Karatzanis y col, confirmó estos hallazgos. En este estudio, 176 pacientes se sometieron a STP y todos fueron evaluados mediante RNM anterior y cuestionarios. Se compararon pacientes con RA con desviación del tabique nasal y aquellos con desviación del tabique nasal sola, sin RA. Los autores encontraron que tras la STP se observa una mejoría subjetiva en la respiración a través de la nariz en todos los pacientes, aunque fue significativamente mayor en los que no tenían RA. La RNM anterior mostró una mejoría en el flujo de aire nasal también en ambos grupos, pero el resultado fue sustancialmente mayor en el grupo que solo tenía desviación del tabique nasal. Por lo tanto, los autores recomiendan un enfoque cauteloso para el manejo de la desviación del tabique nasal en la RA, porque estos pacientes tienen menos probabilidades de estar satisfechos después de la cirugía que los pacientes no alérgicos (324).

Uno de los problemas secundarios a STP en pacientes con RA es el riesgo de perforación septal. Este riesgo puede deberse a la pérdida de la integridad epitelial de la mucosa nasal asociado al uso crónico de esteroides intranasales y al aumento de la fragilidad de la mucosa derivado de la inflamación crónica (325, 326).

Muhammad and Nabil-ur en 2003 analizaron las complicaciones de la STP de 200 pacientes, 172 varones y 38 mujeres, con tabique nasal desviado sintomático, sin RA. Se realizó un seguimiento de un año. La complicación más frecuente fue la perforación septal en 10 casos (5%), adherencias en 14 casos (7%) seguida de la recurrencia de síntomas en 12 casos (6%) (327).

En 2007, Chung y col. realizaron un estudio retrospectivo de 116 pacientes intervenidos de STP endoscópica con un período de seguimiento medio de 13 meses, 55.2% tenían rinitis.

Las complicaciones del procedimiento incluyeron dolor (4.3%), perforación septal asintomática (3.4%), formación de sinequias (2.6%), epistaxis (0.9%) y hematoma septal (0.9%) (328). Aplicando la técnica de STP descrita por Cottle (329). Topal comprobó en 70 pacientes con RA (de una serie de 352 paciente intervenidos), una tasa de perforación septal del 0.7%. Esta tasa era similar a la presentada por pacientes sin alergia. Los autores concluyeron que la STP para RA no se asocia a un mayor riesgo de perforación septal (326).

Aunque la STP ha mostrado un efecto beneficioso sobre la obstrucción nasal en general y puede mejorar la permeabilidad nasal subjetiva, especialmente cuando hay obstrucción anatómica fija del tabique, sin embargo, su papel en el tratamiento de la RA como única modalidad quirúrgica no es convincente.

Lavinsky -Wolf y col. en un ensayo clínico aleatorizado de 30 pacientes evalúan el impacto de la reducción del cornete inferior y STP sobre la CVRS y sobre el área de la vía aérea nasal. La STP mejoró las puntuaciones generales y específicas de CVRS independientemente de la intervención. No hubo diferencias entre los sujetos sometidos o no a una reducción inferior del cornete en los datos de la RNMA (330).

También algunos trabajos aportan información que indican mejoría en parámetros fisiológicos tras la STP. Polat and Dostbil, en 2010, investigan el efecto de la desviación del tabique nasal en la actividad mucociliar nasal y el impacto de STP sobre el transporte mucociliar nasal en el primer y tercer mes del período postoperatorio. Estudian 22 pacientes con desviación del tabique nasal y 22 controles sanos. La tasa de transporte mucociliar nasal de pacientes con un tabique desviado era significativamente más baja que la de los controles sanos, mejorando significativamente en el primer mes postoperatorio de la STP, y sobre todo a partir del tercer mes (331).

También se ha comprobado que los pacientes con RA podrían ser vulnerables al estrés, especialmente al estrés oxidativo y como este influye en los resultados de la STP. Chung

estudió este estrés oxidativo en 20 pacientes con RA y 20 pacientes con RNA sometidos a STP. Se tomaron muestras de orina y sangre un día antes y uno después de la cirugía. El estrés se evaluó midiendo los niveles de cortisol en orina. Los niveles de estrés oxidativo fueron significativamente más altos en ambos grupos después de la cirugía que antes de la cirugía. La capacidad antioxidante del grupo RA fue menor después de la cirugía que antes de la cirugía, mientras que en el grupo RNA fue mayor después de la cirugía (332).

La STP, junto con otros procedimientos asociados, también pueden formar parte de los procedimientos de tratamiento quirúrgico de SAHS. Hisamatsu realiza este procedimiento quirúrgico a 45 pacientes con SAHS y sintomatología nasal evaluándolos a los tres meses de la cirugía. Se valoró la presencia de ronquido mediante una escala analógica visual, los síntomas de alergia nasal mediante un cuestionario, la somnolencia diurna mediante la escala de Epworth, la CVRS mediante un cuestionario y además se analizaron los datos de la polisomnografía. La valoración del ronquido, puntuación de síntomas alérgicos, puntuación en escala de Epworth, puntuación en cuestionarios de CVRS, así como las variables polisomnografías como índices de apnea-hipopnea y desaturación de oxígeno mejoraron significativamente tras la STP (333).

Aunque la STP proporciona una corrección adecuada de la desviación septal, los pacientes no siempre están satisfechos con el procedimiento. El grado de satisfacción después de la cirugía septal puede verse afectado por las diferencias individuales en la percepción de los cambios del conducto nasal y los factores emocionales. Hong intentó identificar los factores predictivos que influyen en los resultados subjetivos de la STP. Para ello estudió 43 pacientes con desviación septal y OBN que fueron seguidos tres meses tras la cirugía. Se evaluaron la edad, el sexo, las alergias, el tabaquismo y el grado de desviación septal. Así mismo se analizaron las diferencias en la escala analógica visual para la OBN y el volumen nasal medido por RNMA. Se utilizaron cuestionarios para evaluar el stress y la

depresión. La satisfacción subjetiva se evaluó como la diferencia en las puntuaciones de la evaluación de los síntomas de OBN, medida con la escala NOSE, entre el inicio y los 3 meses posteriores a la operación. En la regresión múltiple, solo las puntuaciones basales de NOSE se relacionaron con la satisfacción subjetiva después de la STP (334).

También se ha comprobado que la evolución de los síntomas postoperatorios tras STP depende de la zona del tabique más afectada por la desviación (335). Ozler realizó un estudio prospectivo de pacientes que se sometieron a una STP por OBN secundaria a una desviación septal. Las puntuaciones medias de dolor postoperatorio fueron significativamente mayores en el grupo de desviación posterior que en el grupo anterior (336). Sharhan y col, evaluaron el grado en que la hipertrofia del cornete inferior contribuye a la OBN en pacientes con RA. El estudio se realizó en 90 pacientes con desviación septal en dos grupos, 49 con RA y 41 sin RA. Se analizó el área transversal mínima en la RNMA para ambos grupos. El ancho total bilateral, así como la mucosa medial y el espacio de la cavidad nasal en las porciones anterior y posterior del cornete inferior se midieron mediante TAC. No se observaron diferencias significativas en las dimensiones anterior y posterior del cornete inferior, el espacio intranasal y los espacios coanales entre los grupos con RA o sin RA. El grado de hipertrofia del cornete inferior no mostró diferencias entre pacientes con y sin RA. Por lo tanto, los autores sugieren que se considere el tratamiento quirúrgico para reducir el tamaño de la hipertrofia del cornete inferior al realizar la STP en pacientes con síntomas de OBN, independientemente de la presencia de RA (337). Kang y col. evaluaron los efectos de la ablación por radiofrecuencia de cornete inferior, realizada después de la STP, en un estudio prospectivo de 60 pacientes con desviación de tabique nasal y RA. Un grupo se sometieron a cirugía de STP solo y otro grupo además a radiofrecuencia del cornete inferior. Se estudiaron factores demográficos, puntuaciones de síntomas pre y postoperatorios para la RA de la OBN. Los 2 tipos de cirugía mejoraron las puntuaciones de los análisis realizados. Para los pacientes con desviación del

tabique nasal y RA, ambos tipos de cirugía ofrecen una mejoría sintomática postoperatoria. Ambos tipos de cirugía produjeron una mejoría en la OBN. Sin embargo, la realización de radiofrecuencia del cornete inferior después de la STP no aportó mejoría sintomática a corto plazo. Por lo tanto, la STP sin radiofrecuencia del cornete inferior puede ser óptima para pacientes con desviación del tabique nasal y RA si no existe hipertrofia del mismo (338).

Alakarppa en 2017 estudia la CVRS en 160 pacientes con desviación septal y rinosinusitis recurrente después de la STP, comparando con un grupo control de 206 sujetos seleccionados al azar según el sexo y la edad. La calidad de vida se evaluó al ingreso y 12 meses después de la STP utilizando un cuestionario de calidad de vida específico (SNOT-22). Al ingreso, las puntuaciones medias de SNOT-22 del grupo de STP fueron significativamente peores que el grupo control. A los 12 meses de la STP, la puntuación media de SNOT-22 había mejorado y casi alcanzó la del grupo control, que se mantuvo sin cambios (339). En un estudio posterior de este mismo autor, se evaluó CVRS prospectivamente en 76 pacientes. Se observó que 41 (64%) mejoraron los niveles de CVRS tras la STP (340).

Fu y col. estudiaron, en un diseño de casos y controles, el impacto de la desviación del tabique nasal no tratado en 489 pacientes con rinosinusitis crónica recalcitrante sometidos a cirugía sinusal. Se seleccionaron 36 pares emparejados (72 pacientes) para el análisis: 36 sometidos a STP y revisión de cirugía nasosinusal y 36 sometidos a revisión cirugía nasosinusal solo. La desviación del tabique nasal se asocia con marcadores radiográficos de gravedad y persistencia de la rinosinusitis (341).

Diferentes estudios han demostrado que la obstrucción nasal persistente tiene un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad (339, 340).

Resende se propone evaluar las mejoras en la calidad de vida específica de la

enfermedad entre un grupo de cincuenta y dos pacientes sometidos a STP con fractura bilateral del cornete inferior para el tratamiento de la OBN. Para ello se cuantificaron objetivamente utilizando la escala NOSE preoperatoriamente y a uno y tres meses después del procedimiento. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa comparando las puntuaciones en el cuestionario NOSE preoperatorio con las puntuaciones obtenidas tres meses después de la cirugía, con una fuerte correlación entre la puntuación preoperatoria y la mejoría postoperatoria durante este período. Después de un mes, los pacientes alcanzaron en promedio el 87.15% del resultado obtenido al finalizar el estudio. El sexo, la edad, los antecedentes de rinitis y la presencia de comorbilidad pulmonar no influyeron significativamente en los resultados quirúrgicos. Los autores concluyen que la STP mejora significativamente la calidad de vida específica de la enfermedad y este resultado favorable parece ocurrir precozmente (319).

Pedersen y col., en un estudio observacional se propone identificar predictores de resultados de mejora tras STP en 888 pacientes en el síntoma obstrucción nasal. Se les valora la OBN antes y 12 meses después de la cirugía. La OBN mejoró en un 63% a los 12 meses después de la cirugía. La OBN severa preoperatoriamente representó el 41% de los pacientes en esta cohorte y, de estos, el 81% había mejorado 12 meses después de la cirugía. Con la obstrucción nasal moderada antes de la cirugía, la tasa de mejora se redujo al 57%, mientras que se redujo a solo el 31% para la obstrucción leve (343).

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Dada la escasa evidencia en la literatura sobre el impacto de la STP en el curso clínico de la RA, nos proponemos comprobar el efecto de dicha cirugía en un único grupo de pacientes que asocian RA y desviación septal.

Para ello nos planteamos cuantificar el uso de medicación antes y después de la cirugía, comparar los valores de EVA subjetiva de síntomas, así como la puntuación de calidad de vida obtenida en el cuestionario ESPRINT de calidad de vida en pacientes con rinitis, antes y después de la cirugía. Finalmente, también mediremos mediante un procedimiento objetivo como la RNM, el nivel de OBN antes y después de la cirugía, realizando ésta a los pacientes antes de ser intervenidos y a los 12 meses de la misma.

Creemos que este protocolo puede ayudar a definir mejor el tipo de cirugía para tratar la OBN, teniendo en cuenta el tipo de paciente y la patología nasal de base. Pensamos que esto se va a traducir en beneficios posteriores para el paciente, evitándoles someterse a cirugías que no puedan traducirse en mejoría clínica.

1. HO (HIPÓTESIS NULA)

La STP no modifica el curso clínico de la RA en pacientes que asocian esta entidad a desviación septal, no permite una reducción en el uso de la medicación, ni mejora clínica subjetiva observada por los pacientes, ni tampoco mejoría en el flujo nasal, ni disminuye el grado de obstrucción.

2. HA (HIPÓTESIS ALTERNATIVA)

La STP sí modifica el curso clínico de la RA en pacientes que asocian esta entidad a desviación septal, permite una reducción en el uso de la medicación, mejora clínica subjetiva observada por los pacientes y mejora el flujo nasal y el grado de obstrucción.

OBJETIVOS

El objetivo de nuestro estudio es describir y comparar la evolución de los síntomas en pacientes diagnosticados de rinitis alérgica y desviación septal antes y después de la cirugía de septoplastia (STP).

METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Diseño cuasi-experimental prospectivo. Además, esta investigación se realizó de acuerdo con la plantilla de la lista de comprobación para la descripción y la replicación de intervenciones (TIDieR) (342)

2. ÁMBITO DE ESTUDIO

Pacientes pendientes de ser intervenidos de STP en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

3. PERÍODO DE ESTUDIO

Se incluyeron pacientes que acudieron a consulta entre abril 2015 hasta abril 2017 por muestreo de conveniencia.

4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para ser incluidos en el estudio los pacientes debían cumplir los siguientes criterios:

1. Tener entre 18 y 65 años.
2. Ser diagnosticados de RA y desviación septal.
3. Pendientes de ser intervenidos de STP.
4. Consentimiento informado para los pacientes prospectivos y los retrospectivos que acudan a consulta.

5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes fueron excluidos si tenían alguno de los siguientes criterios:

1. Sintomatología de RA inferior a un año.
2. Tratamiento con inmunoterapia contra alérgenos,
3. Procedimiento quirúrgico simultáneo (p. ej. reducción de cornetes).
4. No firmar el consentimiento informado.

5. Pacientes con enfermedades psiquiátricas.
6. Enfermedad maligna.
7. Hábito tabáquico.
8. Hepatopatía grave.
9. Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
10. Pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

6. MECANISMO DE SELECCIÓN

Los pacientes con RA y desviación septal fueron elegidos en consultas de Otorrinolaringología (ORL) y de Alergología. Se ha utilizado un componente retrospectivo para los pacientes ya intervenidos de STP pero que acudían a revisiones posteriores a la misma y uno prospectivo sobre los pacientes que estaban en lista de espera para la STP, pendientes de ser intervenidos.

7. JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Si estimamos en relación con la variable respuesta “severidad” que el 60% de los pacientes antes de la intervención presentan una rinitis moderada-grave y se espera que este porcentaje se reduzca a un 30% al cabo de 12 meses, se precisarían 51 pacientes para detectar esta diferencia como estadísticamente significativa con una seguridad del 95%, un poder estadístico del 80% ante un planteamiento bilateral de datos pareados.

Si el descenso de la severidad fuese de 60% a 40%, el tamaño muestral requerido hubiese sido de 106 pacientes para los mismos parámetros de seguridad y poder estadístico previamente indicados.

En cuanto a la EVA, si asumimos que la media por experiencia piloto previo a la cirugía está alrededor de 7.5 y el descenso podría ser a 7 con una desviación típica de 1.87 se precisarían 46 pacientes para detectar esta diferencia como significativa con una seguridad del 95%, un poder estadístico del 80% ante un planteamiento bilateral de datos pareados.

En la tabla siguiente se especifican diferentes tamaños muestrales según la magnitud de diferencia a detectar en relación con la severidad o a la EVA de síntomas.

	$\alpha=0.05$ (seguridad 95%) y $\beta=0.20$ (poder estadístico del 80%)	Proporción antes	Proporción después	N	N 10% pérdidas
Severidad	=	60	30	51	57
	=	60	35	71	78
	=	70	40	51	57
	=	70	45	69	77
	=	80	60	89	99
		Media\pm DT	Media		
EVA	$\alpha=0.05$ (seguridad 95%) y $\beta=0.20$ (poder estadístico del 80%)	7.5 \pm 1.87	7	46	51
	=	7.5 \pm 1.87	6.8	25	28
	=	8.0 \pm 1.87	7	13	15
	=	8.0 \pm 1.87	7.5	46	51

Tabla 6. Cálculo de tamaño de la muestra necesaria para comparación de severidad y EVA según diferentes estimaciones, asumiendo una seguridad del 95%, un poder estadístico del 80%, ante un planteamiento bilateral con datos pareados.

8. LA SEPTOPLASTIA EN LA RINITIS ALÉRGICA Y DESVIACION SEPTAL

La STP constituye una técnica quirúrgica integral que permite la remodelación de los elementos septales con una finalidad funcional, procurando conservar en lo posible dichos elementos (344).

La base de la STP la constituyen los principios propuestos por Cottle (345) cuando describió su abordaje maxila-premaxila, si bien hoy en día la realizamos con algunas modificaciones sobre la descripción inicial (346).

8.1. Indicaciones quirúrgicas

Las indicaciones de la cirugía de corrección septal son siempre relativas. Es muy importante individualizar cada caso, valorando la repercusión que la desviación septal tiene en su calidad de vida. Debemos tener en cuenta varios factores: edad, patología asociada y condiciones de vida del paciente (345).

Las indicaciones generales para la septoplastia (STP) son:

1. Desviaciones septales que provoquen clínica en el paciente: respiración bucal, SAHS.
2. Desviaciones septales que interfieran el correcto drenaje de los senos paranasales.
3. Cirugía del septo nasal en el curso de una corrección estética de la pirámide nasal.

8.2 Evaluación preoperatoria

En toda la cirugía nasal es de vital importancia el realizar una exhaustiva valoración preoperatoria del paciente.

Siempre se debe contemplar la existencia de patología alérgica concomitante. Debido a la enorme incidencia de la dismorfia septal sintomática en la población general, es frecuente encontrar pacientes con RA que asocian ambas patologías. La cirugía permite, en la mayoría de los casos, reducir la medicación del paciente al aumentar el flujo aéreo nasal y disminuir la obstrucción (347).

Debemos realizar una amplia exploración de vía aérea superior, que obligatoriamente debe incluir la realización de rinoscopia y endoscopia nasal. El objetivo es diagnosticar correctamente la causa de la insuficiencia respiratoria nasal, descartando causas no septales: hipertrofia de cornetes, insuficiencia valvular, tumores. La utilización de torundas de algodón embebidas en solución de adrenalina nos permite evaluar la aportación de la hipertrofia turbinal al cuadro de insuficiencia respiratoria nasal.

No debemos olvidar la relevancia de las exploraciones complementarias, en especial la RMN y la RNMA, que nos permiten hacer una valoración objetiva de la permeabilidad nasal.

Finalmente es recomendable hablar con el paciente de las expectativas que éste tiene ante la cirugía, para evitar insatisfacciones en el postoperatorio.

8.3. Principios quirúrgicos

El abordaje maxila-premaxila permite el acceso a todo el espacio septal, sin sacrificar ningún elemento estructural con esta exposición. Constituye el método más radical o conservador que el cirujano puede emplear, según sea la deformidad que tiene que abordar.

La movilización y la extracción de los fragmentos desviados del septo van seguidas de un segundo tiempo de reconstrucción del soporte septal. Esto permite obtener una pared medial estable y minimiza la formación de tejido cicatricial. Es de especial importancia para la preservación del dorso nasal la reconstrucción de la porción antero-caudal del septo, pues a este nivel el septo constituye el único elemento de soporte del dorso (345).

El abordaje maxila-premaxila nos permite realizar múltiples técnicas de corrección funcional del septo, y constituye la técnica ideal para el tratamiento de diferentes alteraciones septales: corrección parcial del septo; movilización, extirpación y reconstrucción del margen caudal del septo; modificación de la longitud del septo; corrección de la premaxila y reconstrucción de la espina nasal; corrección del área valvular; extirpación y reconstrucción total del septo; corrección de la columela; drenaje de abscesos y hematomas septales; cirugía de revisión y cirugía de la perforación septal.

8.4. Técnica quirúrgica

En la descripción de la técnica quirúrgica, tal como la realizamos, vamos a establecer varios epígrafes para intentar exponer con la mayor claridad posible los puntos clave de esta (345).

8.4.1. Posición del paciente e infiltración

La intervención se realiza bajo anestesia general, con el paciente colocado en decúbito supino, con la cabeza elevada 30° respecto al tronco. Con objeto de minimizar el sangrado quirúrgico y facilitar la disección, se realiza una infiltración de solución de lidocaína al 2% y adrenalina al 1:100000 en los tejidos anteriores a la espina nasal, en la línea media de la columela y en el septo membranoso.

8.4.2. Incisión hemitransfixiante y túnel superior izquierdo

Constituye el primer paso de la intervención, el realizarlo correctamente nos permite alcanzar el plano de disección correcto y nos permite acceder sin esfuerzo a los tejidos preespinales.

Se comienza con una incisión que se prolonga hasta 1-2 mm del ángulo septal anterior, llegando a seccionar el pericondrio, manteniendo íntegro el cartílago septal.

La creación del túnel superior izquierdo se ve facilitada por un amplio y correcto descubrimiento del borde caudal del septo. Una vez localizado el plano subpericondral, proseguiremos el despegamiento.

Colocaremos el aspirador sobre el cartílago formando un ángulo de 85° con el plano cartilaginoso a despegar.

Realizaremos el despegamiento con movimientos delicados en sentido anteroposterior y craneocaudal, para liberar así todo el mucopericondrio que recubre la pared izquierda del cartílago cuadrangular y el mucoperiostio de la lámina perpendicular del etmoides, creando una bolsa que puede extenderse a lo largo de todo el septo cartilaginoso y óseo, pudiendo alcanzar el techo nasal en sentido craneal y la unión condro y etmoido-vomeriana en sentido caudal.

8.4.3. Plano mágico

El plano mágico consiste en la creación de una amplia bolsa intraaponeurótica situada delante del periostio y las fibras conjuntivales que recubren la espina nasal. Dicha bolsa comprende, en sentido horizontal, el espacio existente entre las dos alas nasales. Sus límites están constituidos, anteriormente por el músculo orbicular de los labios, posteriormente por el periostio de la espina nasal y la cara anterior del maxilar y la premaxila, superiormente por la base de la columela e inferiormente por la mucosa gingivolabial.

La creación de este plano nos permite ampliar el campo quirúrgico y nos da acceso al plano premaxilar.

Una vez finalizada esta maniobra de despegamiento podemos obtener una completa movilización de la pirámide y las alas nasales, consiguiendo un campo operatorio amplio, que facilitará las siguientes maniobras.

8.4.4. Plano preespinal y túneles inferiores

Introduciremos un rinoscopio por la incisión hemitransfixiante para situarlo en el espacio preespinal, así obtendremos un espacio de 3-4 mm que nos permite visualizar el tejido fibroconectivo que une el pie septal a la espina nasal.

El siguiente paso lo constituye la creación de los túneles inferiores. Tras descubrir la espina, continuamos el despegamiento de forma lateral hasta descubrir la porción medial de la cresta de la apertura piriforme. Con la porción de mayor curvatura del despegador de Cottle, y siempre en contacto con el hueso, despegaremos hacia atrás y abajo la vertiente posterior de la cresta piriforme, hasta crear la apertura de una bolsa.

La parte de mayor dificultad de este tiempo quirúrgico lo constituye el despegamiento de los 2 primeros cm de ambos túneles, una vez superados éstos el despegamiento se hace más sencillo. Es muy importante estar siempre en un plano subperióstico y realizar pequeños

movimientos de delante atrás. Despegaremos también sobre el vómer y la lámina perpendicular del etmoides, prestando especial atención a las zonas de crestas, espinas o angulaciones, donde es más fácil provocar desgarros. Lo fundamental de este tiempo es crear dos túneles inferiores separados por el pie septal.

8.4.5. Unión de túneles

Tras haber realizado los túneles (superior izquierdo e inferiores), el paso siguiente es unirlos. En primer lugar, uniremos los túneles izquierdos, para realizar este tiempo nos valdremos del rinoscopio, colocando una valva en el túnel superior izquierdo y otra en el inferior izquierdo y ayudados de un despegador recto, con un movimiento de atrás hacia delante y de arriba hacia abajo, contorneamos la unión del septo con el suelo de la fosa nasal en toda su longitud. En la parte posterior el despegamiento es sencillo, pero en la parte anterior y especialmente en la zona del pie septal a nivel de la premaxila, la disección será más dificultosa por la presencia de tejido fibroso que dificulta la progresión. A continuación, debemos unir el túnel inferior derecho con el gran túnel izquierdo, para ello es preciso despegar las fibras que unen el pie del cartílago cuadrangular con el vómer, una vez liberada la articulación, se luxa de delante atrás el cartílago cuadrangular hacia la derecha y se seccionan las fibras residuales para dejar completamente al descubierto las alas de la premaxila y el vómer, cayendo directamente en el túnel inferior derecho.

8.4.6. Cuarto túnel

La creación de este cuarto túnel debe realizarse sólo en aquellos casos de grandes desviaciones que obliguen a extraer completamente el cartílago cuadrangular. La sistemática de su realización es idéntica al túnel superior izquierdo.

8.4.7. Corrección de una desviación anterior

Una vez que hemos realizado y unido los cuatro túneles, tenemos una visión amplia de todo el septo, así como de las alteraciones existentes:

. Desviación basal e inferior: realizaremos una condrotomía inferior por encima de la desviación, extraeremos el fragmento desviado y repondremos el septo en la línea media, sobre la espina.

