

Eficacia de la toxina botulínica tipo A intraturbinal para el tratamiento de la rinitis alérgica en pacientes adultos

Misael Rodríguez Vázquez,¹ Julio César Serna Hernández,³ Manuel Gil Ascencio,² Gerardo del Carmen Palacios Saucedo⁴

Resumen

ANTECEDENTES

La rinitis alérgica es la inflamación crónica de la mucosa nasal inducida por un mecanismo de hipersensibilidad tipo I. El tratamiento de elección son los esteroides intranasales; sin embargo, la aplicación de toxina botulínica tipo A (TbA) intraturbinal es una opción eficaz y de duración prolongada para los pacientes con este padecimiento.

OBJETIVO

Comparar la efectividad de la aplicación de la toxina botulínica tipo A intraturbinal con el tratamiento médico con antihistamínicos y esteroide intranasal.

MÉTODOS

Ensayo clínico controlado, con distribución al azar, abierto, de pacientes adultos con rinitis alérgica asignados al azar a tres grupos: el grupo 1 recibió 10 U de toxina botulínica tipo A en los cornetes inferiores bilaterales; el grupo 2 recibió 5 U de toxina botulínica tipo A en el cornete inferior y medio bilateral; al grupo 3 se le suministró solución salina en los cornetes inferiores, además de loratadina a dosis de 10 mg por vía oral y mometasona en aerosol nasal. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante el cuestionario de Puntuación Total de Síntomas Nasales (TNSS) a los 7, 14 y 21 días de la aplicación.

RESULTADOS

Se incluyeron 39 pacientes, 12 en los grupos 1 y 2, y 15 en el grupo 3. Se observó disminución significativa en la severidad de los síntomas nasales en los pacientes del grupo 1 ($p < 0.05$) y el grupo 3 ($p < 0.05$); en el grupo 2 no hubo mejoría clínica significativa. No se observaron complicaciones.

CONCLUSIONES

La toxina botulínica tipo A aplicada a dosis de 10 U en el cornete inferior es más efectiva que la loratadina y la mometasona nasal para el tratamiento de la rinitis alérgica; además, es segura, cómoda y bien tolerada.

Abstract

BACKGROUND

Allergic rhinitis is a chronic inflammation of the nasal mucosa by a type I hypersensitivity mechanism. The treatment of choice are the nasal steroids; however, the application of intraturbinal type A botulinum toxin (BTX-A) provides an effective treatment for long term patients with allergic rhinitis.

OBJECTIVE

To compare the effectiveness of the application of intraturbinal BTX-A versus the medical treatment with antihistamines and nasal steroids.

METHODS

Open randomized controlled trial in adult patients with allergic rhinitis, randomly assigned to three groups: group 1, 10 U BTX-A in bilateral inferior turbinates; group 2, 5 U BTX-A in bilateral inferior and middle turbinates; group 3, saline solution in inferior turbinates + 10 mg loratadine and nasal mometasone spray. Treatment response was assessed by the Total Nasal Symptom Scores 7, 14 and 21 days after application.

RESULTS

Thirty-nine patients were enrolled, group 1: 12 patients, group 2: 12 patients, group 3: 15 patients. There was a significant decrease in the severity of nasal symptoms in patients from groups 1 and 3 ($p < 0.05$), with no significant evidence in patients from group 2. There weren't any complications.

CONCLUSIONS

Ten U of BTX-A on inferior turbinates is more effective than the treatment of loratadine + nasal mometasone spray in allergic rhinitis for 21 days, it is safe, well tolerated and provides comfort for the patient as it is done in one intervention.

Palabras clave:

rinitis alérgica, toxina botulínica tipo A, intraturbinal.

Key words:

allergic rhinitis, botulinum toxin type A, intraturbinal

Introducción

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria desencadenada por la exposición a alérgenos ambientales tolerados por la población en general. Ocurre mediante un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, en el que los mastocitos están sensibilizados por IgE específica a antígenos ambientales, los que hasta el momento se supone son más de 200,000.¹ Se estima que la prevalencia de la rinitis alérgica es de 20%, aproximadamente. Los costos económicos se calculan en 1.8 mil millones anuales, ya sea directos (visitas a médico y medicamentos) o en 3.8 millones de dólares, si son indirectos (pérdida de días laborales y escolares).

