



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OTORRINOLARINGOLOGÍA
HOSPITAL DR. DOMINGO LUCIANI

**RINITIS NO ALÉRGICA: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FUROATO DE
MOMETASONA**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Especialista en Otorrinolaringología

Auroramanuela Barreto Zapata
Laura Gabriela Cárdenas Cuadros

Caracas, noviembre de 2016

IRENE AVELLAN RODRIGUEZ

Tutora

SORAYA SYLVANA GARCÍA CARRERA

Directora del Programa de Especialización en
Otorrinolaringología

IRENE AVELLÁN RODRIGUEZ

Coordinadora del Programa de Especialización en
Otorrinolaringología

MG SC. NELSON CROCE

Asesor estadístico

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	20
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	30
REFERENCIAS	37
ANEXOS	41

RINITIS NO ALÉRGICA: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FUROATO DE MOMETASONA

Auroramanuela Barreto, C.I. 17.704.436. Sexo: Femenino, E-mail: aurorabz@gmail.com.
Telf: 04142098163. Dirección: Hospital Domingo Luciani, Caracas. Programa de
Especialización en Otorrinolaringología

Laura Gabriela Cárdenas, C.I. 18.565.039. Sexo: Femenino, E-mail:
gabycardenas88@hotmail.com. Telf: 04164237193. Dirección: Hospital Domingo Luciani,
Caracas. Programa de Especialización en Otorrinolaringología

Tutor: **Irene Avellán**, C.I. 6.820.234. Sexo: Femenino, E-mail: iar18041@hotmail.com. Telf:
04166208998. Dirección: Hospital Domingo Luciani, Caracas. Especialista en
Otorrinolaringología

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es determinar la eficacia y seguridad del furoato de mometasona en el tratamiento de rinitis no alérgica en los pacientes que acuden a la consulta de rinología del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani durante el periodo de febrero a abril del año 2016. **Métodos:** Es un estudio de tipo ensayo clínico terapéutico simple ciego, controlado por placebo, prospectivo y longitudinal. Donde se estableció un grupo control y un grupo de estudio al que se le aplicó el tratamiento con furoato de mometasona durante 6 semanas, a los pacientes se les aplicó el cuestionario total de síntomas nasales (ETSN) antes y después del tratamiento, así como se realizó la medición del flujo nasal inspiratorio pico antes y después del tratamiento. **Resultados:** En la congestión nasal en ETSN en las últimas 12 horas y 2 semanas, se evidenció que para los 9 pacientes del grupo placebo la media de puntuación pre tratamiento y post tratamiento, fue de 1.0 puntos. Para el grupo experimental (13 pacientes), la media de puntuación pre tratamiento fue de 1.8 y la media de puntuación post tratamiento fue de 0.3 puntos. Esta diferencia es estadísticamente significativa, con una $p < 0,05$ de 0.014032. El flujo pico inspiratorio nasal (FIPN) se puede observar que para el grupo placebo, la media pre- tratamiento fue de 83 l/min y post- tratamiento fue 82 l/min, mientras que para el grupo experimental fue de 75 l/min pre- tratamiento y post- tratamiento fue de 114 l/min, se evidencia una $p < 0,05$ de 0.044939 y una diferencia estadísticamente significativa. No se observó una diferencia significativa en la sumatoria total de ETSN. **Conclusiones:** El Furoato de mometasona como esteroide tópico nasal es eficaz y seguro para el tratamiento de la RNA, el FINP es un parámetro objetivo para el estudio de la obstrucción nasal y la respuesta al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Rinitis, rinitis no alérgica, esteroides tópicos nasales, furoato de mometasona, flujo pico inspiratorio nasal.

NON-ALLERGIC RHINITIS: MOMETASONA FUROATO EFFICACY AND SAFETY

ABSTRACT

Objective: The objectives of this studyisto determine the efficacy and safety of mometasona furoato in the etreatment of non-allergic rhinitis in patients attending the consultation of the General Hospital Dr. Domingo Luciani during the period from February to April 2016.

Methods: It was a rehearsal studio type simple-blind, placebo-controlled, prospective and longitudinal. Where control and a study group that was applied to treatment with mometasona furoato for 6 weeks, patients were apply the full questionnaire nasal symptoms (ETSN) before and after treatment group will be established, as well as performs the measurement of peak inspiratory flow nasal before and after treatment.

Results: Nasal congestion ETSN in the last 12 hours and 2 weeks, it became clear that for the 9 patients in the placebo group the average rating pretreatment and post treatment was 1.0 points. For the experimental group (13 patients), the mean score was 1.8 pre-treatment and post-treatment mean score was 0.3 points. This difference is statistically significant, with $p < 0,05$ of 0.014032. The peak flow nasal inspiratory (FIPN) can be seen that for the placebo group, the present average treatment was 83l / min and post-treatment was 82 l / min, whil the experimental group was 75 l / min pre - treatment and post-treatmentwas114 l / min, a $p < 0,05$ of 0.044939 and a statistically significant difference is evident. A significant difference was observed in total sum of ETSN.

Conclusions: Mometasone furoate nasal steroid nasal topically is effective and safe forth treatment of RNA, the FINP is a target for the study of nasal obstruction and treatment response parameter.

KEYWORDS: rhinitis, non-allergic rhinitis, nasal topical steroid, mometasona furoate, nasal peek flow.

INTRODUCCIÓN

Planteamiento y delimitación del problema

La rinitis es un problema de salud pública global y se define como la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: congestión, rinorrea, estornudos, prurito nasal, y obstrucción nasal; otros síntomas reportados incluyen carraspeo, dolores de cabeza, dolor facial, dolor de oído, ronquidos, picazón en la garganta y el paladar. Las dos clasificaciones principales de esta entidad son la rinitis alérgica y no alérgica (RNA).⁽¹⁾

La rinitis alérgica (RA) se produce cuando un alérgeno es el detonante de los síntomas nasales, esta se produce por una reacción inflamatoria mediada por IgE a los ácaros del polvo, esporas de moho y la caspa de animales, mientras que la rinitis alérgica estacional se atribuye a una gran variedad de pólenes que varían dependiendo de la región geográfica. La rinitis no alérgica (RNA) se define como síntomas nasales crónicos, como obstrucción nasal y rinorrea que se producen con relación a factores desencadenantes no alérgicos, no infecciosos, como el cambio en el clima, las diferencias de presión barométrica, la exposición a olores cáusticos o el humo del cigarrillo, determinándose con pruebas cutáneas negativas para alérgenos relevantes y/o pruebas de anticuerpos específicos del alérgeno.

En los Estados Unidos la rinitis alérgica afecta entre 10-30 % de la población general adulta y hasta el 40% de los niños, afectando alrededor de unos 30-60 millones de personas, en cambio, la rinitis no alérgica afecta aproximadamente al 34% de la población, comprometiendo a alrededor de 19 millones de personas, predominando adultos de sexo femenino. Sin embargo en 44-87% de las personas con rinitis se han mezclado tanto la rinitis alérgica y no alérgica, por lo cual no se tiene un registro preciso de los pacientes con patología no alérgica.⁽¹⁾

Aunque muchos pacientes minimizan los síntomas de rinitis como un inconveniente más que una enfermedad, la carga económica es bastante significativa. En Estados Unidos los costos médicos directos (servicios médicos, diagnósticos, medicamentos entre otros) casi se

duplicaron de US \$ 6,1 mil millones en 2000 a US \$ 11,200 millones en 2005. En general, la rinitis alérgica es la enfermedad crónica más costosa con el 75% de los costos procedentes de la disminución de la productividad, y un porcentaje importante de pacientes con RNA son diagnosticados de forma errónea como RA y no mejoran con el tratamiento convencional de la misma, representando un costo vital a la sociedad.

El furoato de mometasona es un glucocorticoide tópico con acción antiinflamatoria local, inhibe la liberación de mediadores celulares: leucotrienos e histamina y reduce la actividad de eosinófilos y neutrófilos. Forma parte del tratamiento de elección en el manejo de la rinitis alérgica moderada severa persistente, estacional o perenne según ARIA 2012⁽²⁾ (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma); en la rinosinusitis aguda y crónica (con y sin pólipos) según EPOS 2012 (Consenso Europeo sobre Rinosinusitis y Pólipos Nasales)⁽³⁾ y la actualización de la Academia Americana de ORL,⁽⁴⁾ sin embargo; solo el propionato de fluticasona y la beclometasona son los únicos esteroides tópicos aprobados por la FDA para el manejo de la RNA. Los efectos positivos del furoato de mometasona han sido ampliamente estudiados sobre la mucosa rinosinusal, por lo que surge como interés de investigación en esta patología.

Por estas razones, se planteo conocer ¿cuál será la eficacia y seguridad del furoato de mometasona para el tratamiento de la rinitis no alérgica en pacientes de 15 a 80 años que acudan a la consulta de rinología del servicio de Otorrinolaringología, del Hospital Dr. Domingo Luciani durante el periodo de febrero a abril de 2016?

Justificación e importancia

Existe un subregistro y subdiagnóstico de la RNA, donde la prevalencia no se ha establecido y se estima que 1 de cada 4 pacientes que asiste a atención primaria en salud con diagnóstico de RA presenta realmente una RNA, significa entonces que existen aproximadamente 19 millones de pacientes en Estados Unidos los cuales generan un costo muy importante. Sin embargo; a nivel de la consulta especializada el diagnóstico tanto de RA como RNA son equivalentes, evidenciando costos similares en ambas patologías.

