

# UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



## FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEÚTICAS Y BIOQUÍMICA

“DESARROLLO DE UN MODELO DE RINITIS ALÉRGICA  
USANDO OVOALBÚMINA EN COBAYOS DE TIPO 1”

Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y  
Bioquímico

TESISTA: Bachiller: Palomino Espichán, Giancarlo

ASESOR: Dr. Montellanos Cabrera, Henry Sam

LIMA – PERÚ  
2018

## **DEDICATORIA**

A mis padres y a todas aquellas personas que trabajan incansablemente investigando.

## **AGRADECIMIENTO**

Principalmente, a Dios, a quien le debo todo.

A todas aquellas personas que me apoyaron en el desarrollo y culminación de este trabajo, aportando su conocimiento, esfuerzo y tiempo.

A mi madre Doris, mi padre Julio, mi abuelita Vilma y a mi enamorada Kristel, por su amor y comprensión.

A mi asesor, el doctor Henry Montellanos y a todas aquellas personas que directa e indirectamente han tomado parte en esta tesis.

## ÍNDICE

Acta de sustentación	
Dedicatoria	
Agradecimiento	
Abreviaturas	
Índice de tablas	
Índice de figuras	
Índice de anexos	
Resumen	
Abstract	
Introducción .....	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.1. Descripción de la realidad problemática.....	2
1.2. Problemas.....	4
1.2.1. Problema general .....	4
1.2.2. Problemas específicos .....	4
1.3. Objetivos.....	5
1.3.1. Objetivo general .....	5
1.3.2. Objetivos específicos.....	5
1.4. Justificación .....	6
1.5. Limitaciones metodológicas .....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Estado del arte.....	7
2.1.1. Antecedentes extranjeros .....	7

2.2.	Bases teóricas .....	15
2.2.1.	Modelos de experimentación .....	15
2.2.2.	Alergias .....	26
2.3.	Hipótesis .....	48
2.3.1.	Hipótesis general.....	48
2.3.2.	Hipótesis específicas .....	48
2.4.	Definición de términos básicos.....	50
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....		53
3.1.	Tipo y diseño de investigación .....	53
3.2.	Población y muestra.....	54
3.3.	Equipos, materiales y reactivos.....	56
3.4.	Procedimientos .....	57
3.5.	Procesamiento de datos .....	60
CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....		61
4.1.	Presentación .....	61
4.2.	Discusión.....	116
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....		119
5.1.	Conclusiones:.....	119
5.2.	Recomendaciones.....	1201
REFERENCIAS .....		1212
ANEXOS .....		1301

## ABREVIATURAS

Alum: Hidróxido de aluminio

AMPA: Ácido alfa amino 3 hidroxil 5 metil 4 isoxazolpropionico

ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

ASIC3: Canal ionico sensor de ácido 3

BSA: Albúmina de suero bovino

CD: Célula dendrítica

CFA: Adyuvante completo de Freud

CGRP: Péptido relacionado al gen de calcitonina

DCM: Quimicono derivada de macrófagos

Der f: *Dermatophagoides farinae*

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FcεRI: Receptor de alta afinidad para IgE

GRP: Péptido liberador de gastrina

HMC: Complejo mayor de histocompatibilidad

HyE: Hematoxilina eosina

IgE: Inmunoglobulina E

ILC: Células linfoides innatas

MMP: Matriz metaloproteinasas

NKA: Neuroquinina A

NMB: Neuromedina B

NMDA: N-Metil-D-aspartato

OVA: Ovoalbúmina

PAS: Periodic acid Schiff

PCA: Anafilaxis cutánea pasiva

PQM-4: Proteína quimioatrayente de monocitos tipo 4

RA: Rinitis alérgica

RANTES: Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted

SP: Sustancia P

sRaw: Cambio en la resistencia del flujo de aire específica

TAC: Tomografía axial computarizada

TARC: Quimiocina regulada y activada por el timo

Th2: Linfocitos T colaboradores de tipo 2

TPM8: Canal iónico del receptor de polarización transitoria melanostatina 8

TRPV-1: Receptor de potencial transitorio vaniloide 1

TSLP: Linfoproteína estromal tímica

VCAM-1: Molécula de adhesión vascular de tipo 1

WAO: World Allergic Organization

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 01: Medidas descriptivas de la distribución de la incidencia de estornudos.	62
Tabla 02: Incidencia de cantidad de estornudos.	62
Tabla 03: Medidas descriptivas de la distribución de la incidencia de prurito.	63
Tabla 04: Incidencia de cantidad de rascadas.	64
Tabla 05: Medidas descriptivas de la distribución de la concentración de IgE sérica.	65
Tabla 06: Incidencia de la concentración de inmunoglobulina E sérica.	65
Tabla 07: Distribución de frecuencias del tamaño de pápula al momento de inocular y 10 minutos después por Prueba de Prick cutáneo.	66
Tabla 08: Medidas descriptivas de la magnitud de la medida del tamaño de pápula final y de la magnitud de la medida del tamaño de pápula inicial.	67
Tabla 09: Incidencia del tamaño de pápula final	68
Tabla 10: Distribución de frecuencias de la diferencia de tamaño de pápula por Prueba de Prick cutáneo.	69
Tabla 11: Incidencia de la diferencia del tamaño de pápula final – tamaño de pápula inicial	69
Tabla 12: Distribución de frecuencias del grado de infiltrado inflamatorio.	70
Tabla 13: Distribución de frecuencias del grado de inflamación de las células caliciformes.	71
Tabla 14: Análisis de la distribución de la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de estornudos.	76
Tabla 15: Tabla de resultados del conteo de síntomas	76
Tabla 16: Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de estornudos en Cobayos de tipo 1.	78
Tabla 17: Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el aumento del número de prurito en cobayos de tipo 1.	81
Tabla 18: Tabla de resultados del conteo de síntomas	82
Tabla 19: Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el conteo de rascadas en cobayos de tipo 1.	84
Tabla 20: Análisis de la aceptación de la hipótesis específica como respuesta inductiva a los resultados estadísticos de sus hipótesis secundarias.	86
Tabla 21: Análisis de la distribución de la concentración de ovoalbúmina administrada y la concentración de	88

inmunoglobulina E sérica.	
Tabla 22: Tabla de resultados de concentración de IgE sérica	89
Tabla 23: Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y la concentración de inmunoglobulina E sérica estudiada en cobayos de tipo 1.	92
Tabla 24: Análisis de la distribución de la medida de la diferencia entre el tamaño de pápula final y la medida del tamaño de pápula inicial.	95
Tabla 25: Tabla de resultados del tamaño de pápula	96
Tabla 26: - Distribución de medias de la magnitud de la medida de tamaño de pápula inicial y final en cobayos de tipo 1.	98
Tabla 27: Análisis de la distribución de la concentración de ovoalbúmina administrada y la variación de tamaño de pápula final.	101
Tabla 28: Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina y la diferencia de las medidas del tamaño de pápula estudiados en cobayos de tipo 1.	103
Tabla 29: Análisis de la aceptación de la hipótesis específica como respuesta inductiva a los resultados estadísticos de sus hipótesis secundarias.	105
Tabla 30: Análisis de la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de infiltrado inflamatorio.	107
Tabla 31: Tabla de resultados del grado de infiltrado inflamatorio	108
Tabla 32: Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de infiltrado inflamatorio en cobayos de tipo 1.	110
Tabla 33: Análisis de la distribución de la inflamación de las células caliciformes.	113
Tabla 34: Tabla de resultados del grado de inflamación de células caliciformes	113
Tabla 35: Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de inflamación de las células caliciformes en cobayos de tipo 1.	116

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 01: Histograma de la distribución de cantidad de estornudos.	63
Figura 02: Histograma de la distribución de cantidad de veces que se han rascado.	64
Figura 03: Histograma de la distribución de la concentración de IgE sérica.	66
Figura 04: Histograma de la distribución de la magnitud de la medida del tamaño de pápula final.	68
Figura 05: Histograma de la distribución de la magnitud de la medida de la diferencia del tamaño de pápula.	70
Figura 06: Gráfico de sectores de la distribución de frecuencias del grado de infiltrado inflamatorio.	71
Figura 07: Gráfico de sectores de la distribución de frecuencias del grado de inflamación de células caliciformes.	72
Figura 08: Gráfico Q-Q de la distribución de las concentraciones de ovoalbúmina administrada.	77
Figura 09: Gráfico Q-Q de la distribución del conteo de estornudos.	78
Figura 10: Gráfico de correlación lineal entre la distribución de las medias del conteo de estornudos entre los Cobayos de tipo 1.	79
Figura 11: Gráfico Q-Q de la distribución de las concentraciones de ovoalbúmina administrada	83
Figura 12: Gráfico Q-Q de la distribución del número de prurito nasal.	83
Figura 13: Gráfico de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y número de rascadas en cobayos de tipo 1.	84
Figura 14: Gráfico Q-Q de la distribución de las concentraciones de ovoalbúmina administrada	90
Figura 15: Gráfico Q-Q de la distribución de la concentración de inmunoglobulina E sérica.	91
Figura 16: Gráfico de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y la concentración de inmunoglobulina E sérica en cobayos de tipo 1.”	92
Figura 17: Gráfico Q-Q de la distribución de la magnitud de la medida del tamaño de pápula inicial.	97
Figura 18: Gráfico Q-Q de la distribución de la magnitud de la medida del tamaño de pápula final.	97
Figura 19: Gráfico de dispersión de medias de la magnitud de la medida del tamaño de pápula inicial y final en cobayos de tipo 1.	98
Figura 20: Gráfico Q-Q de la distribución de la concentración de ovoalbúmina administrada.	101

Figura 21: Gráfico Q-Q de la distribución de la variación de tamaño de pápula final.	102
Figura 22: Gráfico de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y la diferencia final de las medidas de tamaño de la pápula en cobayos de tipo 1.	103
Figura 23: Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para infiltrado inflamatorio ausente.	109
Figura 24: Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para infiltrado inflamatorio moderado.	109
Figura 25: Gráfico de cajas y bigotes para la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de infiltrado inflamatorio en cobayos de tipo 1.	110
Figura 26: Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para inflamación de células caliciformes ausente.	114
Figura 27: Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para inflamación de células caliciformes leve.	115
Figura 28: Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para inflamación de células caliciformes moderada.	115
Figura 29: Gráfico de cajas y bigotes para la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de inflamación de las células caliciformes en cobayos de tipo 1.	116

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 01: Definición operacional de las variables	131
Anexo 02: Instrumento de recolección de datos	132
1. Cuadro de conteo de síntomas	132
2. Cuadro de concentraciones de inmunoglobulina E	133
3. Cuadro de medición de tamaño de pápula.	134
4. Cuadro de medición de inflamación de células caliciformes.	135
5. Cuadro de medición de grado de infiltrado inflamatorio.	136
Anexo 03: Registro fotográfico	137
1. Cobayos de tipo 1.	137
2. Análisis de ELISA.	137
3. Análisis de ELISA.	138
4. Lectura del ELISA.	138
5. Ausencia de Infiltrado inflamatorio en el epitelio nasal.	139
6. Infiltrado inflamatorio moderado en el epitelio nasal.	139
7. Presencia Infiltrado inflamatorio en el epitelio nasal.	140
8. Ausencia de Inflamación de células caliciformes.	140
9. Presencia leve de Inflamación de células caliciformes.	141
10. Presencia moderada de Inflamación de células caliciformes.	141
11. Presencia de Inflamación de células caliciformes.	142
Anexo 04: Mediciones del investigador	143
1. Cuadros de resultados del conteo de síntomas.	143
2. Cuadro de resultados de concentraciones de inmunoglobulina E.	145
3. Cuadros de resultados de la medición del tamaño de pápula.	147
4. Cuadros de resultados de medición de inflamación de células caliciformes.	148
5. Cuadros de resultados de la medición de grado de infiltrado inflamatorio.	149
Anexo 05: Ficha de validación	150
Anexo 06: Matriz de consistencia	155

## RESUMEN

El objetivo del estudio realizado fue comprobar si la ovoalbúmina es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, basándose en modelos animales ya existentes. Para dicho efecto, se utilizó un total de 16 cobayos mayores de entre 250 a 300g de peso, y con 6 a 8 semanas de vida, los cuales fueron distribuidos en 4 grupos, un grupo control, y a los otros tres se les administró diferentes concentraciones de ovoalbúmina. Durante los días 1, 3, 5, 8 y 10 fueron inyectados intraperitonealmente (con 0.001g, 0.002g y 0.003g de OVA, respectivamente, más 35mg de hidróxido de aluminio todo diluido en 1ml de solución salina normal al 0.9%); luego, fueron retados intranasalmente con 20ul/ fosa nasal de la misma concentración de ovoalbúmina durante los días 17,18, 19, 22, 23, 24, 25 y 26. Una semana después, se inició con los análisis y la recolección de datos. Se contabilizó cuantas veces estornudaron y se rascaron la nariz en media hora; se midió la concentración de IgE sérica, se administró la prueba de prick cutáneo, así como el análisis histológico de la nariz, observando infiltrado inflamatorio e inflamación de las células caliciformes. Los datos se analizaron mediante el uso de los siguientes estadígrafos: coeficiente de correlación de Pearson, coeficiente de correlación de Spearman y T de Student para pruebas relacionadas. Los datos encontrados no evidenciaron una relación estadística entre el aumento de las concentraciones de ovoalbúmina y los signos (aumento de IgE, Inflamación de las células caliciformes, variación en el tamaño de la pápula) y síntomas (estornudos, prurito) de la rinitis alérgica, exceptuando para el aumento de grado de inflamación de células caliciformes. Además, dos cobayos del grupo de mayor concentración de OVA (0.003g/mL), sí presentaron síntomas y signos de tener rinitis alérgica. La evidencia nos permite demostrar que no es imposible la inducción de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, pero sí muy complicada, posiblemente debido a factores genéticos que lo impiden.

Palabras clave: Rinitis alérgica, cobayo, ovoalbúmina, modelo experimental.

## ABSTRACT

The objective of a study was a good induction for the development of an experimental model of allergic rhinitis in one case. For this effect, a total of 16 guinea pigs between 250 and 300 g of weight are shown, and with 6 to 8 weeks of life, which were distributed in 4 groups, one control group, and the others have been administered different of ovalbumin. During days 1, 3, 5, 8 and 10 were injected intraperitoneally (with 0.001g, 0.002g and 0.003g of OVA, respectively, plus 35mg of aluminum hydroxide all diluted in 1ml of 0.9% normal saline); then, they were challenged intranasally with 20ul / nostril of the same concentration of ovalbumin during days 17,18, 19, 22, 23, 24, 25 and 26. One week later, it begins with the analysis and data collection. It was counted how many times they sneezed and scratched their noses in half an hour; The serum administration, the administration of the cutaneous test, as well as the histological analysis of the nose, the inflammatory infiltrate and the inflammation of the goblet cells. Data will be analyzed using the following statistics: Pearson's correlation coefficient, Spearman's correlation coefficient and Student's T for related tests. The data are not shown in a statistical relationship between the increase in values of the papule and the signs (sneezing, pruritus) of allergic rhinitis, Except for the increased degree of inflammation of goblet cells. In addition, at the site with the highest OVA concentration (0.003g / mL), the symptoms and signs of allergic rhinitis should be served. The evidence allows us to show that it is not impossible. The induction of allergic rhinitis and cobra type 1, but very complicated, possibly due to genetic factors that prevent.

Key words: Allergic rhinitis, guinea pig, ovalbumin, experimental model.