La clasificación actual de la rinitis alérgica, según la Guía ARIA 2012 (rinitis alérgica y su repercusión en el asma) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se basa en la frecuencia de los síntomas: intermitente, si los síntomas se manifiestan cuatro días o menos por semana, o cuatro semanas o menos al mes; y persistente, si se manifiestan más de cuatro días por semana y más de cuatro semanas; y según el efecto en la vida del paciente, como: leve, cuando el paciente experimenta sueño normal, sin repercusión en sus actividades diarias, el deporte y el tiempo libre, con desarrollo normal en su trabajo y escuela; y como moderada-grave cuando tiene una o más de las siguientes características: sueño anormal, impedimento en las actividades diarias, deportes o tiempo libre, impedimento en el trabajo y actividades escolares. Los síntomas habituales son: estornudos (85%), rinorrea hialina anterior (78%), prurito (73%) y obstrucción nasal (70%).²

Los antihistamínicos constituyen el tratamiento de primera línea en la rinitis alérgica. Reducen considerablemente la frecuencia e intensidad de los estornudos, el prurito, la rinorrea y la irritación conjuntival; sin embargo, son poco eficaces para corregir la obstrucción nasal. Si la obstrucción es el síntoma predominante, deben añadirse glucocorticoides intranasales o prescribirse como primera opción.³ En la actualidad, los corticosteroides más administrados son los

esteroides intranasales, como: triamcinolona, mometasona, fluticasona, flunisolida y budesonida. Los corticosteroides son efectivos en el control de la obstrucción nasal, estornudos y rinorrea, y mucho más efectivos en el alivio de la obstrucción nasal que los antihistamínicos. La dosis habitual es de dos pulverizaciones en cada fosa una vez al día, y cuando se alcanza la mejoría se disminuye a la mínima dosis eficaz. Hay ocasiones en que los corticosteroides se administran de manera sistémica, pero suele limitarse a la rinitis alérgica complicada o concomitante con poliposis.

La toxina botulínica es una neurotoxina purificada derivada de *Clostridium botulinum*, de la que existen siete serotipos (A a G). Actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina de la neurona presináptica en la unión neuromuscular; sin embargo, se ha utilizado con fines terapéuticos desde 1973, cuando Alan Scott comenzó a utilizar toxina botulínica tipo A en el tratamiento del estrabismo en primates y posteriormente (1980) en humanos. Se han descrito múltiples indicaciones, como su administración en pacientes con miopatía orbital endocrina, parálisis del recto lateral,⁴ blefarospasmo, distonías cervicales, laríngeas y en extremidades; se ha confirmado su utilidad particularmente en casos de distonía mandibular de cierre, disfonía espasmódica laríngea y tos crónica.^{5,6}

En relación con la rinitis alérgica, uno de los estudios más grandes es el realizado por Yang y su grupo⁷ en 2008, quienes compararon la triamcinolona con la toxina botulínica intratubinal como tratamiento de la rinitis alérgica, y determinaron que ambos tratamientos son efectivos para disminuir los síntomas y signos de este padecimiento, pero que la toxina fue más efectiva por más tiempo, en promedio, 12 semanas de duración. En otro estudio, efectuado por Unal y colaboradores,⁸ se comparó la toxina botulínica intratubinal a 40 y 20 U y placebo, y se determinó que no hubo diferencias significativas entre los grupos que recibieron 40 y 20 U, aunque sí se apreció una diferencia significativa en el alivio

¹ Médico especialista en otorrinolaringología del IMSS, Nuevo Laredo, Tamaulipas, México.

² Médico especialista en otorrinolaringología del IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

³ Médico especialista en otorrinolaringología.

⁴ Jefe de la División de Investigación en Salud.

Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Dr. Misael Rodríguez Vázquez, Hospital de Especialidades núm. 25, IMSS, Av. Lincoln y Fidel Velázquez s/n, colonia Nueva Morelos, CP 64180, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: misaelrdz@hotmail.com
Recibido: agosto, 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Vázquez M, Serna-Hernández JC, Gil-Ascencio M, Palacios-Saucedo GC. Eficacia de la toxina botulínica tipo A intratubinal para el tratamiento de la rinitis alérgica en pacientes adultos. *An Orl Mex* 2013;58:35-39.

de los síntomas contra el grupo placebo. En la actualidad no existe una dosis estandarizada de toxina botulínica tipo A intratubinal para el control de la rinitis alérgica, la dosis más baja que se ha utilizado es de 5 U en cada fosa nasal, lo que tiene resultados muy favorables en pacientes con rinorrea anterior;⁹ la dosis más alta reportada es de 60 U en cada fosa, que se comparó con 40 U, sin que se encontrara diferencia significativa entre ambas.⁸

El objetivo de este estudio fue comparar la efectividad de la toxina botulínica intratubinal con los antihistamínicos y esteroides tópicos nasales en el tratamiento de la rinitis alérgica. La aplicación de la toxina intratubinal es un tratamiento que se realiza en una sola intervención, con mínima invasión y acción terapéutica mayor de ocho semanas, lo que representa disminución del costo del tratamiento y la administración diaria de los medicamentos.