Con muchos subtipos de la enfermedad, la verdadera carga económica de la RNA es subestimada, un ejemplo de esto se evidencia en el programa de atención médica del sur de California, donde los registros de más de 1 millón de pacientes inscritos en su programa permanente 2002-2005, se encontró que el 15 % tenía al menos 1 síntoma de RNA. Otro 14 % recibió medicación para rinitis sin consulta médica previa. Aunado a esto se encontró que los pacientes de ambos grupos tenían significativamente más visitas de atención de la salud por año que el asma (4.2 veces más), sinusitis aguda (6-8 veces más) y todos los otros diagnósticos (casi el doble). Igualmente se demostró; que los pacientes con rinitis tienen una mayor prevalencia de enfermedades concomitantes como el asma, la sinusitis aguda y crónica, poliposis nasal, conjuntivitis, otitis media aguda, otitis media serosa crónica, apnea del sueño y la fatiga.⁽⁵⁾

En la literatura internacional existen estudios documentados de fase III con furoato de mometasona, sin embargo; estos no han sido concluyentes y se requieren estudios adicionales con furoato de mometasona para demostrar su utilidad. En el tratamiento de la RNA solo el propionato de fluticasona y la beclometasona han sido aprobados para su uso humano por la FDA. Tomando en cuenta la importancia del furoato de mometasona, ampliamente documentada para el tratamiento de la RA, será de gran valor estudios que establezcan la eficacia y seguridad de este esteroide, para el tratamiento de la RNA tanto a nivel nacional como internacional.

Es importante mencionar que el Hospital “Dr. Domingo Luciani” constituye un centro de referencia nacional para las patologías de otorrinolaringología, ya que es el único servicio en esta especialidad del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales del área metropolitana de Caracas. Ahora bien; tomando en cuenta que este hospital tiene un área de influencia de más de 2 millones de pacientes, representa de interés y relevancia determinar los elementos que conforman esta patología, observando los dos parámetros más importantes de los ensayos clínicos como son la eficacia y la seguridad, en este caso de la mometasona como esteroide tópico inhalado para el tratamiento de la rinitis no alérgica, en uno de los hospitales que para la esfera de otorrinolaringología nacional constituye uno de los centros de referencia más importantes, aporta evidencia que ayuda al tratamiento efectivo de los pacientes que padecen de esta enfermedad.

Delimitaciones

El presente trabajo se realizó en el servicio de Otorrinolaringología, en la consulta de rinología del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani, durante el periodo comprendido de febrero a abril de 2016.

Antecedentes

El uso de esteroides tópicos nasales en el tratamiento de la RNA, fue estudiado en un ensayo de *Webbet al.*⁽⁶⁾ aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en él 983 pacientes con rinitis no alérgica recibieron propionato de fluticasona 200 mcg, 400 mcg o placebo durante 28 días. El punto final primario fue el cambio medio en la puntuación total de síntomas nasales, que era una suma de calificaciones de pacientes de obstrucción nasal, goteo nasal y rinorrea. Los individuos presentaban tanto RNA por NARES (Rinitis no alérgica eosinofílica) como no NARES, demostrándose una mejoría estadísticamente significativa, similar con cualquiera de las dosis de propionato de fluticasona en comparación con el placebo. Sin embargo; hay un subgrupo de pacientes RNA que no responden a los corticosteroides intranasales y se justifican más estudios en ellos, puesto que no responden al tratamiento convencional.

Lundbland et al.⁽⁷⁾ estudiaron la eficacia del furoato de mometasona en el tratamiento de la rinitis no alérgica: estudio nórdico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, donde se tomaron 329 pacientes de 16 centros: 7 en Suecia, 3 en Dinamarca, 3 en Finlandia y 3 en Noruega durante 9 años. En éste se colocó tratamiento durante 6 semanas y 3 semanas de seguimiento, utilizando el cuestionario total de síntomas nasales, evidenciando mejoría de 56 % en RNA y 49 % en el grupo control. Sin embargo; no hubo una diferencia estadísticamente significativa.

En la Universidad de Kirikkale (Turquía), *Baccioglu et al.*⁽⁸⁾ realizaron un estudio clínico, ciego y de grupos paralelos, para determinar la eficacia y seguridad de la triamcinolona en adultos en el tratamiento de la rinitis alérgica y no alérgica. Se tomaron 41 pacientes mayores de 12 años, se realizaron pruebas cutáneas, serología y flujo inspiratorio nasal pico (FINP), así como la escala total de síntomas nasales (ETSN), test de calidad de vida

asociada a salud, y la escala de somnolencia de Epworth para determinar la eficacia pre o post tratamiento, a las 3 y a las 6 semanas. Los pacientes con pruebas alérgicas positivas, obstrucción mecánica, rinosinusitis clínica y tomográfica, rinitis no alérgica eosinofílica, senil, atrófica, hormona, ocupacional, vasomotora e inducida por drogas, fueron excluidos del grupo del grupo de rinitis no alérgica (RNA). Además, los sujetos con diagnóstico de enfermedades sistémicas, inmunoterapia, infección en las últimas 4 semanas, embarazo o lactancia, rinitis inducida por irritantes, historia de anafilaxis, fumadores y consumidores de antihistamínicos o antiinflamatorios en las últimas 4 semanas previas al estudio, fueron excluidos. En este estudio demostraron que la conjuntivitis ocular y el ronquido, mejoraron en ambos grupos después de 2 a 6 semanas. Solo en la RNA hubo mejoría estadísticamente significativa en la obstrucción nasal, rinorrea posterior después de dos semanas de tratamiento y se recomienda como un tratamiento seguro y eficaz.

En una revisión realizada por Samoliński *et al*, durante 40 años, se establecieron diferentes usos de los esteroides intranasales, donde se observa su efectividad en diversas patologías, desde las más frecuentes como la rinitis alérgica hasta las menos frecuentes como la RNA; la farmacología local de corticosteroides intranasales está relacionada con la potencia tópica, solubilidad en lípidos y la biodisponibilidad sistémica.⁽⁹⁾ El mecanismo de entrega (aerosoles frente a gotas) también pueden influir en la concentración local del fármaco y su metabolismo posterior. La abundante vascularización de la mucosa nasal proporciona un área de superficie grande para la absorción del medicamento. Aunado a esto; la solubilidad en lípidos es uno de los factores claves para determinar las absorciones locales. La solubilidad en lípidos es menor con las generaciones anteriores de corticosteroides intranasales y van en el siguiente orden descendente: furoato de mometasona, propionato de fluticasona, budesonida, acetónido triamcinolona y flunisonida.

La biodisponibilidad sistémica de las generaciones anteriores de corticosteroides se reporta entre el 10 % y el 50 %, sin embargo; en los preparados de nueva generación (por ejemplo: fluticasona propionato y furoato de mometasona) es <1 %. La vida media de furoato de mometasona es de 5,8 horas, y de fluticasona propionato y furoato de fluticasona es de 10 horas. Tenemos entonces que la mayoría de los corticosteroides intranasales se metabolizan en

el hígado, quedando en evidencia la eficacia farmacológica in vitro de este grupo de medicamentos en especial el furoato de mometasona.⁽⁹⁾

La medición del Flujo Inspiratorio Pico Nasal, es un método económico, simple y fácil de llevar a cabo, para evaluar la permeabilidad nasal tanto en atención primaria y secundaria, para ayudar al diagnóstico y documentación de la enfermedad nasal de cualquier índole. En el trabajo de Ottaviano,⁽¹⁰⁾ se establecen los valores normales de Flujo Inspiratorio Pico Nasal (FINP), tanto para hombres como para mujeres. Los sujetos participantes en este estudio completaron el cuestionario SNOT 20, obteniendo un puntaje total menor de 1, asimismo se verificó que no fueran fumadores, ni asmáticos, sin cirugías previas en nariz y senos paranasales, se interrogó sobre su edad, raza y se midió su estatura. Todos los sujetos fueron evaluados estando en posición sentada y además instruidos para inhalar lo más fuerte y rápido posible a través de la máscara, manteniendo la boca cerrada e iniciando al final de una expiración profunda. Se obtuvieron tres inspiraciones satisfactorias y los más altos resultados de las tres mediciones, fueron tomados como FINP. Todas las medidas en este estudio fueron realizadas por el mismo observador (Ottaviano).

En este estudio se concluye que la medición del FINP, puede ser de utilidad para alergólogos y rinólogos pues mide la permeabilidad nasal en diagnóstico, por ejemplo; en provocación nasal y en trabajos pre y post tratamiento incluso en el entorno del hogar. Significa entonces; que esta medición también es útil para médicos generales como un método de diagnóstico y seguimiento de enfermedades nasales lo cual puede incidir directamente en la atención primaria en salud.

Marco Teórico

La RNA se produce cuando los síntomas nasales están en relación a la inflamación, más no están relacionadas con una enfermedad alérgica concomitante, es decir; inflamación no mediada por IgE.

Se define como eficacia de un fármaco, a la capacidad de alcanzar el efecto que se espera o se desea tras la realización de una acción. No debe confundirse este concepto con el de eficiencia (del latín *efficientia*), que se refiere al uso racional de los medios para alcanzar

un objetivo predeterminado (es decir; cumplir un objetivo con el mínimo de recursos disponibles y de tiempo).