. Desviación anterior y craneocaudal: realizaremos una condrotomía a nivel de la desviación, extrayendo el segmento desviado y realizando una reposición axial del septo sobre la espina.

. Desviación en la espina nasal: tras despegar las fibras de tejido conectivo que recubren la espina, realizaremos una osteotomía de la zona desviada con un escoplo fino.

8.4.8 Corrección de una desviación posterior

En primer lugar, haremos una condrotomía posterior del cartílago cuadrangular y crearemos un túnel posterior derecho, por delante y paralelamente a la lámina perpendicular del etmoides. Seguidamente realizaremos una condrotomía inferior, que uniremos a la posterior, para lateralizar completamente el cartílago cuadrangular, lo cual nos dará una visión completa del septo óseo posterior. Todo esto nos permitirá movilizar y extraer la porción ósea desviada.

8.4.9. Corrección de una gran desviación septal

Cuando nos encontramos ante una gran desviación septal, con deformidades septales severas y líneas de fractura antiguas con tejido cicatricial, las técnicas descritas en el capítulo anterior no nos garantizan conseguir resultados funcionales adecuados. Por esta razón debemos recurrir a una técnica más agresiva: la extracción-reposición del cartílago

cuadrangular. Ésta consiste en extraer el cartílago cuadrangular en su totalidad y reponerlo en su lugar una vez remodelado (345).

La técnica quirúrgica no se diferencia en su fase inicial de una STP convencional. Realizaremos un abordaje a través de una incisión hemitransfixiante y tal como hemos descrito anteriormente se realizarán los cuatro túneles para tener una visión amplia del septo en su totalidad.

Seguidamente realizaremos una osteotomía vomeriana para liberar la zona inferior, asimismo se liberará la zona posterior del cartílago cuadrangular mediante la realización de una condrotomía posterior vertical.

Finalmente nos queda realizar una condrotomía superior, utilizando las tijeras de Fomon, para poder extraer el cartílago cuadrangular en su totalidad. En este paso es muy importante dejar una tira de cartílago en la porción superior para evitar el hundimiento de la bóveda cartilaginosa, ya que en esta región el septo es el único soporte de la bóveda nasal.

La extracción del cartílago cuadrangular nos permite tallarlo de tal manera que obtengamos un fragmento recto y plano, que ha de ser lo más grande posible para aportar un buen soporte).

El siguiente paso consiste en recolocar el fragmento de cartílago que hemos obtenido. Para recolocar el cartílago, crearemos un bolsillo entre las cruras mediales de los cartílagos laterales inferiores, para poder situarlo lo más anteriormente posible.

Previamente a la recolocación del cartílago realizaremos el taponamiento nasal, para lo que utilizamos Merocel©, y que mantendremos 48 horas.

El cartílago se fija con una sutura de Dexon© 2 ceros, realizando el punto de la siguiente manera: entraremos con la aguja por la parte inferior de la mucosa de la fosa nasal izquierda

y lo haremos salir por la incisión hemitransfixiante. A continuación, atravesaremos el fragmento de cartílago por su extremo inferior y lo sacaremos por la parte alta.

Finalmente pasaremos la aguja a través de la incisión hemitransfixiante para salir por la mucosa de la fosa nasal izquierda en su parte superior. Introduciremos el cartílago en su justa posición (lo más anterior posible) y anudaremos este punto para mantener el cartílago en su sitio.

9. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Consentimiento informado para estudio prospectivo.

Para el estudio retrospectivo se procederá primero a un proceso de codificación y posteriormente de anonimización de la base de datos. Los pacientes retrospectivos que acudan a la consulta a revisión se les solicitará en la propia consulta el consentimiento informado. Para los pacientes reclutados prospectivamente se les solicitará a todos el consentimiento informado antes de inclusión en el estudio. Sólo los pacientes retrospectivos que no acudan a la consulta no se les solicitará el consentimiento ya que sino el estudio sería inviable y en este subgrupo de pacientes se procederá al proceso de anonimización previamente señalado.

Se garantizará la confidencialidad de la información según la ley de protección de datos de carácter personal 15/99.

Los investigadores garantizan a su vez que seguirán las normas de buena práctica clínica de la declaración de Helsinki. Este estudio fue registrado retrospectivamente en ClinicalTrials (NCT04871256).

10. CONSULTA BASAL PRE-CIRUGÍA

10.1. RECEPCIÓN DEL PACIENTE

10.2. HISTORIA CLÍNICA

Interrogando sobre síntomas nasales y/o naso-oculares (estornudos, prurito, rinorrea anterior y/o posterior, OBN, si asocia o no síntomas de ojos), si intermitentes o persistentes.

<p>“Intermitente” indica que los síntomas están presentes: Menos de 4 días a la semana o durante menos de 4 semanas.</p>
<p>“Persistente” indica que los síntomas están presentes: Más de 4 días a la semana y durante más de 4 semanas consecutivas</p>
<p>“Leve” indica que no están presentes ninguna de las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trastornos del sueño Deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas Interferencia en las actividades laborales o escolares
<p>“Moderada-grave” indica que está presente alguna de las siguientes circunstancias:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trastornos del sueño Deterioro de las actividades diarias, de ocio y/o deportivas

Tabla 7. Clasificación de la Rinitis según ARIA

10.3. REVISIÓN DE HISTORIA ALERGOLÓGICA PARA CONFIRMAR ESTUDIO ALERGOLÓGICO Y DIAGNÓSTICO DE RINITIS ALÉRGICA

Los pacientes diagnosticados de RA tenían hallazgos clínicos además de IgE sérica específica elevada contra al menos uno de los alérgenos probados o test cutáneos en prick positivos y existía correlación clínica entre pruebas positivas y los síntomas.

10.4. EXPLORACIÓN FÍSICA DE LA NARIZ

Los pacientes con desviación del tabique nasal se eligieron en función de su clínica de insuficiencia respiratoria nasal y el diagnóstico de desviación de tabique nasal se realizó basándose únicamente en los hallazgos rinoscópicos.

Con la rinoscopia anterior y rinofibroscopia nasal, se aprecia las características de la mucosa, si hay o no rinorrea, el paso, valoración de los cornetes, si hay desviación septal o no e implicación en la obstrucción.

10.5. EXPLORACIÓN FUNCIONAL NASAL CON RINOMANOMETRIA ANTERIOR ACTIVA

La RNM anterior activa es la más fiable. Se realiza con dos olivas introducidas en las narinas o bien con un método más lento, pero más aconsejable una mascarilla facial aplicada herméticamente (para evitar fugas) en el plano facial del paciente que mide el flujo a campo abierto a través de una conexión, colocándose una cinta adhesiva aplicada a una narina la cual está atravesada por un tubo conectado a un transductor de presión.

La RNM es una prueba no invasiva y fácil de realizar, cuyas principales ventajas son las que se aportan en la siguiente tabla.

Valorar adecuadamente la relación existente entre las deformaciones anatómicas nasales, como las desviaciones de tabique y su repercusión funcional.
Diferenciar las causas nasales de las no nasales en los casos de insuficiencia respiratoria.
Evita la subjetividad del paciente a la hora de realizar el diagnóstico.
Facilita la valoración de la eficiencia funcional de los tratamientos médicos o quirúrgicos
Permite estudiar la influencia de determinados factores (vasoconstrictores, ALGs, etc) sobre la función respiratoria nasal, mediante la determinación de ésta antes y después de las pruebas de provocación.

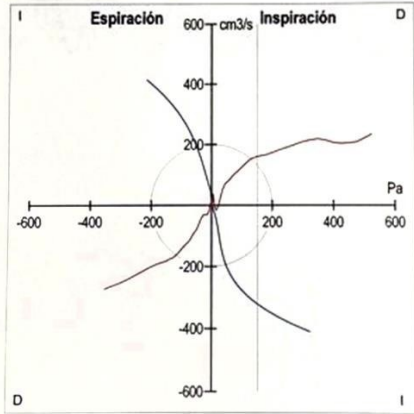
Tabla 8. Ventajas de la rinomanometría.

Para la RNM se utilizó el siguiente equipamiento:

Rinomanómetro, Rhinospir Pro-165 de Sibelmed, con máscara facial, unidad de transductores de presiones y de tratamiento de señal, tiras adhesivas transparentes, sondas nasales, calibrador de flujo, boquillas desechables, para el calibrador y resto de accesorios.

- Computadora con software que procesa los datos para exponerlos gráficamente (rinograma). Permite la visualización de los gráficos de Flujo/Presión, Flujo/Tiempo, Presión tiempo y resistencia de las fosas durante las pruebas de RNM (figuras 8 y 9).

BASAL	Inspiración				Espiración			
	75	100	150	300	75	100	150	300
Flujo Der. (cm3/s)	117	145	174	214	132	166	199	272
Flujo Izq. (cm3/s)	238	277	330	375	261	284	363	
Flujo suma (cm3/s)	355	422	504	589	393	450	562	
Res Der. (Pa.s/cm3)	0.64	0.69	0.86	1.40	0.57	0.60	0.75	1.10
Res Izq. (Pa.s/cm3)	0.32	0.36	0.45	0.80	0.29	0.35	0.41	
Res Total (Pa.s/cm3)	0.21	0.24	0.30	0.51	0.19	0.22	0.27	
F.mejor/F.peor	2.04	1.91	1.90	1.75	0.51	0.59	0.55	
Br/min	16.5							



DIAGNOSTICO

PRUEBA BASAL
 Fosa Nasal Derecha Obstrucción Severa (Flujo ins. a 150 Pa = 174 cm3/s)
 Fosa Nasal Izquierda Obstrucción Leve (Flujo ins. a 150 Pa = 330 cm3/s)
 Flujo total inspiratorio Obstrucción Moderada (Flujo ins. a 150 Pa = 584 cm3/s)
 Fosa Ins. / Der. = 1.9 (<1.9): No hay desequilibrio entre fosas.
 Posible obstrucción en espiración en la fosa derecha
 Posible obstrucción en inspiración en la fosa derecha
 Diagnóstico final Basal Obstrucción Severa

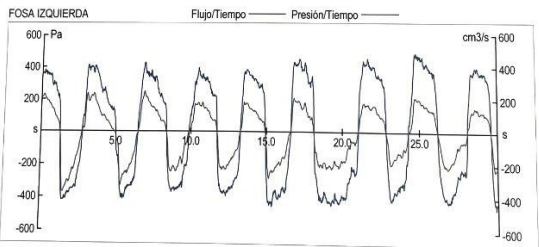
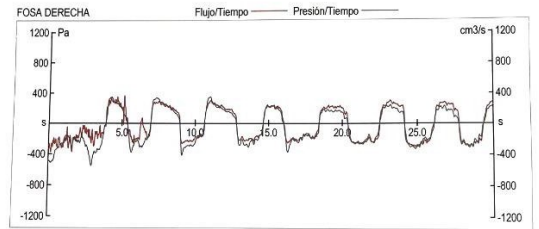
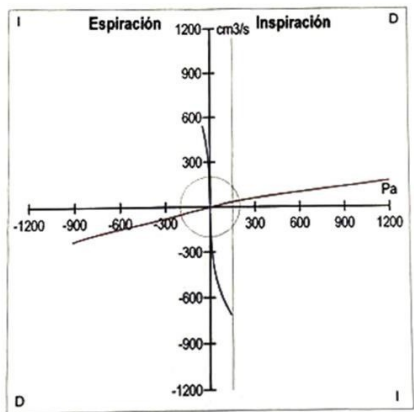


Figura 8. Rinomanometría. Ejemplo. (Fuente propia).

BASAL	Inspiración				Espiración			
	75	100	150	300	75	100	150	300
Flujo Der. (cm3/s)	42	30	78	90	45	-42	38	33
Flujo Izq. (cm3/s)	595	628						
Flujo suma (cm3/s)	637	658						
Res Der. (Pa.s/cm3)	1.78	3.29	1.94	3.33	1.67	-2.36	3.92	9.18
Res Izq. (Pa.s/cm3)	0.13	0.16						
Res Total (Pa.s/cm3)	0.12	0.15						
F.mejor/F.peor	14.14	20.64						
Br/min	5.8							



DIAGNOSTICO

PRUEBA BASAL
 Fosa Nasal Derecha Obstrucción Muy Severa (Flujo ins. a 150 Pa = 78 cm3/s)
 Fosa Nasal Izquierda Normal (Flujo ins. a 100 Pa = 628 cm3/s)
 Flujo total inspiratorio Normal (Flujo ins. a 100 Pa = 658 cm3/s)
 Fosa Ins. / Der. = 20.6 (>1.9): Desequilibrio entre fosas
 Posible obstrucción en espiración en la fosa derecha
 Posible obstrucción en inspiración en la fosa derecha
 Diagnóstico final Basal Obstrucción Moderada

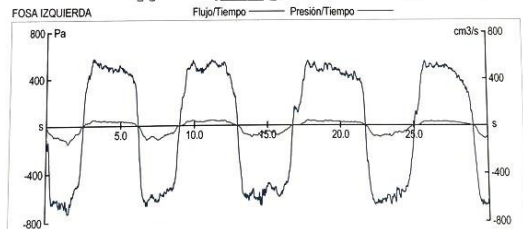
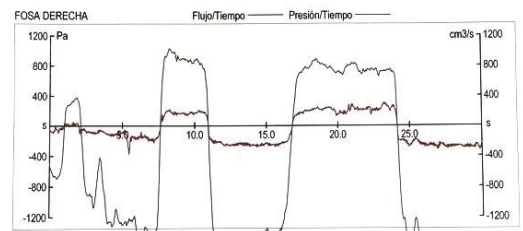


Figura 9. Rinomanometría. Ejemplo. (Fuente propia).

- Impresora.
- Vasoconstrictor con dispositivo para dosificación.
- Numerosos aplicadores.
- Material para limpieza y desinfección.

El paciente permanecía en reposo 30 minutos y sin usar medicación que pueda interferir en la ventilación nasal (corticoides tópicos, vasoconstrictores sistémicos y locales) y habitación en condiciones constantes de temperatura y humedad.

La ejecución de las distintas técnicas se llevaría a cabo de la siguiente forma:

La prueba basal comenzaba tras calibrar el equipo y comprobar que las condiciones ambientales son las adecuadas. Se explicaba al paciente el procedimiento. Y se introducían los datos en el programa, seleccionando la fosa nasal a estudiar, derecha o izquierda. Tras esto se obturaba herméticamente la fosa contralateral a la que vamos a explorar. Se adaptaba la máscara a la cara, sin fugas de aire, indicando inspirar y espirar con normalidad a través de la nariz, con la boca bien cerrada. Tras esto se pulsaba “test” iniciando la prueba. Se registra durante 30 segundos hasta que se obtiene una curva correcta con la situación del paciente (conviene que existan al menos 3 o 4 ciclos respiratorios en cada prueba), si no es así repetimos la prueba, volviendo a obturar la fosa, revisando posibles fugas y anomalías. Posteriormente se repite el proceso con la FN contralateral. Y se guardaba la prueba en la base de datos.

La prueba de dilatación sigue los pasos anteriores con la diferencia de que hay que seleccionar la opción de dilatación en el programa y modificar el ángulo valvular del estrecho vestíbulo-fosal a estudio.

La prueba de vasoconstricción se realiza después de una basal o después de una basal más dilatación. Se indica el vasoconstrictor y la dosis. Se pulveriza ambas fosas con el nebulizador, y se realiza una nueva prueba. En la parte superior de la pantalla aparece un cronómetro que marca el tiempo.



Figura 10. Equipo de RNM. (Fuente propia).

10.6. ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) DE SÍNTOMAS

Valoración subjetiva por parte del paciente en cuanto al impacto de sus síntomas. La EVA es una herramienta válida que mide la intensidad de los síntomas. Consiste en una línea de 10 cm, en la que 0 corresponde a ningún síntoma y 10 a máxima sintomatología. El paciente marca un punto en la línea, que mejor describe la intensidad de su sintomatología, que viene padeciendo.

Los pacientes marcaron con un punto sobre una línea de 10 cm, indicando a qué nivel de la línea describiría la intensidad de su sintomatología (nasal, ocular). Una vez el paciente ha realizado la marca sobre la línea de la escala, a continuación, se realiza la medición colocándose encima una escala milimetrada; finalmente se anota la distancia marcada.

Un valor de 0 cm de la línea correspondía a ningún síntoma y 10 cm a máxima sintomatología. 0: ausencia de síntomas, 1-2-3: leve, 4-5-6: moderado, 7-8-9-10: intenso.

10.7. CUESTIONARIO ESPRINT 15 ÍTEMS EN ESPAÑOL

Cuestionario usado en práctica clínica para valorar el impacto de RA en la calidad de vida del paciente. Informa sobre 5 esferas: los síntomas, el impacto en actividades de vida diaria/laboral, la afectación del sueño, la afectación psicológica y un último ítem donde se le indica al paciente que valore su salud general teniendo en cuenta la rinitis y ningún otro trastorno.

Se han desarrollado dos versiones: una normal de 28 ítems, idónea para investigación y una corta de 15 ítems, más adecuada para la práctica clínica habitual.

El cuestionario ESPRINT está totalmente desarrollado en nuestro entorno cultural y adaptado al mismo. Un valor añadido de este cuestionario es que se han calculado las normas poblacionales lo que nos permite valorar la intensidad con que se afecta la CVRS con respecto a poblaciones de referencia en función de la edad, el sexo y la gravedad de la rinitis. De este modo podemos constatar si la afectación de la CVRS en un paciente está por encima o por debajo de lo que correspondería a un paciente tipo de su edad, sexo y gravedad de la RA, lo que podría conllevar actitudes diagnósticas o terapéuticas determinadas.

El cuestionario ESPRINT ha mostrado su utilidad en la evaluación de tratamientos para la RA, estudios observacionales para la eficiencia en la evaluación de la RA o para identificar factores de riesgo de deterioro de la CVRS.

Además, la utilización de este cuestionario ha contribuido a esclarecer la gravedad de la RA, distinguiendo la categoría moderada de la grave en la clasificación modificada de ARIA.

Su uso es libre para los miembros de SEAIC y SEORL y se encuentra disponible una versión on line (<http://www.seaic.org/inicio/esprint>).

10.8. USO DE TRATAMIENTOS PARA CONTROL DE SÍNTOMAS (SCORE DE USO DE FÁRMACOS)

Si usan antihistamínicos orales, corticoides intranasales, antileucotrienos, antihistamínicos tópicos.

11. CONSULTA POST-CIRUGÍA

Tras la cirugía se citó a los pacientes a visitas de revisión. Coincidiendo con una revisión posterior, aproximadamente a los 12 meses tras la cirugía, se les realiza RNM, cuestionario de calidad de vida en pacientes con rinitis ESPRINT-15, se les pidió que faciliten un valor en la escala EVA y se les cuantificó la medicación que usaban para los síntomas de rinitis, comparándose con los mismos datos previos a la cirugía.

12. RECOGIDA DE LOS DATOS

Para la recolección de los datos se utilizará el cuestionario semiestructurado que incluye las siguientes variables:

- a) *Variables de identificación:*
 - Código alfanumérico.
 - Edad.
- b) *Variables sociodemográficas:*
 - Sexo.

- Lugar de residencia.
- Profesión.
- Nivel de estudios.
- c) *Variables de comorbilidad independientes de la rinitis:*
 - Diabetes.
 - Dislipemia.
 - HTA.
 - Enfermedades reumáticas.
 - Enfermedades dermatológicas.
- d) *Variables en relación con las manifestaciones y severidad de la rinitis:*
 - Manifestaciones:
 - Rinitis intermitente o persistente.
 - Estornudos.
 - Congestión nasal.
 - Rinorrea.
 - Síntomas oculares.
 - Severidad:
 - Leve.
 - Moderada.
 - Grave.
- e) *Variables en relación con el manejo farmacológico:*
 - Corticoides nasales.
 - Antihistamínicos orales.
 - Antileucotrienos.
 - Otros fármacos no relacionados con la rinitis: antidiabéticos, antihipertensivos, etc.
- f) *Variables en relación con la descripción de la intervención:*
 - Técnicas de STP:
 - Acceso por las narinas (más frecuente).
 - Acceso externo o sublabial (menos frecuente, en reintervenciones).
 - Descongestión o radiofrecuencia de cornetes.
- g) *Variables en relación la medición de la respuesta al tratamiento:*
 - Escala EVA subjetiva de síntomas
 - Cuestionario ESPRINT-15
 - RNM

Severidad rinitis
Medicación

13. VARIABLES A ESTUDIO

Se obtuvieron las siguientes variables tras realizar el protocolo

1. Variables sociodemográficas.
2. Variables de comorbilidad.
3. Variables clínicas.
4. Variables de severidad de la rinitis.
5. Variables en relación con el manejo farmacológico.

14. MEDICIONES

Las mediciones realizadas basalmente y tras el año de la cirugía pueden observarse en la tabla 9.

Mediciones	Medición basal	Al año tras la cirugía
Variables de identificación	X	
Variables sociodemográficas	X	
Variables de comorbilidad independientes de la rinitis	X	
Manifestaciones	X	X
Escala subjetiva de síntomas (EVA)	X	X
Severidad	X	X
Manejo farmacológico	X	X
Descripción de la intervención	X	
Cuestionario ESPRINT (calidad de vida)	X	X
RNM (ml/seg)	X	X

Tabla 9. Mediciones.

15. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación típica. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y %. Con una estimación de su 95% de intervalo de confianza.

La comparación de medias se realizó por medio de la t- student de datos pareados o la prueba de Wilconson. Según procedía tras comprobar la normalidad de las variables con la prueba de Kolgomov- Smirnov. La asociación de las variables cualitativas entre si se estimó por medio del estadístico Chi cuadrado o test de McNemar.

La correlación entre variables cuantitativas entre sí se determinó por medio del coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

RESULTADOS

1. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Un total de 50 pacientes se sometieron a STP y han participado 42 sujetos.

La edad media de los pacientes cuando se les realizó la STP era de 34.17 ± 9.7 años, con un rango entre 18 y 64 años. La mayor frecuencia de casos está entre los 30 y 40 años, por tanto, se trata de pacientes jóvenes.

En cuanto al género, de estos 42 sujetos, 27 son varones (64.3%) y 15 mujeres (35.7%).

Se observa un claro predominio del sexo masculino.

La composición de la muestra se puede observar en la tabla 10.

VARIABLES	Grupo Total	Hombres	Mujeres	P Valor
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Hombres
	N= 42	N= 27	N= 15	vs.
				Mujeres
Edad	34.16 ± 9.7 (18-64)	31.63 ± 10.3 (18 -64)	38.73 ± 6.7 (29-50)	0.04
EVA puntuaciones (antes STP)	8.52±1.1 (6-10)	8.56 ± 1 (7-10)	8.47 ± 1.3 (6-10)	0.8
EVA puntuaciones (después STP)	3.74 ± 2.1 (1-8)	3.67 ± 2.2 (1-8)	3.87 ±1.8 (2-7)	0.77
ESPRINT puntuaciones (antes STP)	62.24 ± 14.84 (9 – 88)	60.89 ± 17.3 (9 – 88)	64.67 ± 8.93 (46 – 76)	0.43
ESPRINT puntuaciones (después STP)	23.48± 18.8 (0-77)	21.93±21.85 (0-77)	26.27±11.74 (9-46)	0.48
Tasa flujo nasal (antes STP)	478.07 ± 165.4 (142-1242)	461.63±123. 7 (142-710)	507.67±224.1 (287-1242)	0.39
Tasa flujo nasal (después STP)	826.4 ± 175.5 (520-1340)	823.63±178. 2 (520-1265)	831.4±176.46 (610-1340)	0.8

Abreviaturas: EVA (escala visual analógica,) DE (desviación estándar), SPT (septoplastia).

Tabla 10. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

Todas las cirugías se realizaron sin complicaciones y todos los pacientes fueron dados de alta en 24 horas tras la cirugía. El seguimiento comenzó a partir de las 4 semanas después de la cirugía.

No había comorbilidades relevantes asociadas:

- 2 pacientes: alergia alimentaria a mariscos crustáceos.
- 1 paciente: alergia alimentaria a melón.
- 1 paciente: HTA.
- 2 pacientes: alergia a AINES.
- 8 pacientes: etiquetados de alergia a antibióticos Betalactámicos.

En la tabla 11 se resumen los datos clínicos registrados antes y después de la cirugía.

Variable	Antes de SPT	Después de SPT	p Value
Obstrucción nasal	N=42 (100%)	N=21 (50%)	<0.01
Estornudos	N=42 (100%)	N=42 (100%)	-
Rinorrea	N=41 (97.60%)	N=28 (68.3%)	<0.01
Síntomas oculares	N=23 (54.8%)	N=4 (9.5%)	<0.01
Corticoides nasales	N=41 (97.6%)	N=18 (42.9%)	<0.01
Antihistamínicos orales	N=41 (97.6%)	N=28 (66.7%)	<0.01
Antileucotrienos	N=15 (35.7%)	N=1 (2.4%)	<0.01
RA intermitente	N=2 (4.8%)	N=2 (4.8%)	0.12
RA persistente	N=40 (95.2%)	N=12 (28.6%)	<0.01
EVA puntuación media	8.52 ± 1.13	3.74 ± 2.1	0.02
ESPRINT puntuación media	62.24 ± 14.84	23.48 ± 18.28	<0.01
RNM (cm ³ /s)	478.07 ± 165.4	826.4 ± 175.5	<0.01
RNM Clasificación			0.037
Normal	0	N=14 (33%)	
Leve	N= 1 (2.4%)	N= 21(50%)	
Moderado	N=12 (28.6%)	N=7 (16.7%)	
Severo	N=18 (42.9)	0	
Muy severo	N=11 (23.8%)	0	
RA clasificación severidad			0.04
Leve	0	N=34 (81%)	
Moderado	N=24 (57.1%)	N=8 (19%)	
Severo	N=18 (42.9%)	0	

Abreviaturas: RNM (rinomanometría anterior), RA (rinitis alérgica), EVA (escala analógica visual), SPT (sepoplastia).