## INTRODUCCIÓN

La investigación buscó desarrollar un nuevo modelo experimental de rinitis alérgica para posibilitar el estudio de la rinitis alérgica con mayor profundidad, principalmente, a nivel nacional, donde no se estudia cómo se debería, aun cuando, según la Organización Mundial de Alergia (WAO), para el 2015 se estimaba que alrededor del mundo cerca de 400 millones de personas sufren de rinitis alérgica, y del 10 al 30% de estos no han sido diagnosticados ni están siendo tratados; probablemente ese número haya aumentado para el día de hoy<sup>(7)</sup>.

La tesis que expone el proceso teórico y metodológico de la investigación realizada se detalla en cinco capítulos:

El primer capítulo plantea el problema, los objetivos, la realidad problemática, la delimitación, justificación y las limitaciones metodológicas.

El segundo capítulo expone el marco teórico, conceptos y términos básicos necesarios para entender qué son alergias, modelos experimentales y rinitis alérgica. También se presenta la hipótesis junto con sus variables e indicadores.

El tercer capítulo desarrolla la metodología, la población, la muestra, el procedimiento asumido y el procesamiento de los datos.

El cuarto, presenta los resultados y su discusión.

El quinto capítulo, las conclusiones y las recomendaciones.

Finalmente, se da a conocer las referencias y los anexos.

## **CAPÍTULO I**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.1. Descripción de la realidad problemática**

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad que afecta al individuo en muchos tópicos de su vida, desde su salud hasta aspectos emocionales, sociales, laborales y económicos. Diferentes entidades especializadas en enfermedades respiratorias han informado acerca de su aumento en la población de todo el globo, esto es en países desarrollados y no desarrollados. A pesar de todo ello, pocos son los esfuerzos por parte de la comunidad científica por buscar alternativas diferentes a las ya existentes, que sean accesibles al público en general.<sup>(5,50-53)</sup>

Es una enfermedad de carácter netamente inmunológico, que se expresa como un desorden inflamatorio a nivel de las fosas nasales la cual disminuye la calidad de vida de las personas que padecen sus signos y síntomas. Las comorbilidades de esta incluyen la dermatitis atópica, el asma, los pólipos nasales, la alergia ocular, entre otras enfermedades.

Se sabe que en el Perú de cada 10 personas que tienen asma 4 también padecen de rinitis alérgica y esta afecta de manera similar la calidad de vida de las personas, tanto como el asma, siendo la relación entre estas dos

enfermedades tan importante, que si la RA es tratada como se debe, es más fácil controlar el asma.<sup>(3,54)</sup>

Está problemática, lejos de disminuir, va en aumento. La organización no gubernamental Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), publicaba en el 2010 que la RA afectaba al 10% - 20% de la población mundial, en su revisión del 2016 esa cifra ha aumentado al 20% - 40%. En el Perú no existe una fuente fiable que indique cuantas personas sufren de esta enfermedad, sin embargo, algunos especialistas estiman que probablemente se encuentre presente en un 30% de la población nacional.<sup>(2)</sup>

A pesar de todo lo antes mencionado, los métodos y medicamentos que se usaban hace 50 años son casi los mismos que se usan hoy en día, solo que con bases más científicas y mucho más específicos. Si bien algunos de estos restauran muy bien la calidad de vida del paciente el cual puede alcanzar una función nasal normal, aún tiene deficiencias que deben ser solucionadas.<sup>(55)</sup>

Sin embargo, con toda la problemática existente, en el Perú muy pocas son las investigaciones que se hacen en este campo, por no decir nulas, posiblemente debido a la dificultad para conseguir los recursos necesarios para los modelos experimentales.

## **1.2. Problemas**

### **1.2.1. Problema general:**

¿La ovoalbúmina es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1?

### **1.2.2. Problemas específicos:**

1. ¿Cuál es la concentración óptima de ovoalbúmina para inducir la rinitis alérgica en cobayos de tipo 1?
2. ¿La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1?
3. ¿La ovoalbúmina afecta la concentración de inmunoglobulina E en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1?
4. ¿La ovoalbúmina interviene en la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1?
5. ¿La ovoalbúmina se relaciona con la variación del infiltrado inflamatorio en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1?
6. ¿La ovoalbúmina media el grado de inflamación de las células caliciformes en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1?

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo general:**

Comprobar si la ovoalbúmina es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.

#### **1.3.2. Objetivos específicos:**

1. Determinar cuál es la óptima concentración de ovoalbúmina para el desarrollo de un modelo experimental inductor de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
2. Establecer la relación entre la ovoalbúmina y el aumento de la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
3. Especificar la relación entre la ovoalbúmina y el aumento de la concentración de inmunoglobulina E en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
4. Definir la relación entre la ovoalbúmina y el aumento en la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
5. Precisar la relación entre la ovoalbúmina y el aumento de infiltrado inflamatorio en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
6. Conciliar la relación entre la ovoalbúmina y el aumento del grado de inflamación de las células caliciformes en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.

#### **1.4. Justificación**

Esta investigación servirá no solo para explorar nuevas alternativas a los modelos experimentales de RA ya existentes que no han logrado ser aplicados exitosamente en nuestro país, sino también para abrir nuevas perspectivas de investigación en la búsqueda de la solución a una problemática compleja y aún en estudio.

#### **1.5. Limitaciones metodológicas**

Ya que este estudio es un piloto, la muestra que se ha estudiado resulta ser una de las limitaciones de la investigación, debido a la limitada cantidad de unidades muestrales.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Estado del arte

##### 2.1.1. Antecedentes extranjeros

**Nabe et al. (1997)** llevaron a cabo un estudio experimental, con la finalidad de establecer un buen modelo experimental usando polen de cedro japonés, para dicho fin utilizaron cobayos Hartley machos de 3 semanas de edad que pesaban entre 200g y 250g, los cuales se les indujo la rinitis alérgica por medio de inyecciones intraperitoneales de extracto de polen de cedro japonés con  $Al(OH)_3$  dos veces por semana, luego de la última inyección los animales fueron expuestos repetidamente por vía nasal solo en la fosa izquierda utilizando el aparato de inhalación preparado especialmente para este experimento una vez cada dos semanas. Luego, la cavidad nasal fue lavada con solución salina desde una fosa nasal a la otra. Al finalizar se evidenció que casi todo el polen, durante las exposiciones intranasales, se encontraba en las fosas. A la 5ta exposición nasal, el lavado reveló que había fuga de albumina y liberación de histamina en la cavidad nasal los cuales aumentaron a sus niveles máximos en 1 hora; y al mismo tiempo se encontraron un número considerable de leucocitos, especialmente eosinófilos, migrando en la cavidad nasal por al menos 10h. Llegando a

la siguiente conclusión, que el presente método permite varios análisis de “rinitis alérgica” además de la evaluación de medicamentos sin necesidad de sacrificar al animal por un prolongado lapso de tiempo.<sup>(42)</sup>

**Rijn et al. (1998)** llevaron a cabo un estudio experimental, con la finalidad de desarrollar un modelo murino de rinitis alérgica para evaluar el rol del IgE en la patogénesis y del IL-5 junto con la eotaxina en la mucosa nasal, para dicho fin utilizaron ratones IgE deficientes (IgE<sup>-/-</sup>) y ratones CBA/CaJ los cuales fueron sensibilizados de forma intranasal con un antígeno que es una proteína de *Aspergillus fumigatus* AF solo en la fosa izquierda tres veces por semana por tres semanas. Al final se evidenció, en los animales expuestos al alérgeno, un denso infiltrado inflamatorio en varias áreas de la submucosa, principalmente eosinófilos los cuales fueron observados mediante la tinción de Luna, además se encontró que no había una diferencia significativa en la intensidad entre el infiltrado inflamatorio en la mucosa de los ratones IgE<sup>-/-</sup> tratados con AF y los normales, finalmente la eotaxina fue capaz de reclutar eosinófilos en la mucosa pero solo en animales IL-5 transgénicos. Llegando a la siguiente conclusión, se logró describir un modelo murino para rinitis alérgica con un infiltrado eosinofílico comparable al encontrado en la rinitis alérgica humana y se demostró que la rinitis puede presentarse en ausencia de IgE. Además que el ingreso de eosinófilos al tejido nasal puede ser inducido por el eotaxin en presencia de IL-5.<sup>(14)</sup>

**Sugimoto et al. (2000)** llevaron a cabo un estudio experimental, con la finalidad de desarrollar un modelo experimental animal para rinitis alérgica crónica, para dicho fin utilizaron ratas Wistar de seis semanas machos, a los cuales se les indujo la rinitis alérgica por medio de inyecciones en las plantas de las cuatro patas de ovoalbúmina (OVA) diluida en solución salina con B. pertusis 1010 en los primeros cinco días, luego se les sensibilizó subcutáneamente con inyecciones de ova y solución salina en la espalda y finalmente fueron sensibilizados localmente los días 14 al 42. Se evaluó la severidad de la rinitis alérgica determinando el número de veces que el animal estornuda y se rasca la nariz, además se evaluó la anafilaxis cutánea pasiva (PCA). Al final se evidenció un aumento marcado en el número de veces que los animales se rascaban y estornudaban, además la valoración por PCA fue marcadamente elevada en el grupo que recibió al alérgeno. Llegando a la siguiente conclusión, se logró desarrollar un modelo de rinitis alérgica crónica mostrando síntomas nasales en ratas, y este modelo puede ser útil para evaluar los efectos de medicamentos en rinitis alérgica.<sup>(40)</sup>

**Yamasaki et al. (2001)** llevaron a cabo un estudio experimental, con la finalidad de investigar los efectos del seratrodist antagonista de tromboxano A<sub>2</sub>, del pranlukast antagonista del péptido de leucotrieno, de la terfenadina el cual es un antihistamínico y del glucocorticoide dexametasona sobre los estornudos, el bloqueo nasal bifásico y la hiperreactividad nasal a la histamina inducidos por un antígeno, para

dicho fin se han usado un modelo de rinitis alérgica usando cobayos machos Hartley. Estos animales fueron sensibilizados intranasal mente una vez por semana durante 13 semanas inhalando polen de cedro japonés como antígeno. La dexametasona y otros agentes fueron administrados oralmente luego la 4ta, 6ta y 13va inoculación, pasadas 3 y 1h respectivamente. Durante las inoculaciones antes mencionadas se evaluó la frecuencia de estornudos y el cambio en la resistencia del flujo de aire específica (sRaw). Dos días después de la 13va inoculación se evaluó la respuesta a la histamina midiendo la sRaw después de la instilación nasal de dosis de histamina gradualmente incrementadas. Además, los niveles de tromboxano B2 e histamina fueron estimados en el fluido del lavado de la cavidad nasal (NCLF) recolectado en la 13va inoculación. Al final se evidenció que solo la terfenadina (10 mg/kg) inhibió de manera significativa los estornudos en cualquiera de las exposiciones al alérgeno. El seratrodist (3 y 10 mg/kg), el pranlukast (30 mg/kg) y la dexametasona (10 mg/ kg), pero no la terfenadina suprimieron el aumento del sRaw en la fase temprana y tardía de la rinitis alérgica (bloqueo nasal bifásico); aunque el grado de inhibición en la fase temprana varió con las exposiciones en el tiempo. En contraste, el desarrollo de la hiperreactividad nasal a la histamina solo fue inhibida por la dexametasona. Más aún, hubo un incremento bifásico del tromboxano B2, de los péptidos de leucotrienos y de la histamina en el NCLF el cual fue observado después de la exposición al alérgeno en animales sensibilizados.<sup>(43)</sup>

**Saito et al. (2001)** llevaron a cabo un estudio experimental con la finalidad de investigar aspectos de la patogénesis de la rinitis alérgica en un modelo murino sensibilizados con ovoalbúmina (OVA). Se evaluó las respuestas fisiológicas y cambios inflamatorios de las vías respiratorias superiores e inferiores, así como las respuestas del progenitor hematopoyético. Para dicho fin se utilizaron ratones BALB/c de 8 a 10 semanas de ambos sexos usando métodos inmunohistológicos y cultivos. Al final se evidenció una hiperreactividad nasal junto con los síntomas clásicos de la rinitis alérgica significativa después de exponer a los animales al alérgeno, acompañado con cambios importantes en la mucosa nasal con respecto a las células CD4+, IL-4+, IL-5+, basófilos, y eosinófilos. Con respecto al progenitor hematopoyético hubo un incremento significativo en las células CD34+, así como eosinófilos y basófilos. Llegaron a la siguiente conclusión, que en este modelo murino de rinitis alérgica, los progenitores hematopoyéticos son regulados de manera positiva, lo cual es consistente con que la médula ósea esté involucrada en la patogénesis de la inflamación de la mucosa nasal. Puede ser necesario que ambos eventos, local y sistémico, imitados en respuesta a la provocación de un alérgeno. Sean requeridos para la patogénesis de la rinitis alérgica. Entender estos eventos y su regulación puede proveer nuevas dianas terapéuticas para la rinitis y el asma.<sup>(44)</sup>

**McCusker et al. (2002)** llevaron a cabo un estudio experimental, con la finalidad de desarrollar y caracterizar un modelo murino de rinitis alérgica, para dicho fin utilizaron ratones BALB/c de seis a ocho semanas, los cuales fueron sensibilizados intranasalmente (local) o por inyección intraperitoneal con ovoalbúmina (OVA). Luego fueron sensibilizados nuevamente por medio de OVA intranasal y se evaluó la respuesta alérgica. Al finalizar se evidenció depósito de partículas intranasales exclusivamente en las fosas nasales. Todos los animales sensibilizados mostraron un incremento en los niveles de IgE e IgG específico a OVA en el suero después de la exposición al alérgeno, en el caso de la IgE este aumentó casi diez veces desde la inoculación sistémica del día 3 al día 10. La histología de las vías respiratorias superiores e inferiores mostró una marcada infiltración eosinofílica. Llegando a la siguiente conclusión, usando sensibilización local exclusiva y retando las narices de los ratones, se logró demostrar cambios inflamatorios in ambas vías respiratorias, incluso, la distribución de las partículas del alérgeno parece estar presentes solo en las fosas nasales de los animales. Esto provee más evidencia de la importancia de las vías respiratorias superiores sobre las inferiores. Se demostró que la ruta de administración afecta en gran manera a las características de la subsecuente respuesta inmune.<sup>(45)</sup>

**Bahekar et al. (2008)** llevaron a cabo un estudio experimental, con la finalidad de evaluar un modelo de rinitis alérgica en cobayos con ovoalbúmina (OVA) para su utilidad en estudios de este ámbito, para

dicho fin los investigadores utilizaron cobayos Dunkin Hartley de ambos sexos de 4 a 6 semanas de vida a los cuales se les indujo la rinitis mediante inyecciones intraperitoneales en los días 1, 7, 14 y 21 de ova con hidróxido de aluminio disuelto en solución salina al 0.9%; luego fueron sensibilizados localmente instilando en las fosas 60mg/ml, 20ul/ fosa de solución de ova. Otro grupo fue sensibilizado tópicamente, con inoculaciones de dos veces por semana (día 1 y 4) en dos semanas. Se evaluó si la ova producía los síntomas característicos de la RA, así como el aumento de anti-OVA-IgG e IgE, reacción de prick cutánea positiva y concentraciones de IL-4 en el lavado nasal. También se analizó la histopatología de la mucosa nasal. Al final se evidenciaron síntomas inconsistentes en el grupo que fue sensibilizado de forma local, todo lo contrario, con el otro grupo, en los cuales se pudo observar una producción de los síntomas característicos de la RA (rascarse la nariz, estornudos, lagrimeo y dificultad para respirar) después de la exposición al agente inductor. El análisis histopatológico mostró infiltración de eosinófilos y otras células inflamatorias consistente con los síntomas. Los cobayos sensibilizados de manera IP mostraron un incremento en el IgE específico a OVA en los días 7 y 14 después de la última sensibilización comparados con los no sensibilizados; lo mismo para las concentraciones de IL-4. Llegando a la siguiente conclusión, que el modelo provee una caracterización sintomática completa de la rinitis alérgica siendo una buena herramienta para su estudio.<sup>(46)</sup>