La seguridad de un medicamento es la característica de éste de poder usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables. Por tal motivo; es una característica relativa y en farmacología clínica su medición es problemática, debido a la falta de definiciones operativas y por razones éticas y legales. Sin embargo; mediciones como el intervalo de concentraciones terapéuticas permiten en algunos casos, la comparación de la seguridad relacionada con el uso de determinados medicamentos.

A su vez, la patogénesis de la RNA no está claramente dilucidada y probablemente varía, ya que pocos estudios han explorado las causas etiológicas. Hay muchas condiciones que pueden tener presentaciones similares a RA y RNA, incluyendo pólipos nasales, factores anatómicos y mecánicos, enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas, condiciones genéticas y de inmunodeficiencia, sin embargo; muchos pacientes tienen síndromes nasales que no son alérgicos ni infecciosos y no son causados por anormalidades mecánicas o anatómicas.

Ahora bien; actualmente la RNA tiene 9 subtipos principales que incluye la rinopatía no alérgica, rinitis no alérgica con eosinofilia, rinitis atrófica, rinitis senil, rinitis gustativa, rinitis inducida por fármacos, rinitis inducida por hormonas, rinitis ocupacional y fístula de líquido cefalorraquídeo.⁽¹¹⁾

Los síntomas nasales característicos de la rinitis no alérgica son a menudo indistinguibles de los que ocurren en la rinitis alérgica; el paso para llegar a un diagnóstico definitivo es excluir o diagnosticar la sensibilidad a alérgenos inhalados. El diagnóstico de la rinitis no alérgica es clínico y de exclusión, éste depende de la historia clínica y examen físico. Las preguntas claves en la historia se relacionan a los factores desencadenantes que tiene la rinitis, que serán determinantes para el diagnóstico de los diversos subtipos.

Clínica y epidemiológicamente los pacientes con rinitis no alérgica a menudo refieren como motivo de consulta congestión nasal y rinorrea, en lugar de los estornudos y prurito nasal, que son los síntomas predominantes de rinitis alérgica. Los pacientes con rinitis no

alérgica tienden a desarrollar síntomas a una edad más avanzada siendo la adultez la edad característica y el sexo femenino en su mayoría es el más afectado.

Se tiene entonces; que los desencadenantes más comunes de la rinitis no alérgica son los cambios en el clima y la temperatura, alimentos, perfumes, olores, humo y vapores; la exposición a animales no conduce a estos síntomas. Adicionalmente; los pacientes con rinitis no alérgica tienen pocas quejas de los síntomas concomitantes de conjuntivitis alérgica (picor, lagrimeo, enrojecimiento e hinchazón) y como generalmente son tratados como RA no encuentran mejoría alguna con los antihistamínicos orales.

En la siguiente tabla se evidencian las principales diferencias clínicas entre RA y RNA:

Tabla N° 1: Comparación de síntomas/signos/pruebas entre RA y RNA

Síntoma/Signo/Prueba	Rinitis Alérgica	Rinitis No Alérgica
Obstrucción nasal	Frecuente	Frecuente
Rinorrea	Frecuente	Poco frecuente
Prurito nasal	Muy frecuente	Raro
Estornudo	Frecuente	Raro
Goteo post nasal	Menos frecuente	Muy frecuente
Otros síntomas alérgicos	Presentes	Ausentes
Mucosa Nasal	Pálida	Eritematosa
Estacionalidad	Variable	Perenne/se exacerba con los cambios climáticos
Exacerbante	Exposición a alérgeno	Exposición a irritantes, cambio climático, niveles hormonales
Historia familiar de alergias	Frecuente	Raro
Pruebas cutáneas	Positiva	Negativas
Eosinofilia nasal	Presente	Ausente (solo presente en NARES)

Fuente: Nguyen P, Vickery J, Blaiss M. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic, Allergy Asthma Immunol Res. 2011;3 (3):148-156.⁽¹²⁾

Significa entonces que la rinopatía no alérgica (RNA) anteriormente conocida como vasomotora o rinitis idiopática, es la forma más comúnmente diagnosticada de RNA, representa 60 % de los casos de esta. Se caracteriza por síntomas nasales esporádicos o persistentes que se desencadenan por: olores fuertes, aire frío, cambios de temperatura, humedad, presión barométrica, las emociones fuertes, el alcohol y cambios simples en los niveles hormonales. El diagnóstico se realiza clínicamente y el inicio es típicamente en la edad adulta con predominio del sexo femenino con pruebas alérgicas negativas. Aunque la

epidemiología de este subtipo de rinitis no alérgica no se ha estudiado definitivamente, se estima que 14 millones de estadounidenses sufren de rinitis vasomotora, con una prevalencia mundial que se acerca 320 millones.⁽¹³⁻¹⁷⁾

Es bueno recordar; que se utilizó el término vasomotora ya que sugiere la participación de los nervios, glándulas, y vías vasculares como mecanismo fisiopatológico, generalmente se cree que deriva de un desequilibrio autonómico de entrada en la mucosa nasal. Un estímulo inicial resulta en congestión nasal y/o rinorrea inducida por taquicininas desde el sistema nervioso central, que a su vez; también puede inhibir los mediadores simpáticos y favorecer aún mas la respuesta parasimpática. Tai y Baraniuk,⁽¹⁸⁾ sugirieron que la estimulación sensorial de las fibras C conduce a la liberación de la sustancia P y la calcitonina, esto conlleva a un aumento de la excreción, la acetilcolina y de receptores que se manifiesta como el dolor y la congestión.

La rinitis no alérgica con eosinofilia (NARES): se desarrolla en la edad adulta y se caracteriza por un año de síntomas nasales como profusa rinorrea y congestión nasal. Estos pacientes tienen pruebas cutáneas de alergia negativas y los niveles de IgE en suero normales. Se presenta en la adultez y no tiene predilección por sexo. Clásicamente en el frotis nasal tienen un porcentaje de eosinófilos mayor al 5 %, aunque generalmente puede ser mayor al 20 %. Muchos de estos pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la aspirina (ASA), sinusitis, pólipos nasales y asma. Estos pacientes también corren aumento del riesgo de desarrollar apnea obstructiva del sueño.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Existe una variante del NARES, llamada rinitis no alérgica con síndrome de eosinofilia en sangre (BENARES). Estos pacientes comparten las mismas características que los pacientes con NARES excepto, que carecen de eosinofilia nasal y en lugar de esto tienen niveles séricos elevados de eosinófilos. El diagnóstico se realiza de forma clínica, con pruebas alérgicas negativas y practicando frotis nasal y hematología sanguínea.⁽²¹⁻²²⁾

La rinitis medicamentosa (RM) se caracteriza por congestión nasal severa, debido a un efecto rebote por el uso excesivo de descongestionantes tópicos, tales como oximetazolina, un imidazol y fenilefrina. El tratamiento consiste en corticoides tópicos nasales y/o corticoides orales, con la retirada progresiva de los descongestionante tópico durante 3-7 días. La

incidencia es de entre 1-9 % de la rinitis no alérgica y es más común en los adultos más jóvenes y las mujeres embarazadas.⁽²³⁾ La mucosa nasal está innervada por fibras simpáticas que liberan norepinefrina y estimulan a los receptores alfa 1 y alfa 2. Esto a su vez causa vasoconstricción.⁽²⁴⁾

Las aminas y derivados simpaticomiméticos (fenilefrina y oximetazolina, respectivamente) pueden producir vasoconstricción por la liberación endógena de noradrenalina. El problema surge con el uso prolongado, esto conduce a la reducción de la producción de norepinefrina y una disminución de la sensibilidad de los receptores alfa, que a su vez; requieren dosis más altas para un menor tiempo de acción. Este ciclo de uso de excesivas dosis que produce alivio sintomático, conduce a empeorar los síntomas originales. El riesgo de RM es mayor después de 10 días de uso de los medicamentos, el tratamiento incluye una detención gradual del descongestionante con introducción de corticosteroides tópicos. Esto conducirá a un aumento temporal en los síntomas y los individuos deben ser advertidos de antemano de ello, para no reiniciar la medicación inicial. De esta forma; los pacientes deben estar fuera de la medicación durante 3 meses antes de iniciar cualquier otro tratamiento médico o quirúrgico para la enfermedad nasal original.

Rinitis inducida por medicamentos: Existe una variedad de medicamentos que pueden causar rinitis cuando se administra por vía oral o por vía tópica.

En el caso anterior se incluyen la mayoría de los medicamentos: La cocaína, descongestionantes nasales tópicos, tipo - 5 inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE - 5) – Sildenafil, antagonistas alfa adrenérgicos, la reserpina, la hidralazina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los betabloqueantes, metildopa, guanetidina, la fentolamina, los anticonceptivos orales, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, la aspirina, agentes psicotrópicos, la tioridazina, clordiazepóxido, la clorpromazina, la amitriptilina, la perfenazina y el alprazolam.

La Rinitis Hormonal (RH):se refiere a la congestión y los síntomas nasales que se producen en respuesta a las hormonas femeninas endógenas, como se ve en el embarazo, además en trastornos endocrinos como la acromegalia y el hipertiroidismo.

Los estrógenos afectan el sistema nervioso autónomo mediante el aumento de una serie de factores, incluyendo parasimpáticos y también se incrementa la inhibición del sistema simpático. Por lo tanto; las causas más comunes son el embarazo, la menstruación, la pubertad y estrógeno exógeno. Con el embarazo generalmente se manifiesta en el segundo mes y continuará durante todo este período. La rinitis del embarazo suele comenzar en el segundo mes con congestión grave y se resuelve alrededor de 2 semanas posparto. El tratamiento consiste en una solución salina en aerosol nasal o lavado nasal.