Pacientes y métodos

Ensayo clínico controlado, con distribución al azar, abierto, efectuado en el Departamento de Otorrinolaringología de la Unidad Médica de Alta Especialidad 25, IMSS. No fue posible calcular el tamaño de muestra para este estudio, ya que el presupuesto asignado fue de seis frascos de toxina botulínica tipo A de 100 U (BOTOX®), para aplicar a 30 pacientes divididos en dos grupos. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años de edad, con datos clínicos de rinitis alérgica referidos a consulta de otorrinolaringología que aceptaron participar en el estudio; se excluyeron los pacientes con rinosinusitis aguda o crónica, desviación septal y alérgicos a toxina botulínica, loratadina o mometasona intranasal, con tratamiento de inmunoterapia o cirugía nasal previa. Los criterios de eliminación fueron: personas que no acudieron a todas sus citas o decidieron abandonar el protocolo de estudio. Los pacientes se asignaron a los grupos de manera aleatoria mediante un programa especializado de computadora¹⁰ a cualquiera de tres grupos: el grupo 1 recibió 10 U de toxina botulínica tipo A en el cornete inferior bilateral; el grupo 2 recibió 5 U de toxina botulínica tipo A en el cornete medio e inferior de forma bilateral; y al grupo 3 se le administraron 10 U de solución salina en el cornete inferior bilateral, además de tratamiento con mometasona en aerosol (Rinelon®) a dosis de 100 µg en cada fosa nasal al día y loratadina vía oral a dosis de 10 mg cada 24 horas durante el tiempo del estudio. Inicialmente se les pidió a los pacientes que contestaran el cuestionario de Puntuación Total de Síntomas Nasales y se consignó en el expediente. Este cuestionario es un sistema de puntuación que evalúa la rinorrea, estornudos, prurito y obstrucción nasal mediante una escala de severidad de 0 a 3 (0 = ninguno, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = grave) cada 12 horas. Se calculó por medio de la suma de las cuatro puntuaciones de los síntomas

durante la mañana y la noche previa a la consulta (máximo de 24 puntos).

El estudio se realizó en la consulta del servicio de Otorrinolaringología. La reconstitución de la toxina botulínica se hizo en 2 cc de solución salina y se aplicó con una jeringa de insulina de 1 cc y una aguja de 28 G, bajo visión endoscópica con un lente Karl Storz de 4 mm de 0 grados. A los 7, 14 y 21 días se citó a los pacientes para revalorarlos y que contestaran nuevamente el cuestionario de Puntuación Total de Síntomas Nasales. Los resultados se consignaron en el expediente clínico; se interrogó sobre la evolución de los síntomas mencionados, así como sobre las eventualidades o complicaciones que pudieron haber ocurrido.

Para el análisis estadístico se usaron pruebas de estadística descriptiva, como: frecuencias simples, porcentajes, media, derivación estándar, mediana y límites. Para el análisis inferencial se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y el análisis de variancia de Friedman para más de dos muestras dependientes. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 19.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la UMAE 25 del IMSS, Monterrey, Nuevo León. Se solicitó carta de consentimiento informado por parte del padre, madre o tutor del paciente, autorizando el procedimiento y su participación en la investigación.

Resultados

Se incluyeron 39 pacientes, quienes se asignaron al azar a cualquiera de los tres grupos de tratamiento: en el grupo 1 se incluyeron 12 pacientes que recibieron 10 U de toxina botulínica en el cornete inferior bilateral; al grupo 2 se asignaron 12 pacientes a los que se aplicaron 5 U de toxina botulínica en el cornete inferior bilateral y 5 U en el cornete medio bilateral, para un total de 10 U por cavidad nasal; en el grupo 3 había 15 pacientes a quienes se les administraron 10 U de solución fisiológica intratubinal inferior bilateral y tratamiento con antihistamínicos vía oral y esteroides tópicos nasales (Cuadro 1). Inicialmente se había previsto que cada grupo tuviera 15 pacientes, dado el presupuesto asignado de la toxina botulínica (seis frascos); sin embargo, no se contemplaron las pérdidas insensibles que surgieron al cargar el medicamento ni los residuos en la jeringa y la aguja después de la aplicación, por lo que sólo pudieron incluirse 12 pacientes en los grupos 1 y 2, mientras que en el 3 se incluyeron los 15 pacientes que se habían contemplado al inicio. No hubo pérdidas durante el seguimiento.