**Prashant et al. (2008)** llevaron a cabo un estudio experimental, con la finalidad de evaluar la utilidad de un modelo de rinitis alérgica inducida en cobayos con ovoalbúmina. La sensibilización sistémica y la exposición a la OVA produjeron los síntomas característicos de la rinitis alérgica e incrementó los niveles de anti-IgE-OVA e IgG, dio reacciones de piel positivas y en el lavado nasal se encontraron concentraciones de IL-4. El análisis histopatológico de la mucosa nasal mostró infiltración de eosinófilos y otras células inflamatorias, siendo esto consistente con los síntomas presentados. La sensibilización tópica de ovoalbúmina produjo síntomas inconsistentes. En el modelo de sensibilización sistémica, la exposición repetida a la ovoalbúmina provocó una respuesta consistente. Estos resultados sugieren que el modelo provee una caracterización sintomática completa de la rinitis alérgica y es una buena herramienta para su estudio.<sup>(46)</sup>

**Zhou et al. (2008)** llevaron a cabo un estudio experimental, con la finalidad de evaluar el efecto modulador del Pam3SK4 sobre la respuesta alérgica inmune, para dicho fin utilizaron ratones BALB/c de entre seis y ocho semanas de vida, todos machos, a los cuales se les indujo la rinitis alérgica con extracto *Dermatophagoides farinae* (Der f) y tratados con Pam3CSK4. Al final se evidenció que el tratamiento con Der f alivió los síntomas de la rinitis alérgica además de disminuir los eosinófilos, y en general, las células inflamatorias en general. Además, los niveles de IgE específico fueron menores en los ratones tratados con Pam3CSK4. Llegando a la siguiente conclusión, en un modelo

desarrollado de rinitis alérgica con ratones sensibilizados al polvo del ácaro, el Pam3CSK4 mostró un efecto antialérgico, indicando su aplicación potencial en enfermedades alérgicas.<sup>(47)</sup>

**Vishnu et al. (2013)** llevaron a cabo un estudio experimental, con la finalidad de investigar el posible rol de la cúrcuma en un modelo de rinitis alérgica inducida en cobayos con ovoalbúmina. Se estudiaron diferentes síntomas de la rinitis alérgica como los estornudos, la frecuencia con la se rascan la nariz, la lagrimación y la congestión nasal; también se determinaron los cambios bioquímicos como los de IgE, IL-4 y de óxido nítrico (NO) en el lavado nasal y la actividad peroxidasa eosinofílica. El tratamiento con la cúrcuma redujo significativamente los síntomas y mejoró las alteraciones histológicas (reducción del infiltrado de células inflamatorias) en la mucosa nasal. Además este tratamiento previno significativamente la elevación sérica del IgE, IL-4 y NO en el lavado nasal y de la peroxidasa eosinofílica en el homogeneizado nasal.<sup>(48)</sup>

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Modelos de experimentación**

Un modelo experimental o modelo científico es una representación física, conceptual o matemática de un fenómeno real, el cual es complicado o difícil de observar, estudiar y/o analizar directamente. Es por esto que tales modelos cumplen con dos características importantes, la representación y el parecido. Los modelos científicos, como ya se mencionó anteriormente, son representaciones de fenómenos reales, es decir son “sistemas sustitutos” de los sistemas originales a estudiar, y son el reemplazo de estos, enfocándose los estudios en sus propiedades y su comportamiento para obtener datos

indirectos del sistema principal que pueden ser extrapolados a este. Un ejemplo claro son los modelos animales, los cuales son estudiados con el propósito de aprender más acerca de los seres humanos. Sin embargo, no cualquier modelo que sea representativo es útil para aprender acerca de los sistemas que son nuestro objetivo principal bajo estudio, también es importante que estos sistemas se parezcan a los reales en ciertos aspectos y en cierto grado. Gracias al parecido, el estudio directo en modelos puede ser exitoso al proveer información de manera indirecta. Este aspecto es el más difícil de conseguir, volviendo al ejemplo de los animales, el principal problema es, si bien son modelos representativos de los seres humanos en ciencias de salud, no podemos aplicar el mismo principio para otras ciencias como la económica o social ya que el parecido es insuficiente para estudiar el comportamiento de humanos a través de animales. Las razones para usar y/o examinar sistemas sustitutos son varias, problemas éticos (usando animales en la investigación médica en vez de humanos debido a las obvias implicaciones éticas), económicos (examinar el sistema real directamente puede ser demasiado costoso), epistémico (el sistema principal a estudiar es inaccesible en su tamaño total ya que puede ser muy pequeño, muy grande o muy lejano en tiempo o espacio o simplemente muy complejo para ser estudiado) por dar algunos ejemplos. Otra característica de estos modelos es la capacidad de poder manipular variables de sistemas más grandes, que podrían influenciar en el modelo, de manera que puedan ser neutralizados. En otras palabras, se busca aislar el sistema con una cantidad limitada de propiedades y una relación causal limitada con el resto del mundo. Los modelos científicos son usados para explicar y predecir el comportamiento de objetos reales o sistemas y son usados en una variedad de disciplinas científicas, desde la química y la física hasta la ecología y las ciencias de la tierra. Aunque el modelado científico es un componente central de la ciencia moderna, incluso en su mejor aproximación de los objetos y/ o sistemas que representan, este no es una réplica exacta. Es por esto que los científicos trabajan duro y constantemente para mejorar y refinar los modelos.<sup>(16,17)</sup>

## **A. Modelos animales**

La mayoría de nuestro conocimiento básico acerca de la bioquímica, fisiología, endocrinología y farmacología humana ha sido derivada de estudios iniciales de mecanismos en modelos animales. A lo largo de la historia, los científicos han realizado experimentos en animales con la finalidad de obtener conocimiento de la biología y función animal y humana. Generalmente, tales estudios no pueden ser realizados en humanos, esto debido a las implicaciones éticas y/ o religiosas, pero también por cuestiones económicas, prácticas y científicas. Es por esto que el hacer estudios iniciales con animales es la mejor solución en la mayoría de los casos. La ciencia de los animales de laboratorio puede ser definida como el estudio del uso científico, ético y legal de animales en la investigación biomédica, esto es, un campo multidisciplinario que abarca especialidades biológicas y patobiológicas para el uso óptimo de animales como modelos para los humanos u otras especies. La ciencia básica de los animales de laboratorio se encarga de la calidad animal como herramientas que sienten dentro de la investigación biomédica. Esta abarca la biología comparativa de los animales de laboratorio, aspectos técnicos de su crianza, cuidado, manejo, anestesia, eutanasia y técnicas de experimentación. La medicina de animales de laboratorio es una especialidad veterinaria enfocada en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades en los animales usados como objeto de estudio en las actividades biomédicas. Los animales de alta calidad y el cuidado de estos aseguran la mejor salud y estado de bienestar de los animales, y son pre requisitos para unas buenas prácticas científicas y para la aceptación pública del uso de animales en la investigación<sup>(18,19)</sup>.

### **Definición**

Es un sistema de imitación a imagen de la especie humana (aunque también podrían ser otras especies), usado para investigar un fenómeno biológico o patológico; también podríamos decir que un modelo animal de laboratorio describe un fenómeno que diferentes especies tienen en común, una siendo la especie principal a estudiar y la otra el modelo usado para analizarla. Sin

embargo una definición más acertada sería que un modelo animal es un organismo viviente en el cual la normativa del comportamiento o de la biología pueden ser estudiados, o en el cual un proceso patológico espontáneo o inducido puede ser investigado y en el cual, tal fenómeno, en uno o más aspectos se parece al mismo fenómeno ocurrido en humanos o en otras especies animales.<sup>(21)</sup> Es interesante mencionar que en lo que respecta al estudio del ser humano utilizando animales se les debería denominar “modelos humanos” ya que son a estos últimos a los que se busca estudiar principalmente dentro de este contexto. Efectivamente, la ciencia de los animales de laboratorio, la medicina comparativa y los experimentos en animales son más acerca de humanos que de otras especies animales. La significancia y la validez con respecto a la utilidad en términos de “extrapolar” y trasladar los valores de los resultados generados en un modelo animal va a depender en la selección de un modelo animal adecuado. Obviamente es importante tener un buen conocimiento de anatomía comparada y fisiología cuando se desarrolla un modelo animal.<sup>(18,19,22)</sup>

## **B. Clasificación de los modelos animales**

### **Exploratorio**

Se utiliza con la finalidad de entender un mecanismo biológico, ya sea que este sea un mecanismo operativo en la biología normal fundamental o un mecanismo asociado con una función biológica anormal.

### **Explicatorio**

Se usan con la intención de entender un problema biológico más o menos complejo. Los modelos explicatorios no necesariamente necesitan usar animales ya que también pueden ser modelos de sistemas físicos o matemáticos desarrollados para desenmarañar mecanismos complejos.

## **Predictivo**

Estos modelos son usados con la finalidad de descubrir y cuantificar el impacto de un tratamiento, ya sea si este es para curar una enfermedad o para evaluar la toxicidad de un compuesto químico.

Al grado del parecido entre la estructura biológica del animal con la estructura correspondiente en humanos se le denomina “fidelidad”. Un modelo con alta fidelidad que se parezca bastante al caso en seres humanos puede parecer una ventaja obvia al desarrollar ciertos modelos. Sin embargo, lo que generalmente es más importante es la capacidad discriminatoria de los modelos, en particular en los modelos predictivos. Cuando se usan modelos para evaluar la carcinogenicidad de una sustancia, es esencial que al menos uno de las especies usadas como modelo responde de una manera que pueda ser predictiva como la respuesta humana a esta sustancia, a esto se le llama similitud. Es así como la similitud entre la especie humana y la especie usada en el modelo con respecto a los mecanismos biológicos a estudiar es generalmente más importante que la fidelidad del modelo.

Un modelo animal puede ser considerado “homólogo” si los síntomas mostrados por el animal y la causa de la condición son idénticos en humanos, los modelos que cumplen con estos requerimientos son relativamente pocos. Un modelo animal es considerado isomórfico si los síntomas animales son similares, pero el origen de estos difiere entre los humanos y el modelo animal. Los modelos “parciales” no son ni homólogos ni isomórfico, no imitan por completo la enfermedad humana pero pueden ser usados para estudiar ciertos aspectos de esta o algunos tratamientos para enfermedades humanas<sup>(18,19)</sup>.

## **C. Modelos (experimentales) de enfermedades**

La mayoría de los modelos de animales de laboratorio son desarrollados y usados para estudiar la causa, la naturaleza, y la cura de desórdenes humanos. Estos pueden ser categorizados convenientemente en unos de los siguientes cinco grupos.

### **Modelo de enfermedad inducida**

Como indica el nombre, los modelos inducidos son aquellos en donde se utilizan animales sanos a los cuales les es inducida experimentalmente la condición a ser investigada, esta es la única categoría que permite, teóricamente, elegir la especie con libertad. A pesar que uno podría pensar que es más fácil extrapolar los datos obtenidos desde una especie muy parecida a los humanos (alta fidelidad), una cercanía filogenética, como por ejemplo con los primates, no garantiza validez al extrapolar los datos. Sin embargo, puede ser más importante que la patología y el desenlace de una enfermedad o desorden inducido en el modelo de diferente especie se parezca a las lesiones respectivas de la especie principal que se desea estudiar. La mayoría de los modelos inducidos son parciales o isomórficos con validez de la cara alta y baja validez de constructo, esto debido a que la etiología de una enfermedad experimentalmente inducida en un animal es generalmente, diferente de la enfermedad correspondiente en humanos. Pocos modelos inducidos imitan completamente la etiología, curso y patología de la enfermedad que se busca estudiar en humanos<sup>(18,19)</sup>.

### **Modelo de enfermedad espontánea**

Este modelo de enfermedades humanas usa variantes genéticas que ocurren naturalmente (mutaciones). Varios cientos de cepas con desordenes heredados que modelan condiciones similares en humanos han sido caracterizados y conservados. Varios de estos mutantes están disponibles en líneas puras, con su correspondiente cepa coisogénica o congénica. Esto es muy útil ya que se puede estudiar la influencia de solo un gen o locus el cual es el afectado versus una cepa de referencia con trasfondo genético similar al mutante. Los modelos espontáneos son generalmente isomórficos, mostrando similitud fenotípica entre la enfermedad en el animal, así como en el humano. Esto es llamado validez de la cara. Esta similitud fenotípica generalmente muestra reacciones similares al tratamiento en el modelo

animal y en pacientes humanos, y modelos espontáneos han sido importantes en el desarrollo de tratamientos para enfermedades humanas. Por otro lado, si la intención de un proyecto es estudiar las causas genéticas y la etiología de una enfermedad en particular, entonces, normalmente es un requerimiento comparar los segmentos genómicos involucrados en la etiología de la enfermedad (validez de constructo). Se debe recordar que un gen o una secuencia de genes dañados frecuentemente resulta en la activación de otros genes y en la movilización de procesos metabólicos compensatorios. Los mecanismos compensatorios pueden diferir entre humanos y el modelo animal de otra especie.<sup>(18,19)</sup>

### **Modelos de enfermedad genéticamente modificados**

El gran avance en ingeniería genética y tecnología de manipulación embrionaria durante la pasada década nos ha permitido desarrollar modelos de enfermedades transgénicas, tal vez la categoría más importante de los modelos de enfermedades animales. Una gran cantidad de modelos animales para enfermedades importantes han sido desarrollados desde que esta tecnología nos está disponible, y otro gran número de modelos parecen incrementar rápidamente. Por lejos son los ratones los animales más importantes para los propósitos de investigación transgénica, sin embargo, también se les presta gran interés a las ratas, animales de ganado y peces. Varias funciones fisiológicas son poligenéticas y controladas por más de un gen, y requiere mucho trabajo de investigación para identificar la contribución de los múltiples genes en la función normal del mecanismo biológico, así como en la no normal. La inserción de ADN en el genoma de animales, o, supresión de genes específicos, puede dar un aumento de resultados no predecibles en términos de resultados científicos; así como para el bienestar de las primeras generaciones producidas. Luego las líneas transgénicas pueden ser seleccionadas y criadas o clonada para evitar o seleccionar un genotipo específico. Es necesario saber que esta no es una ciencia exacta. Las mutaciones inducidas por el uso de mutágenos tales como la etil-nitrosurea representan otro enfoque en la generación de nuevos mutantes, los cuales pueden servir como modelos de enfermedades humanas. En varios aspectos, estos mutantes pueden ser similares a

mutantes espontáneos y a aquellos generados por manipulación embrio transgénica. El mantenimiento de una sepa genera problemas similares para los mutantes genéticos químicamente inducidos y para los que han sido genéticamente modificados a través de la manipulación embrionaria. El haber completado los genomas humano y de otras especies ha incrementado las actividades en investigación en la genómica y proteómica. Usando tecnología conocida como micro matrices de chips génicos (ADN) de alta densidad en pacientes humanos y en animales es posible investigar que genes son activados o desactivados en diferentes enfermedades.<sup>(18,19)</sup>

### **Modelos animales negativos**

Modelo negativo es el término usado para especies, sepas o razas en las cuales no se desarrolla cierta enfermedad, como por ejemplo la infección gonocócica, donde el gonococo no causa infección genital en los animales de laboratorio convencionales, incluyendo mono, pero si ataca, daña e invade la mucosa del oviducto de los chimpancés. Entonces los animales de laboratorio son modelos negativos y los chimpancés son un excelente modelo inducido ya que el patrón de la infección gonocócica en chimpancés parece ser idéntica a la de los humanos. Los modelos de enfermedades infecciosas generalmente están restringidas a un número limitado de especies susceptibles, y el resto de especies que no responde pueden ser denominadas como modelos negativos para este organismo patógeno para los humanos en particular. Los modelos negativos incluyen animales que demuestran una falta de reactividad a un estímulo en particular. Su principal aplicación es en estudios de mecanismos de resistencia que buscan conocer mejor sus bases fisiológicas. Estos modelos pueden ser muy útiles y revelar nuevos mecanismos biológicos.<sup>(18,19)</sup>

### **Modelos animales huérfanos**

Los modelos huérfanos es el término usado para referirse a enfermedades funcionales que suceden naturalmente en especies no humanas, pero que aún no han sido descritas en humanos, y que es reconocida cuando una enfermedad humana similar es reconocida posteriormente. Cuando se descubre que una persona sufre una enfermedad similar a otra que ha sido

descrita en animales, su literatura que ya generada en medicina veterinaria puede ser de gran utilidad.