El hipotiroidismo también se sabe que causa la rinitis hormonal, en éste aumenta la liberación de TSH que causa edema de los cornetes. La congestión nasal y rinorrea son los síntomas más comunes de RH en mujeres con hipertensión.

La base del tratamiento para RNA es en primer lugar evitar los desencadenantes, es decir; la exposición al agente detonante. En segundo lugar se encuentra la terapia médica donde el pilar son los corticosteroides intranasales; también se han encontrado antihistamínicos tópicos y anticolinérgicos tópicos tales como bromuro de ipatropio (0,03%) en spray nasal que son eficaces en el tratamiento exitoso.

Los corticosteroides intranasales son eficaces en la rinitis no alérgica, especialmente en la rinitis vasomotora y en NARES. El propionato de fluticasona y beclometasona son los únicos corticosteroides tópicos aprobados por la FDA en los E.E.U.U. para el tratamiento de la RNA. Clínicamente, no parece haber una diferencia entre los esteroides intranasales disponibles en este tiempo, la mayoría se dosifica dos veces al día y los pacientes deben ser informados que puede tomar de 24 a 72 horas antes que los síntomas empiecen a mejorar, aunque se dice que el inicio de la acción puede ser de 3-12 horas.

Actualmente las preparaciones de corticosteroides intranasales disponibles incluyen la generación de medicamentos como dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona y flunisolida, y las nuevas preparaciones de budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona y furoato de mometasona. Estos agentes difieren en sus potencias locales, solubilidad en lípidos, biodisponibilidad local y sistémica.

Los corticosteroides intranasales son considerados la primera elección del tratamiento de la RHA y se administran como aerosoles nasales o gotas. Los corticosteroides son hormonas esteroideas producidas por la corteza suprarrenal. Actúan localmente sobre la mucosa nasal, generando un efecto antiinflamatorio y de inmunosupresión, con mínimos efectos sistémicos.⁽²⁴⁾

La farmacología local de los corticosteroides intranasales está relacionada con la potencia tópica, solubilidad en lípidos y la biodisponibilidad sistémica. El mecanismo de entrega (aerosoles frente a gotas) también pueden influir en la concentración local del fármaco y su metabolismo posterior.⁽²⁴⁾ La abundante vascularización de la mucosa nasal proporciona un área de superficie grande para la absorción del medicamento. La solubilidad en lípidos es uno de los factores clave para determinar las absorciones locales, asimismo, es menor con las generaciones anteriores de los corticosteroides intranasales, en el siguiente orden descendente: furoato de mometasona, propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona acetónido y flunisonida.

El siguiente factor más importante en la farmacología local es la potencia del medicamento. El propionato de fluticasona y furoato de mometasona tienen mayor capacidad de unión al receptor de corticosteroides, en comparación con otras preparaciones. El rango de dosis de corticosteroides intranasales varía según la preparación y modo de administración (spray frente a gotas) y puede ser de entre 25 a 400 microgramos por aplicación. La biodisponibilidad de los corticosteroides intranasales depende de la absorción a través de la mucosa nasal, la absorción de la fracción de ingestión en el tracto gastrointestinal y el grado de primer paso en el metabolismo hepático. La biodisponibilidad sistémica de las generaciones anteriores, se informa que se encuentra entre el 10% y el 50%, sin embargo; el de los preparados de nueva generación (por ejemplo: fluticasona propionato y furoato de mometasona) es <1 %. La vida media de furoato de mometasona es de 5,8 horas, y de fluticasona propionato y furoato de fluticasona es de 10 horas. La mayoría de los corticosteroides intranasales se metabolizan en el hígado.^(1,25)

Los corticosteroides tienen un efecto inmunosupresor y antiinflamatorio. Los corticosteroides intranasales han demostrado suprimir la síntesis de citoquinas pro-

inflamatorias, incluyendo la interleucina- IL-1, IL - 2, factor de necrosis tumoral interferón- α y factores estimulantes de colonias (CSF), tales como IL- 3. Los corticosteroides también inhiben la producción de enzimas proinflamatorias, por ejemplo, colagenasa, elastasa.

Es importante señalar; que este tipo de medicamentos tienen propiedades vasoconstrictoras locales, estos mecanismos resultan en una amplia gama de efectos anti-inflamatorios, incluyendo la prevención de la exudación de fluidos y la reducción de la cantidad de células inflamatorias en la nariz, incluyendo linfocitos, mastocitos, basófilos, eosinófilos, macrófagos y neutrófilos. Además tienen un efecto negativo sobre la liberación y la producción de quimiocinas.⁽²⁶⁾

Los efectos secundarios locales de los corticosteroides intranasales incluyen epistaxis (5 % a 10 %), irritación nasal (5 % a 10 %), incluyendo sequedad, ardor y escozor, perforación del tabique nasal (<1 %), la infección por *Candida* de la nariz y la faringe, y alteración de la cicatrización de heridas después de la cirugía nasal o trauma reciente (raro). Los potenciales efectos secundarios sistémicos pueden incluir reacciones de hipersensibilidad, el desarrollo de cataratas, glaucoma inmunosupresión y efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Otros tratamientos para la RNA son los antihistamínicos intranasales que han demostrado ser muy eficaces. De los dos antihistamínicos tópicos en el mercado en los Estados Unidos (azelastina y olopatadina), la azelastina es el único que ha demostrado ser eficaz para la RNA. De esta forma; también se incluye el bromuro de ipatropio que es el único medicamento anticolinérgico tópico aprobado en los Estados Unidos,^(27,28) las irrigaciones con solución salina (las cuales son un tratamiento que puede ser útil solo o como terapia adyuvante en pacientes con rinorrea crónica y rinosinusitis) y el tratamiento quirúrgico después de 6 a 12 meses de terapia médica máxima sin resultados (corticosteroides intranasales con azelastina y/o descongestionantes y/o bromuro de ipatropio). Los procedimientos quirúrgicos específicos para la RNA son: la sección endoscópica del nervio vidiano y/o electrocoagulación del nervio etmoidal anterior, el bloqueo del ganglio esfenopalatino y la cirugía turbinal inferior.^(29,30)

Si bien existen nuevos tratamientos alternativos que están en estudio, como el uso de toxina botulínica A, la capsaicina, el nitrato de plata y la acupuntura, sin embargo; no se ha definido su eficacia y seguridad.⁽³¹⁻³⁶⁾

Finalmente; la medición del Flujo Inspiratorio Pico Nasal es un método económico, simple y fácil de llevar a cabo para evaluar la permeabilidad nasal tanto en atención primaria y secundaria, para ayudar al diagnóstico y documentación de la enfermedad nasal de cualquier índole. En el trabajo de Ottaviano,⁽¹⁰⁾ se establecen los valores normales de Flujo Inspiratorio Pico Nasal (FIPN) tanto para hombres como para mujeres; obteniendo:

Tabla N° 2: Media del valor de FINP en cada intento para masculinos y femeninos

Variable	Masculinos (N=60)		Femeninas (N=77)	
	Media	SD	Media	SD
Edad	43.3	22.1	40.2	18.6
Estatura	172.6	7.4	161.5	8.7
FINP1	126.3	46.5	104.5	35.2
FINP2	142	46.8	119.5	36.6
FINP3	143	48.6	121.9	36

Fuente: Ottaviano G, Scadding G, Coles S, Lund V. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology* 2006; 44: 32-35⁽¹⁰⁾.

De acuerdo a la presente tabla se tiene que el valor medio de FINP para masculinos, con una edad media de 43.3 años y estatura de 172.6, fue de 126.3 a 143 con una desviación estándar entre 46.5 a 48.6. Mientras que para las femeninas con una edad media de 40.2 y estatura de 161.5, el FINP fue entre 104.5 a 121.9, con una desviación estándar entre 35.2 a 36.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la eficacia y seguridad del furoato de mometasona en el tratamiento de rinitis no alérgica en los pacientes que acuden a la consulta de rinología del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani durante el periodo de febrero a abril del año 2016.

Objetivos Específicos:

1. Determinar la incidencia de rinitis no alérgica en la consulta de rinología, a través de sus manifestaciones clínicas y de las pruebas cutáneas.
2. Conocer la incidencia de RNA según los subtipos.
3. Establecer la distribución por edad y sexo de pacientes con rinitis no alérgica.
4. Examinar la respuesta clínica al tratamiento con furoato de mometasona en pacientes con RNA posterior a 6 semanas de tratamiento, utilizando la escala total de síntomas nasales (ETSN) y Flujo Inspiratorio Nasal Pico.
5. Determinar los factores de riesgo en el tratamiento de la rinitis no alérgica.
6. Registrar la aparición de efectos adversos con el uso de furoato de mometasona a 6 semanas de tratamiento, en pacientes con rinitis no alérgica.

Hipótesis

Hipótesis Nula

El furoato de mometasona es un medicamento que no afecta el curso de la rinitis no alérgica ni produce efectos adversos para el paciente.

Hipótesis Alternativa

El furoato de mometasona es un medicamento eficaz y seguro en el tratamiento de la rinitis no alérgica.