Tabla 11. Características clínicas antes y después de la cirugía.

Antes de la STP, sólo un paciente varón y una mujer presentaban sintomatología intermitente, siendo sintomatología persistente en el resto de casos. Sin embargo, tras la STP, 16 de los varones (59%) y 14 de las mujeres (93%) presentan sintomatología intermitente. Por tanto, parece que mejoran más las mujeres que los hombres, siendo esta diferencia significativa.

Un 93% de las mujeres operadas mostró cambios en la temporalidad, de persistente a intermitente, mientras que el 59,2% de los hombres refirió esta evolución ($p = 0,019$).

Los pacientes con más de 40 años refirieron peores resultados en la mejoría de los síntomas oculares ($p = 0,049$), por lo que el 27% aún los tiene después de la cirugía y ninguno en el grupo de pacientes de entre 30 y 40 años.

Antes de la STP, 18 enfermos de los varones presentaron obstrucción severa o muy severa en la RNM, con respecto a 10 pacientes de las mujeres. Tras la STP ningún paciente hombre o mujer presentó obstrucción severa o muy severa. Tras la STP, 14 pacientes presentaron RMN normal, 9 varones y 5 mujeres (33.3%), pero no fueron valores estadísticamente significativos.

De los 27 varones, 8 (29%) utilizaron antileucotrienos en el tratamiento, mientras que de las 15 mujeres, 7 (46.7%) utilizaron este tratamiento de forma basal. No fue estadísticamente significativo.

Mientras que un 63% de los hombres dejan de usar corticoides intranasales tras la STP, esto ocurrió en un 46% de las mujeres. Lo mismo ocurre con los antihistamínicos orales, 40% frente a 20% respectivamente.

Las comorbilidades, el uso de medicamentos, la gravedad previa de la RNM o el alérgeno determinado no se asociaron con ningún parámetro de mejoría ($p > 0,05$).

2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

Las principales variables clínicas se muestran en la tabla 12.

Variable	Antes de cirugía	Postcirugía	p
CGN n (%)	42 (100.0)	21 (50.0)	<0.001
Estornudos n (%)	42 (100)	42 (100)	0.1
Rinorrea n (%)	41 (97.60)	28 (68.3)	<0.001
Síntomas oculares n (%)	23 (54.8)	4 (9.5)	<0.001
Corticoides nasales n (%)	41 (97.6)	18 (42.9)	<0.001
Antihistamínicos orales n (%)	41 (97.6)	28 (66.7)	<0.001
Anti LT n (%)	15 (35.7)	1 (2.4)	<0.001

Tabla 12. Variables clínicas antes y después de la cirugía (Prueba de McNemar).

La CGN que presentaba todo el grupo de estudio en la consulta basal, disminuyó de forma relevante a 21 casos (50.0%) tras la STP, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Por tanto, la mitad de los enfermos mejoran de la CGN o sensación de obstrucción nasal tras la STP.

No se observaron cambios antes y después de la cirugía en cuanto a la variable estornudos. La STP no mejora este síntoma.

De los 41 pacientes que presentaban clínica de rinorrea antes de la cirugía, tras la cirugía 13 pacientes (31.7%) dejaron de padecer este síntoma, continuando con rinorrea 28 enfermos (68.3%). La STP produjo una disminución significativa de la rinorrea de alrededor de un 31.7%.

De los 23 (54.8%) enfermos que padecían síntomas oculares antes de la cirugía, 19 de ellos (45.2%) mejoran tras la STP. 4 casos continuaron teniendo problemas oculares tras la cirugía.

Casi todos los enfermos, 41 casos, en la consulta basal utilizaban corticoides nasales (97.6%) para tratar la RA. Tras la cirugía 23 casos (54.8%) dejan de utilizarlos y 18 (42,9%) aún los precisan. También se produce una disminución de la utilización de los antihistamínicos orales un 30.5%, 41 casos (97.6%) lo utilizaban antes de la cirugía y tras la cirugía 28 casos (66.7%). Con respecto al tratamiento antileucotrienos, se utiliza basalmente en 15 casos (35.7%) y apenas se utiliza tras la cirugía, sólo un caso (2.4%), reduciendo la cirugía el uso de los leucotrienos en más de un 33%.

La temporalidad de la sintomatología se expone en la tabla 13.

Variable	Antes de cirugía	Postcirugía	p
Rinitis alérgica intermitente	2 (4.8%)	2 (4.8%)	0.1
Rinitis alérgica persistente	40 (95.2%)	12 (28.6%)	<0.001

Tabla 13. Temporalidad de la sintomatología antes y después de la cirugía

Si atendemos a la temporalidad de la sintomatología referida por los enfermos, 2 casos (4.8%) era compatible con RA intermitente y 40 casos (95.2%) presentaban una RA persistente. Por tanto, antes de la STP la mayoría de los enfermos presentaban una RA persistente. Tras la STP, los dos pacientes con RA intermitente continúan con el mismo fenotipo de presentación, mientras que de los 40 enfermos con RA persistente, 28 (70.0%) mejoran pasando a un patrón clínico de RA intermitente tras la STP.

Con respecto a la severidad de la sintomatología de la rinitis, antes de la cirugía la sintomatología es moderada en 24 casos (57.1%) y severa en 18 casos (42.9%), no había casos de afectación leve. En cambio, tras la STP el 81% (34 casos) son leves y 8 casos presentan una sintomatología moderada (19.0%), no observándose casos de afectación severa. Se resume en la tabla 14.

Clasificación severidad RA (ARIA)	Antes SPT	Post-SPT
Leve	0	N=34 (81%)
Moderado	N=24 (57.1%)	N=8 (19%)
Severo	N=18 (42.9%)	0

Tabla 14. Clasificación severidad antes y después de la cirugía.

En cuanto al tipo de alérgenos implicados:

- 33 casos presentaban alergia a los ácaros (78.6%).
- 7 casos alergia a los ácaros y al polen de gramíneas (16.7%).
- 2 casos (4.8%) alergia a ácaros y sensibilización a hongo aspergillus.

Por tanto, todos los pacientes presentaban sensibilización a alérgenos perennes.

Los ácaros son el alérgeno más prevalente en nuestro medio.

3. VARIABLES RELACIONADAS CON CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA

3.1. Escala EVA

Los pacientes antes de la STP tenían una puntuación de 8.52 ± 1.13 en la escala EVA y tras la cirugía se reduce de forma importante a 3.74 ± 2.1 puntos, diferencia que es significativa ($p=0.038$). Antes de la STP la mayoría de los enfermos están dentro de la puntuación asociada con sintomatología intensa. La puntuación de 9 es la mayor reportada y esta puntuación la presentaban 12 enfermos (28.6%).

Tras la STP, según la escala EVA, la mayoría de los enfermos muestran sintomatología leve (42.8% de los enfermos). 10 enfermos (23.8%) tienen un valor de 2 en la escala EVA.

Los datos de la EVA muestran una mejoría en la percepción de los síntomas asociados a la RA por parte lo de los pacientes tras la cirugía de septoplastia.

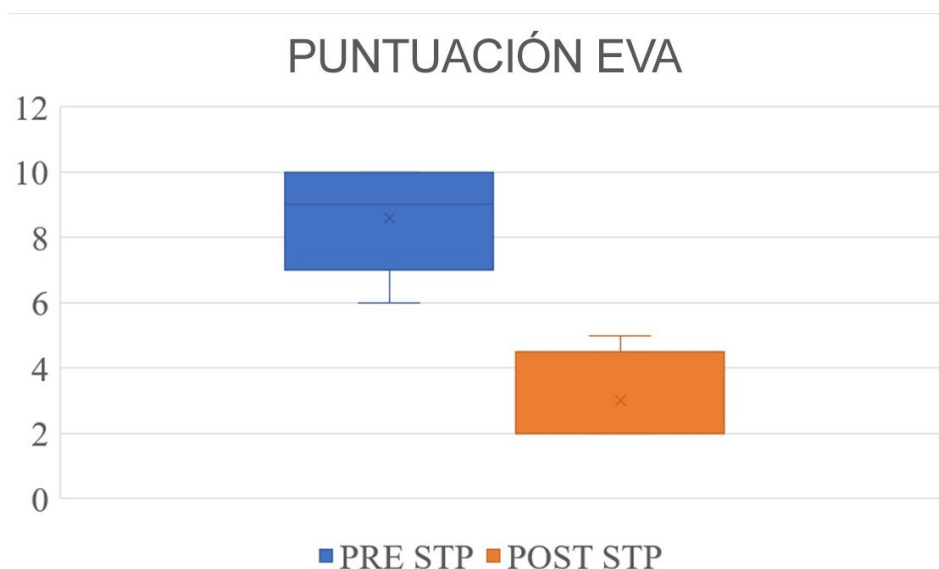


Figura 11. Evolución de los valores de la EVA antes de la cirugía y tras la misma.

32 Cuestionario ESRINT

Previamente a la cirugía la puntuación total fue de 62.24 ± 14.84 reduciéndose significativamente tras la cirugía 23.48 ± 18.28 , diferencia que es significativa ($p=0.00$). Si se relaciona la puntuación total obtenida en el cuestionario con respecto a los 15 ítems del cuestionario, podemos obtener un índice relativo a la puntuación de cada ítem. Previamente a la STP este índice era de 4.14 ± 0.98 (indica rinitis severa), el cual disminuye significativamente tras la cirugía a 1.56 ± 1.25 . Por tanto, tras la STP mejoran de forma significativa los parámetros de calidad de vida. Se resume en la tabla 15.

ESPRINT	Antes SPT	Post-SPT	Valor p
	62.24 +/- 14.84 (4.14 +/- 0.98)	23.48 +/- 18.28 (1.56 +/- 1.25)	<0.01

Tabla 15. Valores de ESRINT antes y después de SPT.

4. RINOMANOMETRIA ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

Antes de la cirugía los pacientes presentaron unos valores rinomanométricos muy inferiores (478.07 ± 165.4) a los obtenidos tras la cirugía (826.4 ± 175.5), siendo esta diferencia significativa ($p=0.02$). Antes de la cirugía el mayor porcentaje de casos está entre 400 y 600 ml/s y tras la cirugía entre 700 y 900 ml/s.

En cuanto al grado de obstrucción total medido por la RNM antes de la cirugía: 11 casos muestran en el estudio rinomanométrico una obstrucción muy severa (23.8%), 18 casos obstrucción severa (42.9%), 12 moderada (28.6%), 1 caso leve (2.4%).

Tras la cirugía no se observan pacientes con obstrucción muy severa o severa, estando la mayoría dentro de la obstrucción leve (50%), 14 pacientes en rango de normalidad (33%) y sólo 7 (16.7%) pacientes obstrucción moderada.

En la tabla 16 se muestran los resultados de la RNM antes y después de la cirugía de septoplastia y en la figura 12 se puede observar de forma visual la evolución de los valores del flujo nasal medido por RNM, antes y después de la cirugía.

RNM	Antes SPT	Post-SPT	Valor p
ml/s	478.07 +/- 165.4	826.4 +/- 175.5	<0.01
Normal	0	14 (33.3%)	
Leve	1 (2.4%)	21 (50%)	
Moderado	12 (28.6%)	7 (16.7%)	
Severo	18 (42.9%)	0	
Muy severo	11 (23.8%)	0	

Tabla 16. Resultados de la RNM antes y después de cirugía.

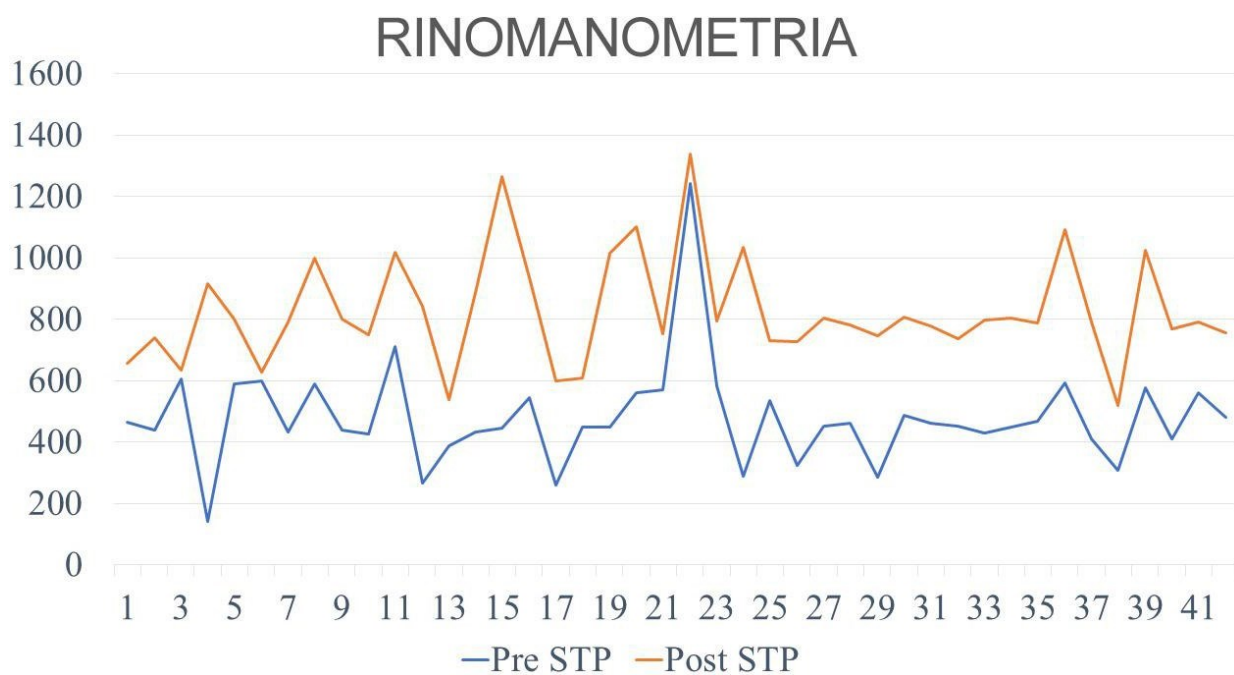


Figura 12. Valores de la RNM antes y después de cirugía.

4.1. Correlaciones entre las variables estudiadas

Basalmente, antes de la STP, existe una correlación significativa entre los cuestionarios EVA y Esprint ($r=0.32$, $p=0.043$) que sigue observándose tras la cirugía ($r=0.69$, $p=0.00$). También, existe una correlación significativa entre EVA y la RNM antes ($r=-0.29$, $p=0.05$) y tras la cirugía ($r=-0.43$, $p=0.00$).

Hay una correlación negativa significativa entre los valores de RNM tras la STP con el cuestionario Esprint antes de la STP ($r=-.31$, $p=0.004$) y tras la STP ($r=-.43$, $p=0.005$). Existen una correlación negativa ($r=-0.35$) postcirugía entre la escala EVA y la RNM como puede verse en la figura 13.

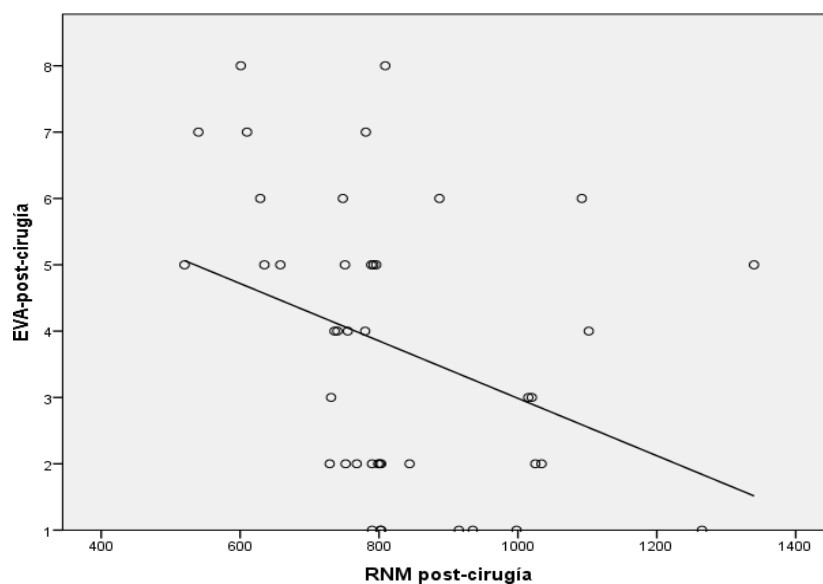


Figura 13. Relación entre cuestionarios EVA y RNM después de la cirugía.

DISCUSIÓN

La RA se define como una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por inmunoglobulina IgE y causada por la exposición a una gran variedad de ALG (18). Tradicionalmente, ha sido considerada como un proceso leve y su morbilidad ha sido infravalorada; sin embargo, se sabe que puede alterar la calidad de vida de la persona que la sufre, al afectar a sus actividades de la vida diaria, al rendimiento escolar o laboral e incluso, a las relaciones sociales. Además, se asocia con alta frecuencia a síntomas oculares y cada vez es más evidente su importancia como factor de riesgo para el desarrollo de asma y su interacción con esta enfermedad, con la que comparte mecanismo inmunopatogénico, habiéndose llegado a establecer el concepto de una enfermedad única de la vía respiratoria (19).

La prevalencia de la RA está aumentando en los países industrializados de todo el mundo e impone una carga económica significativa como resultado de la reducción del rendimiento escolar, la productividad laboral y los gastos médicos derivados. Por todo ello algunos autores creen que esta enfermedad requiere una atención integral (348, 349). El tratamiento de pacientes con RA es un desafío y tiene el objetivo de reducir los síntomas perennes al tiempo que mejorar la calidad de vida. La evolución de la enfermedad puede derivar en rinosinusitis crónica, poliposis nasal o rinitis crónica y, por lo tanto, la RA puede ser difícil de diferenciar de estas afecciones que también pueden asociarse.

La RA se caracteriza por paroxismos de estornudos, rinorrea y CGN. La CGN y la sensación de OBN es el síntoma de la RA más refractario al tratamiento médico. También es quizás el síntoma más importante cuyo tratamiento puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes. También puede ser necesaria una intervención quirúrgica para abordar este problema de OBN, para reducir la obstrucción fija y ayudar en la distensibilidad dinámica de la vía aérea nasal. Aunque la cirugía no eliminará la inflamación central de la RA, la permeabilidad adicional de la fosa nasal reduce los efectos de la mucosa edematosa y puede

aliviar los síntomas. La SPT y la reducción del cornete inferior fueron las intervenciones quirúrgicas clásicas para el tratamiento de la RA para tratar esta sintomatología obstructiva (350-352).

1. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SINTOMATOLOGÍA

La tríada sintomatológica clásica de la rinitis de cualquier tipo está formada por rinorrea, obstrucción nasal y estornudos. Estos síntomas pueden aparecer de forma conjunta o faltar alguno de ellos. La intensidad de cada uno es variable según la etiopatogenia del proceso. Se considera patológica la existencia de síntomas durante al menos 30-60 minutos al día, la mayoría de los días. En el caso de la RA aparece, además, prurito nasal y, ocasionalmente, conjuntival (110).

1.1. Congestión y obstrucción nasal

La obstrucción nasal (OBN) es un síntoma importante en la patología nasal y puede definirse como una restricción objetiva del flujo de aire de la cavidad nasal debido a la patología de la mucosa y al aumento de la secreción de moco (353). El paciente nota sensación de taponamiento nasal y de obstrucción o bloqueo.

La evaluación de ello en relación con el diagnóstico incluye la gravedad de la congestión, las causas y el seguimiento y la evaluación de la efectividad del tratamiento de la congestión (CGN).

La OBS suele asociarse a desviación del tabique nasal. Es habitual que el tabique o septum nasal presente un cierto grado de dismorfia, pero no siempre esta dismorfia es susceptible de tratamiento quirúrgico, ya que a veces pequeñas o incluso ausencia de alteraciones estructurales pueden provocar una gran percepción de OBN crónica y viceversa, grandes alteraciones provocan escasa o ninguna clínica de obstrucción. La RA no puede

explicar esta discordancia, pero refuerza el diagnóstico al objetivar la ausencia o presencia de OBN crónica.

Lo más habitual, sin embargo, es que sí que haya concordancia entre la clínica y la exploración rinoscópica, en cuyo caso la indicación quirúrgica es clara.

La CGN es consecuencia de la respuesta alérgica y se asocia tanto en la fase temprana debido a la secreción de sustancias inflamatorias (87, 88) con estornudos, picor nasal y rinorrea (18, 87) como en la respuesta tardía, varias horas después de la exposición inicial al ALG (11).

Unos de los tratamientos utilizados para la CGN son los descongestionantes, utilizados con frecuencia sin indicación médica. Estos medicamentos provocan vasoconstricción en la mucosa nasal con un rápido alivio de la GGN (9, 18), tanto en la RA como en la RNA, aunque no mejoran el resto de los síntomas. En nuestro estudio no se recoge el tratamiento con descongestionantes, ya que la utilización de estos medicamento suele ser muy personal.

La cirugía permite, en la mayoría de los casos, reducir la medicación del paciente al aumentar el flujo aéreo nasal y disminuir la congestión y obstrucción nasal (347). Todos nuestros pacientes tenían CGN antes de la cirugía, y solo la mitad continuaron con esta sintomatología tras la cirugía. Es decir, el 50% de los pacientes mejoran de este síntoma tras la STP. Estos resultados están en consonancia con los obtenidos por otros autores. La STP es efectiva en reducir este síntoma en pacientes con RA.

En un estudio multicéntrico canadiense, de hace casi 30 años, un grupo de pacientes sometidos a STP fueron contactados posteriormente por teléfono de manera ciega. Se recopilaron datos sobre la satisfacción del paciente con respecto a varios parámetros, incluida la sensación de congestión y taponamiento nasal. La STP logró aliviar la OBN en el 70.5% de

los pacientes y la presencia de rinitis no afectó significativamente el éxito en el alivio de la OBN (354).

En relación con la desviación del tabique nasal y los mecanismos de la OBS algunos autores como Jang y col. sospechan que la infiltración de células inflamatorias se incrementa significativamente en el lado cóncavo de un tabique desviado. Esos investigadores sugirieron que el aumento del flujo de aire en el lado cóncavo podría causar infiltración de células inflamatorias (355). Por tanto, la recuperación del flujo aéreo normal mediante STP podría contribuir a la disminución de la infiltración de células inflamatorias. Es decir, la STP podría disminuir la inflamación del tabique y disminuir la OBS. Es por tanto posible que en los pacientes con RA esta inflamación y obstrucción aun será mayor.

En 2009, en un estudio prospectivo de ciento cuarenta y nueve sujetos sometidos a STP, Polat y Dostbil evaluaron el impacto de la RA en el resultado de la STP. Además, estos autores intentaron aclarar si los pacientes con desviación del tabique nasal y RA se benefician de la STP en la misma medida que los pacientes que no tienen RA. Todos los participantes se sometieron a RNM anterior activa y evaluaron la gravedad de sus síntomas nasales por una escala NOSE antes y después de la STP. Tras la STP, se observó una mejoría subjetiva en los parámetros de obstrucción nasal en ambos grupos, siendo la disminución significativamente más sustancial en el grupo con desviación del tabique nasal. El flujo de aire medido durante la RNM aumentó después de la STP en ambos grupos. En el grupo con desviación del tabique nasal solo, el aumento fue significativamente mayor que en el grupo con desviación del tabique nasal y RA. Además, los pacientes sin RA se muestran más satisfechos, según las escalas de satisfacción, con la STP (331).

En 2010, Gandomi, en un estudio prospectivo de 86 pacientes con desviación septal sometido a STP, observa mejoría de la obstrucción nasal en el 89.5% a los 6 meses de seguimiento (356). Se trataba de pacientes muy jóvenes, con una media de 22 años. En

nuestro estudio, los pacientes tenían más edad, asociaban rinitis alérgica y, además, el seguimiento fue de un año, pero más del 50% de nuestros enfermos mejoran tras la STP, el 50% pasan a tener una obstrucción leve medido por RNM y el 33% pasan a ser normales, sólo un 16.7% presentan obstrucción moderada tras la SPT y ninguno obstrucción severa ni muy severa.

Trimarchi y col. estudian 218 pacientes consecutivos sometidos a STP endoscópica. El 74.77% experimentó una resolución de obstrucción nasal, mientras que el 16.06% experimentó solo una mejoría (357). Simultáneamente, Mondina realizó un estudio prospectivo de 100 pacientes (28% tenían RA) donde evaluó los resultados de la STP utilizando el uso de cuestionarios NOSE y RhinoQoL antes y 6 meses después de la STP, así como satisfacción del paciente utilizando una escala analógica visual. Hubo una mejoría en todos los parámetros. La RA fue un factor predictivo de menor mejoría (358). Estos resultados se correlacionan con los obtenidos por otros autores utilizando el mismo cuestionario RhinoQoL (359, 360) o cuestionarios diferentes (361-363). Debemos tener en cuenta que el cuestionario RhinoQoL no se desarrolló específicamente para evaluar los resultados de la OBS tratada por STP (360), sino que además tiene en cuenta otros síntomas rinológicos y no sólo la obstrucción.

Algunos autores como Stewart y col. no encuentran que la RA sea un factor predictivo de mala evolución tras STP y turbinectomía (359), mientras que Karatzanis et al. mostró lo contrario en un estudio con una gran cohorte y STP sin turbinectomía (324). Probablemente, la influencia de la RA en el resultado de la STP depende de su intensidad, su carácter permanente o intermitente, su tratamiento y su cronicidad. Karatzanis y col. destacó la importancia de un tratamiento médico adecuado de la RA durante el manejo de un tabique desviado sintomático (324). Según Mondina, es probable que la asociación de RA con una

desviación del tabique no se alivie por completo con tratamiento médico y puede ser una buena indicación para realizar STP y turbinectomía combinadas (358).