### **2.2.2. Extrapolación de animales a humanos**

En la investigación médica, los descubrimientos científicos y las nuevas tecnologías deben ser trasladadas en aplicaciones prácticas. Tal investigación traslacional normalmente inicia en “la mesa de laboratorio” con investigaciones básicas, donde los científicos estudian la enfermedad a un nivel molecular o celular y su progresión por medio de investigaciones en animales y estudios pre clínicos hasta llegar a un nivel clínico, o a la “mesa de noche” del paciente. Una investigación traslacional debe ser vista como un camino de dos vías: de la mesa de laboratorio a la mesa de noche, y de la mesa de noche a la mesa del laboratorio. Para facilitar un proceso de traslación más efectivo, es importante el fomentar la interacción y cooperación entre los investigadores, los médicos de cabecera, los profesionales de laboratorio y los fabricantes de los dispositivos. Cuando los resultados han sido generados en experimentos con modelos animales, su aplicación a la especie que es el objetivo del estudio (normalmente humanos) deben ser validados. El término extrapolación es usado generalmente para describir las maneras en las cuales los datos obtenidos de los estudios en animales pueden ser aplicados con confianza a los humanos. Sin embargo, generalmente no se hace una extrapolación con un sentido matemático, dentro del cual los datos cumplen una función que puede ser descrita gráficamente y el grafico se extiende más allá de los conjuntos de datos más altos o bajos y describe una situación fuera de la ventana de observación. Estableciendo la toxicidad de un producto en animales y usando estos datos para determinar los niveles de seguridad al exponerlo a personas tal vez es lo más cercano a una extrapolación matemática en estudios animales. Sin embargo, la mayoría de los estudios de la estructura y funcionamiento animal no llegan a ser extrapolados jamás para ser aplicables en la descripción correspondiente a las características en el humano. De lo que se trata la experimentación en animales de laboratorio

es muy similar a otros tipos de estudios experimentales. Los científicos tratan de obtener respuestas a preguntas específicas. Las hipótesis son evaluadas y los datos (respuestas) son obtenidas, analizadas y publicadas. A pesar que el valor de los estudios en animales puede parecer altamente predictivo si son realizados completamente e incluyendo varias especies, la confianza ciega en los resultados de pruebas animales pueden ser peligrosamente engañosos y resultar perjudicial para la salud humana en varios casos, incluyendo aquellos donde se desarrollan algunos medicamentos por grandes compañías farmacéuticas. Aquello que es nocivo o sin efecto alguno en especies no humanas puede ser inocuo o efectivo en humanos y viceversa. La validez de la extrapolación poder se aún más complicada si preguntamos ¿A qué humanos?; normalmente es deseable obtener resultados de un modelo animal genéticamente definido y uniforme, pero los humanos a los cuales los resultados son extrapolados son altamente variables hablando genéticamente, con diferencias culturales, de dieta y medio ambiente. Esto podrá tener poca importancia para varios modelos de enfermedades, pero se vuelve mucho más significativo para modelos farmacológicos y toxicológicos. Es imposible dar reglas confiables generales para la validez de una extrapolación de una especie o especies a otra. Esto debe ser evaluado individualmente para cada experimento y puede, generalmente, solo ser verificado después de los primeros ensayos de la especie principal que se desea estudiar.<sup>(18,19)</sup>

### **2.2.3 Tamaño del cuerpo y escalado**

El uso de animales de laboratorio como modelos para humanos generalmente está basado en la premisa de que los animales son más o menos similares con respecto a varias de las características biológicas y, por lo tanto, pueden ser comparados con los humanos. Una diferencia sorprendente, y, en el contexto actual, significativa entre el ratón y el humano es el tamaño corporal. En proporción al tamaño de su cuerpo, los mamíferos generalmente tienen un muy parecido tamaño de órganos expresado como un porcentaje de su peso corporal. El corazón, por ejemplo, constituye 5 o

6g por kilogramo de peso corporal, y la sangre representa aproximadamente un 7% del peso corporal total. Es bien conocido que el metabolismo de los animales pequeños es mucho mayor que el de los grandes. También está demostrado que la densidad capilar en animales más pequeños que los conejos incrementa dramáticamente mientras el peso del cuerpo disminuye. Sin embargo, considerando que la mayoría de los animales tienen pesos cardiacos similares, al 0.5% de su peso corporal, y volúmenes de sangre que corresponden al 7% de su peso corporal, es obvio que no es suficiente simplemente incrementar el volumen sistólico para suministrar los tejidos de animales pequeños con suficiente oxígeno para su alto metabolismo. El volumen sistólico es restringido por el tamaño del corazón, dejando así a la frecuencia cardíaca como el único parámetro incrementable, resultando en ritmos cardiacos por encima de 500 palpitations por minuto en los mamíferos más pequeños. Otras variables fisiológicas, como la respiración y el consumo de alimentos son afectados de manera similar por el alto metabolismo de animales pequeños. Esto significa que el escalado debe ser objeto a considerar cuando se calculan dosis de medicamentos y otros compuestos administrados a animales en experimentos. Si el objetivo es alcanzar concentraciones iguales de una sustancia en el fluido corporal de los animales que tienen diferente tamaño corporal, entonces las dosis deben ser calculadas en proporción simple a los pesos de los cuerpos de los animales. Si la finalidad es alcanzar una concentración dada a un órgano en particular por cierto periodo de tiempo, el cálculo de la dosis se vuelve más complicado, y otros factores, incluyendo las propiedades fisicoquímicas del medicamento se tornan importantes. Los medicamentos y las toxinas no ejercen su efecto en un organismo porque sí, lo hacen por la forma en que estas son metabolizadas, la forma en que estas y sus metabolitos son distribuidos y se unen a los tejidos corporales y como y cuando son finalmente eliminados. Con todo, el metabolismo o la detoxificación y excreción de una droga no está directamente relacionado con el tamaño del cuerpo, sino con el índice metabólico del animal. Algunas especies reaccionan con particular sensibilidad a ciertas drogas, y ocurren marcadas variaciones en la reacción de animales dentro de una especie con respecto a

la sepa, pigmentación, estado nutricional, hora del día, nivel de estrés, tipo de crianza, temperatura ambiental y así.<sup>(18,19)</sup>

## **2.2.4 Alergias**

### **1. Definición**

La alergia es una reacción inmune exagerada, anormal a ciertos antígenos externos independientemente del tipo de reacción de hipersensibilidad. Un alérgeno es cualquier sustancia que induce una reacción alérgica. El individuo alérgico produce los síntomas al ser expuesto a estas sustancias, las cuales son inofensivas para personas no alérgicas. La principal razón para que esto ocurra (pero no la única) es la producción de Inmunoglobulina E (IgE) luego de una sensibilización, la cual reacciona con el alérgeno desencadenando una serie de agentes inflamatorios.<sup>(23,24)</sup>

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Las reacciones de hipersensibilidad son el resultado de un sistema inmune anormalmente activo y es la causa de alergias y enfermedades autoinmunes.

Los cuatro mecanismos de la hipersensibilidad son: Inmediato (Tipo I), citotóxico (Tipo II), complejo inmune (Tipo III) estos son mediados por células B y celular (retardado) (Tipo IV) este último es mediado por células T.

#### **- Reacción inmune de tipo I: hipersensibilidad inmediata.**

Es una reacción que ocurre en pocos minutos después que el antígeno se combina con el anticuerpo pre formado creado por las células B desde una exposición previa. Este episodio previo es la *exposición sensibilizante*, durante el cual los anticuerpos IgE son secretados por las células B y se adhieren a los mastocitos y basófilos. Esta exposición sensibilizante no produce síntomas, pero prepara el escenario para una reacción rápida en las exposiciones subsecuentes. En estas exposiciones posteriores, el antígeno se combina con la IgE ya adherida a la superficie del mastocito y de los

basófilos desencadenando así la liberación de sustancias vasoactivas pre formadas (ej. Histamina) y mediadores inflamatorios. El resultado es la dilatación vascular, congestión, secreción de mucosa e inflamación. Dentro de este tipo de reacción de hipersensibilidad se encuentran la mayoría de los desórdenes alérgicos. Las reacciones sistémicas pueden incluir shock, sofoco, o muerte. Las reacciones locales dependen del sitio de entrada y pueden tomar la forma de rash cutáneo o hinchazón (urticaria), descargas nasales y conjuntivas (rinitis alérgica y conjuntivitis) o asma bronquial.

- **Reacción inmune de tipo II: hipersensibilidad citotóxica.**

Esta reacción inmune es causada por la producción de anticuerpos, creados por las células B, que reaccionan con antígenos en la superficie de la membrana celular, o con componentes del tejido extracelular. Por razones usualmente desconocidas, el complejo mayor de histocompatibilidad (HMC) (también conocido como auto antígenos) dejan de ser reconocidos como propios por el sistema inmune y se convierten en objetivos del ataque inmune. El antígeno puede ser nativo de una célula o componente histológico o puede haber venido adjunto a este. Algunas reacciones son iniciadas por moléculas que actúan como haptenos, los cuales convierten a proteínas propias en una combinación desconocida para el sistema inmunológico. Las reacciones citotóxicas son mediadas por IgG e IgM que forman complejos antígeno-anticuerpo en la superficie de la célula. Estos complejos pueden alterar las funciones celulares o se suficientes como para matar a la célula por activación del complemento atrayendo macrófagos o *natural killers*. En esta instancia, las células sanguíneas rojas son cubiertas por anticuerpos adjuntos a su antígeno diana en la membrana celular. Como resultado se da la destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis). Para este momento los anticuerpos se unen a los receptores diana en la membrana celular y bloquean su función receptora (antagonismo farmacológico).

- **Reacción inmune de tipo III: hipersensibilidad de los complejos inmunes.**

Esta es una reacción inmune de las células B en la cual un antígeno libre se combina con un anticuerpo en su forma soluble para formar un complejo

inmune que se deposita en un tejido, dañándolo y generando una reacción inflamatoria. La hipersensibilidad sistémica ocurre cuando el complejo se forma en la sangre y se deposita en el tejido. El prototipo de esto es la *enfermedad del suero*, pero otras varias enfermedades autoinmunes son causadas por este tipo de reacción sistémica. Las reacciones de hipersensibilidad locas son aquellas en las cuales los complejos inmunes se forman y permanecen en el lugar de introducción del antígeno. Varios casos de neumonitis autoinmunes son reacciones locales de tipo III.

- **Reacción inmune de tipo IV: hipersensibilidad celular.**

Reacciones de este tipo son diferentes de las tres anteriores debido a que son una reacción de las células T. No se producen anticuerpos y la reacción clínica normalmente demora unos días en presentarse después del contacto con el antígeno. El anticuerpo es capturado por las *células presentadoras del antígeno* para presentarlas a las células T. Las células T reaccionan produciendo células T citotóxicas clonadas para atacar al invasor, pero el cual ataca al antígeno propio normal en su lugar. También se producen clones de las células supresoras T, células T ayudantes y de las células T de memoria. La dermatitis de contacto es la reacción de hipersensibilidad de este tipo más común. Las reacciones en la piel normalmente no aparecen clínicamente hasta después de dos o tres días después del contacto. El rechazo a un trasplante generalmente es una reacción de hipersensibilidad de tipo IV basado en la intolerancia del recipiente a los antígenos en el MHC del donante.<sup>(24)</sup>

## **2. Tipos de alergias**

La atopia es la alergia producida por una reacción de hipersensibilidad de tipo I. La gran mayoría de las alergias son atópicas, pero algunas son mediadas por otros mecanismos. Es decir, toda atopia es alérgica, pero no toda alergia es atópica. Por ejemplo, la neumonitis por hipersensibilidad es una reacción alérgica que pertenece a las de hipersensibilidad de tipo III y la dermatitis por hiedra venenosa es una reacción de hipersensibilidad retrasada de tipo IV.<sup>(24)</sup>

## **Eccemas**

Se piensa que puede ser una enfermedad alérgica hereditaria que causa inflamación superficial crónica en la piel, caracterizada por enrojecimiento, edema, exudado, costras, escaldado y picazón intensa. La mayoría de estas características se encuentran en los pliegues de las articulaciones. El rascarse puede producir sangrado e infecciones.<sup>(25)</sup>

## **Urticaria**

Sarpullido rojo de varios tamaños en la superficie de la piel. Generalmente pica y es asociado con una reacción alérgica junto con la liberación de histamina o anomalías en partes del sistema inmune. La urticaria puede ser incómoda, pero generalmente es inofensiva y desaparece por sí sola. Varios alérgenos pueden desencadenarla, como: medicamentos, alimentos, polen, estrés emocional, exposición al agua, luz solar, frío o calor, picaduras de insecto, etc.<sup>(25)</sup>

## **Anafilaxia**

Es una reacción alérgica sistémica aguda, ocurre cuando el sistema inmune de una persona actúa reconociendo una sustancia como amenaza para el cuerpo. Por lo tanto, cuando hay una exposición subsecuente del alérgeno ocurre una reacción severa y repentina debido a la producción y liberación de histamina y otras sustancias, causando la contracción y constricción de las vías respiratorias; esto produce jadeos, dificultad para respirar y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, diarrea y cólicos). La histamina causa que los vasos sanguíneos se dilaten, lo cual disminuye la presión sanguínea generando una filtración de líquido en los sacos aéreos de los pulmones provocando edema pulmonar.<sup>(25)</sup>

## **Asma**

Es una enfermedad crónica común caracterizada por la obstrucción episódica del flujo de aire, hiperreactividad, e inflamación de las vías respiratorias.<sup>(26)</sup>

## **Alergia a los alimentos**

Se define como una reacción adversa por parte del organismo a cualquier alimento, o respuesta no normal dentro del ámbito clínico que se le pueda relacionar a la ingestión de una comida, de sus derivados y/ o aditivo contenido en esta.<sup>(27)</sup>

## **Rinitis alérgica**

### **2.2.5 La rinitis alérgica**

#### **a. Definición**

La rinitis alérgica es una enfermedad que antaño no se le prestaba demasiada atención, el que hoy en día los estudios epidemiológicos la hayan colocado como una de las afecciones con mayor prevalencia y crecimiento alrededor del globo junto con la manera en que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes que la sufren trayendo costes económicos y sociales han cambiado esta situación.<sup>(3,28)</sup>