Aspectos Éticos

Este trabajo de investigación está basado en múltiples aspectos éticos establecidos en la declaración de Helsinki, resaltando su valor social y científico, puesto que evalúa un tratamiento, que mejora la salud, el bienestar y amplía el conocimiento. Asimismo tiene validez científica, ya que postula una hipótesis clara, utiliza principios y métodos científicos aceptados para producir datos confiables y válidos. Se llevó a cabo una selección equitativa de los sujetos con un riesgo/beneficio favorable, minimizando riesgos y daños potenciales.

Se realizó una evaluación independiente con respecto a los sujetos inscritos, otorgándoseles previamente un consentimiento informado en el cual se aclara que puede salir de la investigación sin ser penalizado, que cuenta con total privacidad y confidencialidad. Se les otorgó información nueva sobre la droga durante la ejecución del estudio, así como información sobre los resultados de la investigación, con vigilancia continua de su bienestar.

MÉTODOS

Tipo de Estudio

La investigación fue un estudio de tipo ensayo clínico, simple ciego, controlado por placebo, prospectivo y longitudinal.

Población y Muestra

La muestra estuvo conformada por los pacientes que acudieron a la consulta de rinología del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, en el período comprendido de febrero a abril de 2016, que reunieron los criterios de inclusión acordados para efectos de la presente investigación.

La población fue calculada a partir del promedio de pacientes que trimestralmente (160 pacientes en el período en el que se recolectó la muestra) acudieron a consulta de rinología con diagnóstico de rinitis en general, en el Hospital “Dr. Domingo Luciani”, siendo esta de 52 pacientes. El Universo está constituido, en sentido ampliado, por los pacientes de RNA atendidos en establecimientos de salud en el país aunque las conclusiones sobre el tratamiento son extensibles a nivel internacional.

Muestra:

La muestra (n) estuvo conformada por 21 pacientes.

Ésta es una muestra probabilística simple elaborada a partir de la siguiente fórmula estadística:

$$n = \frac{n'}{1 + \frac{n'}{N}}$$

n = muestra real

N = tamaño de la población. $N = 52$.

n' = muestra teórica.

$$n' = \left(\frac{Z^2}{\varepsilon^2} \right) * p * q$$

Z = varianza en función del grado de confiabilidad de la muestra calculada. Para un grado de confiabilidad de 99 % (frecuentemente empleado), la varianza será de 2,58. ($Z = 2,58$).

ε = error estándar. $\varepsilon = 0,05$. Representa un error del 5 %; recomendado para $N > 10$.

q = probabilidad de la muestra de **no** poseer las mismas cualidades de la población. Para $N \leq 80$, se recomienda una $q = 0,10$.

p = probabilidad que tiene la muestra de poseer las mismas características de la población.

$$p = 1 - q$$

Luego

$p = 1 - 0,10$. Entonces $p = 0,90$.

Aplicando la fórmula a los datos asumidos, tenemos que:

$$n' = \left(\frac{Z^2}{\epsilon^2}\right) * p * q \rightarrow n' = \left(\frac{2,58^2}{0,05^2}\right) * 0,90 * 0,10. n' = 36 \text{ pacientes}$$

Luego,

$$n = \frac{n'}{1 + \frac{n'}{N}} \rightarrow 36 / 1 + 36/52 \rightarrow n = 21 \text{ pacientes}$$

Estos 21 pacientes fueron distribuidos en grupos iguales al azar, mediante el procedimiento de selección aleatorio de la *tómbola* para ser tratados con furoato de mometasona y el otro grupo es control, en los cuales se aplicaron los instrumentos de la investigación.

Criterios de Inclusión

- Edad: ≥ 15 a ≤ 80 años.
- Pacientes que acudieron con clínica de rinitis a la consulta de rinología en el periodo de febrero a abril del año 2016 en el servicio de otorrinolaringología del Hospital Dr. Domingo Luciani.
- Pruebas alérgicas cutáneas negativas.
- Citología nasal con $<5\%$ de eosinófilos.

Criterios de Exclusión

- Rinosinusitis crónica sin pólipos.
- Embarazo o puerperio.
- Rinitis ocupacional.

- Hipertiroidismo o acromegalia diagnosticada.
- Pruebas alérgicas cutáneas positivas.
- Rinosinusitis aguda.
- Enfermedades mentales que impidan responder cuestionarios.
- Uso de esteroides tópicos nasales en las últimas 2 semanas.
- Uso de esteroides sistémicos en los últimos 3 meses.

Procedimientos:

Se realizó un ensayo clínico, ciego, controlado por placebo (solución fisiológica), prospectivo y longitudinal. Con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad del furoato de mometasona en el tratamiento de la RNA en los pacientes que acuden a la consulta de rinología del Hospital “Dr. Domingo Luciani”, a través de la ETSN y el FINP en el periodo de febrero a abril del año 2016.

Los pacientes debieron llenar un consentimiento informado del ensayo clínico en el que están participando. Seguidamente se procedió a realizar el examen clínico, mediante la rinoscopia anterior utilizando en el área de consulta espéculos nasales y fronto luz, previo uso de vasoconstrictor tópico, para evaluar todas las características de la cavidad nasal y se procedió a llenar la ficha de recolección de datos.

Posteriormente, se realizó la citología nasal y los pacientes fueron referidos a la consulta de alergología para la realización de las pruebas cutáneas de alergia, obteniéndose el diagnóstico definitivo de RNA o RA. Siendo incluidos en el estudio, solo aquellos pacientes que tuvieran pruebas cutáneas de alergia negativas y citología nasal con <5% de eosinófilos.

Una vez obtenido el diagnóstico de certeza de RNA, se llevó a cabo la recolección de los datos a través del instrumento de recolección que corresponde la escala total de síntomas nasales (ETSN) y la medición del Flujo inspiratorio nasal pico (FINP), el cual se aplicó pre-tratamiento y a las 6 semanas de tratamiento. Es importante resaltar que durante el periodo de estudio, los sujetos incluidos, solo utilizaron la medicación administrada por los investigadores (furoato de mometasona y placebo).

Se tomo como mejoría de los síntomas una disminución en la puntuación de la ETSN en la medición post tratamiento respecto al pre tratamiento, así como un aumento en el FINP. La no mejoría se definió como una puntuación igual o mayor de la ETSN y una medida igual o menor del FINP.

Tratamiento Estadístico Propuesto

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calcularon sus frecuencias y porcentajes.

El análisis comparativo de las variables categóricas se realizó usando la prueba de Chi-Cuadrado de Pearson. Se consideró como un valor significativo desde el punto de vista estadístico si $p < 0,05$. En su defecto puede usarse la prueba exacta de Fisher en el caso de que existan un 20% ó más de celdas con frecuencia teórica < 5 . Se realizó la T de Student como prueba de diferencia de medias de los puntajes para validar la hipótesis nula o alternativa. Se realizó el cálculo del riesgo relativo de las variables intervinientes.

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 17.0.

Recursos, Humanos y Materiales

Humanos:

- Investigadores.
- Residentes del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Dr. Domingo Luciani.
- Asesor metodológico: Nathaniel Moreno.
- Asesor estadístico: Nelson Croce.
- Adjuntos del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Dr. Domingo Luciani.
- Personal médico-quirúrgico del Hospital Dr. Domingo Luciani.
- Personal de enfermería del Hospital Dr. Domingo Luciani.
- Personal del laboratorio de citología del Hospital Dr. Domingo Luciani.

Institucionales:

- Hospital Dr. Domingo Luciani.
- Servicio de Alergología del Instituto de Biomedicina de Hospital Vargas de Caracas.

Materiales aportados por el hospital:

- Material médico descartable.
- Espéculos nasales.
- Láminas porta objetos.
- Fijador.
- Prick test.
- Gasas.

Materiales aportados por los investigadores:

- Fronto-luz.
- Lapiceros.
- Carpetas.
- Hojas.
- Vasoconstrictor.
- Peak flow metter®.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyó una población total de 22 pacientes, de los cuales el 100% cumplió con todas las fases del mismo. De los cuales 13 son del grupo experimental y 9 del grupo control.

Del total de pacientes que acuden a la consulta de Rinología durante el periodo en estudio (160 pacientes), se observó que la rinitis no alérgica (RNA) tuvo una incidencia de 14%, frente a un 86% de pacientes que acudieron por otras patologías (Gráfico 1).

Por otra parte, en cuanto a los pacientes que acuden con diagnóstico de rinitis exclusivamente (52 casos), se evidenció que 58% correspondían a rinitis alérgica, mientras que 42% correspondían a RNA (Gráfico 2). Adicionalmente, se observó que del total de pacientes con RNA, 100% de la muestra correspondió a rinopatía no alérgica (Tabla 1).

De los pacientes que participaron en este estudio (22), 9 pacientes del grupo experimental (69,2%) y 3 del grupo control (33,3%) correspondieron al sexo masculino, y 4 pacientes del grupo experimental (30,8%) y 6 del grupo control (66,6%) correspondieron al sexo femenino. La edad promedio fue de 46,07 años para el grupo experimental y de 57,33 años para el grupo control (Tabla 2). No hay diferencia estadísticamente significativa en cuanto a edad y sexo, lo que hace que el grupo sea estadísticamente comparable ($p=0.096401$).