Se consignaron los datos del cuestionario de Puntuación Total de Síntomas Nasales antes de la aplicación de la toxina botulínica y a los 7, 14 y 21 días (Cuadro 2 y Figura 1). Se observó una diferencia significativa en la disminución de los

Cuadro 1. Características demográficas de la población

	Grupo 1 <i>n</i> = 12	Grupo 2 <i>n</i> = 12	Grupo 3 <i>n</i> = 15
Sexo			
Masculino	3	7	5
Femenino	9	5	10
Edad	39.50 ± 16.8	34.83 ± 11.63	39.07 ± 12.00

síntomas del paciente en los días 14 ($p = 0.017$) y 21 ($p = 0.05$) de tratamiento. En relación con los grupos de tratamiento, hubo una diferencia significativa en los síntomas a los 21 días sólo en el grupo 1, que recibió 10 U de toxina botulínica intratubinal inferior, en comparación con el grupo control ($p = 0.001$); sin embargo, no se obtuvo diferencia significativa en el grupo 2, que recibió 5 U en el cornete inferior y 5 U en el cornete medio bilateral ($p = 0.36$). No hubo complicaciones de ningún tipo durante el periodo de seguimiento. A la exploración física no se encontraron cambios patológicos en el sitio de aplicación de la toxina.

Discusión

En este estudio se compararon tres esquemas de tratamiento diferentes: grupo 1, con toxina botulínica en el cornete inferior (10 U) de forma bilateral; grupo 2, con 5 U de toxina botulínica en el cornete inferior y medio bilateral (total 10 U), ambos en una sola aplicación, con mediciones a los 7, 14 y 21 días; y el grupo 3, con solución fisiológica bilateral en el cornete inferior y tratamiento convencional con loratadina y mometasona nasal durante 21 días.

Los resultados mostraron que en todos los grupos disminuyó la severidad de los síntomas nasales a partir del séptimo día de la aplicación de la toxina hasta el día 21 del seguimiento; sin embargo, los resultados fueron estadísticamente significativos sólo en los días 14 y 21. Esto indica que los tres esquemas de tratamiento son efectivos, aunque haya habido

diferencias entre los tres grupos. En este estudio se observó que la toxina botulínica tiene su mayor potencia a dosis de 10 U en el cornete inferior entre la segunda y tercera semanas de tratamiento; en el grupo 2 produjo mejoría en la segunda semana, pero el efecto disminuyó el día 21, de manera similar a lo descrito por Rohrbach y colaboradores, quienes, con la intención de ser menos invasivos, aplicaron la toxina por vía tópica en cotonoides impregnados en 40 U de Botox®, la que solamente indujo mejoría de cuatro semanas y reducción de la rinorrea. De acuerdo con la experiencia de estos autores, no se observó ninguna complicación al momento de aplicar la toxina intratubinalmente. El grado de anestesia local fue de 100%, ya que no hubo señales de dolor en los 39 pacientes durante la aplicación de toxina o solución fisiológica. Al comparar la disminución de los síntomas con los resultados de otras series publicadas, como la de Yang y su grupo⁷ y Unal y colaboradores,⁸ se aprecia que son muy similares a los de este estudio; sin embargo, el seguimiento fue corto: sólo 21 días, ya que el objetivo era comparar la reducción de la severidad de los síntomas en el tratamiento inicial y no la duración a largo plazo. En otras series publicadas se siguió a los pacientes durante 12 semanas con dosis doble.

Con respecto a complicaciones, no hay ningún registro en las series reportadas. En este estudio no se encontró ningún caso, ya que se tomaron las precauciones generales para la aplicación de sustancias intratubinales; además, la dosis máxima tóxica de la toxina botulínica es de 40 U por kilogramo de peso (2,500 a 5,000 U) y en este estudio se aplicaron 20 U totales por paciente. Al ser la toxina botulínica tipo A un medicamento de alto costo, no se utiliza de manera generalizada en las diferentes instituciones, aunque tiene efectos significativos en el alivio de síntomas nasales de la rinitis alérgica moderada-severa persistente que requiere tratamiento médico con esteroides nasales a largo plazo, los cuales son el tratamiento de elección en los pacientes con rinitis alérgica y otras enfermedades nasales, como rinosinitis crónica polipoidea.