La rinitis alérgica (RA) representa un desorden inflamatorio de la mucosa nasal iniciado por una respuesta inmune a un alérgeno inhalado en individuos sensibilizados. La cascada alérgica inmune en la mucosa nasal puede aumentar los siguientes síntomas en un grado variable de severidad y/o duración: congestión nasal/ obstrucción, rinorrea, prurito nasal y de ojos y/o estornudos. Síntomas generales como fatiga, concentración dificultosa, y productividad reducida se encuentran asociados con la RA.<sup>(29)</sup>

Para los pacientes que sufren de rinitis, basado en su historia clínica y en la exploración clínica complementado con pruebas diagnósticas se les puede clasificar en 4 diferentes fenotipos: 1. Alérgica, 2. Infecciosa, 3. No alérgica no infecciosa, 4. Rinitis mixta. Sin embargo, también existen diferentes subtipos distinguibles. La respuesta inmune involucra una respuesta nasal, pero también una sistémica. La naturaleza sistémica de la respuesta inmune alérgica se presenta con incremento de los niveles de IgE, IL-5 y eosinófilos sanguíneos, los cuales han sido reconocidos desde hace varias décadas. En

adición a los síntomas nasales, la inhalación de alérgenos aéreos puede aumentar los síntomas conjuntivales, síntomas como prurito en los ojos, lagrimeo, congestión de los vasos conjuntivales, quemosis y edema periorbital. La rinitis alérgica puede ser un factor predisponente para desarrollar enfermedades en los órganos adyacentes, como en las cavidades del seno paranasal, en el oído medio, en la laringe y nasofaringe.<sup>(3)</sup>

### **b. Etiología**

Los estudios mecanísticos en la rinitis alérgica han sido realizados en biopsias, fluidos nasales, raspados nasales y cultivos de células aisladas de humanos. Sin embargo, a lo mucho toda esta data se encuentra en un nivel de co-expresiones, asociaciones y correlaciones. Evidencia directa de humanos in vivo relevante no ha sido demostrada para muchos de los descubrimientos listados a continuación. Los modelos animales aun necesitan ser mejorados y puede que no representen por completo la situación humana in vivo. Los datos más decisivos con respecto a los mecanismos de la RA que reflejan la situación in vivo de los humanos han sido obtenidas de respuestas terapéuticas a inmunoterapia alérgica, anti-histamínicos, corticoides, así como a anticuerpos biológicos y monoclonales (anti-IgE y anti-IL-5).<sup>(30)</sup>

### **c. Sensibilización a Inmuno globulina E. (IgE)**

Luego que el individuo es expuesto, a través de la mucosa y piel, a alérgenos; estos son capturados por las células presentadoras de antígenos (en este caso célula dendrítica), procesados hasta ser péptidos epítopes de las células T, este epítope es presentado a los linfocitos T (células t novatas) por medio de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II (MHC-clase-II). Puede que para la expansión clonal de una respuesta por parte de las células Th2 sean importantes la IL-4 liberada por las células linfoides innatas (ILC); además de la participación de los basófilos o mastocitos; de los receptores transmembrana notch del tipo jagged los cuales interactúan en las células dendríticas y también la participación de las

propias células T. Esto conlleva a la sensibilización y desarrollo de memoria por parte de las células T. Los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (Th2) CD4+ liberan citoquinas, principalmente IL-4 e IL-13 y estos linfocitos T interactúan con los linfocitos B para inducir la conmutación de clase de las inmunoglobulinas y así sintetizar inmunoglobulina E específica al alérgeno (sensibilización de la IgE) e inducir también el desarrollo de células B de memoria para IgE y plasmocitos secretores de IgE. La IgE específica al alérgeno se une al receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) en la superficie de los mastocitos. La presencia del IgE circulante el cual se dirige a un alérgeno específico no está completamente relacionado a una rinitis alérgica clínicamente significativa, y los niveles totales de IgE difícilmente proveen información acerca de los alérgenos específicos a la IgE.<sup>(30)</sup>

- Respuesta de fase temprana (inmediata)

La fase temprana o fase inmediata ocurre en individuos sensibilizados a la IgE en minutos luego de la exposición al alérgeno y dura aproximadamente de 2 a 4 horas. La desgranulación de los mastocitos es un componente cardinal de la respuesta en la fase temprana. Los mastocitos son abundantes en el compartimiento epitelial de la mucosa nasal y pueden ser fácilmente activados al ser re expuestos a alérgenos. Al unirse el alérgeno al IgE específico que ya está unido al receptor de alta afinidad (FcεRI) de la superficie del mastocito genera el entrecruzamiento del IgE y la agregación del receptor generando la desgranulación del mastocito y liberando una gran variedad de mediadores nuevos y pre formados provocando la fase temprana. Los gránulos secretados por los mastocitos contienen mediadores pre formados que son rápidamente liberados (de segundos a minutos) en el ambiente extracelular. Estos mediadores incluyen histamina, leucotrienos, prostaglandinas, proteasas, proteoglicanos, citoquinas y quimiocinas. Estas son responsables de las reacciones alérgicas mediadas por los mastocitos, incluyendo edema, aumento de la permeabilidad vascular y de la descarga nasal en la RA. La histamina es el mediador principal de la RA, estimula las terminaciones nerviosas sensoriales del nervio trigémino e induce a los estornudos y el prurito. La histamina también estimula la secreción de mucosa y descarga nasal, y está junto con los leucotrienos y las

prostaglandinas actúan en los vasos sanguíneos causando la congestión nasal.<sup>(30)</sup>

- Respuesta de fase tardía

4 a 6 horas después de la exposición al alérgeno, la respuesta en la fase temprana es seguida, usualmente, por la fase tardía. La fase tardía dura aproximadamente 18 a 24 horas y está caracterizada por un influjo de linfocitos T, basófilos y eosinófilos en la submucosa nasal. Varios mediadores liberados por estas células incluyen leucotrienos, quininas, histamina, quimiocinas y citoquinas, los cuales continúan los síntomas. La producción y liberación de una variedad de citoquinas, tales como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 por parte de los mastocitos, de las células linfoides innatas (CLI), de los basófilos y de las células Th2 juega un rol en la orquestación y continuación de la fase tardía. El IL-4 e IL-13 pueden potenciar la expresión de la molécula de adhesión celular vascular de tipo 1 (VCAM-1) en las células endoteliales facilitando la infiltración de eosinófilos, linfocitos Th2, y basófilos a la mucosa nasal. Adicionalmente, las quimiocinas como la quimiocina secretada y expresada por linfocitos T normales regulada por activación (RANTES), la eotaxina, la proteína quimioattractante de monocitos de tipo 4 (PQM-4) y la quimiocina regulada y activada del timo (TARC) liberadas por las células epiteliales sirven como quimioattractantes para los eosinófilos, los basófilos y linfocitos T. Otras citoquinas como el Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (factor de crecimiento GM-CSF), liberado en gran medida por las células epiteliales, e IL-5 liberado por las células linfoides innatas de tipo 2 (CLI-2) y por los linfocitos Th2 prolongan la supervivencia de los eosinófilos infiltrados en la mucosa nasal. Otros mediadores liberados por los eosinófilos tales como la proteína catiónica del eosinófilo, factor activador de plaquetas, proteína básica mayor tienen una participación adicional en la fase tardía. La respuesta en la fase tardía está caracterizada por una prolongación de los síntomas, dígame estornudos, rinorrea, pero principalmente una predominante congestión nasal sostenida. La RA también desencadena una inflamación sistémica a parte de la inflamación local, la cual en su momento puede aumentar la

inflamación en las vías respiratorias superiores e inferiores y podría explicar la relación existente con el asma.<sup>(30)</sup>

#### **d. Células del tejido estructural en la rinitis alérgica**

Las células epiteliales tienen un amplio rango de actividades inmunomoduladores en la rinitis alérgica a través de la liberación de eicosanoides, endopeptidasas, citoquinas y quimiocinas (IL-6, IL-8, IL-25, IL-31, IL-33, linfopoyetina estromal tímica TSLP, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , RANTES, TARC, eotaxina, factor de células madre SCF), etc. Contribuyendo al aumento de la inflamación alérgica. Además, las células del epitelio nasal en la RA liberan matriz metaloproteinasas como gelatinasas (MMP-2), MMP-9 y MMP-13, las cuales pueden adherirse a casi todas las moléculas de la superficie celular y secretadas, así como a la matriz extracelular. Las células epiteliales de la nariz expresan HLA-DR y CD86 pudiendo así presentar antígenos a las células T. La linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33 derivados de las células epiteliales son factores esenciales en la RA. Un incremento en el IL-25 puede amplificar la inflamación alérgica ya presente, particularmente por que incrementa la inflamación de tipo Th2. El IL-33 puede amplificar la activación del efecto secretor de IL-5, IL-9 e IL-13 de los linfocitos Th2 pero particularmente de las CLI-2. Estas tres citoquinas pueden mejorar directa o indirectamente la contribución de las células linfoides innatas con respecto a las funciones efectoras tales como el aumento del infiltrado eosinófilico en el tejido y el incremento de la respuesta de los linfocitos Th2. La barrera epitelial y la integridad de la unión estrecha (o zónula occludens) son esenciales en la rinitis alérgica, así como en el asma, en la rinosinusitis crónica y en la dermatitis atópica. En todas estas enfermedades la barrera epitelial está propensa a ser dañada por alérgenos y contaminantes aéreos. Con la actividad de su cistein proteasa, el Der p 1 es capaz de alterar a la zónula occludens, aumentando por lo tanto la permeabilidad del epitelio. Debido a su actividad enzimática proteolítica varios alérgenos pueden activar directamente a las células epiteliales y pueden inducir la liberación de quimiocinas y citoquinas produciendo inflamación de la vía respiratoria independientemente de la IgE. Más aun, en

individuos que sufren de rinitis alérgica, las células epiteliales son más sensitivas a contaminantes aéreos como las partículas de escape diésel. Las células endoteliales juegan un rol en la patogénesis de la RA participando en el reclutamiento de leucocitos al lado de la respuesta alérgica. VCAM-1 producido por las células endoteliales es sobre expresado durante la temporada de polen. Las células endoteliales también son una fuente importante de varias citoquinas y quimiocinas en la RA como RANTES y eotaxina. Más aun, las células endoteliales, de forma similar a las células epiteliales, también expresan el receptor H1 y su estimulación con histamina induce a la activación de estas células. Los macrófagos y células dendríticas (CD) en el tejido también contribuyen a la inflamación de la RA al liberar quimiocina derivada de macrófagos (DCM) el cual atrae a las células Th2. Los fibroblastos en el tejido también están involucrados en la RA. El IL-4 promueve la proliferación de fibroblastos alérgicos, y la producción de GM-CSF y de SCF incrementados por la estimulación de la histamina.<sup>(3)</sup>

#### - Cavidades nasales

Las cavidades nasales derecha e izquierda tienen dos componentes: El vestibular dilatado, externo y la cavidad nasal interna. La piel de la nariz ingresa a las fosas nasales, avanza hasta el vestíbulo e incluye glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas y vibrisas húmedas y gruesas (vellos) que filtran las partículas aéreas del aire inspirado. En el vestíbulo, el epitelio pierde su naturaleza queratinizada y entra en una transición hacia epitelio columnar típico pseudoestratificado el cual también recubre las cavidades nasales. Las cavidades nasales recaen sobre el hueso del cráneo como dos cámaras cavernosas separadas por el septo nasal óseo (tabique). Las conchas o huesos turbinados son tres proyecciones óseas en forma de anaquel que se extienden cada una desde la pared lateral. La mucosa que cubre esta y otras partes de las paredes de la cavidad nasal tiene una lámina propia con varios roles importantes al condicionar el aire inhalado. Una vasculatura con bucles capilares cerca de la superficie epitelial lleva la sangre en una dirección general en contra del flujo del aire inspirado liberando calor para calentar el aire mientras es humidificado por el agua secretada de pequeñas glándulas seromucosas. La delgada capa de moco

producida por estas glándulas y por las células caliciformes sirve para atrapar partículas e impurezas en el aire gaseoso que luego son removidas. Las secreciones además contienen inmunoglobulina A desde las células plasmáticas en la lámina propia. El epitelio en la concha media e inferior es el epitelio respiratorio, el techo de las cavidades nasales y de la concha superior están cubiertas con epitelio especializado olfatorio.<sup>(31)</sup>

#### - Epitelio respiratorio

La mayoría de las cavidades nasales y la porción conductora del sistema están alineados con la mucosa teniendo un epitelio columnar pseudoestratificado ciliado, comúnmente conocido como epitelio respiratorio. Este epitelio tiene cinco tipos principales de células, las cuales hacen contacto con una membrana basal inusualmente delgada. Las *células columnares ciliadas* son las más abundantes, cada una con 250 a 300 cilios en la superficie apical; las *células caliciformes* son también numerosas y predominantes en algunas áreas, con un núcleo basal y dominios apicales llenos con gránulos de la glicoproteína mucina. Las *células en cepillo* son mucho menos numerosas, del pico de célula columnar, en las cuales una pequeña superficie apical presenta microvellosidades ralas y en punta. Este tipo de células son receptores quimios sensoriales similares a las células gustatorias, con componentes de señalización de transducción parecida y con contacto sináptico a terminaciones nerviosas aferentes en sus superficies basales. Las *células granulosas* son difíciles de distinguir en las preparaciones de rutina, pero poseen numerosos gránulos densos en el núcleo de 100 a 300 nm de diámetro. De forma similar a las células entero endocrinas del intestino, estas son parte del sistema neuroendocrino difuso y de manera similar a las células en cepillo, estas solo representan el 3% de las células en el epitelio respiratorio. Para finalizar, las *células basales* son células madre mitóticamente activas y progenitoras que dan origen a los otros tipos de células epiteliales.<sup>(31)</sup>

#### - Epitelio olfatorio

Los quimiorreceptores olfatorios para el sentido del olfato están localizados en el epitelio olfatorio, una región especializada de la membrana mucosa la

cual cubre la cocha superior en el techo de la cavidad nasal. En humanos adultos, tiene un área aproximado de  $10\text{cm}^2$  y aproximadamente  $100\ \mu\text{m}$  de grosor. Este epitelio grueso, columnar pseudoestratificado posee principalmente tres tipos de células: Las *neuronas olfatorias*, las cuales son neuronas bipolares presentes en todo este epitelio. Su núcleo forma una fila irregular cerca al medio de este epitelio delgado. El polo apical (luminal) de cada célula olfatoria es su final dendrítico y tiene una hinchazón similar a nódulos con cerca de una docena de cuerpos basales, desde las cuales estos cilios largos se proyectan hacia la capa acuosa superpuesta. Estos cilios tienen axonemas no móviles y colectivamente proveen una larga superficie para los quimiorreceptores transmembrana. Los receptores responden a sustancias odoríferas al generar un potencial de acción a través de sus axones que se extienden desde las terminaciones basales de estas neuronas. Los axones abandonan el epitelio y se unen a la lámina propia en forma de pequeños nervios que luego pasan al cerebro a través del foramen en la placa cribiforme del hueso etmoides, es ahí donde forman el nervio olfatorio (par craneal número I) y eventualmente hacen sinapsis con las neuronas en el bulbo olfatorio del cerebro. Las *células gliales* son células columnares, con bases angostas y apéndices anchos y cilíndricos los cuales contienen el núcleo y extienden sus microvellosidades en la capa fluida. Los complejos de unión unen a estas células con las células olfatorias. El rol de apoyo de estas células aun no es bien comprendido, pero estas expresas abundantes canales de sodio que podrían ayudar a mantener un microambiente conducto propicio para la supervivencia y función olfatoria. Las *células basales* son pequeñas, esféricas o de forma cónica, las cuales se encuentran cerca a la lámina basal. Estas son las células madre de los otros dos tipos, reemplazando las neuronas olfatorias cada 2 a 3 meses y las gliales con menor frecuencia. La lámina propia del epitelio olfatorio posee una gran cantidad de glándulas serosas, las glándulas olfatorias (de Bowman), las cuales producen un flujo constante de fluido que recubre a los cilios olfatorios y facilita el acceso a nuevas sustancias odoríferas.<sup>(31)</sup>