Parthasarathi compara los resultados de la STP como tratamiento quirúrgico de la OBN entre pacientes con RA y RNA. Se evaluaron 190 pacientes y las mediciones se obtuvieron antes de la operación y 3 meses después de la misma. Los pacientes con RA presentaban mayor obstrucción. Todos los pacientes mejoraron después de la STP. Los autores concluyen que tanto los pacientes con RA y RNA obtuvieron beneficios de la STP para aliviar la OBN (364).

Rosende evalúa la mejoría clínica entre un grupo de pacientes sometidos a STP para el tratamiento de la OBN, de 52 pacientes con una fractura bilateral del cornete inferior utilizando el cuestionario NOSE preoperatoriamente y uno y tres meses después del procedimiento. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en el cuestionario NOSE tras la cirugía. Después de un mes, los pacientes alcanzaron en promedio el 87.15% del resultado obtenido al finalizar el estudio. El sexo, la edad, los antecedentes de rinitis y la presencia de comorbilidad pulmonar no influyeron significativamente en los resultados quirúrgicos. Los fumadores presentaron una mayor reducción en las puntuaciones de NOSE durante el estudio. En definitiva, la STP mejora la sintomatología de la enfermedad y este resultado favorable parece ocurrir precozmente (319).

Jankowski y col. indican que la STP debe ser precedida y combinada con un tratamiento médico adaptado al proceso inflamatorio subyacente (365). En nuestro estudio todos los pacientes estuvieron sometidos a un tratamiento médico previamente a la STP.

Según algunos trabajos solo algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico complementario al tratamiento médico de la RA (366). Hay que tener en consideración que los medicamentos antialérgicos tópicos en aerosol podrían llegar a la mucosa nasal mejor que antes debido a la resolución de la barrera mecánica tras la STP.

También se ha comprobado que la OBS tiene un componente subjetivo. La falta de correlación entre los resultados rinométricos y los resultados subjetivos que aparece en algunos trabajos puede explicarse por varios motivos asociados a la complejidad del síntoma de OBN crónica; por el efecto placebo; por realizar solamente registros en situación basal; y por la realización durante la cirugía de ciertas maniobras que comprometen la permeabilidad nasal.

El resultado de una cirugía depende de una opinión, que es subjetiva, que es la dada por el propio paciente, y de una valoración objetiva, que es la proporcionada por la comparación de la prueba antes y tras la cirugía y también por la exploración rinoscópica (que también está sujeta a la subjetividad del explorador). Aunque la mayoría de las veces hay concordancia entre estos datos subjetivos y objetivos, otras veces no, de modo que el paciente refiere no haber mejorado de sus síntomas clínicos y los parámetros rinométricos se muestran normales, o al revés.

Baraniuk se refiere a como las descripciones subjetivas de la sensación de cierre nasal o ausencia de permeabilidad nasal concuerdan con las medidas objetivas de la geometría nasal y el flujo de aire. Por lo tanto, el término "plenitud", en definitiva, CGN, se utilizará para describir las percepciones de pesadez, obstrucción o bloqueo de la mucosa nasal que articulan los sujetos con RA. Según Baraniuk "congestión" se referirá a las medidas objetivas utilizadas para evaluar la permeabilidad. Las sensaciones atribuidas a la mucosa nasal son interpretaciones altamente integradas resumidas de múltiples subconjuntos de neuronas nociceptivas y otras (367).

En un estudio reciente, Sanz observa que la permeabilidad nasal se correlaciona con unos parámetros funcionales y anatómicos, que se objetivan mediante la RNM. Este autor pretende comparar las alteraciones visualizadas mediante endoscopia nasal con los parámetros de la RNM. Realiza un estudio observacional prospectivo de 45 pacientes afectos

de OBN y desviación septal. Se exploran mediante RN anterior activa y endoscopia nasal, clasificando las desviaciones en cuadrantes anterosuperior y anteroinferior. Se analiza el grado de concordancia interobservador y la validez de la prueba diagnóstica. Se obtiene una sensibilidad y especificidad del 74.6% y 60.5% respectivamente, comparando globalmente la RNM con la endoscopia nasal. La disminución del flujo en fase espiratoria se correlaciona con las obstrucciones inferiores objetivadas en la endoscopia nasal (161).

1.2. Estornudos

La STP no parece influir en la clínica que manifiestan frecuentemente los pacientes de estornudos. No se produce tras la cirugía cambios en la frecuencia de estornudos. Todos nuestros pacientes presentaban estornudos antes de la cirugía y no se produjeron cambios tras la misma.

El picor y los estornudos representan dos de los principales síntomas molestos, además de la obstrucción nasal y la rinorrea en la RA. Aparentemente, la activación del sistema nervioso central y periférico juega un papel importante en la fisiopatología del síntoma. El estornudo es un reflejo protector y un síntoma común con numerosas causas. La RA es la causa más común de estornudos frecuentes o persistentes. La evaluación de un paciente con estornudos debe individualizarse de acuerdo con la duración y la gravedad del síntoma. Desde hace años se sabe que el tratamiento de los estornudos persistentes o recurrentes debe dirigirse a la causa siempre que sea posible (368). Por tanto, el tratamiento de los estornudos es posible fundamentalmente si se trata medicamente la RA.

Parece bastante congruente que la STP no influya en los estornudos. Este síntoma es un reflejo que se desarrolla en dos fases. La primera es una fase nasal o sensible, que sigue a la estimulación de la mucosa nasal por irritantes químicos o físicos. La mayoría de las ramas

distales del nervio trigémino terminan en la piel del rostro transmitiendo sensaciones táctiles, dolorosas y de temperatura, algunas ramas también se distribuyen en el epitelio de la mucosa nasal. Al alcanzar un umbral, se produce la segunda fase, fase eferente o respiratoria, una vez que se ha reclutado un número crítico de neuronas inspiratorias y espiratorias. Consiste en cerrar los ojos, inspirar profundamente y luego una espiración forzada con cierre inicial de la glotis y aumento de la presión intrapulmonar. La dilatación repentina de la glotis da lugar a una salida explosiva de aire por la boca y la nariz, lavando los restos de mucosas y los irritantes (369). En la RA, la histamina tiene un papel importante en la producción de prurito y estornudos (370). Por tanto el tratamiento de la RA con antihistamínicos reduce este síntoma tan molesto.

Los nervios sensoriales del sistema trigémino, a las que antes nos referíamos, generan sensaciones, que incluyen picazón y reflejos motores. Estos nervios pueden ser estimulados por productos de reacciones alérgicas. A través del reflejo axónico, se liberan neuropéptidos inflamatorios, lo que conduce a vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular (371). En este contexto también pueden influir los factores psicológicos. La clínica diaria pone de manifiesto e las influencias psicológicas pueden modular el curso de las reacciones alérgicas. Diversos autores han puesto de manifiesto que las reacciones alérgicas pueden verse amplificadas por el estrés psicológico (372).

También los antileucotrienos parecen reducir la clínica de estornudos. Recientemente, en un estudio de Rajput de 140 pacientes con RA tratados con 10 mg de montelukast una vez al día se comprobó una mejoría en los síntomas de RA en respuesta al tratamiento con montelukast, máxima en estornudos y menor en rinorrea (373). En nuestro estudio un 35.7% de los enfermos utilizaban anti LT antes del septoplastia y un 2.4% tras la misma. Por tanto, parece que este medicamento no tiene mucha relación con el tratamiento de los estornudos ya que este síntoma persistía tras la STP sin cambios. Esta reducción en los anti LT está en

relación con la mejoría de los otros síntomas, como son la congestión nasal, rinorrea o síntomas oculares.

1.3. Rinorrea

De los 41 pacientes que presentaban clínica de rinorrea antes de STP, tras la cirugía continuaron con rinorrea 28 (68.3%). Se produjo una disminución significativa de este síntoma en un 31.7% de los enfermos tras la cirugía. Esta cifra es similar a la obtenida por algunos autores como Faulcon, en un estudio retrospectivo realizado en 50 pacientes sometidos a turbinectomía, con seguimiento medio de 24 meses. La cirugía fue exitosa en el 80% de los casos, con buena reepimerabilización nasal. La rinorrea y el goteo nasal posterior mejoraron en el 30% de los casos (374).

En la RA, la rinorrea puede ser extremadamente problemática y no responde a los tratamientos farmacoterapéuticos tradicionales. Los agentes anticolinérgicos, a través de su capacidad específica para disminuir la respuesta secretora nasal, pueden tener efectos beneficiosos para la rinorrea. (159).

Las terapias anticolinérgicas pueden ser un complemento útil para controlar la rinorrea asociada con la RA (176). Los anticolinérgicos pueden reducir la rinorrea acuosa, pero no tienen ningún efecto sobre otros síntomas nasales.

Los antihistamínicos también están indicados para reducir la rinorrea en pacientes alérgicos (159). Estos medicamentos también tienen efecto sobre otros síntomas como el prurito nasal. Casi todos nuestros enfermos (97.6%) tomaban antihistamínicos antes de la intervención reduciéndose al 66.7% tras la STP. Por tanto, la reducción de la sintomatología tras la cirugía también permite una reducción del tratamiento médico, en este caso de antihistamínicos. Pueden usarse anticolinérgicos en combinación con un antihistamínico o

corticosteroide intranasal en pacientes cuyo síntoma primario es la rinorrea o es refractario a otros tratamientos (18).

1.4. Síntomas oculares

Los síntomas oculares también forman parte de la sintomatología asociada a la rinitis. Revicki realiza una encuesta a 100 pacientes con RA a los que se les aplica un cuestionario sobre la rinitis donde también se valoran los síntomas oculares. Consta de diez preguntas sobre la gravedad y frecuencia de la OBN, secreción nasal, estornudos, picazón en la nariz o garganta. En este cuestionario se incluye sintomatología ocular con picazón y ojos llorosos, durante un período de 14 días (375).

Ricard en 1999 en un estudio aleatorizado, multicéntrico, intentó identificar qué síntomas específicos de los pacientes con RA estacional percibían como los más importantes para ser aliviados (preferencias personales). También se intentó saber si existía alguna relación entre las preferencias del paciente y la gravedad de sus síntomas durante el tratamiento con antihistamínicos. Los más preocupantes para los pacientes eran el picor nasal, lagrimeo, los ojos rojos y la rinorrea (376). Los síntomas oculares son referidos habitualmente por los pacientes como síntomas preocupantes.

En nuestro estudio la sintomatología ocular fue muy frecuente. Mas de la mitad de los enfermos tenían basalmente síntomas oculares (54.8%). Tras la cirugía 19 de los 23 enfermos mejoraron, aunque 4 casos (7.3%), continuaron con la sintomatología.

2. TEMPORALIDAD Y SEVERIDAD DE LA SINTOMATOLOGÍA

Tradicionalmente la RA se clasificaba de acuerdo con el tiempo de exposición al alérgeno, en estacional, perenne y ocupacional. La RA perenne es causada con mayor frecuencia por ALG de interior como los ácaros del polvo, hongos, insectos (cucarachas) y caspa de animales. La RA estacional está relacionada con una amplia variedad de ALG exteriores que incluyen pólenes y hongos. En definitiva, la estacional (ocurre durante una estación específica) o perenne (ocurre durante todo el año). Sin embargo, no todos los pacientes se ajustan a este esquema de clasificación. Las clasificaciones más recientes y utilizadas tienden a tener en cuenta la duración de los síntomas (intermitente o persistente) y la gravedad (leve, moderada o grave). El grupo de consenso en el documento ARIA han clasificado la RA "intermitente" como síntomas que están presentes menos de 4 días por semana o durante menos de 4 semanas consecutivas, y la RA "persistente" como síntomas que están presentes más de 4 días a la semana y durante más de 4 semanas consecutivas. Los síntomas se clasifican como leves cuando los pacientes no tienen problemas de sueño y pueden realizar actividades normales (incluido el trabajo o la escuela). Los síntomas se clasifican como moderados o severos si afectan significativamente el sueño o las actividades de la vida diaria, y / o si se consideran molestos (377).

Los tipos clásicos de RA estacional y perenne no se pueden utilizar de forma intercambiable con los conceptos de RA intermitente y RA perenne, ya que no representan el mismo perfil de la enfermedad (378). Por ejemplo, algunos desencadenantes alérgicos, como el polen, pueden ser estacionales en climas más fríos, pero perennes en climas más cálidos, y los pacientes con múltiples alergias "estacionales" pueden tener síntomas durante la mayor parte del año. Algunos estudios indican que el 50% de los pacientes con rinitis estacional tienen síntomas persistentes y un 50% de los sujetos con rinitis perenne presentan clínica intermitente (377).

Si atendemos a la temporalidad de la sintomatología referida por los enfermos, en nuestro estudio, de forma basal, 2 casos (4.8%) presentaban RA intermitente y 40 casos (95.2%) una RA persistente.

Tras la STP, los dos pacientes con RA intermitente continúan con la misma temporalidad en la sintomatología, mientras que de los 40 enfermos con RA persistente, en 28 de ellos (70%) cambia la sintomatología a intermitente tras la STP. Tras la SPT el 75 % de todos los pacientes (30 enfermos) pasan a presentar sintomatología intermitente. Por la cirugía cambia la temporalidad de la sintomatología, sobre todo de la rinitis persistente, mejorando la situación clínica, lo cual tiene un impacto también la calidad de vida.

Antes de la cirugía, 11 casos muestran en el estudio rinomanométrico una obstrucción muy severa (23.8%), 18 casos obstrucción severa (42.9%), 12 moderada (28.6%), 1 caso leve (2.4%). Tras la cirugía no se observan pacientes con obstrucción muy severa o severa, estando la mayoría dentro de la obstrucción leve (50%) o normalidad (33%). Sólo 7 pacientes (16.7%) presentaban obstrucción moderada en rinomanometría tras la SPT.

Por tanto, tras la STP no solamente disminuye la sintomatología previamente referida sino la severidad de ésta.

La RA es un problema de salud importante debido a la alta carga de síntomas y su impacto en la CVRS. La CVRS se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y con el número de días sin síntomas. La RA tiene un impacto significativamente mayor en pacientes con enfermedad más persistente que en aquellos con enfermedad intermitente, aunque el 81% de los pacientes con enfermedad intermitente también tienen alterada la calidad de vida (379).

Cuvillo en 2010 en un estudio observacional, transversal, multicéntrico de 3529 pacientes evaluó la clasificación de severidad de RA en una gran muestra de población de pacientes, investigando si los diferentes grados de severidad se correlacionan con las diferencias en la puntuación de los síntomas, la calidad de vida y valoración del deterioro del paciente. Este

estudio también evalúa la relación entre la gravedad de la RA y las comorbilidades. Los pacientes con RA se clasificaron como intermitentes (51.5%) y persistentes (48.5%) según la clasificación ARIA, y como estacionales (61.2%), perennes (35.1%) y ocupacionales (3.7%) según la clasificación de exposición a ALG. Se obtuvieron puntuaciones significativamente más altas de los cuestionarios de calidad de vida T4SS, RQLQ o de valoración de síntomas con EVA en RA moderada-severa en comparación con RA leve (73).

Uno de los problemas que se ha observado es que, debido precisamente a la gran prevalencia del grupo “moderado-grave”, se están agrupando rinitis muy heterogéneas, de forma similar a lo que ocurre en el asma y en la CVRS y, por lo tanto, recomiendan diferenciar entre rinitis moderada y grave (73). La primera propuesta a este respecto la realizan Van Hoecke y cols. y consiste en una nueva definición de la rinitis moderada-grave, combinando el deterioro del sueño, por un lado, y alteraciones en las actividades diarias privadas (ocio y actividades profesionales), por el otro. En este modelo, la gravedad de la RA se clasifica, por tanto, en tres niveles: leve (para pacientes que responden de forma negativa a ambas preguntas), moderada (si responden afirmativamente a alguna de ellas) y grave (si responden de forma positiva a las dos preguntas). En su estudio y, de acuerdo a sus criterios, encontraron un 20.5% de pacientes con enfermedad leve, 45.9% con enfermedad moderada y 33.6% con enfermedad grave (378).

La revisión del 2010 de ARIA (380) utiliza en su desarrollo la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que clasifica el nivel de evidencia en cuatro categorías (alta, moderada, baja y muy baja) (381- 382). De esta forma elabora una serie de recomendaciones prácticas para el manejo de la RA que mejora la utilidad de la guía ARIA.

Muñoz Cano en 2018 evalúa la ansiedad, la depresión y la calidad del sueño y la alteración de la vida en un grupo de pacientes con RA perenne en comparación con un grupo

de pacientes con RA estacional. Seiscientos setenta adultos con RA perenne y estacional fueron reclutados consecutivamente. Los individuos se agruparon en "perenne" y "estacional" de acuerdo con la estacionalidad de sus síntomas. La gravedad de los síntomas, en comparación con la estacionalidad y la persistencia, es el factor más importante relacionado con más ansiedad y depresión y falta de sueño (383).

3. TRATAMIENTOS MEDICAMENTOSOS UTILIZADOS PARA LA RINITIS ALÉRGICA

La utilidad de los corticoides en la RA es un hecho establecido desde hace años (225-228). La budesonida proporciona un alivio de los síntomas de la RA estacional sin riesgo significativo de supresión del cortisol en la orina (231).

Casi todo el grupo, 41 casos, en la consulta basal utilizaban corticoides nasales (97.6%). Tras la cirugía, en 23 casos (54.8%) dejan de ser necesarios y 18 pacientes (42.9%) aún los precisa. Disminuye el uso de corticoides intranasales un 54.9% tras la STP.

Dado que la STP disminuye la sintomatología de la RA, es intuitivo que también disminuye la necesidad de este tratamiento. Ya en los años 90, Banov realiza un ensayo comparando la eficacia del propionato de fluticasona intranasal, 200 microgramos una vez al día o 100 microgramos dos veces al día, en el tratamiento de la RA con placebo de 24 semanas de duración en 365 pacientes. Los pacientes en ambos grupos de propionato de fluticasona tuvieron significativamente una mejoría en la OBN que el grupo placebo en todos los períodos de evaluación (194).

Foresi et al. realiza otro estudio con propionato de fluticasona en 24 pacientes, 200 microgramos, una vez al día, y en 26 de placebo. La fluticasona reduce significativamente la

obstrucción nasal y la rinorrea. También redujo los eosinófilos en sangre y en lavado nasal. El propionato de fluticasona es efectivo en reducir los síntomas y la inflamación eosinofílica en pacientes con RA tras la exposición a alta carga de polen (384).

En un metaanálisis reciente se ha comprobado que el incremento de la dosis de CIN mejora la sintomatología en pacientes con RA. Se analizaron doce estudios con 4166 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión. La dosis doble de corticoides intranasales mostró una mejoría en los síntomas nasales y oculares en pacientes adultos con RA en comparación con la dosis estándar (385).

También se ha comprobado la utilidad de los CIN en la RNA. Segboer evaluó, en un metaanálisis con 13 estudios los efectos de los CIN en este tipo de rinitis. Según estos datos, el tratamiento con CIN mejora los síntomas nasales en comparación con el placebo. Si embargo no está claro su efecto con el tiempo, a los tres meses. Tampoco parece que se detectan diferencias significativas entre el tratamiento con CIN y el placebo en parámetros de RNM o tasa de flujo espiratorio máximo (386).

También en nuestro estudio se produce una disminución de la utilización de los antihistamínicos orales un 30.5%, 41 casos (97.6%) lo utilizaban antes de la cirugía y tras la cirugía 28 casos (66.7%).

Diferentes estudios han mostrado la utilidad del tratamiento de la RA con antihistamínicos.

Valero en 2011 con rupatadina observó una mejoría en los síntomas nasales y de la CVRS, así como de la gravedad de la RA (220).

Mösges, König and Köberlein observaron que el tratamiento con levocetirizina era efectiva en casos graves de RA (221).

La desloratadina también ha mostrado eficacia terapéutica en la RA como se demuestra en el estudio Aerius, en sujetos con RA moderada a severa (222).

Recientemente, Wang, comprobó que el fumarato de ketotifeno y la budesonida mejoran los síntomas de obstrucción nasal, picazón nasal, estornudos y secreción nasal (224).

En nuestro estudio los antagonistas de los LT son utilizados basalmente, antes de la cirugía, en 15 casos (35.7%) y apenas se utiliza tras la cirugía, solo un caso (2.4%), reduciendo la cirugía el uso de los leucotrienos en más de un 33%.

Los LT ejercen potentes efectos inflamatorios en las vías aéreas superiores y desempeñan un papel en la patogénesis de la RA. Según Natan, los antagonistas de los receptores de los leucotrienos no son más efectivos que los antihistamínicos no sedantes, y son menos efectivos que los corticosteroides intranasales en el tratamiento de la RA. Los anti LT mejoran significativamente la congestión nasal, los estornudos y la picazón nasal pero no tienen un papel único en el tratamiento de la RA (387).

La RA es una afección comórbida común con asma, sinusitis, otitis media, poliposis nasal e infecciones respiratorias recurrentes. Hay autores que defienden la eficacia clínica de los antagonistas de los receptores de los leucotrienos en la RA y las enfermedades comórbidas (264).

4. RINITIS ALÉRGICA Y GÉNERO

Como en otros estudios (359, 362, 363), en nuestro estudio la edad, el sexo y el IMC no influyeron en los resultados de la STP. Nuestro estudio no encuentra relaciones significativas en este sentido, quizá analiza pocos casos para obtener una conclusión definitiva de estos aspectos. No existe diferencia entre las variables cuantitativas de la edad, puntuaciones de EVA, cuestionario Esprint y valores de RNM dependiendo del género.

Antes de la STP, sólo un paciente varón y una mujer presentaban sintomatología intermitente, siendo sintomatología persistente en el resto de casos. Sin embargo, tras la STP, 16 de los varones (59%) y 14 de las mujeres (93%) presentan sintomatología intermitente. Por tanto, parece que mejoran más las mujeres que los hombres, siendo esta diferencia significativa. No había diferencias en el resto de las variables estudiadas.

Antes de la STP, 18 enfermos de los varones presentaron obstrucción severa o muy severa en la RNM, con respecto a 10 pacientes de las mujeres. Tras la STP, ningún paciente hombre o mujer presentó obstrucción severa o muy severa. Tras la STP, 14 pacientes presentaron RMN normal, 9 varones y 5 mujeres, pero no fueron valores estadísticamente significativos.

Un 93% de las mujeres operadas mostró cambios en la temporalidad, de persistente a intermitente, mientras que el 59,2% de los hombres refirió esta evolución ($p = 0,019$).

De los 27 varones, 8 (29%) utilizaron antileucotrienos en el tratamiento, mientras que de las 15 mujeres, 7 (46.7%) utilizaron este tratamiento de forma basal.

Mientras que un 63% de los hombres dejan de usar corticoides intranasales tras la STP, esto ocurrió en un 46% de las mujeres. Lo mismo ocurre con los antihistamínicos orales, 40% frente a 20% respectivamente.

Según Moreno, la RA predomina en varones a los 6-7 años y en las mujeres en la adolescencia, virando a una prevalencia similar en la edad adulta (38)

5. EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE OBSTRUCCIÓN (EVA)

Los pacientes antes de la STP tenían una puntuación de 8.52 ± 1.13 en la escala EVA y tras la cirugía se reduce de forma importante a 3.74 ± 2.1 . Dado que un valor de 0 cm de la línea correspondía a ningún síntoma y 10 cm a máxima sintomatología podemos comprobar la importante mejoría que se produce. Antes de la STP los pacientes tenían una sintomatología intensa y esta se reduce a leve-moderada tras la STP. Dado que esta prueba es subjetiva, indica que el paciente se siente mucho mejor de la clínica nasal y ocular tras la STP. Evidentemente esa mejoría en la sintomatología, marcada en la EVA, se traduce también en una mejoría en la calidad de vida. Existe una correlación significativa entre la EVA antes de la STP, con el cuestionario ESPRINT antes de la STP ($r=0.32$, $p=0.043$). También existe correlación tras la cirugía que es mayor ($r=0.69$, $p=0.00$). A mayor puntuación en el EVA mayor puntuación en el cuestionario ESPRINT. Por tanto, a mayor sintomatología menor CVRS.

Hace más de 20 años, Reber y col. realizan un estudio prospectivo con un grupo de 27 pacientes sometidos a STP por OBN. Este autor valora la permeabilidad nasal mediante una escala EVA y RNMA antes de la cirugía y a los dos y seis meses de esta. Todos los pacientes notaron una mejora de la permeabilidad nasal subjetiva después de la cirugía. No se encontró ninguna correlación entre la percepción de la obstrucción con los datos de la RNMA y la permeabilidad nasal subjetiva, ni antes ni después de la cirugía (388). En nuestro estudio sí que existe una correlación significativa negativa entre los valores de la RNM el cuestionario EVA antes de la STP ($r=-0.29$, $p=0.05$) así como después de la misma ($r=-0.43$, $p=0.00$). Es decir, los pacientes con más altos valores en la RNM son los que tienen más bajos valores en el cuestionario EVA.

El valor de la escala EVA refleja de forma fiable la percepción de la intensidad del síntoma o percepción de la situación y su evolución para cada paciente. Uno de los síntomas en los que ha sido más utilizado ha sido para el dolor (389). En este caso lo utilizamos para la

percepción de la sintomatología de la rinitis. No obstante, hemos de tener en cuenta que la percepción de un síntoma es muy subjetiva.

Rouve compara dos métodos de evaluación de la gravedad de la RA, la puntuación numérica de la intensidad de los síntomas con una escala analógica visual, en una muestra de 36.000 pacientes con RA estacional no complicada. El 18.9% de los pacientes fueron clasificados como graves según el sistema numérico y el 23.6% según el EVA. El 23.86% se clasificó como grave según una, pero no según la otra. Este último grupo se caracterizaba por diferir en la edad, sexo, tipo de médico y área geográfica. Ambas escalas se correlacionan entre sí. Este autor concluye que la evaluación de la gravedad varió según el método utilizado (390).