Cuadro 2. Intensidad de los síntomas nasales de acuerdo con el cuestionario de Puntuación Total de Síntomas Nasales a lo largo de los 21 días de seguimiento

	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Valor de <i>p</i> (prueba de Friedman)
Grupo 1 (<i>n</i> = 12)	13.6 ± 3.9	11.4 ± 3.3	9.3 ± 2.3	6.0 ± 2.5	$p = 0.001^*$
Grupo 2 (<i>n</i> = 12)	16.1 ± 6.2	15.1 ± 6.1	14.7 ± 4.8	15.8 ± 4.9	$p = 0.036$
Grupo 3 (<i>n</i> = 15)	13.1 ± 5.4	12.4 ± 5.6	12.1 ± 4.3	10.2 ± 5.0	$p = 0.001^*$
Valor de <i>p</i> (Kruskal-Wallis)	0.413	0.297	0.017*	0.001*	

* Valores de *p* estadísticamente significativos.

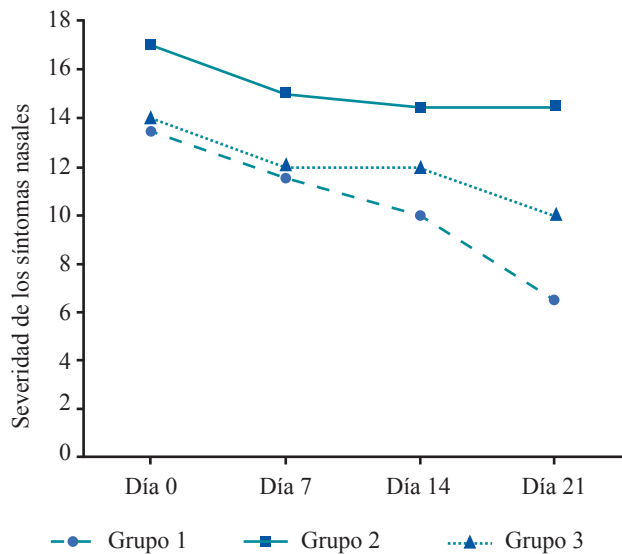


Figura 1. Severidad de los síntomas en 39 pacientes con rinitis alérgica medida con el cuestionario de Puntuación Total de Síntomas Nasales en los tres grupos de tratamiento.

Conclusiones

La toxina botulínica tipo A administrada a dosis de 10 U en el cornete inferior, durante 21 días, es más efectiva que el tratamiento médico con loratadina y mometasona nasal contra la rinitis alérgica. Es segura y ofrece comodidad para el paciente, ya que se realiza en una sola intervención y sin dolor. El tratamiento con loratadina vía oral y mometasona nasal es efectivo contra la rinitis alérgica, con la limitante de que se requiere la aplicación diaria, en contraste con la aplicación en dosis única de la toxina botulínica tipo A intratubinal, que a largo plazo tiene un costo por paciente más bajo que el tratamiento prolongado con antihistamínicos y esteroides tópicos nasales. La aplicación de 5 U en los cornetes medio e inferior bilaterales mostró resultados menores a la aplicación de 10 U en el cornete inferior e, incluso, menores a los del grupo control que recibió tratamiento médico, lo que se adjudica a la baja dosis.

Referencias

1. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
2. Marple BF, Fornadley JA, Patel AA, Fineman SM, American Academy of Otolaryngic Allergy Working Group on Allergic Rhinitis. Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: focus on patient confidence, compliance, and satisfaction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:S107-S124.
3. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-476.
4. Singer C. Indications and management of botulinum toxin. *Rev Neurol* 1999;29:157-162.
5. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001;8:21-29.
6. Chu MW, Lieser JD, Sinacori JT. Use of botulinum toxin type A for chronic cough: a neuropathic model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:447-452.
7. Yang TY, Jung YG, Kim YH, Jang TY. A comparison of the effects of botulinum toxin A and steroid injection on nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:367-371.
8. Unal M, Sevim S, Doğu O, Vayisoğlu Y, Kanik A. Effect of botulinum toxin type A on nasal symptoms in patients with allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Otolaryngol* 2003;123:1060-1063.
9. Kim KS, Kim SS, Yoon JH, Han JW. The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *J Laryngol Otol* 1998;112:248-251.
10. Haahr M. RANDOM.ORG-List randomizer [Internet]. School of Computer Science and Statistics, Irlanda. 1998. Available from: <http://www.random.org/lists/>