- Senos paranasales

Los senos paranasales son cavidades bilaterales en el hueso frontal, maxilar, etmoides y esfenoides del cráneo. Estos están alineados con el epitelio respiratorio que es más delgado y tiene menos células caliciformes. La lámina propia solo contiene unas pocas glándulas pequeñas y continúa el periostio subyacente. Estos senos paranasales se comunican con las cavidades nasales a través de pequeñas aberturas; el moco producido ahí es movilizado a los pasajes nasales por la actividad de células epiteliales ciliadas.<sup>(31,32)</sup>

#### **e. Clasificación de la RA**

La clasificación que se utiliza suele ser la proporcionada por ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact in Asthma -Rinitis Alérgica y su impacto en el Asma), que diferencia entre rinitis alérgica intermitente o persistente:

La rinitis intermitente suele durar hasta 4 días por semana o podría durar más de 96 horas en la semana, pero no durará más de 4 semanas consecutivas. En la otra mano tenemos a la rinitis persistente la cual dura más de 96 horas a la semana y durante más de un mes. Además, a estas dos clasificaciones se les puede clasificar de acuerdo a su intensidad, puede ser *intensa* si se presenta uno o más de los siguientes síntomas: sueño alterado, alteración de la actividad diaria por síntomas molestos o deterioro de otras actividades como deportivas o de ocio. La rinitis *leve* no manifiesta ninguna de las antes mencionadas.<sup>(28)</sup>

#### **f. Mecanismo neuro-inmune**

- Picazón – Nervios del dolor

Las neuronas trigeminales amielínicas del tipo C inervan al epitelio nasal. Estas terminaciones nerviosas altamente ramificadas también se extienden a los acinos de la glándula submucosa. Las anastomosis arteriovenosas de las sinusoides venosas son inervadas por neuronas simpáticas. Las paredes sinusoidales son muy inervadas pero su regulación neuronal aún se está estudiando. El llenado de sinusoides con sangre determina la obstrucción del

flujo de aire y el ciclo nasal. La histamina estimula a los receptores H1 generando la despolarización (y picazón) de la sub población de neuronas transportadoras del dolor (nociceptivas) provocando el prurito en la rinitis alérgica. El prurito independiente a la histamina inducido por receptores activados por proteasas y otros mediadores ocurren en enfermedades crónicas tales como eczemas, pero este mecanismo aun no ha sido bien estudiado en la nariz humana. Los neurotransmisores co localizados incluyen al péptido relacionado al gen de calcitonina (CGRP) el cual es un potente vasodilatador, a la neuromedina B (NMB, estrechamente relacionada al péptido liberador de gastrina (GRP), a las taquininas neuroquinina A (NKA) y sustancia P (SP) que son más potentes para las exocitosis glandulares, y posiblemente al glutamato. En la mucosa nasal humana, la despolarización neural por una solución salina estimula la transmisión axonal del dolor a la médula espinal además de la liberación local de neuropéptidos desde las terminaciones nerviosas ramificadas. Esta respuesta del axón estimula la exocitosis de seromucosa glandular. La liberación local de CGRP puede estimular la exudación plasmática de los vasos en la membrana basal más superficial, pero, aparentemente no causa el llenado del sinusoides venoso ni tampoco obstrucción nasal. Esto es diferente en roedores, los cuales tienen pocas glandular y respuestas vasculares más fuertes a los neuropéptidos. Los patrones de la liberación alérgica de mediadores y de la expresión genética celular epitelial e inmune difieren entre la rinitis alérgica intermitente y la perenne. Mediadores tales como los leucotrienos B4 y el factor de crecimiento neuronal influyen significativamente sobre los receptores sensoriales, los neurotransmisores y sobre la inhibición de la expresión de autorreceptores. El rango de la sensibilidad aferente incrementa con la expresión de receptores de endotelina y de bradiquinina, con la expresión del Receptor de potencial transitorio Vaniloide 1 (TRPV1), de los receptores purinérgicos P2X y del canal iónico sensor de ácido 3 (ASIC3). Este último trio responde al ATP, a la adenosina, al H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Ca<sup>+2</sup> liberados por células dañadas. Puede que la plasticidad neuronal también contribuya a la hiperplasia de la mucosa en la rinopatía idiopática no alérgica. Los glucocorticoides pueden revertir indirectamente algunos efectos

de la plasticidad neuronal inhibiendo la liberación de citoquinas y mediadores.<sup>(3)</sup>

- Neuronas A $\delta$

Las delgadas neuronas A $\delta$  expresan el canal iónico del receptor de polarización transitoria melanostatina 8 (TRPM8) el cual es el encargado de la sensación del mentol o de frío. El agua del fluido del revestimiento epitelial se evapora al inhalar el aire. Esto enfría el epitelio, enfriando a las neuronas A $\delta$  aferentes. Sus conexiones con el tronco encefálico ayudan a controlar el trabajo de respirar y la sensación de disnea.<sup>(3)</sup>

- Conexiones centrales

Las neuronas nociceptivas y de la picazón entran por el puente de Varolio, doblan caudalmente en el tracto espinal trigeminal y terminan en las interneuronas del par caudalis en los cuernos dorsales de los tres primeros segmentos cervicales. El glutamato puede despolarizar las interneuronas por medio de los receptores del ácido N-metil-D-aspartato (NMDA). Bajo condiciones normales, estas interneuronas son difíciles de despolarizar. Sin embargo, la despolarización glutaminérgica prolongada de los canales iónicos del AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) supera su actividad normal de “puerta bloqueada”, y permite la despolarización de las interneuronas incrementando la respuesta a neurotransmisores péptidos co liberados. Este proceso de “sensibilización central” también atenúa la habilidad de las neuronas opioides y noradrenérgicas anti purinérgicas descendientes del tronco encefálico previniendo la despolarización interneuronal. Las interneuronas de la picazón pueden usar al GRP como neurotransmisor. Estas cruzan la línea media, entran por el tracto trigeminotalámico lateral y terminan en el tálamo medio. Las ramificaciones axonales inervan el núcleo salivatorio superior y activa los reflejos parasimpáticos bilaterales. Estos reflejos estimulan la rinorrea seromucosa y la exocitosis glandular mediada por los receptores muscarínicos M3 en la RA, y explica los beneficios de los medicamentos

nasales anticolinérgicos. El reflejo del estornudo es una respuesta complejamente orquestada para despejar las vías respiratorias de irritantes. El concepto de “fatiga alérgica” es atribuido a Melvyn Danzing (1989). Los nervios talámicos terciarios transmiten las sensaciones en la mucosa a la “corteza interoceptiva” en la ínsula posterior. Basado en modelos de dolor, la adición de mensajes prurito génicos eventualmente lleva a la activación de la ínsula anterior donde la sensación de picazón nasal es percibida por la mente consiente. Estas percepciones interfieren con la salida y el control ejecutivo de las conexiones cerebrales, también explica el impacto negativo de la RA en el desempeño del colegio o el trabajo y en otras funciones cognitivas. Las rutas eferentes de la ínsula anterior activan las descargas autonómicas del tronco encefálico simpático (ínsula derecha) y parasimpático (ínsula izquierda).<sup>(3)</sup>

#### **g. Atención médica especializada**

La rinitis alérgica es una enfermedad que siendo leve puede ser atendida, tranquilamente, por el médico general, ya que ésta normalmente no se complica con un tratamiento regular. Sin embargo, con las rinitis alérgicas moderadas o graves ya es necesario la opinión de un especialista el cual pueda determinar la causa de la RA y los posibles factores que puedan empeorarla. Hay dos especialidades que podrían evaluar estos tipos de rinitis, el alergólogo y el otorrinolaringólogo. El primero tiene un conocimiento principalmente inmunitario, pudiendo determinar reacciones y antígenos que las originan o mecanismos que los contrarrestan. El segundo posee un conocimiento anatómico y está preparado para tratamientos quirúrgicos. Cuando deseamos saber el origen de la RA, que alérgenos la provocan, etc. Se debe acudir al alergólogo, especialmente si tiene afectación extra nasal (asma, alergia alimentaria, eccema). Pero si se desea descartar otras causas para la rinitis, especialmente de estructura o infecciones, el otorrino es la mejor opción.<sup>(28)</sup>

#### **h. Diagnóstico**

El diagnóstico de la rinitis alérgica está basado en la historia típica de síntomas alérgicos y pruebas diagnósticas. Cuando 2 o más síntomas (ya sea rinorrea acuosa, estornudos, obstrucción nasal o prurito persistente) duran por una hora o más por varios días, se sospecha fuertemente de la RA. Para un mejor entendimiento, es importante que el médico amplíe la anamnesis explorando en una entrevista las características del hogar, del lugar de trabajo y sus aficiones. Luego se deberá explorar físicamente al paciente (podría ayudarse con una rinoscopia endonasal flexible para descartar alteraciones anatómicas en la fosa nasal y el cavum), incluso, de ser el caso, se podría mandar una tomografía axial computarizada (TAC) la cual otorgará información sobre los senos paranasales. En esta situación, se debe clasificar la severidad de la enfermedad de acuerdo a los lineamientos de ARIA, y se realizarán estudios de confirmación por medio de las siguientes pruebas: prueba de prick cutáneo, o la prueba en el suero de anticuerpos IgE específicos. Es importante tener en cuenta que la congestión nasal unilateral, la rinorrea mucopurulenta, goteo nasal posterior mucoide, dolor, epistaxis recurrente o anosmia no están asociados, usualmente, a la rinitis alérgica. <sup>(28,33)</sup>

- Determinación del alérgeno

Como ya se mencionó, las pruebas para determinar IgE específico son las de prick cutáneo (o pruebas cutáneas intradérmicas) y la determinación en el suero de anticuerpos IgE específicos, ya que la inmunoglobulina E es el único mediador de la reacción alérgica específico al alérgeno que la provoca. La primera se realiza de manera rápida indolora y sencilla pudiendo estudiar en pocos minutos la presencia de IgE específica a los alérgenos que se sospechan ser los ocasionantes. La segunda se usa cuando el paciente presenta dermatografismo, cuando no puede dejar el tratamiento de antihistamínicos o no se dispone de extractos alérgicos adecuados. <sup>(28)</sup>

- Tratamiento

La primera recomendación que el médico le debe indicar al paciente que padece de RA es la de evitar por completo al alérgeno causante de la rinitis.

A pesar que esta podría sonar como una advertencia obvia, no siempre es posible; muchos de los alérgenos ambientales son imposibles de evitar porque son muy prevalentes o porque alterarían de manera importante la vida social o profesional del paciente.<sup>(3,33)</sup> El principio del tratamiento farmacológico es un enfoque de paso por paso de acuerdo a la severidad y duración de la afección. Se tienen cuatro grupos farmacológicos principales para tratar la RA.

### Antihistamínicos

Actúan como agonistas inversos ligándose a los receptores de histamina, evitando que la histamina actúe sobre estos, además estabiliza tales receptores en su configuración inactiva (la histamina los estabiliza en su configuración activa). Los antihistamínicos se clasifican de acuerdo a su generación. Dentro de los de primera generación tenemos a la clorfenamina, a la difenhidramina, hidroxicina, etc. Y como su nombre lo sugiere son los primeros en desarrollarse caracterizándose por su escasa selectividad por el receptor H1 y por atravesar la barrera hematoencefálica, lo que origina diferentes efectos secundarios como la somnolencia. Actualmente tienen poca relevancia terapéutica ya que los que más se usan son los antihistamínicos de segunda generación como la loratadina y la cetiricina, estos atraviesan la barrera hematoencefálica en un grado menor, son mucho más selectivos con los receptores H1 y tienen una semivida más larga, sin embargo, algunos pueden provocar ciertos efectos cardiacos. La levocetiricina y desloratadina pertenecen al grupo de antihistamínicos de tercera generación, y como es obvio la mayoría son compuestos enantiopuros, isómeros de los antihistamínicos de segunda generación, estos tienen mejores características farmacocinéticas, no llegan a atravesar la barrera hematoencefálica, además de ser selectivos con el receptor H1 y sin llegar a tener efectos cardio tóxicos.<sup>(28,34)</sup> ARIA recomienda evitar el uso de antihistamínicos orales de primera generación, sin embargo los de segunda y tercera son la primera elección en todos los tipos de RA, pero, si en rinitis moderadas o intensas nos son suficientes se pueden recetar otras alternativas o incluso asociarlos con estas. Es bueno saber que, si bien son muy buenos contrarrestando esta enfermedad, no son muy buenos con la

obstrucción nasal. Diferentes estudios corroboran su seguridad en adultos y en niños.<sup>(2,28)</sup>

### Corticoides

Los corticoides intranasales son medicamentos bastante seguros y posiblemente los más eficaces de todos. Su mecanismo de acción es bastante complejo, comenzando por los mecanismos génicos, los cuales son procesos que incluyen la síntesis de proteínas antiinflamatorias por medio de la unión del corticoide con su receptor intracelular específico (puede ser receptor mineralocorticoide o glucocorticoide), al unirse, este migra al interior del núcleo donde se inicia el mecanismo de *transactivación* el corticoide forma un complejo con su receptor y junto a otro complejo similar forma un dímero el cual se une a zonas específicas del ADN actuando sobre el gen correspondiente para expresar proteínas que inician la respuesta antiinflamatoria. Además, el efecto antiinflamatorio de los corticoides también se debe a que disminuyen la quimiotaxis de los leucocitos, inhiben la capacidad de presentación antigénica de las células de Langerhans y aumentan su catabolismo, disminuyen la capacidad fagocitaria de monocitos y macrófagos. El efecto inmunomodulador se debe a que los corticoides tópicos disminuyen las células de Langerhans, y como ya se explicó, aumentan su catabolismo; inhiben la actividad de los linfocitos T por inducción de apoptosis de éstos y de los eosinófilos, y también bloquean el ciclo celular. Aun no se tiene un conocimiento exacto del porqué de su efecto vasoconstrictor; sin embargo, estos constriñen los pequeños capilares de la dermis superficial.<sup>(28,35)</sup>

### Antileucotrienos

Como el Montelukast, el zileuton, pranlukast, etc tienen una eficacia casi similar a la de los antihistamínicos, sin llegar a ser igual que los corticoides. Es por esto que generalmente no se recetan solos, si no, en asociación con antihistamínicos o corticoides ya que esta asociación se ha demostrado ser más efectiva que el uso de cada uno en forma individual.<sup>(3,28,36)</sup>

### Descongestionantes

Este grupo de medicamentos (ej. fenilefrina) son vasoconstrictores simpaticomiméticos que actúan sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\beta_2$  de los vasos de la mucosa nasal, por lo que son muy eficaces para contrarrestar la obstrucción nasal a corto plazo. Su uso tópico durante más de una semana puede producir una rinitis medicamentosa.<sup>(28)</sup>

#### Anti anticuerpos-IgE

Los anticuerpos monoclonales recombinantes humanos de IgE, como el omalizumab, no se encuentran entre los medicamentos más usados en el tratamiento de la RA ya que aún están en estudio. Estos interfieren con la interacción entre los mastocitos/ eosinófilos y la IgE ligándose a la IgE libre y por lo tanto disminuyendo el IgE sérico libre. También suprime las reacciones inflamatorias en sangre y mucosa nasal junto con la expresión de FcεRI localizado en la superficie de los mastocitos y eosinófilos.