Demoly valida en cerca de 100 pacientes la EVA como una herramienta cuantitativa simple para evaluar la carga de RA en la atención primaria. Los autores concluyen que el EVA puede detectar con alta sensibilidad las variaciones de los síntomas y la calidad de vida en pacientes con RA (391).

Haavisto y Sipilä comparan la RNM, la RNMA y la estimación subjetiva de la OBN antes y después de la STP con el objetivo de evaluar los resultados a largo plazo de la cirugía septal de 30 pacientes. Preoperatoriamente, se realizaron RNMA y RNM anterior activa y en los pacientes completaron una escala analógica visual para la OBN unilateral. Las mediciones se repitieron 6 meses y 10 años después de la operación. Se encontró un cambio significativo en los valores de la RNMA durante el seguimiento a largo plazo de 10 años. A pesar de una tendencia a la mejora, no se encontraron cambios estadísticamente significativos entre los valores preoperatorios y postoperatorios en EVA. Seis meses después de la operación, el 69% de los pacientes estaban satisfechos con el resultado, y después de diez años, la cantidad de pacientes satisfechos era del 83% (392).

La RA se caracteriza por síntomas cuya gravedad puede ser difícil de cuantificar debido a la percepción subjetiva del paciente. Bousquet en 2007 estudió si la EVA para los síntomas de rinitis podría usarse para evaluar la gravedad de la enfermedad de acuerdo con ARIA. Se analizaron tres mil cincuenta y dos pacientes con RA atendidos en atención primaria. El 53% tenía un diagnóstico objetivo de alergia. Los pacientes fueron categorizados de acuerdo con las pautas ARIA. La gravedad de los síntomas nasales se evaluó mediante una EVA. La calidad de vida se midió utilizando el cuestionario de calidad de vida de rinoconjuntivitis. La gravedad tuvo más impacto en los niveles de la EVA que en la duración. Los pacientes con una EVA de menos de 5 cm podrían clasificarse como rinitis 'leve' (valor predictivo negativo: 93.5%) y aquellos con un EVA de más de 6 cm como rinitis 'moderada / severa' (positivo valor predictivo: 73.6%). La escala analógica visual y la puntuación global RQLQ se correlacionaron significativamente (393).

En nuestro caso, como hemos comentado antes, también existe una correlación significativa entre la escala EVA y el cuestionario ESPRINT-15 de calidad de vida.

En un estudio de Hisamatsu se evalúa el efecto de la STP en el curso clínico de la RA teniendo en cuenta los síntomas usando una escala EVA, cambio en la medicación y mejora de la CVRS usando un cuestionario. Se trata de un estudio prospectivo de sesenta y dos pacientes que se habían sometido a STP por desviación septal y RA. El puntaje EVA, el puntaje promedio de medicación de rescate, y el cuestionario Rhinasthma para la calidad de vida se obtuvieron de cada paciente. Estos parámetros se compararon antes y después de la cirugía, mostrando mejoría tras la cirugía (333).

Lara-Sánchez realizó un estudio prospectivo de 102 pacientes con OBN para medir el éxito terapéutico utilizando RNM activa anterior, las escalas NOSE y EVA y estableció

correlación entre estas pruebas, antes del tratamiento y tras STP. El tratamiento quirúrgico dio lugar a mejorías significativas en los valores de la RNM y de las escalas subjetivas, encontrándose una fuerte correlación entre las escalas NOSE y EVA ($r = .83327$). No existe una correlación significativa entre las la RNM con NOSE y EVA. Esto se considera debido a que las escalas de la RNM y las subjetivas son complementarias y miden diferentes aspectos de la OBN, aunque todas ellas son herramientas útiles para ser utilizadas juntas para el seguimiento de pacientes con OBN (394).

Del Cuwillo se propone obtener los puntos de corte óptimos dentro de la escala EVA para discriminar entre tres grados de gravedad de la RA (leve, moderada y grave) siguiendo los criterios de gravedad modificados por ARIA. Para ello se realiza un estudio transversal multicéntrico con 3.572 pacientes incluidos, se encuentra que tiene una correlación significativa con la puntuación de los síntomas nasales y la calidad de vida y que los mejores puntos de corte para diferenciar entre RA leve, moderada y grave son un puntaje EVA de 4 y 7, respectivamente. Se concluye que la gravedad de la RA podría evaluarse en tres grados mediante el uso de EVA en un método simple, fácil y preciso (395). Estos valores están dentro de lo que hemos considerado en nuestro estudio.

Manteghi y col. en 2018 evaluó el impacto sobre la calidad de vida de la STP, en 52 niños seguidos durante 3-8 meses. Se observó una disminución estadísticamente significativa en la puntuación NOSE de la STP preoperatoria y una mejoría de la CVRS (396), que está en la línea de lo aportado anteriormente.

En otro estudio se evaluó si una puntuación EVA pretratamiento podría usarse para predecir la respuesta terapéutica. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo de 4 semanas con 101 pacientes con RA. Todos los pacientes fueron tratados con aerosol nasal acuoso de acetónido de triamcinolona 220 μg una vez al día durante 28 días. Los resultados del

tratamiento se evaluaron mediante puntajes EVA (0-10 cm), puntajes totales de síntomas nasales. Las puntuaciones de EVA previas al tratamiento mostraron una correlación positiva con los síntomas nasales. El valor de corte del EVA previo al tratamiento varió entre 6.5 y 7.7 puntos, con un valor promedio de 7.1. Un puntaje de EVA previo al tratamiento de 7 o más se asoció con un resultado de tratamiento desfavorable, lo que sugiere el posible valor predictivo terapéutico de la puntuación de EVA (397).

La evaluación de la gravedad de la RA es la clave para un tratamiento correcto, la prevención de comorbilidades y la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Esta evaluación debe hacerse con una metodología simple, fácil, rápida pero precisa y confiable, tanto en un entorno de atención primaria como en un especialista. La escala EVA parece segura y confiable.

6. VARIABLES DE LA RINOMANOMETRÍA

La RA y la desviación del tabique nasal son problemas muy frecuentes. La RA puede afectar a un tercio de la población (19). Con respecto a la prevalencia de la desviación del tabique nasal existe bastante variabilidad debido a falta de una definición clara de desviación del tabique nasal. Estudios antiguos de Gray indican que el 80% de la población tiene algún grado de desviación del tabique nasal (398). En 2004 algunos estudios encontraron una prevalencia de desviación del tabique nasal del 65% (399) y en 2010 del 19% (400). Debido a que la obstrucción nasal es probablemente la queja crónica más frecuente en la práctica rinológica, el médico se enfrenta con frecuencia al problema de si las deformidades septales detectadas en el examen físico son en realidad la causa de los síntomas de los pacientes. En muchos casos, la respuesta es compleja. Un tabique desviado que obstruye completamente un paso aéreo sin duda requiere cirugía. Sin embargo, con deformidades menos pronunciadas, que son las más frecuentes, los cirujanos suelen confiar en su evaluación subjetiva del grado de obstrucción para tomar decisiones terapéuticas que finalmente implican cirugía. Por tanto, la variación y el error son inevitables. Se ha enfatizado la importancia de una evaluación preoperatoria completa, porque otras causas de obstrucción nasal, como la RA, son frecuentemente concomitantes y tienden a pasarse por alto cuando la atención del cirujano se dirige inmediatamente a un tabique obviamente desviado (401). Hemos de tener en cuenta que, como hemos dicho previamente, dada la alta prevalencia de RA y de la desviación septal es frecuente que ambas se muestran en el mismo paciente.

La localización de la deformidad septal está fuertemente relacionada tanto con el resultado quirúrgico como con la resistencia de la vía aérea (402, 403). El área resistiva crítica en la cavidad nasal es la parte anterior de la nariz, incluyendo la válvula nasal. Es probable que incluso las deformidades septales menores en esta área tengan una importancia funcional crítica, mientras que las desviaciones posteriores solo aumentan la resistencia si son de

grandes proporciones (404). Los pacientes con desviaciones posteriores a menudo presentan valores de resistencia nasal preoperatoria dentro del rango normal y tienden a estar insatisfechos con la STP (405).

Ya hace más de 20 años que varios investigadores han utilizado la RNM para documentar la resistencia de la vía aérea en pacientes con desviación septal (152, 406-415). La mayoría de ellos confirma que la STP disminuye la resistencia nasal medida por RNM. En nuestro estudio, tras la STP mejoran de forma significativa los valores de la RNM. Antes de la STP el 23.8% de casos presentaba obstrucción muy severa y el 42.9% una obstrucción severa, es decir, más de la mitad de los pacientes (66.7%) presentan una obstrucción severa o muy severa. El 28.6% obstrucción moderada y 1 caso (2.4%) obstrucción leve. Tras la STP mejoran los datos de la RNM recuperando la normalidad el 33.33% de los enfermos (14 pacientes), obstrucción leve el 50% (21 pacientes) y sólo 7 pacientes obstrucción moderada (16.7%).

Por otra parte, también hemos comprobado una correlación negativa significativa entre los valores de RNM tras la STP con el cuestionario Esprint ($r=-43$, $p=005$). Por tanto, a menor obstrucción, menos resistencia en la RNM y se correlaciona con mejoría en la CVRS.

El principal inconveniente de la RNM, según Dinis y Haider, es que hay poca correlación entre los valores del flujo de aire o la resistencia nasal con las puntuaciones subjetivas de OBS. También es difícil predecir la satisfacción postoperatoria de los pacientes, lo que lleva a un uso bastante limitado en la práctica clínica (405).

Sin embargo, en nuestro estudio, basalmente, antes de la STP, existe una correlación significativa entre el cuestionario EVA y la RNM ($r=-0.29$, $p=0.05$) así como tras la STP ($r=-0.43$, $p=0.00$). También hay una correlación negativa significativa entre los valores de RNM tras la STP con el cuestionario Esprint antes de la STP ($r=-31$, $p=0.004$) y tras la STP ($r=-43$, $p=005$).

Se conoce desde hace años que los síntomas que presentan los pacientes con resistencia normal de las vías respiratorias, a pesar de las deformidades septales, no es probable que mejoren con la STP (416), aunque a menudo remiten espontáneamente durante un período de tiempo (405, 417). Otros estudios también han demostrado que la insatisfacción después de la STP es considerablemente mayor entre los pacientes que presentan una resistencia normal antes de la operación, y el seguimiento de los pacientes que no se sometieron a cirugía debido a una resistencia normal de las vías respiratorias indicó que estaban ampliamente satisfechos con los resultados del tratamiento conservador (415).

Según Dinis, la alergia está necesariamente asociada con una menor probabilidad de satisfacción con la STP, si la desviación septal inicial tiene una importancia funcional crítica. La insatisfacción es más probable que ocurra cuando el cirujano atribuye erróneamente una importancia crítica a una desviación del tabique en un paciente que padece RA y procede a corregirla (405).

No debemos olvidar, según Jessen, que las malas calificaciones de los pacientes sobre la eficacia de la STP no siempre tienen una justificación obvia, porque detrás de ellas hay razones diversas y frecuentemente complejas. Los pacientes tienden a calificar los resultados de su STP con cada vez menos entusiasmo a medida que pasa el tiempo. La mejoría inicial de la ventilación nasal que se siente en los primeros meses o años después de la cirugía es devaluada progresivamente por los pacientes con el paso del tiempo, sobre todo si coexisten otras causas de OBS, como RNA (23, 418). Por otro lado, algunos investigadores creen que, independientemente de la magnitud de la desviación del tabique, la mayoría de los pacientes se benefician de su corrección quirúrgica porque elimina un posible factor contribuyente a la patogenia de la rinosinusitis crónica (419).

Existe una mala correlación entre los datos anatómicos objetivos (grados de desviación del tabique o hipertrofia de los cornetes inferiores) y las puntuaciones obtenidas en los

cuestionarios de CVRS específicos de la enfermedad. Por tanto, según algunos autores la RNMA puede proporcionar una representación geométrica de la cavidad nasal, pero con escasa correlación clínica (420, 421). La reducción del flujo de aire medio en la fosa nasal se correlaciona con la sensación de obstrucción nasal, posiblemente debido a una reducción del enfriamiento de la mucosa en esta región. Hay un papel de la distribución del flujo de aire intranasal en la sensación del flujo de aire nasal (422).

Lara Sánchez realizó un estudio prospectivo de pacientes con OBN a fin de cuantificar el éxito terapéutico mediante una RNM, la escala NOSE y la EVA, y determinar la correlación que existe entre las pruebas. Las pruebas se realizaron antes y después del tratamiento médico (corticoides tópicos) o STP. Se evaluaron un total de 102 pacientes. No se observó correlación significativa entre RNM y las escalas subjetivas. Se cree que que la RNM y las escalas subjetivas son complementarias y miden diferentes aspectos de la OBN (423). En nuestro estudio sí que hay una relación entre los valores de la RNM y de la escala EVA antes y después de la STP, considerando a la EVA una escala subjetiva.

En un estudio de cohorte retrospectivo, Hsu evalúa la eficacia de la STP en 50 pacientes con desviación del tabique nasal y 28 controles. También se analiza la correlación entre las distintas pruebas que miden OBN, como la EVA, el cuestionario NOSE y los valores de la RNM. Todas las mediciones se realizaron en ambos grupos antes de la STP y luego se repitieron en tres visitas postoperatorias (3, 6 y 12 meses). La puntuación promedio de la EVA, NOSE y valores de RNM disminuyeron tras la STP. Antes de la STP se encontró una correlación significativa entre los puntajes EVA y los valores de RNM, sin embargo, las mediciones subjetivas y objetivas de la OBN carecían de una correlación significativa después de la operación (424). En nuestro estudio sí que hay una correlación significativa negativa entre los valores de la RNM antes de la STP y el cuestionario EVA antes de la STP ($r=-0.29$, $p=0.05$) así como entre los valores de RNM y EVA tras la STP ($r=-0.43$, $p=0.00$).

En un estudio prospectivo de ciento cuarenta y nueve sujetos sometidos a STP, Karatzanis evalúa el impacto de la RA en el resultado de la STP. Además, estos autores intentan aclarar si los pacientes con desviación del tabique nasal y RA se benefician de la STP en la misma medida que los pacientes que no tienen RA. Todos los participantes se sometieron a RNM anterior activa y evaluaron la gravedad de sus síntomas con cuestionario NOSE antes y después de la STP. Tras la STP, se observó una mejoría subjetiva en los parámetros de obstrucción nasal en ambos grupos, siendo la disminución significativamente más sustancial en el grupo con desviación del tabique nasal. El flujo de aire medido durante la RNM aumentó después de la STP en ambos grupos. En el grupo con desviación del tabique nasal solo, el aumento fue significativamente mayor que en el grupo con desviación del tabique nasal y RA. Es más probable que estos pacientes estén menos satisfechos después de la STP en comparación con los pacientes sin alergia. El manejo médico adecuado de la RA debe ser la primera prioridad para estos casos (324).

7. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La CVRS se centra en las percepciones de los pacientes sobre su enfermedad y mide las deficiencias que tienen un impacto significativo en el paciente. Hemos de tener en cuenta que síntomas similares pueden variar en su efecto en diferentes individuos y que el objetivo del tratamiento es también reducir las deficiencias que los pacientes consideran importantes porque son probablemente los que más les afectan en su vida.

Como apuntamos previamente, la CVRS se puede medir con cuestionarios genéricos o específicos. Los cuestionarios específicos pueden ser más sensibles y es mucho más probable que detecten cambios clínicamente importantes en las deficiencias de los pacientes. En nuestro estudio utilizamos el cuestionario específico para la rinitis ESPRINT-15. Previamente a la cirugía la puntuación total fue de 62.24 ± 14.84 reduciéndose tras la cirugía

23.48 ± 18.28. Por tanto, tras la STP mejoran de forma significativa los parámetros de calidad de vida. También existe una correlación significativa entre el ESPRINT y la EVA antes de la STP ($r=0.32$, $p=0.036$) y esta correlación aumenta tras la STP ($r=0.69$, $p=0.00$). Existe correlación negativa entre los valores de RNM tras la STP con el cuestionario Esprint ($r=-43$, $p=005$).

Desde hace décadas se conoce que la RA reduce significativamente la CVRS (294, 425). Uno de los síntomas de la RA más afecta a la CVRS es la OBN. La escala NOSE es un cuestionario de CVRS específico de la enfermedad para su uso en la OBN, desarrollado por Stewart. Consiste en un cuestionario de cinco ítems, tiene una escala de 0 a 100. Refleja la congestión nasal, obstrucción o bloqueo, dificultad para respirar por la nariz, dificultad para dormir, y también la dificultad para respirar por la nariz durante el ejercicio. Las puntuaciones más altas significan una obstrucción nasal más grave. En el estudio de Stewart los pacientes mejoran de la OBN a los tres meses tras ser sometidos a la STP y esta mejoría se mantiene a los seis meses. En este resultado no influyeron variables clínicas o demográficas, ni la presencia de alergia nasal (359). Este mismo autor lleva a cabo un estudio prospectivo multicéntrico de 59 pacientes con desviación septal y OBN sintomática, donde el tratamiento médico no había sido efectivo, y sometidos a STP. Se observó una mejoría significativa en la puntuación obtenida en el cuestionario NOSE a los 3 meses después de la STP que no se modificó a los 6 meses. Lo mismo ocurre con la satisfacción del paciente con los resultados de la STP. Concluye que, en pacientes con deformidad septal, la STP nasal produce una mejora significativa en la CVRS específica de la enfermedad, una alta satisfacción del paciente y un menor uso de medicamentos (426). Otros estudios prospectivos también han reportado altos niveles de satisfacción después de la STP (407, 427). No obstante, aunque la STP se considera el tratamiento definitivo de la desviación septal y se asocia con un aumento de la

permeabilidad nasal, los pacientes no siempre están satisfechos con el resultado quirúrgico según lo evaluado por su efecto en su CVRS.

Una de las primeras investigaciones sobre el efecto potencial de la STP en el curso clínico de la RA fue llevado a cabo por Kim en 2011, quien evaluó el efecto de la STP en el curso clínico de la RA comparando el cambio de síntomas usando la EVA, cambio de la puntuación de la medicación y CVRS. Se observó una mejora significativa de la puntuación EVA, así como en la CVRS tras la cirugía (428).

Haroon evaluó el resultado de la STP en 30 pacientes con desviación del tabique y OBN. El seguimiento postoperatorio consistió en la evaluación del resultado quirúrgico y su impacto en la OBN, así como en la satisfacción del paciente. Todos los pacientes mostraron una disminución progresiva significativa de los síntomas de OBN y solo ocho pacientes todavía tenían síntomas leves tras la STP. Las puntuaciones de satisfacción de los pacientes mostraron un aumento progresivo significativo que alcanzó su máximo a los 12 meses de la STP (429).

Valsamidis en un estudio prospectivo de 60 pacientes con OBN y desviación septal trata de identificar los factores predictivos que influyen en la CVRS de los pacientes 6 meses después de la STP. Se valoran como factores predictivos de la CVRS de los pacientes la gravedad de los síntomas de la OBN, la calidad del sueño, el estrés y el estado emocional. También se analiza la edad, el sexo, el tabaquismo, el estado socioeconómico, el tipo de desviación septal y los cambios de permeabilidad nasal con el uso de RNM. En el estudio estadístico de la regresión múltiple, los cambios positivos en la puntuación del cuestionario NOSE (OR de 15.09), era el único factor que se relacionó con una mayor probabilidad de mejora de la CVRS de los participantes después STP. En este trabajo se observa que de todos los parámetros analizados fue la gravedad de los síntomas de OBN lo que se asoció significativamente con la calidad de vida de los pacientes (430). En definitiva, la CVRS se

correlaciona con el impacto que tiene sobre la vida de los pacientes la OBN. En nuestro estudio también existe una correlación significativa ente el cuestionario EVA con el cuestionario Esprint, ($r=0.32$, $p=0.043$) antes de la STP. Tras la cirugía se produce una disminución del uso de medicación como corticoides nasales, antihistamínicos y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos. Al reducir la sintomatología también se reduce la medicación.

También se ha observado relación entre la CVRS y la temporalidad de la sintomatología de la RA, intermitente o persistente. En 2007, Valero y col. encontraron una peor puntuación en todas las dimensiones del ESPRINT-28 en pacientes con RA persistente en comparación con pacientes con RA intermitente (431). Por tanto, este cuestionario discrimina entre la temporalidad de la sintomatología. En 2009 también se observó que los pacientes con RA intermitente presentaron una mejor puntuación que pacientes con RA persistente (289).

En un estudio prospectivo de Karatzanis, ciento cuarenta y nueve fueron sometidos a STP, un grupo con desviación del tabique nasal y RA y otro solo con desviación del tabique. Después de la STP, se observó una mejoría subjetiva en la respiración (disminución de los puntajes de NOSE) en ambos grupos, siendo la disminución significativamente más sustancial en el grupo con desviación de tabique nasal. El flujo de aire, medido durante la RNM anterior activa, aumentó en el lado desviado después de la STP en ambos grupos. En el grupo con desviación septal, el aumento fue significativamente mayor que en el grupo con desviación septal y RA. Los autores inciden en que el cirujano debe proceder con precaución al tratar a pacientes con RA y desviación del tabique nasal ya que estos pacientes suelen estar menos satisfechos tras la STP que los pacientes sin alergia. El manejo médico adecuado de la RA debe ser la primera prioridad para estos casos (324).

Utilizando la prueba de CVRS Sino-Nasal-Result-Test-20 (SNOT-20) (432), Bugten realiza un estudio en un grupo de 91 pacientes con un tabique nasal desviado se les estudia

la CVRS antes y después de la STP y se compara con un grupo de control de 93 individuos sanos. A todos los pacientes se les hizo también una valoración de los síntomas mediante una escala EVA antes de la operación y 6 meses después de la cirugía. Los resultados se compararon con los controles. La puntuación media de SNOT-20 mejoró después de la STP, pero no alcanzó el mismo nivel que los controles. La STP también mejoró significativamente la puntuación y especialmente algunos síntomas de la escala EVA. Los pacientes alcanzaron el mismo nivel que los controles sanos en 6 de 11 síntomas (dolor de cabeza, dolor facial, estornudos, problemas con rinosinusitis, tos y ronquidos), pero el grupo de pacientes tuvo significativamente más problemas con bloqueo nasal, cambio en sentido del olfato, secreción nasal, respiración oral antes y también después de la operación. Los pacientes alérgicos tenían una puntuación nasal significativamente superior de EVA para percepción de obstrucción nasal que los no alérgicos. Los autores concluyen que la STP conduce a una mejora altamente significativa en la calidad de vida y los síntomas, aunque los pacientes no alcanzan el mismo nivel de calidad de vida que los controles sanos. Tras la STP los pacientes se quejan fundamentalmente de síntomas leves en la EVA. Los pacientes alérgicos tienden a referir más bloqueo nasal y sensación de presión facial después de la operación que los no alérgicos. En la prueba de calidad de vida SNOT-20 no hay diferencias significativas entre alérgicos y no alérgicos tras la STP, sin embargo, en el EVA los pacientes alérgicos tienen más bloqueo nasal postoperatorio o presión facial que los no alérgicos. No se encuentran diferencias significativas entre hombres y mujeres con respecto a la CVRS. Evaluando en este estudio la EVA antes y después de la STP se encuentra que las mujeres reportan más síntomas postoperatoriamente, aunque no hay diferencia significativa (433).

Alakarppa estudió la CVRS en 160 pacientes con desviación septal o rinosinusitis crónica después de la cirugía, comparando con respecto a un grupo control de 206 sujetos. La CVRS se evaluó al ingreso y 12 meses después. Al ingreso, las puntuaciones medias de SNOT-22

de los grupos intervenidos fueron similares y ambos fueron significativamente peores que el grupo control. A los 12 meses, la puntuación media del cuestionario de CVRS había mejorado después de los grupos intervenidos y casi alcanzó la del grupo control (339).

Nartarajan en 2017 sigue a 83 pacientes tras STP durante el período de estudio de un año, 20 eran pacientes alérgicos y 63 no alérgicos. Después de la STP, se observó una disminución general en los puntajes de los síntomas de obstrucción NOSE. La coexistencia en el mismo paciente de RA con desviación del tabique nasal parece colocar a los pacientes en un grupo pronóstico menos favorable en lo que respecta al resultado quirúrgico. También la satisfacción con el resultado quirúrgico es menor. Esto concuerda con la observación clínica habitual, no documentada, de que los pacientes sin RA que se someten a STP tienden a estar más satisfechos después de la operación. Los autores sugieren que la RA debe siempre considerarse durante la selección de pacientes para STP y recomiendan que el manejo médico adecuado de la RA como la primera prioridad para estos casos. El tratamiento para la RA debe continuarse después de la corrección de la desviación del tabique nasal para un resultado satisfactorio (434).

Gillman y col, analizaron en un estudio prospectivo el impacto sobre la CVRS de la STP en 30 pacientes con RA en comparación con 30 pacientes sin RA, utilizando una escala de evaluación de síntomas de obstrucción, un cuestionario de calidad de vida y escalas de satisfacción. Las puntuaciones de las escalas mejoraron significativamente en ambos grupos a los 3 y 6 meses después de la operación. La RA se mostró como una contraindicación ni un elemento disuasorio para la STP y estos pacientes pueden esperar razonablemente un alto grado de satisfacción después de la operación (435).