Con respecto a la puntuación de la congestión nasal en la escala total de síntomas nasales (ETSN) en las últimas 12 horas, se evidenció que para los 9 pacientes del grupo placebo la media de puntuación pre tratamiento y post tratamiento, fue de 1.0 puntos. Para el grupo experimental (13 pacientes), la media de puntuación pre tratamiento fue de 1.8 y la media de puntuación post tratamiento fue de 0.3 puntos (Tabla 3). Esta diferencia es estadísticamente significativa, con una p de 0.014032, demostrando que los pacientes del grupo experimental tuvieron una mejoría significativa en cuanto a la congestión nasal en las últimas 12 horas, respecto al grupo que recibió placebo ($p<0.05$).

Asimismo, al interrogar la puntuación de la congestión nasal en las últimas 2 semanas (Tabla 4), se obtuvo para el grupo placebo (9 pacientes) una media de 1,1 puntos pre

tratamiento y 1.0 puntos post tratamiento. Para el grupo experimental (13 pacientes) la media fue de 1.9 puntos pre tratamiento y 0.3 puntos post tratamiento. Este parámetro obtuvo una p de 0.015292 ($p < 0.05$), lo cual se traduce en que la mejoría de la congestión nasal en las últimas 2 semanas, en los pacientes que recibieron tratamiento con furoato de mometasona es estadísticamente significativa.

En cuanto a la evaluación de la rinorrea en las últimas 12 horas (Tabla 5), el grupo placebo tuvo una puntuación de 1.0 pre tratamiento y 1.1 post tratamiento, mientras que para el grupo experimental tuvo una media de 1.8 pre tratamiento y de 0.6 post tratamiento. Al realizar la comparación entre ambos grupos, el valor de p tuvo un resultado de 0.056755, determinando que aunque hubo una disminución en la puntuación de los pacientes que recibieron tratamiento con furoato de mometasona, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p > 0.05$).

De igual manera, al evaluar la puntuación de la rinorrea en las últimas 2 semanas (Tabla 6) entre ambos grupos, se observó que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre éstos, con un valor de p de 0.061993 ($p > 0.05$). La puntuación media sobre este ítem para el grupo placebo fue de 1,2 puntos tanto en pre como en post tratamiento, mientras que para el grupo experimental la media pre tratamiento fue de 2,1 puntos y 0.7 puntos post tratamiento.

En la tabla 7, se establece la puntuación de los estornudos en las últimas 12 horas, en el grupo placebo se evidenció una media de 1,1 puntos en el pre tratamiento y 1.0 en post tratamiento. En el grupo experimental se obtuvo una media de 1.1 puntos pre tratamiento y 0.6 post tratamiento. A pesar de que se evidencia una disminución de la puntuación entre pre y post tratamiento de los pacientes del grupo experimental, al comparar los resultados con el grupo placebo se obtuvo una p de 0.44419, lo cual no es estadísticamente significativo ($p > 0.05$).

Asimismo, al interrogar la puntuación de los estornudos en las últimas 2 semanas (Tabla 8), se evidenció para el grupo placebo (9 pacientes) una media de 1,3 puntos pre tratamiento y 1.0 puntos post tratamiento. Para el grupo experimental (13 pacientes) la media fue de 1.5 puntos pre tratamiento y 0.6 puntos post tratamiento. Este parámetro obtuvo una p

de 0.304559 ($p>0.05$), lo cual indica que a pesar de obtener una disminución en la puntuación pre y post tratamiento del grupo experimental, al comparar estos resultados con el grupo placebo, no existe una diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a la dificultad para dormir en las últimas 12 horas (Tabla 9), se observó que el grupo placebo tuvo una media de 1,5 puntos pre tratamiento y 1.1 post tratamiento, mientras que el grupo experimental tuvo una media de 2.0 puntos pre tratamiento y 1.0 post tratamiento. En ambos grupos se evidencia una disminución del puntaje, sin embargo, se obtuvo una p de 0.489042, lo cual indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p>0.05$).

Al evaluar la dificultad para dormir en las últimas 2 semanas, se evidenció que el grupo placebo tuvo una media de 1.7 puntos pre tratamiento y 1.6 post tratamiento, mientras que el grupo experimental tuvo una media de 2.3 pre tratamiento y 1.0 post tratamiento (Tabla 10). Al comparar ambos grupos se obtuvo una p de 0.130663, lo cual indica que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ellos, a pesar de haber una disminución de la puntuación pre y post tratamiento dentro del grupo experimental.

En la tabla 11 se representa la media del total de puntos obtenidos tanto pre tratamiento como post- tratamiento para el grupo placebo y el grupo furoato de mometasona. En la misma se puede observar que a la muestra total de 22 pacientes atendidos se realizaron 8 preguntas, para el grupo placebo la media de los puntos obtenidos de la escala total de síntomas nasales (ETSN) pre- tratamiento fue de 1.2 puntos y post- tratamiento de 1.1 puntos, mientras que para el grupo experimental fue de 1.8 puntos pre- tratamiento y post- tratamiento fue de 0.6 puntos. Al realizar el análisis estadístico se evidencia una p de 0.103517, lo cual refleja que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el grupo experimental y el grupo placebo en la mejoría de todos los síntomas en general establecidos en la ETSN ($p>0.05$).

En la tabla 12 se puede observar que para el grupo placebo, la media de flujo pico inspiratorio nasal pre- tratamiento fue de 83l/min y post- tratamiento fue 82 l/min, mientras que para el grupo experimental (furoato de mometasona) fue de 75 l/min pre- tratamiento y post- tratamiento fue de 114 l/min. Al realizar el análisis estadístico se evidencia una p de

0.044939, lo cual refleja una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con furoato de mometasona en la mejoría de flujo pico inspiratorio nasal ($p < 0.05$).

Se procedió a calcular la media de la variación de los datos pareados en ambas muestras y a realizar la prueba t de student comparar ambas media (tabla 13). Se demostró que la diferencia entre ambos promedios fue altamente significativa. En el grupo placebo los incrementos de los valores fueron irrelevantes, no así en el grupo experimental obteniéndose $p = 0.011$ ($p < 0.05$) para varianzas desiguales ($F = 5,721$)

Al evaluar la incidencia de alergia a medicamentos asociado a RNA (Tabla 14), se evidenció que 3 pacientes presentaban otras patologías asociadas las cuales fueron alergia a las penicilinas, alergia a las sulfas y alergia al Ácido Acetil Salicílico, con un paciente cada una, que representa un 4,5% de la muestra en cada caso.

Para establecer la asociación del asma, como factor de riesgo en la respuesta o no respuesta al tratamiento con furoato de mometasona vs placebo en pacientes con rinitis no alérgica, la repuesta positiva al tratamiento se definió, cuando hubiese mejoría de la sintomatología utilizando el ETSN y cuando en el valor de flujo inspiratorio nasal pico hubiese aumentado (aumento entre parámetro pre y post tratamiento). Cuando no existe modificación o disminución de este parámetro, se consideró como no respuesta al tratamiento. En este sentido, como se muestra en la tabla 15, se evidencia que un total de 6 pacientes incluidos en el estudio, manifestaron ser asmáticos, de los cuales 4 mejoraron y 2 no mejoraron su respuesta en el flujo inspiratorio nasal pico. Mientras que 16 pacientes no manifestaron no ser asmáticos, de los cuales 14 mejoraron y 2 no mejoraron su respuesta en el flujo inspiratorio nasal pico. El riesgo relativo de obtenido fue de 0,754.

Asimismo, al evaluar la asociación del habito tabáquico, como factor de riesgo en la respuesta o no respuesta al tratamiento con furoato de mometasona vs placebo en pacientes con RNA, se estableció como respuesta al tratamiento, el aumento en el valor de flujo inspiratorio nasal pico (aumento entre parámetro pre y post tratamiento). Cuando no existe modificación o disminución de este parámetro, se consideró como no respuesta al tratamiento. Observamos en la tabla 16, que un total de 5 pacientes incluidos en el estudio manifestaron habito tabáquico, de los cuales 2 mejoraron y 3 no mejoraron su respuesta en el flujo

inspiratorio nasal pico. Mientras que 17 pacientes no manifestaron habito tabáquico, de los cuales 11 mejoraron y 6 no mejoraron su respuesta en el flujo inspiratorio nasal pico. El riesgo relativo de obtenido fue de 0,625. En las tablas 17 y 18 se presenta el mismo riesgo relativo pero se usa como variable el ETSN y no el FINP, el riesgo relativo para el asma fue de 0,571 y para tabaquismo de 0,625

Por último, es importante mencionar que en ninguno de los pacientes incluidos en el presente estudio se encontraron efectos adversos del uso de furoato de mometasona.

DISCUSIÓN

Con respecto a la incidencia de la RNA frente a otras patologías en este estudio, se evidenció que la misma fue de 14%, mientras que 86% de los pacientes acuden por otras patologías (Gráfico 1). En el trabajo de Tran *et al.*,⁽¹⁾ la incidencia de la rinitis alérgica en la población general de adultos es de 10 a 30%, siendo está un poco menor a la obtenida en este estudio; sin embargo refiere que en 44 – 87% de los pacientes con rinitis, han sido mezclados pacientes con RA, RNA y rinitis mixta, por lo cual existe un registro poco preciso, donde el diagnóstico de RNA puede quedar solapado con paciente que presenten rinitis mixta en el caso de este estudio.