#### Inmunoterapia

A pesar de no ser la solución más conocida ni económica, es la única opción terapéutica que modifica el mecanismo básico de la alergia induciendo la desensibilización y produciendo un estado de anergia para alérgenos ofensivos. La inmunoterapia fue inicialmente introducida para la rinitis estacional, en la actualidad sus indicaciones se han extendido a otros tipos de alergias. ¿Cómo funciona? Extractos de alérgenos ofensivos son inyectados de manera sub cutánea, incrementando las dosis hasta alcanzar una dosis de mantenimiento. La dosis de mantenimiento es administrada por  $\geq 3$  años. A pesar que la inmunoterapia subcutánea es una opción de tratamiento bien establecida, el riesgo de anafilaxia ha llevado al desarrollo de otras rutas de administración como la oral, sublingual o nasal. La inmunoterapia sublingual ha sido usada por 20 años en Europa debido a su característica no invasiva, baja incidencia de efectos adversos y la conveniencia de que puede ser administrada por el propio paciente. Recientemente, esta ha reemplazado a la inmunoterapia sub cutánea. Como se ve, la inmunoterapia es una opción más que viable e incluso se ha demostrado su efecto a largo plazo después de discontinuar la inmunoterapia.<sup>(33)</sup>

## **i. Costo, calidad de vida y productividad**

La rinitis alérgica, aunque no lo parezca, es una enfermedad que estudios recientes y no tan recientes han demostrado ser bastante costosa. En el 2016 un estudio reveló que cada individuo que sufre de rinitis alérgica en Suiza gasta aproximadamente 961.1 euros por año<sup>(37)</sup>, en estados unidos se realizó un estudio acerca del costo que la rinitis alérgica a la humedad y moho ocasiona a la sociedad que padece esta enfermedad (estamos hablando de 3.59 pacientes), el cual resulto ser de un estimado de 3.7 billones de dólares por año<sup>(38)</sup>. Otro estudio en el 2011 llegó a una conclusión similar con un gasto estimado de 3.4 billones de dólares.<sup>(5)</sup> Estos datos han sido recopilados tomando en cuenta gastos directos e indirectos, refiriéndonos con indirectos al ausentismo o presentismo laboral, y es que la rinitis alérgica acarrea varios problemas laborales, sociales, emocionales aparte de los costos ya mencionados. Las labores diarias son muy afectadas, ya que al ser una enfermedad que como ya se explicó, afecta las funciones ejecutivas, limita mucho las actividades físicas y cognoscitivas. El solo hecho de estar estornudando a cada instante, tener la mucosidad fluida chorreándose en todo momento junto con la picazón constante en la nariz y ojos además de la dificultad para respirar es suficiente para entender la profundidad con la que esta afección puede irrumpir negativamente la rutina de las personas. Los niños son los más afectados, su atención en el colegio disminuye mucho, dificulta su interacción social teniendo repercusiones en la autoestima.

## **j. Animales y alergenitos utilizados en el estudio de la rinitis alérgica**

### **- Animales**

Los animales más utilizados en el estudio de la rinitis son 3.

Ratas: De las tres especies es la menos utilizada a pesar de su bajo costo, las cepas más empleadas para el estudio de la RA son la Wistar y la Sprague-Dawley.<sup>(6,39,40)</sup>

Ratones: Son los más utilizados por diversas razones como el tener su información genética bien establecida, abundantes productos pre fabricados de estos como anti cuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, receptores solubles, primers de PCR o kits de estudio entre otros motivos. La cepa más utilizada para la investigación de la RA es la BALB/c.<sup>(6)</sup>

Cobayos: Estos también pueden ser utilizados para estudiar al asma, la sepa que más se utiliza es la Hartkey o Hartley-Dunkin con fines de investigar el asma o la rinitis alérgica.<sup>(6)</sup> Esta cepa también se produce en el Perú pero es de difícil acceso. A los cobayos además se les puede clasificar de diferentes maneras, ya sea por su conformación, por el color de su pelaje, o el tipo de pelaje. Dentro de esta última podemos encontrar cuatro tipos:

- . Tipo 1: son de pelo corto, pegado y lacio.
- . Tipo 2: son de pelo corto y lacio, pero con remolinos.
- . Tipo 3: los cuales tienen el pelo liso, pegado y largo a diferencia de los anteriores.
- . Tipo 4: tienen el pelo ensortijado.<sup>(41)</sup>

#### **k. Alérgenos y adyuvantes**

Existen diferentes alérgenos proteicos que pueden ser utilizados, tenemos a la ovoalbúmina (OVA), a la albúmina de suero bovino (BSA), al extracto seco de áscaris, etc. Por mencionar a los más usados. Los adyuvantes que se suelen emplear son el hidróxido de aluminio (alum), el adyuvante completo de Freund (CFA) al lipopolisacárido entre otros. Estos adyuvantes son importantes ya que al prolongar la exposición del alérgeno con el organismo aumentan la producción de IgE.<sup>(6)</sup>

## **2.3. Hipótesis**

### **2.3.1. Hipótesis general:**

La ovoalbúmina es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.

### **2.3.2. Hipótesis específicas:**

1. La ovoalbúmina en una concentración óptima es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.

2. La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
3. La ovoalbúmina afecta a la concentración de inmunoglobulina E en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
4. La ovoalbúmina interviene sobre la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
5. La ovoalbúmina se relaciona con la variación de infiltrado inflamatorio en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
6. La ovoalbúmina media en la alteración del grado de inflamación de las células caliciformes en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.

### **Variables e indicadores**

En la presente investigación participan las siguientes variables con sus respectivos indicadores:

#### **Variables de estudio:**

- **Variable Independiente:**

- Ovoalbúmina.

- **Indicadores:**

- Concentración en g/mL de ovoalbúmina.
- **Variable Dependiente:**
  - Rinitis alérgica.
    - **Indicadores:**
      - Número de veces que el cobayo se rasca la nariz y estornuda en 30 minutos.
      - Presencia de IgE específico a Ovoalbúmina.
      - Tamaño de pápula.
      - Presencia de infiltrado inflamatorio.
      - Inflamación de células caliciformes.

#### **2.4. Definición de términos básicos**

Albúmina. Proteínas solubles en agua que se hallan en la clara del huevo, en la sangre, la linfa y otros tejidos y fluidos. Coagulan cuando son sometidas a calentamiento.<sup>(49)</sup>

*Cavia porcellus*. Nombre común utilizado para el género *Cavia*. La especie más común es la *Cavia porcellus* que es la cobaya domesticada para mascotas y para la investigación biomédica.<sup>(49)</sup>

Células caliciformes. Célula epitelial glandular o glándula unicelular. Las células caliciformes segregan MOCO. Están dispersas por el revestimiento epitelial de muchos órganos, especialmente el INTESTINO DELGADO y el SISTEMA RESPIRATORIO.<sup>(49)</sup>

ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Inmunoensayo que utiliza un anticuerpo marcado con una enzima marcadora como es la peroxidasa del rábano picante (horseradish peroxidase). Mientras la enzima o el anticuerpo están unidas a un sustrato inmunoabsorbente, ambas retienen su actividad biológica; el cambio en la actividad enzimática como resultado de la reacción enzima-anticuerpo-antígeno es proporcional a la concentración del antígeno y puede ser medida espectrofotométrica o visualmente. Se han desarrollado muchas variantes del método.<sup>(49)</sup>

Eosinófilos. Leucocitos granulares con un núcleo que generalmente tiene dos lóbulos conectados por un delgado filamento de cromatina y un citoplasma que contiene gránulos redondos y rugosos de tamaño uniforme que se tiñen con eosina.<sup>(49)</sup>

Epitelio. Capas de CÉLULAS EPITELIALES que cubren las superficies internas y externas de los tejidos cutáneos, mucosos y serosos, así como las glándulas del cuerpo.<sup>(49)</sup>

Hipersensibilidad. Reactividad alterada hacia un antígeno que puede dar por resultado reacciones patológicas ante exposiciones subsiguientes a ese antígeno en particular.<sup>(49)</sup>

Hipertrofia. Incremento general en la totalidad o en parte de un órgano, debido a AUMENTO DE LA CÉLULA y acumulación de LIQUIDOS Y SECRECIONES y no debido a la formación de un tumor ni al incremento en el número de células (HIPERPLASIA).<sup>(49)</sup>

Histología. El estudio de la estructura de los diferentes TEJIDOS de los organismos a nivel microscópico.<sup>(49)</sup>

Inflamación. Proceso patológico caracterizado por lesión o destrucción de tejidos causada por diversas reacciones citológicas y químicas. Se manifiesta usualmente por signos típicos de dolor, calor, rubor, edema y pérdida de función.<sup>(49)</sup>

Inmunoglobulina E (IgE). Inmunoglobulina asociada con MASTOCITOS. Una sobreexpresión ha sido asociada con hipersensibilidad alérgica (hipersensibilidad inmediata).<sup>(49)</sup>

Mastocitos. Células granulares que se encuentran en casi todos los tejidos, aunque más abundantemente en la piel y el tracto gastrointestinal. Los mastocitos, como los basófilos, contienen gran cantidad de histamina y heparina. A diferencia de los basófilos, los mastocitos normalmente permanecen en los tejidos y no circulan en sangre. Los mastocitos, que derivan de las células madres de la médula ósea, están regulados por el factor de célula madre.<sup>(49)</sup>

Estudios de validación. Investigación que usa procesos para los cuales la confiabilidad y pertinencia de un procedimiento con un propósito específico son establecidas.<sup>(49)</sup>

Retar: Administrar el alérgeno a un individuo sensibilizado para provocar una reacción alérgica.

Rinitis alérgica. Inflamación de la mucosa nasal, membrana mucosa que recubre las cavidades nasales ocasionado por alergenos.<sup>(49)</sup>

Signos y síntomas. Manifestaciones clínicas que pueden ser, o bien objetivas cuando son observadas por el médico, o subjetivas cuando son percibidas por el paciente.<sup>(49)</sup>

## **CAPÍTULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo y diseño de investigación**

La investigación realizada pertenece al nivel de la investigación aplicada, con enfoque cuantitativo; usó como método el analítico, ya que se evaluó una posible correlación de causa efecto, y es de tipo experimental. Los estudios experimentales consisten en utilizar el método científico en conjunto con una serie de procedimientos de orden experimental, tanto dentro como fuera del laboratorio. En este caso, se desea comprobar en el laboratorio si la OVA es un buen inductor de la rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.<sup>(60)</sup>

El diseño es experimental, utilizando grupos experimental y de control para ver la influencia de la variable independiente. El diseño experimental se caracteriza por tener 3 principios básicos los cuales son: repetición, aleatorización y control local. Repetición por que se replica el experimento en diferentes unidades experimentales, aleatorización por la asignación aleatoria del tratamiento(s) a las unidades experimentales y control local es hacer más eficaz la investigación al tomar las medidas dentro del diseño experimental.<sup>(62)</sup>

Es prospectiva, debido a que los datos fueron obtenidos, a medida que se realizaba el estudio, es analítica por que busca encontrar una relación entre la variable independiente con la dependiente y es longitudinal, debido a que se experimentó en un lapso de tiempo obteniendo datos a medida que se desarrollaban los experimentos.<sup>(60)</sup>

### **Aspectos éticos**

Los animales fueron manipulados y cuidados siguiendo los “Lineamientos para el cuidado de cobayos en las instituciones científicas”<sup>(63)</sup> y la “Guía de cuidado y uso experimental de animales” del consejo canadiense de cuidado animal<sup>(64)</sup>.

### **3.2. Población y muestra**

Cobayos de tipo 1 en el mundo, al no poder calcular cuántos de estos existen alrededor del globo la población sería considerada infinita.

La muestra seleccionada consistió de 16 cobayos machos, sanos de 250 a 300g y de 6 a 8 semanas de vida adquiridos en la universidad agraria. Los 16 cobayos se dividieron en 4 grupos de estudio de 4 individuos cada uno. El grupo A será el control normal (sin alergia), grupo B fue el grupo experimental I (OVA al 0.1%; 0.001g de OVA en 1ml de solución salina más 35mg de hidróxido de aluminio), el grupo C fue el grupo experimental II (OVA al 0.2%, 0.002g de OVA en 1ml de solución salina más 35mg de hidróxido de aluminio) y el grupo D fue el grupo experimental III (OVA al 0.3%; 0.003g de OVA en 1ml de solución salina más 35mg de hidróxido de aluminio). Al ser este trabajo un diseño de un nuevo modelo experimental, el primer paso a seguir fue el de desarrollar un piloto, es por ello que se utilizaron solo 4 cobayos por grupo de estudio.<sup>(59)</sup>

Unidad de muestreo:

Un cobayo de tipo 1 de adquirido en la Universidad Nacional Agraria La Molina de 250 a 350g de peso.

Tipo de muestreo:

Para determinar la muestra, se aplicó el muestreo no estadístico de tipo intencional. Para ello, se determinaron los criterios de inclusión y exclusión, los cuales, a continuación, se detallan.

Selección de la muestra:

Los individuos que fueron considerados unidades muestrales en el estudio, se evaluaron en base a los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

Las unidades muestrales, que fueron considerados dentro del estudio como unidades de muestreo, cumplieron con los siguientes criterios:

- Cobayos adquiridos en la Universidad Nacional Agraria La Molina.
- Cobayos machos.
- Cobayos de 250 a 300 mg.

- Cobayos sanos.

Criterios de exclusión:

Las unidades muestrales que presentaron alguno de los criterios listados abajo, no se consideraron como unidades muestrales del estudio:

- Cobayos donados.
- Cobayos de razas diferentes al tipo 1.
- Cobayos de tipo 1 genéticamente alterados.
- Cobayos de tipo 1 sanos que hayan sido utilizados en experimentos anteriores.

### 3.3. Equipos, materiales y reactivos

Equipos
Lector de ELISA
Microscopio óptico de luz
Centrífuga

Reactivo
Formalina tamponada
Ácido nítrico al 10%
Alcohol 70

Alcohol 96
Alcohol 100
Xilol
Colorante hematoxilina
Colorante Eosina
Colorante Wright
Colorante Shiff (PAS)
Agua destilada

Materiales
Cobayos tipo 1
Solución hiperosmolar salina
Cronometro
Comida cobayos
Tubos de microcentrífuga
Ovoalbumina
Hidróxido de aluminio (Alum)
Solución salina
Jeringas de 1mL y 5mL
Tubos de ensayo para sangre y plasma
Kit ELISA para IgE

### 3.4. Procedimientos

#### Sensibilización

Los 16 cobayos se dividieron en 4 grupos de estudio de 4 individuos cada uno. El grupo A fue el control normal (sin alergia), de aquí en adelante los cobayos fueron sensibilizados mediante inyecciones intraperitoneales (IP) por dos semanas (días 1, 3, 5, 8 y 10) de una solución de ovoalbúmina (OVA). el grupo B fue el grupo experimental I (OVA al 0.1%; 0.001g de OVA en 1ml de solución salina más 35mg de hidróxido de aluminio), el grupo C fue el grupo experimental II (OVA al 0.2%, 0.002g de OVA en 1ml de

solución salina más 35mg de hidróxido de aluminio) y el grupo D fue el grupo experimental III (OVA al 0.3%; 0.003g de OVA en 1ml de solución salina más 35mg de hidróxido de aluminio). Luego de una semana después de la última aplicación IP estos cobayos fueron administrados diariamente (días 17,18, 19, 22, 23, 24, 25 y 26) con solución de ovoalbúmina 20ul/ cobayo de la misma concentración antes mencionada.