En un estudio reciente Sikorska-Szaflik y Sozanska evaluaron la CVRS en pacientes con RA según la información de niños y sus padres examinando las posibles relaciones entre la calidad de vida y la gravedad de los síntomas. Doscientos ocho niños con RA participaron en

el estudio a los que se les pidió que evaluaran sus síntomas de rinitis usando dos escalas: una de puntuación total de síntomas y la EVA. También se valoró CVRS mediante cuestionario. Los autores concluyen que la RA puede alterar la calidad de vida y parece que los padres tienden a sobreestimar la calidad de vida de sus hijos en comparación con la propia evaluación de los niños. Probablemente porque el concepto de calidad de vida es distinto en adultos y en niños. Por otra parte, la calidad de vida en niños con RA se correlacionó con la gravedad de los síntomas clínicos de la enfermedad (436).

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Sesgos de selección. Los sesgos de selección se derivan de los criterios de inclusión y exclusión. Para minimizar estos sesgos se incluyen todos los casos consecutivos diagnosticados y tratados en el CHUAC durante el período de estudio. La revisión de la literatura nos permitirá comprobar la consistencia de los resultados para valorar la validez externa del estudio.

Sesgos de información. Se derivan de cómo se obtuvieron los datos. Para minimizar este sesgo se utilizarán cuestionarios validados.

Sesgos de confusión. Se derivan de la presencia de terceras variables asociadas con los eventos de interés. Para controlar dicho sesgo, se recogerá información asociada a las variables eventos de interés y a su vez se realizará análisis de regresión. No hemos aleatorizado a los pacientes a otras opciones de tratamiento para compararlos.

CONCLUSIONES

La septoplastia mejora la sintomatología, así como la percepción de los síntomas asociados a la rinitis, en pacientes con rinitis alérgica que asocian desviación septal.

La septoplastia disminuye el uso de medicación para la rinitis, en pacientes con rinitis alérgica que asocian desviación septal.

La septoplastia disminuye el grado de obstrucción medido por rinomanometría, en pacientes con rinitis alérgica que asocian desviación septal.

La septoplastia mejora la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica que asocian desviación septal.

La septoplastia modifica el curso clínico de la rinitis alérgica con desviación septal, facilitando una mejoría clínica con disminución del uso de medicación y mejora de la calidad de vida observada por el paciente, así como también, una mejoría en el flujo nasal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rouviere H DA. Anatomía Humana, cabeza y cuello Vol. 1. 9 ed. Barcelona: Masson; 1987, p. 83 -123.
2. Shaida AM, Kenyon GS. The nasal valves: changes in anatomy and physiology in normal subjects. *Rhinology*. 2000;38(1):7-12.
3. Becker W NH, Pfaltz C. Otorrinolaringología Manual Ilustrado. 4ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 1989. p. 111-115.
4. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS. [Nitric oxide in the nose and paranasal sinuses--respiratory tract physiology in a new perspective]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1999;119(27):4070-2.
5. Fisher EW, Scadding GK, Lund VJ. The role of acoustic rhinometry in studying the nasal cycle. *Rhinology*. 1993;31(2):57-61.
6. Mirza N, Lanza DC. The nasal airway and obstructed breathing during sleep. *Otolaryngol Clin North Am*. 1999;32(2):243-62.
7. Wang L, Walker VE, Sardi H, Fraser C, Jacob TJ. The correlation between physiological and psychological responses to odour stimulation in human subjects. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(4):542-51.
8. Fuentes A, Fresno MJ, Santander H, Valenzuela S, Gutierrez MF, Miralles R. [Olfactory sensory perception]. *Rev Med Chil*. 2011;139(3):362-7.
9. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
10. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):51.
11. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S103-15.
12. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):364-71; quiz 2 p following 71.
13. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474-94.
14. Papadopoulos NG, Guibas GV. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):215-33.
15. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112-22.
16. Eguiluz-Gracia I, Perez-Sanchez N, Bogas G, Campo P, Rondon C. How to Diagnose and Treat Local Allergic Rhinitis: A Challenge for Clinicians. *J Clin Med*. 2019;8(7).
17. Agnihotri NT, McGrath KG. Allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):376-9.
18. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;122(2, Supplement):S1-S84.

19. Licari A, Ciprandi G, Marseglia A, Castagnoli R, Barberi S, Caimmi S, et al. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(10):1337-47.
20. Lundbäck B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1998;28 Suppl 2:3-10.
21. Sly RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82(3):233-48; quiz 48-52.
22. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758-64.
23. Jessen M, Malm L. Definition, prevalence and development of nasal obstruction. *Allergy*. 1997;52(40 Suppl):3-6.
24. US Department of Health and Human Services. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of allergic and nonallergic rhinitis. May 2002. AHQR publication 02:E023, Boston, MA. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: No 54. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/rhinsum.htm> (Accessed on August 03, 2007).
25. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006;61(6):693-8.
26. Valero A, Justicia JL, Antón E, Dordal T, Fernández-Parra B, Lluch M, et al. Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass pollen or house-dust mites in Spain. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(4):e123-8.
27. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1744-9.
28. Mulla J. A survey of the burden of allergic rhinitis in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):27-34.
29. Navarro A, Colás C, Antón E, Conde J, Dávila I, Dordal MT, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 2:7-13.
30. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy*. 2007;62 Suppl 85:9-16.
31. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(2):186-207.
32. Åberg N, Hesselmar B, Åberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy*. 1995;25(9):815-9.
33. Hicke-Roberts A, Åberg N, Wennergren G, Hesselmar B. Allergic rhinoconjunctivitis continued to increase in Swedish children up to 2007, but asthma and eczema levelled off from 1991. *Acta Paediatr*. 2017;106(1):75-80.
34. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):21-31.
35. Moffatt MF, Cookson WO. Gene identification in asthma and allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 1998;116(4):247-52.

36. Blanco Quirós A, Castro J, Tellería JJ. [Biological and genetic basis of atopy and asthma]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1998;26(2):59-73.
37. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(1):28-34.
38. Moreno L. *Patología Alérgica de vías respiratorias superiores*. 2019.
39. Waage J, Standl M, Curtin JA, Jessen LE, Thorsen J, Tian C, et al. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat Genet*. 2018;50(8):1072-80.
40. Meng Y, Wang C, Zhang L. Recent developments and highlights in allergic rhinitis. *Allergy*. 2019;74(12):2320-8.
41. Schoettler N, Rodríguez E, Weidinger S, Ober C. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1495-506.
42. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj*. 1989;299(6710):1259-60.
43. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *Bmj*. 2001;322(7283):390-5.
44. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 2002;347(12):869-77.
45. Karvonen AM, Hyvärinen A, Gehring U, Korppi M, Doekes G, Riedler J, et al. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(8):1246-56.
46. Raymond SL, Rincon JC, Wynn JL, Moldawer LL, Larson SD. Impact of Early-Life Exposures to Infections, Antibiotics, and Vaccines on Perinatal and Long-term Health and Disease. *Front Immunol*. 2017;8:729.
47. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax*. 2001;56(10):758-62.
48. Bolte G, Schmidt M, Maziak W, Keil U, Nasca P, von Mutius E, et al. The relation of markers of fetal growth with asthma, allergies and serum immunoglobulin E levels in children at age 5-7 years. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(3):381-8.
49. Levin ME, Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, Gaunt B, Gray CL, et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):415-26.
50. Tedeschi A, Barcella M, Bo GA, Miadonna A. Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: possible role of environmental factors. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(4):449-54.
51. Burastero SE, Masciulli A, Villa AM. Early onset of allergic rhinitis and asthma in recent extra-European immigrants to Milan, Italy: the perspective of a non-governmental organisation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(4):232-9.

52. Minetti S, Raffetti E, Lodi-Rizzini F, Facchetti S, Schlanser E, Colombo E, et al. Respiratory allergy in immigrants to a highly industrialised area in Italy according to area of origin and time period. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(5):461-8.
53. Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(3):246-51.
54. Lee YL, Shaw CK, Su HJ, Lai JS, Ko YC, Huang SL, et al. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J*. 2003;21(6):964-70.
55. Saxon A, Diaz-Sanchez D. Air pollution and allergy: you are what you breathe. *Nat Immunol*. 2005;6(3):223-6.
56. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal Urueña I, Busquets Monge R, Morales Suárez-Varela M, Miner Canflanca I, et al. [Air pollution and recent symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in schoolchildren aged between 6 and 7 years]. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(5):224-9.
57. Chung HY, Hsieh CJ, Tseng CC, Yiin LM. Association between the First Occurrence of Allergic Rhinitis in Preschool Children and Air Pollution in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(3).
58. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, Qijun W, Yuhong Z. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environ Res*. 2017;159:519-30.
59. Zou QY, Shen Y, Ke X, Hong SL, Kang HY. Exposure to air pollution and risk of prevalence of childhood allergic rhinitis: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;112:82-90.
60. Thurston GD, Balmes JR, Garcia E, Gilliland FD, Rice MB, Schikowski T, et al. Outdoor Air Pollution and New-Onset Airway Disease. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(4):387-98.
61. Topp R, Thefeld W, Wichmann HE, Heinrich J. The effect of environmental tobacco smoke exposure on allergic sensitization and allergic rhinitis in adults. *Indoor Air*. 2005;15(4):222-7.
62. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Galán I, Navas-Acien A, Lin SY. Allergic Sensitization, Rhinitis and Tobacco Smoke Exposure in US Adults. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131957.
63. Blanc PD, Yen IH, Chen H, Katz PP, Earnest G, Balmes JR, et al. Area-level socioeconomic status and health status among adults with asthma and rhinitis. *Eur Respir J*. 2006;27(1):85-94.
64. Trupin L, Katz PP, Balmes JR, Chen H, Yelin EH, Omachi T, et al. Mediators of the socioeconomic gradient in outcomes of adult asthma and rhinitis. *Am J Public Health*. 2013;103(2):e31-8.
65. Larsen JN, Broge L, Jacobi H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. *Drug Discov Today*. 2016;21(1):26-37.
66. Gulotta G, Iannella G, Vicini C, Polimeni A, Greco A, de Vincentiis M, et al. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18).

67. Serrano C, Valero A, Picado C. [Rhinitis and asthma: one airway, one disease]. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(10):569-78.
68. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A, et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2004;59(3):320-6.
69. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Léger D, Rugina M, Pribil C, et al. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(6):728-32.
70. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy*. 2007;62 Suppl 84:1-41.
71. Leao S, Conde B, Fontes P, Calvo T, Afonso A, Moreira I. Effect of Obstructive Sleep Apnea in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2016;117(7):1084-7.
72. Zhang XL, Yin KS, Mao H, Wang H, Yang Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on vascular endothelial function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(6):844-7.
73. del Cuvillo A, Montoro J, Bartra J, Valero A, Ferrer M, Jauregui I, et al. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients - The ADRIAL cohort study. *Rhinology*. 2010;48(2):201-5.
74. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008;372(9643):1049-57.
75. Small P, Frenkiel S, Becker A, Boisvert P, Bouchard J, Carr S, et al. Rhinitis: A Practical and Comprehensive Approach to Assessment and Therapy. *Journal of Otolaryngology - J OTOLARYNGOL*. 2007;36.
76. Bourdin A, Gras D, Vachier I, Chanez P. Upper airway x 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells. *Thorax*. 2009;64(11):999-1004.
77. Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(4).
78. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):864-79.
79. Mener DJ, Lin SY. Improvement and prevention of asthma with concomitant treatment of allergic rhinitis and allergen-specific therapy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5 Suppl 1:S45-50.
80. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, Babineau DC, Wood RA, Cohen RT, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1003-11.e10.
81. Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, de Los Santos G, Plaza AM, Cobeta I, Mullol J. Multimorbidities of Pediatric Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(2):13.
82. Lin SY, Melvin TA, Boss EF, Ishman SL. The association between allergic rhinitis and sleep-disordered breathing in children: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(6):504-9.

83. Parikh NG, Junaid I, Sheinkopf L, Randhawa I, Santiago SM, Klaustermeyer WB. Clinical control in the dual diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and rhinitis: a prospective analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(1):e52-5.
84. Kim SH, Won HK, Moon SD, Kim BK, Chang YS, Kim KW, et al. Impact of self-reported symptoms of allergic rhinitis and asthma on sleep disordered breathing and sleep disturbances in the elderly with polysomnography study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0173075.
85. Cisternas A, Aguilar F, Montserrat JM, Àvila M, Torres M, Iranzo A, et al. Effects of CPAP in patients with obstructive apnoea: is the presence of allergic rhinitis relevant? *Sleep Breath*. 2017;21(4):893-900.
86. Liu J, Zhang X, Zhao Y, Wang Y. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228533.
87. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292-300.
88. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2011;242(1):31-50.
89. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015;372(5):456-63.
90. Huby RD, Dearman RJ, Kimber I. Why are some proteins allergens? *Toxicol Sci*. 2000;55(2):235-46.
91. Gounni AS, Lamkhioued B, Delaporte E, Dubost A, Kinet JP, Capron A, et al. The high-affinity IgE receptor on eosinophils: from allergy to parasites or from parasites to allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(6 Pt 2):1214-6.
92. Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:931-72.
93. Maurer D, Fiebiger E, Reininger B, Wolff-Winiski B, Jouvin MH, Kilgus O, et al. Expression of functional high affinity immunoglobulin E receptors (Fc epsilon RI) on monocytes of atopic individuals. *J Exp Med*. 1994;179(2):745-50.
94. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilon RI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest*. 1997;99(7):1492-9.
95. Rajakulasingam K, Durham SR, O'Brien F, Humbert M, Barata LT, Reece L, et al. Enhanced expression of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) alpha chain in human allergen-induced rhinitis with co-localization to mast cells, macrophages, eosinophils, and dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(1):78-86.
96. Sihra BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high-affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(5):699-706.
97. Rajakulasingam K, Till S, Ying S, Humbert M, Barkans J, Sullivan M, et al. Increased expression of high affinity IgE (Fc epsilon RI) receptor-alpha chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):233-40.

98. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet*. 1975;2(7926):148-50.
99. Platts-Mills TA. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol*. 1979;122(6):2218-25.
100. Henderson LL, Larson JB, Gleich GJ. Maximal rise in IgE antibody following ragweed pollination season. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;55(1):10-5.
101. Naclerio RM, Baroody FM. Observations on the response of the nasal mucosa to allergens. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(3 Pt 2):355-63.
102. Naclerio RM, Adkinson NF, Jr., Moylan B, Baroody FM, Proud D, Kagey-Sobotka A, et al. Nasal provocation with allergen induces a secondary serum IgE antibody response. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(4):505-10.
103. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, et al. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol*. 1997;27(11):2899-906.
104. Cameron LA, Durham SR, Jacobson MR, Masuyama K, Juliusson S, Gould HJ, et al. Expression of IL-4, Cepsilon RNA, and Iepsilon RNA in the nasal mucosa of patients with seasonal rhinitis: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(3):330-6.
105. Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(2):457-67.
106. Mosquera R. Rinitis alérgica. 2000.
107. Fornadley JA, Corey JP, Osguthorpe JD, Powell JP, Emanuel IA, Boyles JH, et al. Allergic rhinitis: clinical practice guideline. Committee on Practice Standards, American Academy of Otolaryngic Allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;115(1):115-22.
108. Mygind N, Dirksen A, Johnsen NJ, Weeke B. Perennial rhinitis: an analysis of skin testing, serum IgE, and blood and smear eosinophilia in 201 patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1978;3(2):189-96.
109. Dreborg S FA. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):48-82.
110. Garde JM, García B, Marco N, Montahud C, Perona J. Rinoconjuntivitis alérgica. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2013; 1: 157-175.
111. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67(5):709-11.
112. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:20.
113. Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66(4):305-13.
114. Ownby. Ownby DR. Clinical significance of IgE. In: Middleton E Jr, Reed . 2020 [Available from: <https://www.google.com/search?sxsrf=ALeKk03lbvRIaq1OINBCMn1J3q90->
115. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17.

116. Eriksson NE. Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy*. 1990;45(4):285-92.
117. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med*. 2004;140(4):278-89.
118. Sarkissian L, Stewart TE, Guy T, Mackay SG. Incidence of allergic rhinitis in children with residual snoring and sleep symptoms after adenotonsillectomy. *Aust J Gen Pract*. 2018;47(9):632-7.
119. Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Montoro J, et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 1:19-24.
120. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, Armstrong N, Noake C, de Kock S, et al. ImmunoCAP(R) ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20(67):1-178.
121. van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):974-7.
122. Pierotti FF, Aranda CS, Cocco RR, Sarinho E, Sano F, Porto A, et al. Phadiatop, Phadiatop Infant and total IgE evaluated in allergic Brazilian children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(3):259-64.
123. Yamamoto-Hanada K, Borres MP, Aberg MK, Yang L, Fukuie T, Narita M, et al. IgE responses to multiple allergen components among school-aged children in a general population birth cohort in Tokyo. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100105.
124. Aschan G, Drettner B. Nasal obstruction at provocation experiments in patients with hay-fever. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1958;140:91-9; discussion 100.
125. Holopainen E, Tarkiainen E, Malmberg H. Nasal challenge. *Rhinology*. 1976;14(4):181-8.
126. Schlenter WW. Rhinomanometric measurements in the course of INT. *Arch Otorhinolaryngol*. 1982;234(1):11-3.
127. Brown HM, Jackson FA. Aerobiological studies based in Derby. I. A simplified automatic volumetric spore trap. *Clin Allergy*. 1978;8(6):589-97.
128. Morrow-Brown H. A holistic view of allergic disease. *Hum Nutr Appl Nutr*. 1984;38(6):421-34.
129. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(2):261-4.
130. Pipkorn U. Nasal provocation. *Clin Rev Allergy*. 1988;6(3):285-302.
131. Pipkorn U. H1-antagonists as a tool in clarifying the pathophysiology of nasal allergy. *Clin Exp Allergy*. 1990;20 Suppl 2:25-9.
132. Jankowski R, Wagenmann M, Baroody FM, Naclerio R. Effect of terfenadine on nasal provocation. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;101(3):311-7.
133. Andersson M, Greiff L, Svensson C, Persson C. Various methods for testing nasal responses in vivo: a critical review. *Acta Otolaryngol*. 1995;115(6):705-13.

134. Carlos AG, Carlos ML, Ferreira MB, Santos AS, Santos MC, Pedro E. Nasal allergen challenge and mediators release. *Allerg Immunol (Paris)*. 1997;29(9):269-71.
135. Palma-Carlos AG, Branco-Ferreira M, Santos MC, Pedro E, Spinola A, Pregal A, et al. Nasal provocation and immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1999;9(5):283-7.
136. Sennekamp J, Kersten W, Fuchs E, Hornung B. [Recommendations for hyposensitization with allergen extracts. Medical Society of German Allergologists]. *Med Monatsschr Pharm*. 1989;12(10):315-8.
137. Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JG, Frolund L, et al. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy*. 1997;52(35 Suppl):1-35.
138. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology*. 2000;38(1):1-6.
139. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2005;115(3):512-6.
140. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sanchez MC, Rondon C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):1-12.
141. Alvares ML, Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(2):107-14.
142. Hamizan AW, Rimmer J, Alvarado R, Sewell WA, Kalish L, Sacks R, et al. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(9):868-77.
143. Schumacher MJ. Rhinomanometry. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(4):711-8.
144. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol (1985)*. 1989;66(1):295-303.
145. Jackson AC, Butler JP, Millet EJ, Hoppin FG, Jr., Dawson SV. Airway geometry by analysis of acoustic pulse response measurements. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1977;43(3):523-36.
146. Hilberg O, Grymer LF, Pedersen OF, Elbrond O. Turbinate hypertrophy. Evaluation of the nasal cavity by acoustic rhinometry. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116(3):283-9.
147. Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF, Rasmussen TR. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology*. 1991;29(1):35-47.
148. Passali D, Lauriello M, De Filippi A, Bellussi L. [Comparative study of most recent surgical techniques for the treatment of the hypertrophy of inferior turbinates]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1995;15(3):219-28.
149. Bujía J, Rasp G. [Acoustic rhinometry: determination of early and late-phase reactions in allergic rhinitis]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1997;48(1):31-5.

150. Nielsen LP, Bjerke T, Christensen MB, Pedersen B, Rasmussen TR, Dahl R. Assessment of the allergic reaction in seasonal rhinitis: acoustic rhinometry is a sensitive and objective method. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(11):1268-75.
151. Clement PA. Rhinomanometry. *Allergy*. 1997;52(33 Suppl):26-7.
152. Szucs E, Clement PA. Acoustic rhinometry and rhinomanometry in the evaluation of nasal patency of patients with nasal septal deviation. *Am J Rhinol*. 1998;12(5):345-52.
153. Parvez L, Erasala G, Noronha A. Novel techniques, standardization tools to enhance reliability of acoustic rhinometry measurements. *Rhinol Suppl*. 2000;16:18-28.
154. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl*. 2000;16:3-17.
155. Marquez F, Sastre J, Hernandez G, Cenjor C, Sanchez-Hernandez JM, Sanchez J, et al. Nasal hyperreactivity to methacholine measured by acoustic rhinometry in asymptomatic allergic and perennial nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol*. 2000;14(4):251-6.
156. Kim CS, Moon BK, Jung DH, Min YG. Correlation between nasal obstruction symptoms and objective parameters of acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Auris Nasus Larynx*. 1998;25(1):45-8.
157. Cheng PW, Fang KM, Su HW, Huang TW. Improved objective outcomes and quality of life after adenotonsillectomy with inferior turbinate reduction in pediatric obstructive sleep apnea with inferior turbinate hypertrophy. *Laryngoscope*. 2012;122(12):2850-4.
158. Corsten MJ, Bernard PA, Udjus K, Walker R. Nasal fossa dimensions in normal and nasally obstructed neonates and infants: preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996;36(1):23-30.
159. Calhoun K. Diagnosis and management of sinusitis in the allergic patient. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107(6 Pt 2):850-4.
160. Berger G, Berger RL. The contribution of flexible endoscopy for diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(2):235-40.
161. Sanz L, Guerrero JA, Rivera T, Servicio de Otorrinolaringología HUPdA, Madrid, España. Correlación entre la rinomanometría anterior activa y la endoscopia nasal. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2020;61(3):215-9.
162. Wihl JA, Malm L. Rhinomanometry and nasal peak expiratory and inspiratory flow rate. *Ann Allergy*. 1988;61(1):50-5.
163. Martins de Oliveira GM, Rizzo J, Camargos PA, Sarinho ES. Are measurements of peak nasal flow useful for evaluating nasal obstruction in patients with allergic rhinitis? *Rhinology*. 2015;53(2):160-6.
164. Teixeira RU, Zappellini CE, Alves FS, da Costa EA. Peak nasal inspiratory flow evaluation as an objective method of measuring nasal airflow. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(4):473-80.
165. Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*. 2016;71(2):162-74.
166. Kirtsreesakul V, Leelapong J, Ruttanaphol S. Correlation Between Peak Nasal Flow Reversibility and Mucociliary Clearance in Allergic Rhinitis. *Laryngoscope*. 2020;130(6):1372-6.

167. Messineo D, Masieri S, Cavaliere C. Role of imaging in allergic rhinology. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(1 Suppl. 1):41-8.
168. Montero Mora P, Espinoza Goldman B, González Espinosa AM, Matta Campos JJ, Serrano Cuevas S. [Radiological findings in patients with perennial allergic rhinitis]. *Rev Alerg Mex*. 2001;48(5):126-8.
169. Aalokken TM, Hagtvedt T, Dalen I, Kolbenstvedt A. Conventional sinus radiography compared with CT in the diagnosis of acute sinusitis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2003;32(1):60-2.
170. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, Ho J, Kalish L, Sacks R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope*. 2018;128(9):2015-21.
171. Burke TF, Guertler AT, Timmons JH. Comparison of sinus x-rays with computed tomography scans in acute sinusitis. *Acad Emerg Med*. 1994;1(3):235-9.
172. Bingham B, Shankar L, Hawke M. Pitfalls in computed tomography of the paranasal sinuses. *J Otolaryngol*. 1991;20(6):414-8.
173. East CA, Annis JA. Preoperative CT scanning for endoscopic sinus surgery: a rational approach. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1992;17(1):60-6.
174. Campbell PD, Jr., Zinreich SJ, Aygun N. Imaging of the paranasal sinuses and in-office CT. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(5):753-64, vii.
175. Abul-Kasim K, Strombeck A, Sahlstrand-Johnson P. Low-dose computed tomography of the paranasal sinuses: radiation doses and reliability analysis. *Am J Otolaryngol*. 2011;32(1):47-51.
176. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(3):148-56.
177. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1374-9.
178. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casañez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):899-905.
179. Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodríguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2012;67(10):1282-8.
180. Campo P, Rondón C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):872-81.
181. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):321-32.
182. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Seron C, Perez N, et al. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(1):6-16.
183. Wedbäck A, Enbom H, Eriksson NE, Movérare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)--a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology*. 2005;43(2):86-92.