En contraste, en la presente investigación se estableció una clasificación precisa y solo se tomaron en cuenta pacientes con diagnóstico de RNA, evidenciando que de los pacientes que acudieron a la consulta de rinología con diagnóstico de rinitis 58% correspondían a RA y 42% a RNA, lo cual coincide además, con lo encontrado por Tantilipikorn *et al.*,⁽³⁷⁾ estableciendo que la RNA ocurre en más de 25% de los pacientes que sufren de rinitis.

En cuanto al tipo de RNA, se obtuvo que 100% de la muestra correspondía a rinopatía no alérgica antiguamente conocida como rinitis vasomotora, la cual según los estudios de Van Cauwenberge *et al.*⁽¹³⁾, Al-Samarrae *et al.*⁽¹⁴⁾, Kaliner *et al.* ^(15,16), representa hasta 60% de los casos, por lo tanto se obtuvo el subtipo que con más frecuencia se diagnostica.

De acuerdo a lo señalado en la literatura internacional, el inicio de esta patología se da típicamente en la edad adulta, lo cual coincide con las edades promedio encontradas en este trabajo (Tabla 2) y no tiene predilección por sexo, lo cual concuerda con lo encontrado en este estudio, donde no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos ⁽¹³⁻¹⁷⁾.

Los individuos sometidos al estudio fueron evaluados haciendo uso del cuestionario de la escala total de síntomas nasales (ETSN), el cual fue aplicado antes del inicio del tratamiento y 6 semanas posterior al mismo, de manera similar al método aplicado en el trabajo de Baccioglu⁽⁸⁾, Webb⁽⁶⁾ y relativamente parecido al de Lundbland⁽⁷⁾. Para asegurarse del diagnóstico de RNA se contó con pruebas cutánea negativas, al igual que en los estudios

mencionados⁽⁶⁻⁸⁾.Adicionalmente, en esta investigación se midió el flujo inspiratorio nasal pico, siendo éste una medida para objetivar la mejoría al tratamiento. Se tomo como mejoría de los síntomas del ETSN así como mejoría en el FINP, la no mejoría de estableció como una puntuación igual o menor del ETSN y del FINP

Al comparar la sumatoria total del ETSN del grupo experimental y del grupo control (Tabla 11), en esta se evidencia una mejoría en los síntomas post tratamiento con furoato de mometasona y en el placebo, siendo mayor en el grupo experimental, pero no representa una diferencia estadísticamente significativa. Esto se corresponde con el estudio de Lundblad *et al*,⁽⁷⁾ donde no hubo diferencia estadísticamente significativa a pesar de haber una mejoría en los síntomas. En otros trabajos consultados de la literatura mundial que evalúan otros esteroides tópicos nasales como Webb *et al*⁽⁶⁾ y de Tantilipikorn *et al* ⁽³⁷⁾ con fluticasona y Bacciogluet *al* ⁽⁸⁾ con acetono de triamcinolona, si se evidencia una mejoría estadísticamente significativa en los síntomas nasales en general.

Por otra parte, en la presente investigación, se evaluó cada uno de los ítems o síntomas incluidos en el ETSN y se comparo por separado, tanto previo como posterior al tratamiento, lo cual no ha sido realizado en la literatura consultada, y de esta forma poder estudiar la respuesta al tratamiento por síntomas de ETSN.

Al evaluar la puntuación de la ETSN sobre el síntoma congestión nasal en las últimas 12 horas y en las últimas 2 semanas (Tablas 3 y 4), se observó que hubo una disminución estadísticamente significativa en la puntuación en el grupo experimental. Esto concuerda con los hallazgos del trabajo de Lundblad ⁽⁷⁾, donde a pesar de no encontrar diferencia estadísticamente significativa al comparar el furoato de mometasona con placebo en la puntuación total, en un grupo de pacientes con síntomas muy severos si se evidenció una mejoría estadísticamente significativa. Adicionalmente está bien establecido en la literatura, que la eficacia máxima de los esteroides tópicos nasales, se da sobre el síntoma obstrucción nasal⁽²⁾, lo cual apoya los resultados obtenidos en este trabajo.

En consiguiente se evidenció una disminución de la puntuación con respecto al síntoma rinorrea en las últimas 12 horas y en las últimas 2 semanas en el grupo experimental (Tablas 5 y 6), pero ésta no tuvo relevancia estadística obteniéndose una $p>0.05$.

Al comparar la respuesta de los estornudos y la dificultad para dormir en la últimas 12 horas y dos semanas, se evidencia una mejoría pre y post tratamiento tanto en el grupo experimental como en el grupo placebo, a predominio del grupo experimental; sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa (Tablas 7 - 10). Estos parámetros no son comparables con la literatura internacional, ya que en otros trabajos realizados solo comparan el valor de la puntuación total de la ETSN, sin analizar estadísticamente cada pregunta de manera individual.

En los resultados obtenidos al evaluar la respuesta al tratamiento utilizando flujo inspiratorio nasal pico (Tabla 12), donde se evidencia que existe una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con furoato de mometasona en la rinitis no alérgica. Este hallazgo se relaciona con lo encontrado en el trabajo de Baccioglu *et al*⁽⁸⁾, en el cual utilizaron el FINP, observando un discreto aumento de éste parámetro en ambos grupos y siendo estadísticamente significativo únicamente al evaluar el grupo RNA a las 2 semanas de tratamiento. Por lo cual se considera que el FINP representa un parámetro de gran importancia al objetivar la mejoría de la obstrucción nasal en los pacientes.

Como cabía esperar para la media de la variación de los datos pareados en ambas muestras (tabla 13), en el grupo placebo los incrementos de los valores fueron irrelevantes, no así en el grupo experimental obteniéndose $p = 0.011$ ($p < 0.05$) para varianzas desiguales ($F=5,721$). Debemos aclarar que aunque existen en el estudio dos muestras dependientes: pre-tratamiento y post-tratamiento, lo que más nos interesa es analizar por separado esas muestras según se trate del grupo placebo o del grupo experimental. Al comparar la media de las desviaciones de la muestra, tomando como parámetro la variación del FINP, se evidencia que existe una diferencia estadísticamente significativa, y esta herramienta estadística permite validar con más contundencia la hipótesis alternativa. En la literatura analizada no se tomo en cuenta esta comprobación estadística para validar la hipótesis, por lo que constituye un análisis con alto valor estadístico en la presente investigación^(38,39).

Otro dato analizado fue el de las patologías asociadas a la RNA (Tabla 14), donde solo se encontraron tres pacientes con alergia a la penicilinas, alergia a las Sulfas y alergia al ASA (un paciente respectivamente), sin embargo no se evidenciaron mayores patologías asociados,

sino de forma aislada, que no permitían la comparación entre grupos. No obstante, en la literatura consultada no se toman en cuenta otras patologías asociadas a las cuales hagan referencia o comparaciones.

En cuanto al riesgo relativo del asma, la cual fue de 0,754 (Tabla 15), esta refleja que los pacientes al ser asmáticos tienen 0,754 más probabilidades de no presentar mejoría del flujo inspiratorio nasal pico con el tratamiento al presentar esta enfermedad de base (bien sea placebo o furoato de mometasona). En virtud de no encontrar en la literatura asociación del asma y RNA específicamente, en relación a la respuesta a esteroides tópicos nasales, se presenta este valor como un parámetro a tomar en cuenta en futuras investigaciones.

El riesgo relativo de 0,625 tomando en cuenta al tabaquismo (Tabla 16), expresa que los pacientes expuestos al hábito tabáquico tienen 0.625 más probabilidades de no presentar mejoría del flujo inspiratorio nasal pico con el tratamiento (bien sea placebo o furoato de mometasona). De igual forma que con respecto al asma, no se encontró en la literatura la asociación de hábito tabáquico con relación a la respuesta a esteroides tópicos nasales, lo cual debe ser tomado en cuenta en futuras investigaciones.

Asimismo, si se evalúa el riesgo relativo tomando como parámetro la ETSN (tabla 17) respecto al asma, su valor es de 0,571. Este riesgo relativo es menor al expresado por el flujo inspiratorio nasal pico, sin embargo se debe destacar que el FINP es un parámetro objetivo y la ETSN es un cuestionario subjetivo, lo que puede reflejar variaciones.

El riesgo relativo de no mejorar con el tratamiento con furoato de mometasona en pacientes fumadores, tomando como parámetro la ETSN, no tuvo variación respecto al FINP (tabla 18).

Finalmente, no se encontró en la presente investigación complicaciones asociadas al uso de furoato de mometasona. Es importante destacar que diversas complicaciones debidas al uso de esteroides tópicos nasales han sido reportadas en la literatura, sin embargo, las mismas presentan una baja incidencia, siendo en la mayoría de los casos leves y transitorias^(6-9,37).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Mucho se ha discutido acerca del manejo del tratamiento médico de la RNA, sin embargo sigue siendo una entidad poco diagnosticada y con limitaciones a la hora de recibir el tratamiento adecuado.

El uso de los esteroides tópicos nasales ha sido descrito hasta la actualidad como parte del tratamiento de elección de la rinitis no alérgica en conjunto con otros tratamientos médicos, sin embargo actualmente se mantiene la controversia sobre cuál esteroide tópico nasal utilizar.