184. Shin YS, Jung CG, Park HS. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis to house dust mites. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(1):10-5.
185. Quillen DM, Feller DB. Diagnosing rhinitis: allergic vs. nonallergic. *Am Fam Physician*. 2006;73(9):1583-90.
186. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(3):381-4.
187. Settupane RA. Other causes of rhinitis: mixed rhinitis, rhinitis medicamentosa, hormonal rhinitis, rhinitis of the elderly, and gustatory rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):457-67.
188. Pattanaik D, Lieberman P. Vasomotor rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(2):84-91.
189. Philip G, Togias AG. Nonallergic rhinitis. Pathophysiology and models for study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1995;252 Suppl 1:S27-32.
190. Leader P, Geiger Z. Vasomotor Rhinitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
191. Beard S. Rhinitis. *Prim Care*. 2014;41(1):33-46.
192. Bruttman G, Charpin D, Germouty J, Horak F, Kunkel G, Wittmann G. Evaluation of the efficacy and safety of loratadine in perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(2 Pt 1):411-6.
193. Philip G, Williams-Herman D, Patel P, Weinstein SF, Alon A, Gilles L, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(3):296-304.
194. Banov CH, Woehler TR, LaForce CF, Pearlman DS, Blumenthal MN, Morgan WF, et al. Once daily intranasal fluticasone propionate is effective for perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy*. 1994;73(3):240-6.
195. Pedinoff AJ. Approaches to the treatment of seasonal allergic rhinitis. *South Med J*. 1996;89(12):1130-9; quiz 40-1.
196. Willsie SK. Improved strategies and new treatment options for allergic rhinitis. *J Am Osteopath Assoc*. 2002;102(6 Suppl 2):S7-14.
197. Klein GL. Treatment of hay fever. Allergen avoidance and medication to control symptoms. *Postgrad Med*. 1989;85(6):193-200.
198. Piacentini GL, Martinati L, Mingoni S, Boner AL. Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(5):1079-84.
199. Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Buijnzeel-Koomen CA, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2003;349(3):237-46.
200. Krouse HJ. Environmental controls and avoidance measures. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4 Suppl 2:S32-4.
201. Liccardi G, Cazzola M, Walter Canonica G, Passalacqua G, D'Amato G. New insights in allergen avoidance measures for mite and pet sensitized patients. A critical appraisal. *Respir Med*. 2005;99(11):1363-76.

202. Stillerman A, Nachtsheim C, Li W, Albrecht M, Waldman J. Efficacy of a novel air filtration pillow for avoidance of perennial allergens in symptomatic adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(5):440-9.
203. Kenney P, Hilberg O, Laursen AC, Peel RG, Sigsgaard T. Preventive effect of nasal filters on allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1566-72.e5.
204. Chen QY, Li L, Zhang L, Mo JH, Yang ZF, Wei XL, et al. Efficacy of indoor air purification in treating *Artemisia* (mugwort) pollen allergic rhinitis: study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Public Health.* 2018;18(1):841.
205. Taverner D, Danz C, Economos D. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(1):47-51.
206. Platt M. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4 Suppl 2:S35-40.
207. Vaidyanathan S, Williamson P, Clearie K, Khan F, Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(1):19-24.
208. Mehuys E, Gevaert P, Brusselle G, Van Hees T, Adriaens E, Christiaens T, et al. Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):313-9.
209. Borum P, Mygind N. Nasal methacholine challenge and ipratropium therapy. Laboratory studies and a clinical trial in perennial rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1979;33(4):528-35.
210. Schultz Larsen F, Mygind N, Larsen FS. Ipratropium treatment for rhinorrhoea in patients with perennial rhinitis. An open follow-up study of efficacy and safety. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1983;8(4):267-72.
211. Sjögren I, Juhász J. Ipratropium in the treatment of patients with perennial rhinitis. *Allergy.* 1984;39(6):457-61.
212. Sanwkarja S, Schmitz PI, Dieges PH. The effect of locally applied ipratropium aerosol on the nasal methacholine challenge in patients with allergic and non-allergic rhinitis. *Ann Allergy.* 1986;56(2):162-6.
213. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, et al. Ipratropium bromide aqueous nasal spray for patients with perennial allergic rhinitis: a study of its effect on their symptoms, quality of life, and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(2):242-9.
214. Georgitis JW. The anticholinergic treatment of allergic perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90(6 Pt 2):1071-6.
215. Wagenmann M, Baroody FM, Jankowski R, Nadal JC, Roecker-Cooper M, Wood CC, et al. Onset and duration of inhibition of ipratropium bromide nasal spray on methacholine-induced nasal secretions. *Clin Exp Allergy.* 1994;24(3):288-90.
216. Naclerio R. Anticholinergic drugs in nonallergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2009;2(8):162-5.

217. Hou M, Li W, Xie Z, Ai J, Sun B, Tan G. Effects of anticholinergic agent on miRNA profiles and transcriptomes in a murine model of allergic rhinitis. *Mol Med Rep.* 2017;16(5):6558-69.
218. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs.* 1999;57(1):31-47.
219. Ciprandi G. Clinical utility and patient adherence with ebastine for allergic rhinitis. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:389-95.
220. Valero A, Izquierdo I, Giralt J, Bartra J, del Cuavillo A, Mullol J. Rupatadine improves nasal symptoms, quality of life (ESPRINT-15) and severity in a subanalysis of a cohort of Spanish allergic rhinitis patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):229-35.
221. Mösges R, König V, Köberlein J. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis - an IPD meta-analysis of 140,853 patients. *Allergol Int.* 2013;62(2):215-22.
222. Bousquet J, Zuberbier T, Canonica GW, Fokkens WJ, Gopalan G, Shekar T. Randomized controlled trial of desloratadine for persistent allergic rhinitis: correlations between symptom improvement and quality of life. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(3):274-82.
223. Jung HW, Jung JK, Park YK. Comparison of the efficacy of KOB03, ketotifen, and montelukast in an experimental mouse model of allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol.* 2013;16(2):254-60.
224. Wang SZ, Yao Y, Zhang XJ, Duan X, Guo LR, Jia Y, et al. Combination treatment of allergic rhinitis using ketotifen fumarate and budesonide administered as nasal sprays. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020;58(4):195-7.
225. Czarny D, Brostoff J. Effect of intranasal betamethasone-17-valerate on perennial rhinitis and adrenal function. *Lancet.* 1968;2(7561):188-90.
226. Hansen I, Mygind N. Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in perennial rhinitis. *Acta Allergol.* 1974;29(4):281-7.
227. Frankland AW, Walker SR. A comparison of intranasal betamethasone valerate and sodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy.* 1975;5(3):295-300.
228. Archer GJ, Thomas AK, Harding SM. Intranasal betamethasone valerate in the treatment of seasonal rhinitis. *Clin Allergy.* 1975;5(3):285-90.
229. Sahay JN, Chatterjee SS, Engler C. Flunisolide--a new intranasal steroid for the treatment of allergic rhinitis. *Clin Allergy.* 1979;9(1):17-24.
230. Day JH, Andersson CB, Briscoe MP. Efficacy and safety of intranasal budesonide in the treatment of perennial rhinitis in adults and children. *Ann Allergy.* 1990;64(5):445-50.
231. Day J, Alexander M, Drouin M, Frankish C, Mazza J, Moote W, et al. Budesonide aqueous nasal spray and pressurized metered dose inhaler in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol.* 1997;11(1):77-83.
232. Svensson C, Andersson M, Greiff L, Blychert LO, Persson CG. Effects of topical budesonide and levocabastine on nasal symptoms and plasma exudation responses in seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 1998;53(4):367-74.
233. Chervinsky P, Kunjibettu S, Miller DL, Prenner BM, Raphael G, Hall N, et al. Long-term safety and efficacy of intranasal ciclesonide in adult and adolescent patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(1):69-76.

234. Bachert C, El-Akkad T. Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(3):292-7.
235. Kirtsreesakul V, Chansaksung P, Ruttanaphol S. Dose-related effect of intranasal corticosteroids on treatment outcome of persistent allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(4):565-9.
236. Juan Stoppel O. Alergia ocular. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2010;21(6):875-82.
237. DeWester J, Philpot EE, Westlund RE, Cook CK, Rickard KA. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2003;24(5):331-7.
238. Bernstein DI, Levy AL, Hampel FC, Baidoo CA, Cook CK, Philpot EE, et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(6):952-7.
239. Belaidi E, Joyeux-Faure M, Ribuot C, Launois SH, Levy P, Godin-Ribuot D. Major role for hypoxia inducible factor-1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):1309-17.
240. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj.* 1998;317(7173):1624-9.
241. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(6):949-55.
242. Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(5):479-84.
243. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2004;116(5):338-44.
244. Juel-Berg N, Darling P, Bolvig J, Foss-Skiftesvik MH, Halken S, Winther L, et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(1):19-28.
245. Mabry RL. Topical pharmacotherapy for allergic rhinitis: nedocromil. *Am J Otolaryngol.* 1993;14(6):379-81.
246. Bellioni P, Salvinelli F, Patalano F, Ruggieri F. A double-blind group comparative study of nedocromil sodium in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Rhinology.* 1988;26(4):281-7.
247. Druce HM, Goldstein S, Melamed J, Grossman J, Moss BA, Townley RG. Multicenter placebo-controlled study of nedocromil sodium 1% nasal solution in ragweed seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy.* 1990;65(3):212-6.
248. Kaulbach HC, Igarashi Y, Mullol J, White MV, Kaliner MA. Effects of nedocromil sodium on allergen-induced rhinitis in humans. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89(2):599-610.
249. Parish RC, Miller LJ. Nedocromil sodium. *Ann Pharmacother.* 1993;27(5):599-606.

250. Pitsios C, Papadopoulos D, Kompoti E, Manoussakis E, Garris V, Petalas K, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylactic treatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(5):673-8.
251. Parnes SM. The role of leukotriene inhibitors in allergic rhinitis and paranasal sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002;2(3):239-44.
252. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet*. 1999;353(9146):57-62.
253. Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, Ani R, Lötval J. Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1814-8.
254. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(4):616-24.
255. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(1):61-8.
256. Ratner PH, Howland WC, 3rd, Arastu R, Philpot EE, Klein KC, Baidoo CA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray provided significantly greater improvement in daytime and nighttime nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis compared with montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(5):536-42.
257. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):917-22.
258. Di Lorenzo G, Pacor ML, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in monotherapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):259-67.
259. Maynard ML, Ernst ME. Leukotriene receptor antagonists in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Pharmacother*. 2001;35(10):1274-7.
260. Meltzer EO. Clinical evidence for antileukotriene therapy in the management of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(4 Suppl 1):23-9.
261. Patel P, Philip G, Yang W, Call R, Horak F, LaForce C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(6):551-7.
262. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):360-7.
263. Van Hoecke H, Vandembulcke L, Van Cauwenberge P. Histamine and leukotriene receptor antagonism in the treatment of allergic rhinitis: an update. *Drugs*. 2007;67(18):2717-26.
264. Sacre Hazouri JA. [Leukotrien antagonists in the treatment of allergic rhinitis and comorbidities]. *Rev Alerg Mex*. 2008;55(4):164-75.
265. Ciebada M, Gorska-Ciebada M, Barylski M, Kmiecik T, Gorski P. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(1):e1-6.

266. Braidó F, Riccio AM, Rogkakou A, Massacane P, Guerra L, Fumagalli F, et al. Montelukast effects on inflammation in allergic rhinitis: a double blind placebo controlled pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012;44(2):48-53.
267. Jardieu PM, Fick RB, Jr. IgE inhibition as a therapy for allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;118(2-4):112-5.
268. Félix Toledo R, Negro Alvarez JM, Miralles López JC. Omalizumab. A review of the new treatment of allergic asthma and seasonal allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2002;30(2):94-9.
269. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):160-7.
270. Kaliner MA. Omalizumab and the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4(3):237-44.
271. Dodig S, Richter D, Cepelak I, Benko B. Anti-IgE therapy with omalizumab in asthma and allergic rhinitis. *Acta Pharm.* 2005;55(2):123-38.
272. Vashisht P, Casale T. Omalizumab for treatment of allergic rhinitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(6):933-45.
273. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):332-40.e1.
274. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):171-7.e1.
275. Numminen J. Allergic rhinitis. *Duodecim.* 2017;133(5):473-8.
276. Tenn MW, Rawls M, Ellis AK. Nasal challenges in allergen immunotherapy trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(6):489-94.
277. Klimek L, Sperl A, Becker S, Mosges R, Tomazic PV. Current therapeutical strategies for allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(1):83-9.
278. Cox LS, Murphey A, Hankin C. The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(1):69-85.
279. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
280. Oktemer T, Altintoprak N, Muluk NB, Senturk M, Kar M, Bafaqeeh SA, et al. Clinical efficacy of immunotherapy in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(5):4-7.
281. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:24.
282. Hoyte FCL, Nelson HS. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res.* 2018;7.
283. Crisci CD, Arduzzo LRF. A Precision Medicine Approach to Rhinitis Evaluation and Management. *Curr Treat Options Allergy.* 2020;7(1):93-109.

284. Torrance GW. Utility approach to measuring health-related quality of life. *J Chronic Dis*. 1987;40(6):593-603.
285. Juniper EF. Measuring health-related quality of life in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):S742-9.
286. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135-50.
287. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(2 Pt 1):182-8.
288. Valero A, Alonso J, Antepará I, Baro E, Colas C, del Cuvillo A, et al. Health-related quality of life in allergic rhinitis: comparing the short form ESPRINT-15 and MiniRQLQ questionnaires. *Allergy*. 2007;62(12):1372-8.
289. Valero A, Baro E, Sastre J, Navarro-Pulido AM, Izquierdo I, Marti-Guadano E, et al. Reference values for facilitating the interpretation of the ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(5):396-403.
290. Valero A, Izquierdo I, Sastre J, Navarro AM, Baro E, Marti-Guadano E, et al. ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version): reference values according to disease severity using both the original and the modified ARIA classifications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(1):14-9.
291. Revicki DA. Health-related quality of life in the evaluation of medical therapy for chronic illness. *J Fam Pract*. 1989;29(4):377-80.
292. Consiglio E, Belloso WH. [New clinical indicators. Health-related quality of life]. *Medicina (B Aires)*. 2003;63(2):172-8.
293. Blaiss MS. Quality of life in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(5):449-54.
294. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):S45-53.
295. Dietz de Loos DA, Segboer CL, Gevorgyan A, Fokkens WJ. Disease-specific quality-of-life questionnaires in rhinitis and rhinosinusitis: review and evaluation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(2):162-70.
296. Banoub RG, Hoehle LP, Phillips KM, Schulman BJ, Caradonna DS, Gray ST, et al. Depressed Mood Modulates Impact of Chronic Rhinosinusitis Symptoms on Quality of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):2098-105.
297. Passàli GC, Ralli M, Galli J, Calò L, Paludetti G. How relevant is the impairment of smell for the quality of life in allergic rhinitis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(3):238-42.
298. Maspero J, Lee BW, Katelaris CH, Potter PC, Cingi C, Lopatin A, et al. Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(12):1684-96.
299. González-Núñez V, Valero AL, Mullol J. Impact of sleep as a specific marker of quality of life in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(2):131-41.
300. Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):1-9.

301. Hoehle LP, Speth MM, Phillips KM, Gaudin RA, Caradonna DS, Gray ST, et al. Association between symptoms of allergic rhinitis with decreased general health-related quality of life. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(4):235-9.
302. Speth MM, Hoehle LP, Phillips KM, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Changes in chronic rhinosinusitis symptoms differentially associate with improvement in general health-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):195-9.
303. Speth MM, Hoehle LP, Phillips KM, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Treatment history and association between allergic rhinitis symptoms and quality of life. *Ir J Med Sci*. 2019;188(2):703-10.
304. de la Hoz Caballer B, Rodriguez M, Fraj J, Cerecedo I, Antolin-Amerigo D, Colas C. Allergic rhinitis and its impact on work productivity in primary care practice and a comparison with other common diseases: the Cross-sectional study to evAluate work Productivity in allergic Rhinitis compared with other common diseases (CAPRI) study. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):390-4.
305. Blaiss MS. Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21(1):7-13.
306. Schoenwetter WF, Dupclay L, Jr., Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(3):305-17.
307. Blaiss MS. Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):375-80.
308. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(1):3-9.
309. Kim DK, Rhee CS, Han DH, Won TB, Kim DY, Kim JW. Treatment of allergic rhinitis is associated with improved attention performance in children: the Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids). *PLoS One*. 2014;9(10):e109145.
310. Marshall PS, Colon EA. Effects of allergy season on mood and cognitive function. *Ann Allergy*. 1993;71(3):251-8.
311. Marshall PS, O'Hara C, Steinberg P. Effects of seasonal allergic rhinitis on selected cognitive abilities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84(4):403-10.
312. Smith KA, Orlandi RR, Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Laryngoscope*. 2015;125(7):1547-56.
313. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(4):20.
314. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017;72(6):959-66.
315. Pham LD, Vo TQ, Nguyen HB, Pham AT, Dang NT, Chung Phan TT. Assessment of cost of illness and quality of life in chronic rhinosinusitis patients with surgical treatment. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(Suppl 2)(6):S10-s9.
316. Stróžek J, Samoliński BK, Kłak A, Gawińska-Drużba E, Izdebski R, Krzych-Fałta E, et al. The indirect costs of allergic diseases. *Int J Occup Med Environ Health*. 2019;32(3):281-90.
317. Fattahi T, Quereshy F. Septoplasty: thoughts and considerations. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(12):e528-32.

318. Sundh C, Sunnergren O. Long-term symptom relief after septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(10):2871-5.
319. Resende L, Carmo CD, Mocellin L, Pasinato R, Mocellin M. Disease-specific quality of life after septoplasty and bilateral inferior turbinate outfracture in patients with nasal obstruction. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(5):591-8.
320. Pedersen L, Schiöler L, Holmberg K, Ahlström Emanuelsson C, Hellgren J. Age and Unplanned Postoperative Visits Predict Outcome after Septoplasty: A National Swedish Register Study. *Int J Otolaryngol.* 2018;2018:2379536.
321. Stoksted P, Gutierrez C. The nasal passage following rhinoplastic surgery. *J Laryngol Otol.* 1983;97(1):49-54.
322. Fjermedal O, Saunte C, Pedersen S. Septoplasty and/or submucous resection? 5 years nasal septum operations. *J Laryngol Otol.* 1988;102(9):796-8.
323. Hytönen ML, Bäck LJ, Malmivaara AV, Roine RP. Radiofrequency thermal ablation for patients with nasal symptoms: a systematic review of effectiveness and complications. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(8):1257-66.
324. Karatzanis AD, Fragiadakis G, Moshandrea J, Zenk J, Iro H, Velegrakis GA. Septoplasty outcome in patients with and without allergic rhinitis. *Rhinology.* 2009;47(4):444-9.
325. Amin K, Rinne J, Haahtela T, Simola M, Peterson CG, Roomans GM, et al. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(2):249-57.
326. Topal O, Celik SB, Erbek S, Erbek SS. Risk of nasal septal perforation following septoplasty in patients with allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(2):231-3.
327. Muhammad IA, Nabil-ur R. Complications of the surgery for deviated nasal septum. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2003;13(10):565-8.
328. Chung BJ, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Endoscopic septoplasty: revisitation of the technique, indications, and outcomes. *Am J Rhinol.* 2007;21(3):307-11.
329. Cottle MH, Loring RM. Newer concepts of septum surgery; present status. *Eye Ear Nose Throat Mon.* 1948;27(9):403-6.
330. Lavinsky-Wolff M, Camargo HL, Jr., Barone CR, Rabaioli L, Wolff FH, Dolci JE, et al. Effect of turbinate surgery in rhinoseptoplasty on quality-of-life and acoustic rhinometry outcomes: a randomized clinical trial. *Laryngoscope.* 2013;123(1):82-9.
331. Polat C, Dostbil Z. Evaluation of the nasal mucociliary transport rate by rhinoscintigraphy before and after surgery in patients with deviated nasal septum. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(4):529-35.
332. Chung DH, Lee KH, Kim SW, Shin SY, Cho JS. Comparison of pre- and post-operative stress levels in patients with allergic rhinitis and non-allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(11):2355-9.
333. Hisamatsu K, Kudo I, Makiyama K. The effect of compound nasal surgery on obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(6):e192-6.
334. Hong SD, Lee NJ, Cho HJ, Jang MS, Jung TY, Kim HY, et al. Predictive factors of subjective outcomes after septoplasty with and without turbinoplasty: can individual perceptual differences of the air passage be a main factor? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(7):616-21.

335. Most SP, Rudy SF. Septoplasty: Basic and Advanced Techniques. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2017;25(2):161-9.
336. Ozler GS. Is the location of a septal deviation associated with the degree of postoperative pain after septoplasty? *Ear Nose Throat J.* 2016;95(10-11):E37-e9.
337. Sharhan SSA, Lee EJ, Hwang CS, Nam JS, Yoon JH, Kim CH, et al. Radiological comparison of inferior turbinate hypertrophy between allergic and non-allergic rhinitis: does allergy really augment turbinate hypertrophy? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(4):923-9.
338. Kang T, Sung CM, Yang HC. Radiofrequency ablation of turbinates after septoplasty has no effect on allergic rhinitis symptoms other than nasal obstruction. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(11):1257-62.
339. Alakarppa AI, Koskenkorva TJ, Koivunen PT, Alho OP. Quality of life before and after sinonasal surgery: a population-based matched cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(2):795-802.
340. Alakarppa AI, Koskenkorva TJ, Koivunen PT, Alho OP. Predictive factors of a beneficial quality of life outcome in patients undergoing primary sinonasal surgery: a population-based prospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(5):1139-47.
341. Fu T, Lee D, Yip J, Jamal A, Lee JM. Impact of Septal Deviation on Recurrent Chronic Rhinosinusitis after Primary Surgery: A Matched Case-Control Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(5):922-7.
342. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *Bmj.* 2014;348:g16.
343. Pedersen L, Schioler L, Finjan S, Davidsson A, Sunnergren O, Holmberg K, et al. Prognostic factors for outcome after septoplasty in 888 patients from the Swedish National Septoplasty Register. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(8):2223-8.
344. Sessions RB; Troost T. The nasal septo. En: Cummings ChW, Fredrickson JM, Harker LA et al. Eds *Otolaryngology-Head Neck Surgery.* 2ª de. St Louis, Mosby ed, 1992:786-806..
345. Sarandeses García A, López Amado M, Vázquez Barro JC, Chao Vieites J. STP Técnica de Cottle. En *Cirugía Funcional y Estética de la Nariz.* Eds Sarandeses García A, Fabra Llopis JM. Ponencia del 53 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. 2002:166-186.
346. Sulsenti G. *Chirurgia Funzionale e Estetica del Naso.* 2ª Ed. Milan, Ghedine Ed, 1994.
347. Sarandeses García A, López Amado M. *Cirugía em La rinitis alérgica del adulto. Rinitis. Patología alérgica nasal.* Luzan S.A de Ediciones. 2002-2004. Módulo 11: 971-987.
348. Trevino RJ, Gordon BR. Allergic rhinosinusitis: the total rhinologic disease. *Ear Nose Throat J.* 1993;72(2):116, 21-5, 29.
349. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128(1):14-6.
350. Chhabra N, Houser SM. The surgical management of allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):779-95, xi.
351. Chhabra N, Houser SM. Surgical options for the allergic rhinitis patient. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20(3):199-204.

352. Chhabra N, Houser SM. Surgery for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4 Suppl 2:S79-83.
353. van Spronsen E, Ingels KJ, Jansen AH, Graamans K, Fokkens WJ. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: using the new GRADE system. *Allergy.* 2008;63(7):820-33.
354. Samad I, Stevens HE, Maloney A. The efficacy of nasal septal surgery. *J Otolaryngol.* 1992;21(2):88-91.
355. Jang YJ, Myong NH, Park KH, Koo TW, Kim HG. Mucociliary transport and histologic characteristics of the mucosa of deviated nasal septum. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(4):421-4.
356. Gandomi B, Bayat A, Kazemei T. Outcomes of septoplasty in young adults: the Nasal Obstruction Septoplasty Effectiveness study. *Am J Otolaryngol.* 2010;31(3):189-92.
357. Trimarchi M, Bellini C, Toma S, Bussi M. Back-and-forth endoscopic septoplasty: analysis of the technique and outcomes. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(1):40-4.
358. Mondina M, Marro M, Maurice S, Stoll D, de Gabory L. Assessment of nasal septoplasty using NOSE and RhinoQoL questionnaires. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(10):2189-95.
359. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(2):157-63.
360. Atlas SJ, Gallagher PM, Wu YA, Singer DE, Gliklich RE, Metson RB, et al. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. *Qual Life Res.* 2005;14(5):1375-86.
361. Uppal S, Mistry H, Nadig S, Back G, Coatesworth A. Evaluation of patient benefit from nasal septal surgery for nasal obstruction. *Auris Nasus Larynx.* 2005;32(2):129-37.
362. Konstantinidis I, Triaridis S, Triaridis A, Karagiannidis K, Kontzoglou G. Long term results following nasal septal surgery. Focus on patients' satisfaction. *Auris Nasus Larynx.* 2005;32(4):369-74.
363. Schwentner I, Dejakum K, Schmutzhard J, Deibl M, Sprinzl GM. Does nasal septal surgery improve quality of life? *Acta Otolaryngol.* 2006;126(7):752-7.
364. Parthasarathi K, Christensen JM, Alvarado R, Barham HP, Sacks R, Harvey RJ. Airflow and symptom outcomes between allergic and non-allergic rhinitis patients from turbinoplasty. *Rhinology.* 2017;55(4):332-8.
365. Jankowski R, Gallet P, Nguyen DT, Rumeau C. Chronic respiratory rhinitis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135(4):255-8.
366. Ozdoganoglu T, Songu M, Inancli HM. Quality of life in allergic rhinitis. *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6(1):25-39.
367. Baraniuk JN. Subjective nasal fullness and objective congestion. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(1):62-9.
368. Leung AK, Robson WL. Sneezing. *J Otolaryngol.* 1994;23(2):125-9.
369. Songu M, Cingi C. Sneeze reflex: facts and fiction. *Ther Adv Respir Dis.* 2009;3(3):131-41.