En el presente estudio se realizó la determinación de la eficacia y seguridad del furoato de mometasona para el tratamiento de la RNA. Después de haber culminado la presente investigación, se puede concluir que este esteroide tópico nasal es eficaz y seguro para el tratamiento de la RNA y se comprueba la hipótesis alternativa. Los estudios parecen coincidir que los esteroides tópicos son eficaces y seguros pero se requiere de estudios prospectivos y multicéntricos adicionales que determinen la efectividad de furoato de mometasona en la RNA. Por todo esto se concluye entonces que:

1. La incidencia de la RNA global fue de un 14% y con respecto a la rinitis es del 43%, es importante tomar en cuenta que existe un subregistro de esta patología, debido a la existencia de pacientes con rinitis mixta, lo cual dificulta su diagnóstico o donde se realiza un diagnóstico inicial erróneo de RA. El diagnóstico de la RNA, es un diagnóstico de exclusión por que requiere no solo la sospecha clínica, sino pruebas alérgicas negativas y citología nasal, que no están a la disposición de todos los centros hospitalarios dificultando aun mas su diagnóstico. Se requieren estudios adicionales con una mayor muestra y multicéntricos que consoliden esta incidencia.
2. Existen varios subtipos de RNA, siendo el más frecuente la rinopatía no alérgica, donde el 100% de la muestra presenta este subtipo, pero para poder hacer un diagnóstico certero de otros tipos de RNA se requiere de pruebas de provocación para agentes ocupacionales, con los cuales no se conto y por lo cual se excluyeron del estudio. Para futuras investigaciones se requieren todos los elementos para el diagnóstico específico del subtipo de RNA.

3. En el estudio no hubo predilección por sexo y la edad se ubico entre la 4ta y 5ta década de la vida.
4. La respuesta clínica al tratamiento con furoato de mometasona, fue satisfactoria en todos los síntomas evaluados en el ETSN y en el Flujo Inspiratorio Nasal Pico (FINP), siendo una diferencia estadísticamente significativa para el ítem de obstrucción nasal y FINP. Considerando que en este estudio se tomo el FINP, el cual es objetivo para evaluar el grado de congestión nasal, se recomienda su uso en futuras investigaciones.
5. Se requieren estudios que comparen el furoato de mometasona con el uso de otros esteroides tópicos nasales para validarlo.
6. El asma y el tabaquismo constituyen en el presente estudio ser factores de riesgo para la no mejoría en el tratamiento, tanto en el grupo placebo como en el grupo experimental. Estos parámetros tampoco han sido tomados en cuenta en los trabajos que validan el uso de los esteroides tópicos nasales para el tratamiento de la RNA. Quedó demostrado que son elementos que pueden afectar la respuesta al tratamiento y se recomienda tenerlos en consideración para futuros trabajos.
7. No se evidenció la aparición de ningún efecto adverso con el uso de furoato de mometasona.

AGRADECIMIENTOS

- Servicio de Otorrinolaringología del IVSS Hospital “Dr. Domingo Luciani”, Dra. Soraya Sylvana García Carrera.
- Coordinación de Postgrado de Otorrinolaringología UCV – Sede IVSS Hospital “Dr. Domingo Luciani”, Coordinadora docente y tutor de la presente investigación: Irene Avellán Rodríguez
- Mg Sc.Nelson Croce, asesor estadístico.
- Cátedra de Metodología de la investigación, Dr. Nathaniel Moreno
- Personal de Enfermería del área de Consulta Externa del Servicio de Otorrinolaringología del IVSS Hospital “Dr. Domingo Luciani”.
- Personal de Registros Médicos del IVSS Hospital “Dr. Domingo Luciani”.
- Pacientes participantes en el estudio.

REFERENCIAS

1. Tran N, Vickery J, Blaiss M. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic, Allergy Asthma Immunol Res. 2011 July;3(3):148-156.
2. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130 (5):1049-62.
3. Fokkens W, Lund V, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2012; 50 (23): 1-298.
4. Seidman M, Gurgel R, Lin S, Schwartz S, Barrody F et al. Clinical practice guideline: Allergic Rhinitis. American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation 2015; 152 (IS): S1 – S43.
5. 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. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122:S1-84.
6. Webb DR, Meltzer EO, Finn AF Jr, Rickard KA, Pepsin PJ, Westlund R et al. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial non allergic rhinitis with or without eosinophilia. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88:385-90.
7. Lundbland L., Sipila P, Farsad T, Drozdziejcz D. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of perennial non-allergic rhinitis: a nordic, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Acta Otolaryngol. 2001; 121(4):505-9.
8. Baccioglu A, Kalpaklioglu. Efficacy and safety of once daily triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in adults with non-allergic and allergic rhinitis. Allergol Immuno pathol. 2013; 41(6):374-380.
9. Samoliński B, Nowicka A, Wojas O, Lipiec A, Krzych-Fałta A, Tomaszewska A. Intranasal glucocorticosteroids Not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. Otolaryngologia polska 2014; 68: 51–64.
10. Ottaviano G, Scadding G, Coles S, Lund V. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. Rhinology 2006; 44: 32-35.
11. Adaptado de Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI. Et al. The Diagnosis and Management of Rhinitis: An Updated Practice Parameter. J Allergy Clin Immunol. 2008; 122 suppl 2: 1- 84.
12. Nguyen P, Vickery J, Blaiss M. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic, Allergy Asthma Immunol Res. 2011;3(3):148-156.

13. Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis and non-allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2000; 55:116-34.
14. Al-Samarrae SM. Treatment of 'vasomotor rhinitis' by the local application of silver nitrate. *J Laryngol Otol.* 1991; 105:285-7.
15. Kaliner MA. Classification of non-allergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as non-allergic rhinopathy. *World Allergy Organiz J.* 2009; 2:98-101.
16. Kaliner MA, Farrar JR. Consensus review and definition of non-allergic rhinitis with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as non-allergic rhinopathy: part 1. Introduction. *World Allergy Organiz J.* 2009; 2:97.
17. Scarupa MD, Kaliner MA. Non-allergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations. *World Allergy Organiz J.* 2009;2:20-5.
18. Tai CF, Baraniuk JN: Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002, 2:11-19.
19. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang SJ, Corrao MA, Quinn VP. The burden of rhinitis in a managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101:240-7.
20. Ledford D. Inadequate diagnosis of non-allergic rhinitis: assessing the damage. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:155-62.
21. Nathan RA. The burden of non-allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28:3-9.
22. Angier E, Willington J, Scadding G, Holmes S, Wilker S. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI. *Prim care Resp J.* 2010; 19(3): 217-222.
23. Setticone, R. Epidemiology of Vasomotor Rhinitis. *WAO Journal* June. 2009; 2:115-118.
24. Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31:365-9.
25. Spector SL, Nicklas RA, Chapman JA, Bernstein IL, Berger WE, Blessing-Moore J et al. Symptom severity assessment of allergic rhinitis: part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91:105-14.
26. Blaiss MS. Allergic and non-rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31:375-80.

27. Banov CH, Lieberman P. Efficacy of azelastine nasal spray in the treatment of vasomotor (perennial non allergic) rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 86:28-35.
28. Grossman J, Banov C, Boggs P, Bronsky EA, Dockhorn RJ, Druce H et al. Use of ipratropium bromide nasal spray in chronic treatment of non allergic perennial rhinitis, alone and in combination with other perennial rhinitis medications. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 95(5 Pt 2):1123.
29. EAACI Task Force on Occupational Rhinitis. Position paper: occupational rhinitis. *Allergy.* 2008; 63: 969–980
30. Ma Y, Tan G, Zhao Z, Li W, Huang L. Therapeutic effectiveness of endoscopic vidian neurectomy for the treatment of vasomotor rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2014 Mar; 134(3):260-7.
31. Rohrbach S, Junghans K, Köhler S, Laskawi R. Minimally invasive application of botulinum toxin A in patients with idiopathic rhinitis. *Head & Face Medicine.* 2009, 5:18.
32. Blom HM, Van Rijswijk JB, Garrelds IM, Mulder PG, Timmermans T, Gerth Van Wijk R. Intranasal capsaicin is efficacious in non-allergic, non-infectious perennial rhinitis. A placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy.* 2007; 27:796-801.
33. Erhan E, Külahli I, Kandemir O, Cemiloglu R, Yigitbasi OG, Cüreoglu S. Comparison of topical silver nitrate and flunisolide treatment in patients with idiopathic non-allergic rhinitis. *Tokai J Exp Clin Med.* 1996; 21:103-11.
34. Bhargava KB, Shirali GN, Abhyankar US, Gadre KC. Treatment of allergic and vasomotor rhinitis by the local application of different concentrations of silver nitrate. *J Laryngol Otol.* 1992; 106:699-701.
35. Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, Kemp J, Lockey RF, Niggemann B et al. ARIA update: I--Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:1054-62.
36. Fleckenstein J, Raab C, Gleditsch J, Ostertag P, Rasp G, Stör W et al. Impact of acupuncture on vasomotor rhinitis: a randomized placebo-controlled pilot study. *J Altern Complement Med.* 2009; 15:391-8.
37. Tantilipikorn P, Thanaviratananich S, Chusakul S, Benjaponpitak S, Fooanant S, Chintrakarn Ch, et al. Efficacy and safety of once daily Fluticasone Furoate nasal spray for treatment of irritant (Non-Allergic) rinitis. *Open Respir Med J.* 2010; 4:92-99.
38. Romero, Antonio et col. "Epidemiología y Estadística en Salud Pública . Mc Graw Hill México 2012. Capítulo 18, Pág. 248. Capítulo 20 , Pág 293

39. Scheffler, William. "Bioestadística" Fondo Educativo Interamericano. México. 1.981
Pág 226. Traducción de Carlos Prado.