370. Pipkorn U, Karlsson G, Enerbäck L. Secretory activity of nasal mucosal mast cells and histamine release in hay fever. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1988;87(4):349-60.
371. Pfaar O, Raap U, Holz M, Hörmann K, Klimek L. Pathophysiology of itching and sneezing in allergic rhinitis. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(3-4):35-40.
372. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(1):23-9.
373. Rajput MSA, Arain AA, Rajput AA, Adeel M, Ghaffar S, Suahil A. Effect of Montelukast on the Symptom Severity Score of Allergic Rhinitis. *Cureus.* 2020;12(3):e7403.
374. Faulcon P, Amanou L, Bonfils P. [Treatment of nasal obstruction with subtotal inferior turbinectomy in chronic rhinitis: a retrospective study on 50 patients]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1998;115(4):228-33.
375. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Togias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res.* 1998;7(8):693-702.
376. Ricard N, Kind P, Christian S, Jensen M, Stewart J. Link between patient preferences and treatment outcomes in seasonal allergic rhinitis: an empiric investigation. *Clin Ther.* 1999;21(1):268-77.
377. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 Suppl 86:8-160.
378. Van Hoescke H, Vastesaeger N, Dewulf L, Sys L, van Cauwenberge P. Classification and management of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season. *Allergy.* 2006;61(6):705-11.
379. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy.* 2007;62 Suppl 85:17-25.
380. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):466-76.
381. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res.* 2004;4(1):38.
382. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj.* 2008;336(7653):1106-10.
383. Munoz-Cano R, Ribo P, Araujo G, Giralt E, Sanchez-Lopez J, Valero A. Severity of allergic rhinitis impacts sleep and anxiety: results from a large Spanish cohort. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:23.
384. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(2):274-82.
385. Khattiyawittayakun L, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Snidvongs K. Effects of double-dose intranasal corticosteroid for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(1):72-8.

386. Segboer C, Gevorgyan A, Avdeeva K, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Aejumjaturapat S, et al. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11).
387. Nathan RA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(2):182-90; quiz 90-1, 232.
388. Reber M, Rahm F, Monnier P. The role of acoustic rhinometry in the pre- and postoperative evaluation of surgery for nasal obstruction. *Rhinology*. 1998;36(4):184-7.
389. Bonaparte JP, Javidnia H, Kilty S. A double-blind randomised controlled trial assessing the efficacy of topical lidocaine in extended flexible endoscopic nasal examinations. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(6):550-7.
390. Rouve S, Didier A, Demoly P, Jankowsky R, Klossek JM, Annesi-Maesano I. Numeric score and visual analog scale in assessing seasonal allergic rhinitis severity. *Rhinology*. 2010;48(3):285-91.
391. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):881-8.
392. Haavisto LE, Sipila JI. Acoustic rhinometry, rhinomanometry and visual analogue scale before and after septal surgery: a prospective 10-year follow-up. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(1):23-9.
393. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Méchin H, Daures JP, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62(4):367-72.
394. Lara-Sanchez H, Alvarez Nuno C, Gil-Carcedo Sanudo E, Mayo Iscar A, Vallejo Valdezate LA. Assessment of nasal obstruction with rhinomanometry and subjective scales and outcomes of surgical and medical treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017;68(3):145-50.
395. Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, Bartra J, Davila I, Ferrer M, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. *Rhinology*. 2017;55(1):34-8.
396. Manteghi A, Din H, Bundogji N, Leuin SC. Pediatric septoplasty and functional septorhinoplasty: A quality of life outcome study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;111:16-20.
397. Kirtsreesakul V, Leelapong J, Ruttanaphol S. Can a Pretreatment Visual Analog Scale Predict Treatment Outcome in Allergic Rhinitis? *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(4):285-91.
398. Gray LP. Deviated nasal septum. Incidence and etiology. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1978;87(3 Pt 3 Suppl 50):3-20.
399. Stallman JS, Lobo JN, Som PM. The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(9):1613-8.
400. Smith KD, Edwards PC, Saini TS, Norton NS. The prevalence of concha bullosa and nasal septal deviation and their relationship to maxillary sinusitis by volumetric tomography. *Int J Dent*. 2010;2010.

401. Dinis PB, Haider H, Gomes A. Rhinomanometry, sinus CT-scan and allergy testing in the diagnostic assessment of chronic nasal obstruction. *Rhinology*. 1997;35(4):158-60.
402. Haight JS, Cole P. The site and function of the nasal valve. *Laryngoscope*. 1983;93(1):49-55.
403. Chaban R, Cole P, Naito K. Simulated septal deviations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114(4):413-5.
404. Cole P, Chaban R, Naito K, Oprysk D. The obstructive nasal septum. Effect of simulated deviations on nasal airflow resistance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114(4):410-2.
405. Dinis PB, Haider H. Septoplasty: long-term evaluation of results. *Am J Otolaryngol*. 2002;23(2):85-90.
406. Nicklasson B, Sundén L. Rhinomanometry and septoplasty. *J Laryngol Otol*. 1982;96(11):991-5.
407. Broms P, Jonson B, Malm L. Rhinomanometry. IV. A pre- and postoperative evaluation in functional septoplasty. *Acta Otolaryngol*. 1982;94(5-6):523-9.
408. Jalowayski AA, Yuh YS, Koziol JA, Davidson TM. Surgery for nasal obstruction--evaluation by rhinomanometry. *Laryngoscope*. 1983;93(3):341-5.
409. Clement PA, Kaufman L, Rousseeuw P. Active anterior rhinomanometry in pre- and postoperative evaluation, use of Broms' mathematical model. *Rhinology*. 1983;21(2):121-33.
410. Mertz JS, McCaffrey TV, Kern EB. Objective evaluation of anterior septal surgical reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1984;92(3):308-11.
411. Holmström M, Kumlien J. A clinical follow-up of septal surgery with special attention to the value of preoperative rhinomanometric examination in the decision concerning operation. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1988;13(2):115-20.
412. Gordon AS, McCaffrey TV, Kern EB, Pallanch JF. Rhinomanometry for preoperative and postoperative assessment of nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;101(1):20-6.
413. Nofal F, Thomas M. Rhinomanometry evaluation of the effects of pre- and post-operative SMR on exercise. *J Laryngol Otol*. 1990;104(2):126-8.
414. Bohlin L, Dahlqvist A. Nasal airway resistance and complications following functional septoplasty: a ten-year follow-up study. *Rhinology*. 1994;32(4):195-7.
415. Sipilä J, Suonpää J. A prospective study using rhinomanometry and patient clinical satisfaction to determine if objective measurements of nasal airway resistance can improve the quality of septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(8):387-90.
416. Jessen M, Malm L. Use of pharmacologic decongestion in the generation of rhinomanometric norms for the nasal airway. *Am J Otolaryngol*. 1988;9(6):336-40.
417. Jessen M, Malm L. The importance of nasal airway resistance and nasal symptoms in the selection of patients for septoplasty. *Rhinology*. 1984;22(3):157-64.
418. Jessen M, Ivarsson A, Malm L. Nasal airway resistance and symptoms after functional septoplasty: comparison of findings at 9 months and 9 years. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1989;14(3):231-4.

419. Elahi MM, Frenkiel S. Septal deviation and chronic sinus disease. *Am J Rhinol*. 2000;14(3):175-9.
420. Yepes-Nuñez JJ, Bartra J, Muñoz-Cano R, Sánchez-López J, Serrano C, Mullol J, et al. Assessment of nasal obstruction: correlation between subjective and objective techniques. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(6):397-401.
421. André RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenité GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(6):518-25.
422. Casey KP, Borojeni AA, Koenig LJ, Rhee JS, Garcia GJ. Correlation between Subjective Nasal Patency and Intranasal Airflow Distribution. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(4):741-50.
423. Lara Sánchez H, Álvarez Nuño C, Gil Carcedo Sañudo E, Mayo Iscar A, Vallejo Valdezate LA. Assessment of nasal obstruction with rhinomanometry and subjective scales and outcomes of surgical and medical treatment. *Acta otorrinolaringológica española: Organó oficial de la Sociedad española de otorrinolaringología y patología cérvico-facial*, ISSN 0001-6519, Vol 68, Nº 3, 2017, págs 145-150. 2017.
424. Hsu HC, Tan CD, Chang CW, Chu CW, Chiu YC, Pan CJ, et al. Evaluation of nasal patency by visual analogue scale/nasal obstruction symptom evaluation questionnaires and anterior active rhinomanometry after septoplasty: a retrospective one-year follow-up cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(1):53-9.
425. Meltzer EO, Casale TB, Nathan RA, Thompson AK. Once-daily fexofenadine HCl improves quality of life and reduces work and activity impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(4):311-7.
426. Stewart MG, Smith TL, Weaver EM, Witsell DL, Yueh B, Hannley MT, et al. Outcomes after nasal septoplasty: results from the Nasal Obstruction Septoplasty Effectiveness (NOSE) study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(3):283-90.
427. Pirilä T, Tikanto J. Unilateral and bilateral effects of nasal septum surgery demonstrated with acoustic rhinometry, rhinomanometry, and subjective assessment. *Am J Rhinol*. 2001;15(2):127-33.
428. Kim YH, Kim BJ, Bang KH, Hwang Y, Jang TY. Septoplasty improves life quality related to allergy in patients with septal deviation and allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(6):910-4.
429. Haroon Y, Saleh HA, Abou-Issa AH. Nasal soft tissue obstruction improvement after septoplasty without turbinectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(10):2649-55.
430. Valsamidis K, Titelis K, Karkos P, Markou K, Constantinidis J, Triaridis S. Predictive factors of patients' general quality of life after nasal septoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(2):429-38.
431. Valero A, Alonso J, Antepará I, Baró E, Colas C, del Cuvillo A, et al. Development and validation of a new Spanish instrument to measure health-related quality of life in patients with allergic rhinitis: the ESPRINT questionnaire. *Value Health*. 2007;10(6):466-77.
432. Pynnonen MA, Kim HM, Terrell JE. Validation of the Sino-Nasal Outcome Test 20 (SNOT-20) domains in nonsurgical patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(1):40-5.

433. Bugten V, Nilsen AH, Thorstensen WM, Moxness MH, Amundsen MF, Nordgard S. Quality of life and symptoms before and after nasal septoplasty compared with healthy individuals. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2016;16:13.
434. Natarajan D, Subbiah S, Nataraj R. A prospective study of outcome of septoplasty in allergic rhinitis in tertiary hospital. *International Journal of Advanced Research.* 2017;5:573-7.
435. Gillman GS, Staltari GV, Chang YF, Mattos JL. A Prospective Study of Outcomes of Septoplasty with Turbinate Reductions in Patients with Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(6):1118-23.
436. Sikorska-Szaflik H, Sozanska B. Quality of life in allergic rhinitis - children's and their parents' perspective in polish urban and rural population. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):64.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación etiológica de la rinitis	37
Tabla 2	Clasificación etiológica de la rinitis	38
Tabla 3	Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad	57
Tabla 4	Indicaciones de la PN con alérgeno	75
Tabla 5	Cuestionarios utilizados para evaluar la CVRS en la RA	115
Tabla 6	Cálculo de tamaño de la muestra necesaria para comparación de severidad y EVA según diferentes estimaciones, asumiendo una seguridad del 95%, un poder estadístico del 80%, ante un planteamiento bilateral con datos pareados	142
Tabla 7	Clasificación de la Rinitis según ARIA	151
Tabla 8	Ventajas de la rinomanometría	153
Tabla 9	Mediciones	161
Tabla 10	Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.	165
Tabla 11	Características clínicas antes y después de la cirugía.	167
Tabla 12	Variables clínicas antes y después de la cirugía (Prueba de McNemar)	169
Tabla 13	Temporalidad de la sintomatología antes y después de la cirugía	171
Tabla 14	Clasificación severidad antes y después de la cirugía	172
Tabla 15	Valores de ESPRINT antes y después de SPT	174
Tabla 16	Resultados de la RNM antes y después de cirugía	176

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	La alergia como enfermedad sistémica. (Fuente propia)	49
Figura 2	Algoritmo diagnóstico de la rinitis. (Fuente propia)	76
Figura 3	Endoscopia flexible. (Fuente propia)	82
Figura 4	Equipo de videoendoscopia. (Fuente propia)	83
Figura 5	Dispositivo para medir flujo máximo nasal. (Fuente propia)	84
Figura 6	Algoritmo de tratamiento de la RA. (Fuente propia)	94
Figura 7	Tratamiento de la RA. (Fuente propia)	113
Figura 8	Rinomanometría. Ejemplo. (Fuente propia)	154
Figura 9	Rinomanometría. Ejemplo. (Fuente propia)	154
Figura 10	Equipo de RNM. (Fuente propia).	156
Figura 11	Evolución de los valores de la EVA antes de la cirugía y tras la misma	173
Figura 12	Valores de la RNM antes y después de cirugía	177
Figura 13	Relación entre cuestionarios EVA y RNM después de la cirugía	178

PRODUCCIÓN Y ACTIVIDAD CIENTÍFICA

1. ASISTENCIA A CURSOS

1. **Actualización en asma.** 18 horas. 3.6 créditos. Fecha expedición 29/05/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
2. **Actualización en microbiota autóctona, probióticos y probióticos. Módulo I.** 20 horas. 2.5 créditos. Fecha expedición 19/05/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
3. **Actualización en microbiota autóctona, probióticos y probióticos. Módulo II.** 20 horas. 2.5 créditos. Fecha expedición 26/05/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
4. **Actualización en Neumología 2014: Una mirada al futuro.** 5 horas. 0.7 créditos. Fecha expedición 08/11/2014. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
5. **Alergia a las proteínas de leche de vaca: una patología por descubrir.** 25 horas. 3 créditos. Fecha expedición 07/05/2015. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
6. **Alergología pediátrica, módulo 1. Conceptos básicos en patología alérgica, su diagnóstico y actualización en alergia respiratoria y anafilaxia.** 40 horas. 5.6 créditos. Fecha expedición 11/05/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
7. **Alergología pediátrica, módulo 2. Actualización en diagnóstico molecular, alergia alimentaria, a fármacos y cutánea.** 35 horas. 4.9 créditos. Fecha expedición 05/10/2021. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
8. **Alergoreto. Casos clínicos en asma y en otras patologías alérgicas.** 30 horas. 5.2 créditos. Fecha expedición 19/09/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
9. **Alerxia a veneno de Himenópteros.** 2 horas. 0.5 créditos. Fecha expedición 11/05/2017. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autonómica.
10. **Alteraciones obstructivas nasales en la rinitis alérgica pediátrica.** 5 horas. 0.4 créditos. Fecha expedición 08/04/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
11. **Anafilaxia: diagnóstico e tratamiento.** 1.5 horas. 0.2 créditos. Fecha expedición 08/06/2017. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autonómica.
12. **Curso básico de espirometría.** Organizado por Sociedad Española de Patología Respiratoria. 16.25 horas. 1.8 créditos. Fecha expedición 5/04/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
13. **Biología, clínica y tratamiento del asma grave y otras enfermedades relacionadas con el eosinófilo.** 100 horas. 4.9 créditos. Fecha de expedición 08/10/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

14. **Casos clínicos en alergia: el papel del diagnóstico molecular.** 15 horas. 2.7 créditos. Fecha expedición 07/02/2017. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
15. **Casos clínicos en EPOC 1-2.** 18 horas. 3.8 créditos. 02/03/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
16. **Casos clínicos en EPOC 3-4.** 22 horas. 3.7 créditos. Fecha expedición 02/03/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
17. **Casos clínicos sobre pacientes alérgicos.** 10 horas. 1.7 créditos. Fecha expedición 03/10/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
18. **Chest Journal edición española.** 40 horas. 7 créditos. Fecha expedición 31/03/2015. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
19. **Código Sepse.** 5.5 horas. 1.1 créditos. Fecha expedición 31/05/2019. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autonómica.
20. **Contaminación, cambio climático y alergia.** 4 horas. 0.7 créditos. Fecha expedición 11/06/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
21. **Cogh challenge módulo 1 evaluación.** 25 horas. 3.8 créditos. Fecha expedición 03/12/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
22. **Curso de postgrado de escritura de artículos científicos.** Universitat de Barcelona. 5 créditos. Fecha expedición 01/07/2014.
23. **Curso de disfagia orofaríngea.** 3.1 créditos. Fecha expedición 10/11/2015. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
24. **Desensibilización a medicamentos: avanzando ante nuevos retos-DDIM 2021.** 5 horas. 0.7 créditos. Fecha de expedición 30/01/2021. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
25. **Desensibilización a quimioterápicos.** 3 horas. 0.4 créditos. Fecha expedición 26/06/2015. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
26. **Diagnóstico molecular de alergia.** 0.8 créditos. Fecha expedición 01/04/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
27. **Drug Desensitization international meeting (DDIM 2014).** 1.2 créditos. Fecha expedición 24/11/2014. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
28. **Enfermedad celíaca, presente y futuro.** 25 horas. 3.6 créditos. Fecha expedición 12/04/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.
29. **Higiene de manos edición 2019.** 5 horas. Fecha de expedición 31/05/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada Autonómica.
30. **Hipersensitivty Neumonitis: a comprehensive review.** Sociedad Española de

Alergología e Inmunología Clínica. 1.3 créditos. Fecha expedición 10/11/2015. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

31. **Importancia de la LTP en alergia alimentaria, manejo clínico.** 6 horas. 0.5 créditos. 22/09/2017. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autónoma.

32. **Interrelación entre alergia respiratoria y alergia a alimentos.** 5 horas. 0.6 créditos. Fecha de expedición 04/06/2018. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

33. **La alergia al veneno de himenópteros en el noroeste de España: la problemática actual.** 3.75 horas. 0.4 créditos. Fecha expedición 14/05/2016. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autónoma.

34. **Manejo del esputo inducido.** 20 horas. 3.5 créditos. Fecha expedición 31/03/2016. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

35. **Manual 36 SEPAR de procedimientos: La gasometría arterial.** 10 horas. 1.1 créditos. Fecha expedición 18/05/2018. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

36. **Máster de Actualización en Alergología. Education Rights and Technologies-Universidad CEU Cardenal Herrera.** 1500 horas. 60 créditos. Inicio 13/04/2020-fin 13/04/2021.

37. **Neumomundi.** 100 horas. 10.8 créditos. Fecha expedición 03/03/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

38. **Nutrición cardiosaludable.** 40 horas. 6 créditos. Fecha expedición 22/09/2015. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

39. **Progema 4.4. Revisión de la literatura para la actualización de la guía española para el manejo del asma.** 20.5 horas. 3 créditos. Fecha de expedición 27/02/2020. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

40. **Programa en alergia a los ácaros.** 4 créditos. Fecha expedición 23/11/2015. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

41. **Reunión anual 2014 Sociedade Galega de Alerxia e Inmunoloxía-edición 1.** 5 horas. 0.6 créditos. Fecha expedición 24/12/2015. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autónoma.

42. **Reunión anual da Sociedade Galega de Alerxia.** 7 horas. 0.9 créditos. Fecha expedición 25/11/2017. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autónoma.

43. **Reunión anual da Sociedade Galega de Alerxia.** 6 horas. 0.7 créditos. Fecha expedición 19/11/2016. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autónoma.

44. **Reunión anual da Sociedade Galega de Alerxia e Inmunoloxía Clínica (SGAIC).** 5 horas. 0.7 créditos. Fecha expedición 17/11/2018. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autónoma.

45. **Reunión anual da Sociedad Gallega de Alergia: reacciones cutáneas graves no**

inmediatas indicidas por medicamentos, compartiendo experiencias. 7 horas. 0.6 créditos. Fecha expedición 07/11/2015. Acreditado por la Comisión de Formación Continuada Autonómica.

46. **Rinitis alérgica.** 24 horas. 3.2 créditos. Fecha expedición 01/02/2016. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

47. **Rinitis alérgica en niños.** 16 horas. 0.7 créditos. Fecha expedición 30/03/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

48. **Rinitis alérgica local.** 5.5 horas. 0.7 créditos. Fecha expedición 01/04/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

49. **Simposio Internacional vía respiratoria única, enfermedad respiratoria alérgica. Simposio internacional de urticaria crónica.** Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. 0.6 créditos. Fecha expedición 24/10/2015. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

50. **XII Reunión CYNA (Controversias y Novedades en Alergia).** 0.9 créditos. Fecha expedición 30/01/2016. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

51. **XV Reunión CYNA (Controversias y Novedades en Alergia).** 7 horas. 0.7 créditos. Fecha expedición 12/11/2019. Acreditado por Comisión de Formación Continuada del SNS.

2. PUBLICACIONES

- J.M. López González, V. García Paz, B.M. Jiménez Gómez, M. Rial Prado, L.A. González Guzmán, A. Parra Arrondo, S. López Álvarez. **Anafilaxia perioperatoria.** Cir. May Amb 2013. 18(2). 81-88.

- Zamarrón C, Abdulkader I, Areses MC, García-Paz V, León L, Cameselle-Teijeiro J. **Metastases of renal cell carcinoma to the thyroid gland with synchronous benign and malignant follicular cell-derived neoplasms.** Case Reports on Oncological Medicine. 2013. Pág 485025. PMID 23878753. Doi 10.1155/2013/485025.

- Carlos Zamarrón, Vanesa García Paz, Christian Anchorena, Emilio Morete. **Síndrome de apnea del sueño asociado a alteraciones hormonales. A propósito de un caso.** Pneuma. 6(3). 117-120.

- Vila L. García V. **Oral tolerance induction with wheat: a valid therapeutic option in allergic patients.** Journal Of Investig Allergology and Clinical Immunology. 2015. 25(1). 77-8. PMID 25898707.

- Vila L, García V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. **Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in spanish children.** The Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice. 2015. 3(4). PMID 25869583. Doi:10.1016/j.jaip.2015.03.006.

- Carlos Zamarron, Vanesa García, Carlos Rábade y Félix del Campo. **Clinical characteristics and prevalence of sleep disordered breathing in patients with coronary artery disease**. Journal of Respiratory Medicine and Lung Disease. 2016. 1(2). 1-6.
- Vila L, García V, Martínez Azcona O, Pineiro L, Meijide A, Balboa V. **Mild to moderate hypersensitivity reactions to beta-lactams in children: a single-centre retrospective review**. BMJ Paediatrics Open. 2019. 3(1). PMID: 31206079. Doi 10.1136/bmjpo-2019-000435.
- García Paz V, Fernández Rodríguez M, Meijide Calderón A, Carballeira Anca I, Castro Murga M. **The importance of a complete clinical history: the vision of the patient as a whole**. 2019. 13(5). 1-4. Doi 10.26717.
- Calvo-Lobo C, Paineira-Villar R, López-López D, García-Paz V, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Palomo-López P. **Tarsal Tunnel Mechanosensitivity Is Increased in Patients with Asthma: A Case-Control Study**. J Clin Med. 2018 Dec 12;7(12). pii: E541. doi: 10.3390/jcm7120541.
- Calvo-Lobo C, Paineira-Villar R, García-Paz V, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Munuera-Martínez PV, López-López D. **Falls rate increase and foot dorsal flexion limitations are exhibited in patients who suffer from asthma: A novel case-control study**. Int J Med Sci. 2019 Apr 25;16(4):607-613. doi: 10.7150/ijms.32105.
- López-López D, Paineira-Villar R, García-Paz V, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Rodríguez-Sanz D, Calvo-Lobo C. **Impact of the Allergic Asthma on Foot Health-Related Quality of Life and Depression: A Novel Case-Control Research**. Medicina (Kaunas). 2019 May 8;55(5). pii: E124. doi: 10.3390/medicina55050124.
- García-Paz V, Chamorro-Petronacci CM, Paineira-Villar R, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Losa-Iglesias ME, Pérez-Sayáns García M, Sarandeses-García A, López-López D. **Allergic rhinitis improvement after septorhinoplasty in a sample of allergic rhinitis patients with septal deviation: a quasi-experimental research**. Sao Paulo Med J. 2021 Aceptado.

3. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- **Estudio epidemiológico observacional prospectivo para evaluar la relación entre el grado de concordancia de las opiniones entre pacientes y médicos especialistas en el control sintomático y el riesgo futuro en pacientes con asma moderada-grave**. Financiación Mundipharma Pharmaceuticals SL. Duración 2014. N1 identificador CONCORD-ASMA. Investigador principal Vanesa García Paz.
- **Estudio retrospectivo para valorar criterios que motivan los cambios en la terapia de mantenimiento de los pacientes con asma persistente moderada-grave**. Financiación Mundipharma Pharmaceuticals SL. Duración 2017. Código AEMPS MUN-ASM-2016-01. Investigador principal Vanesa García Paz.
- **Estudio prospectivo para evaluar la calidad de vida con sus factores determinantes, como la adherencia al tratamiento y la satisfacción con la inmunoterapia en pacientes con rinoconjuntivitis con o sin asma sensibilizados al menos a un aeroalérgeno**.

Financiación Roxall Medicina España. Duración 2015-2017. Código AEMSPS BIA-ALE-2014-01. Investigador colaborador Vanesa García Paz.

- **Estudio multicéntrico fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y fármaco activo, de búsqueda de dosis para investigar la eficacia y la seguridad de QGE031 como tratamiento complementario en pacientes con urticaria crónica espontánea.** Financiación Pharma development Unit Head de Novartis Farmacéutica. Duración 2015-2017. Código AEMPS CQGE031C2201. Investigador colaborador Vanesa García Paz.

- **Estudio observacional sobre el impacto de la enfermedad alérgica en el rendimiento escolar en niños y adolescentes con asma bronquial causada por alergia a los ácaros del polvo doméstico.** Estudio independiente, memoria económica cero. Duración 2017-2019. Código AEMPS SJD-INM-2017-01. Investigador principal Vanesa García Paz.

4. PREMIOS DE INVESTIGACIÓN

- Título: **Primeira Publibeca Allergy Therapeutics.** Concesionaria: Sociedade galega de Alerxia. Comunicación a Congreso Nacional de Alergología. 2018.

- Título: **Publibeca Allergy Therapeutics.** Concesionaria: Sociedade galega de Alerxia. Comunicación a Congreso Nacional de Alergología. 2019.

- Título: **Impacto de la enfermedad alérgica en el rendimiento laboral y actividades habituales de los padres o cuidadores de niños y adolescentes con asma por alergia a los ácaros del polvo doméstico.** Entidad concesionaria: Sociedad de Alergología y Asma Pediátrica. Comunicación a congreso nacional de Alergia Pediátrica. 2020.