#### Prueba cutánea

Una semana después de la última sensibilización, el área dorsal del animal fue afeitada y se le retó con una inyección intradérmica de solución OVA (aproximadamente 0.3ml de 200ug/ml) para formar la pápula; se midió el tamaño de la pápula (tamaño inicial) y se esperaron 5 minutos para ver su evolución, pasado este tiempo, se volvió a medir el tamaño de la pápula (tamaño final). Se confirma la sensibilización exitosa por medio de la observación de edema y enrojecimiento en el lugar de la inyección. <sup>(23)</sup>

#### Estornudos y prurito

Al siguiente día de la prueba cutánea, los grupos B, C y D fueron retados con solución de ovoalbúmina (40mg/ml en solución salina normal, 20ul/ cobayo) en cada fosa nasal y después de 2 minutos se inició el conteo durante 30 minutos de cuantas veces el animal se rasca la nariz y estornuda. Lo mismo para el grupo A, pero en vez de retarlo con OVA, este fue retado con agua destilada. <sup>(15)</sup>

#### Obtención de la biopsia

Al día siguiente de las observaciones antes mencionadas, los cobayos pertenecientes a cada grupo fueron sacrificados por sobre dosis de pentobarbital sódico. Inmediatamente después de la muerte, se procedió a decapitar al animal; se removieron los ojos y el integumento de la cabeza. La mandíbula inferior, el cerebro, la pituitaria también fueron removidos. <sup>(25)</sup>  
Luego las muestras fueron fijadas, descalcificadas y procesadas para su

posterior coloración, para este último paso se utilizaron las tinciones de Hematoxilina – eosina (HyE) para ver el infiltrado inflamatorio y para las células caliciformes se usó Schiff (PAS) (Periodic acid schiff).<sup>(26)</sup>

#### Obtención de plasma

Además, se tomaron muestras de sangre las cuales fueron obtenidas por punción cardiaca, e inmediatamente almacenadas sin perturbar a 4°C durante toda una noche, centrifugadas a 14 000 rpm por 5 minutos. El plasma fue recolectado y almacenado a -20°C y las muestras fueron analizadas por inmuno ensayo ELISA de IgE siguiendo las instrucciones del kit. Se llevaron al lector de ELISA para análisis cuantitativo.<sup>(24)</sup>

#### **Técnicas e instrumento de recolección de datos**

La observación experimental, debido a que en el presente trabajo se manipularon las variables para obtener los datos posteriormente analizados.<sup>(65)</sup>

Cuadros de recolección de datos, es decir cuadro de conteo de estornudos y prurito ad hoc, en cuanto a concentración de IgE, la prueba de ELISA utilizada fue de marca Accubind, además se utilizó un lector de ELISA ChroMate Modelo 4300 y con respecto a la histología nasal usaremos un microscópico de luz ambos proporcionados por la universidad Inca Garcilaso de la Vega.

El instrumento empleado fue una ficha Ad-hoc validado previo a su aplicación final, esta ficha se estableció en base a la determinación de su viabilidad, sensibilidad al cambio, confiabilidad y validez. El instrumento posee sensibilidad al cambio ya que los resultados obtenidos diferirán entre las unidades muestrales analizadas. La validez de contenido se estableció mediante la evaluación por juicio del asesor, a fin de que pueda calificar las características del instrumento por medio de una ficha de validación (Ver

Anexo 05), luego se les entregó la matriz de consistencia interna del estudio a 3 investigadores para que la evalúen (Ver Anexo 06); las puntuaciones obtenidas por la evaluación del juez validador fueron integradas en la matriz de validación por jueces (Ver Anexo 07), lo que permitió obtener la validez de contenido global. El lector de ELISA y el microscopio de luz son equipos que por sus características necesitan cumplir con los requisitos de confiabilidad y validez, lo cual, regularmente son calibrados por especialistas y sustentados con documentos entregados por dicho personal, los cuales serán solicitados a la entidad propietaria de tales equipos, en este caso, la Universidad Inca Garcilaso de la Vega en el 2018.

### **3.5. Procesamiento de datos**

Posterior a la recolección de datos se organizaron las fichas de recolección y fueron enumeradas para ser ingresadas a la base de datos en Microsoft Excel en su versión 2016, bajo las codificaciones planteadas por el investigador. El procesado de los datos se llevó a cabo en una computadora de escritorio de marca Halion, modelo XPERIENCE SKU: 28001361, de 6 GB de memoria RAM. La información recolectada fue analizada con el paquete estadístico SPSS en su versión 24; en la cual se llevó a cabo la aplicación de estadística descriptiva para establecer la distribución de los datos recolectados a través de medidas de tendencia central, dispersión, forma y posición. También se utilizó estadística inferencial para la docimasia de las hipótesis de la investigación, la cual se llevó a cabo mediante la realización de la prueba estadística no paramétrica coeficiente de correlación de Pearson o coeficiente de correlación de Spearman-Brown para la comprobación de las hipótesis bivariadas con dos variables cualitativas, los supuestos bivariados que fueron comprobados, y que contengan una variable cualitativa y otra cuantitativa se trabajaron con la aplicación de la prueba T de Student para muestras relacionadas, previa identificación de la distribución normal de los datos aplicando la prueba shapiro-wilk. Tanto los resultados de las pruebas estadísticas descriptivas como inferenciales fueron expresados mediante tablas y gráficos.

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**

#### **4.1. Presentación**

Tabla 01. Medidas descriptivas de la distribución de la incidencia de estornudos.

ESTADÍSTICO	VALOR
Media	1.31
Desviación Estándar	2.442
Varianza	5.963
Mediana	0
Rango Intercuartil	2
Mínimo	0
Máximo	9
Rango	9
Coficiente de Asimetría	2.536
Coficiente de Curtosis	6.673
cuartiles	
Q1	0
Q2	0
Q3	1.75

Tabla 02. Incidencia de cantidad de estornudos.

Número de estornudos	Número de cobayos
0	9
1	3
2	2
5	1
9	1

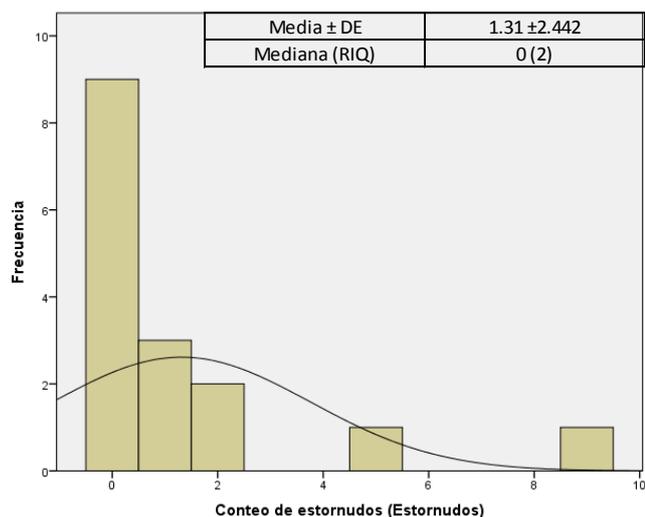


Figura 01. Histograma de la distribución de cantidad de estornudos.

En la muestra evaluada se identificó que la mediana del conteo de estornudos fue de  $0 \pm 2$ . El valor mínimo encontrado fue de 1 estornudo mientras que el máximo valor fue de 9 estornudos. La distribución se mostró asimétrica de cola izquierda, y con características leptocurticas.

Tabla 03. Medidas descriptivas de la distribución de la incidencia de prurito.

<b>ESTADÍSTICO</b>	<b>VALOR</b>
Media	3.06
Desviación Estándar	3.732
Varianza	13.929
Mediana	2
Rango Intercuartil	2
Mínimo	0
Máximo	15
Rango	15
Coficiente de Asimetría	2.512
Coficiente de Curtosis	7.182
cuartiles	
Q1	1
Q2	2
Q3	3

Tabla 04. Incidencia de cantidad de rascadas.

<b>Número de rascadas</b>	<b>Número de cobayos</b>
0	3
1	2
2	4
3	4
4	1
8	1
15	1

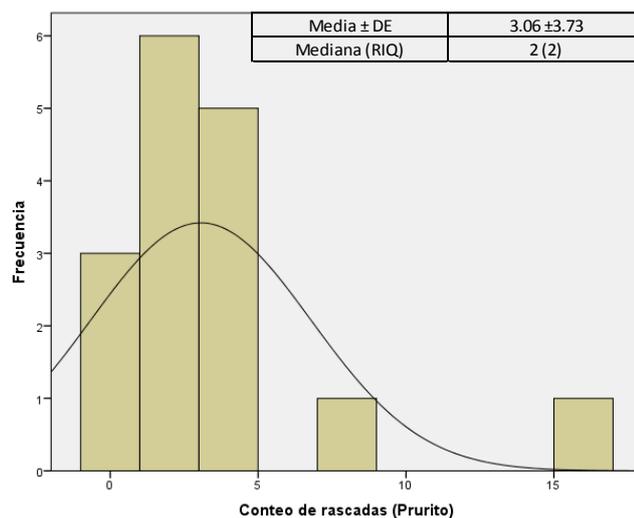


Figura 02. Histograma de la distribución de cantidad de veces que se han rascado las unidades muestrales. En la muestra evaluada se identificó que la mediana del conteo de estornudos fue de  $2 \pm 2$ . El valor mínimo encontrado fue de 1 estornudo mientras que el máximo valor fue de 15 estornudos. La distribución se mostró asimétrica de cola izquierda, y con características leptocurticas.

Tabla 05. Medidas descriptivas de la distribución de la concentración de IgE sérica.

ESTADÍSTICO	VALOR
Media	0.373
Desviación Estándar	1.045
Varianza	1.091
Mediana	0
Rango Intercuartil	0
Mínimo	0
Máximo	3.6
Rango	3.6
Coficiente de Asimetría	2.732

Coefficiente de Curtosis	6.724
cuartiles	
Q1	0
Q2	0
Q3	0

Tabla 06. Incidencia de la concentración de inmunoglobulina E sérica.

Concentración de IgE UI/ mL	Número de cobayos
0 - 1	14
0.238	1
0.36	1

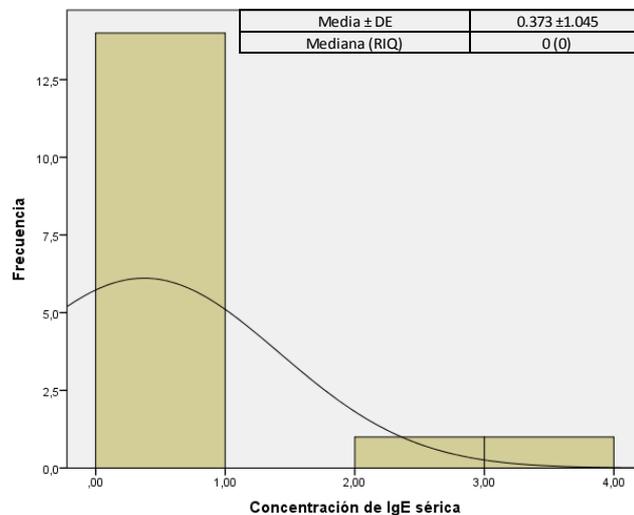


Figura 03. Histograma de la distribución de la concentración de IgE sérica. En la muestra evaluada se identificó que la mediana del conteo de estornudos fue de  $0 \pm 0$ . El valor mínimo encontrado fue de 0 UI/ ml y el máximo valor fue de 3.6 UI/ ml. La distribución se mostró asimétrica de cola izquierda, y con características leptocurticas.

Tabla 07. Distribución de frecuencias del tamaño de pápula al momento de inocular y 10 minutos después por Prueba de Prick cutáneo.

GRADO DE INFLAMACIÓN	n	%	IC 95%
Ausencia	14	87.5	1.67 ; 2.90
Ligero	2	12.5	
Inflamado	0	0	
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	

\*Concentración de ovoalbúmina (g) es constante cuando Prueba cutanea intradérmica = Ligera inflamación. Se ha omitido.

Tabla 08. Medidas descriptivas de la magnitud de la medida del tamaño de pápula final y de la magnitud de la medida del tamaño de pápula inicial.

VARIABLES	ESTADÍSTICO	VALOR
Magnitud de la medida del tamaño de pápula final (cm)	Media	1.22
	Desviación estándar	0.12
	Varianza	0.015
	Mediana	1.2
	Rango intercuartil	0.2
	Mínimo	1
	Máximo	1.4
	Rango	0.4
	Coficiente de asimetría	-0.016
	Coficiente de curtosis	-1.18
	Cuartiles	
	Q1	1.1
	Q2	1.2
Q3	1.3	
Magnitud de la medida del tamaño de pápula inicial (cm)	Media	1.2
	Desviación estándar	0.14
	Varianza	0.02
	Mediana	1.2
	Rango intercuartil	0.13
	Mínimo	0.9

Máximo	1.5
Rango	0.6
Coefficiente de asimetría	-0.5
Coefficiente de curtosis	1.5
Cuartiles	
Q1	1.16
Q2	1.23
Q3	1.3

Tabla 09. Incidencia del tamaño de pápula final

Tamaño de pápula final (cm)	Número de cobayos
1	1
1.1	5
1.2	3
1.3	4
1.35	1
1.4	2

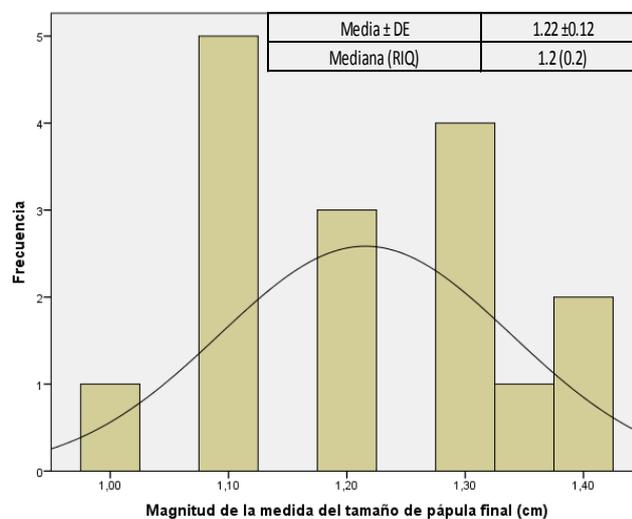


Figura 04. Histograma de la distribución de la magnitud de la medida del tamaño de pápula final. En la muestra evaluada se identificó que la media de los tamaños medidos de las pápulas fue de  $1.216 \pm 0.123$ . El valor mínimo encontrado fue de 1 cm y el máximo valor fue de 1.4 cm. La distribución se mostró homogénea.

Tabla 10. Distribución de frecuencias de la diferencia de tamaño de pápula por Prueba de Prick cutáneo.

<b>ESTADÍSTICO</b>	<b>VALOR</b>
Media	-0.019
Desviación estándar	0.13
Varianza	0.017
Mediana	-0.025
Rango intercuartil	0.1
Mínimo	-0.2
Máximo	0.3
Coficiente de asimetría	1.02
Coficiente de curtosis	1.34
Rango intercuartil	
Q1	-0.1
Q2	-0.025
Q3	0

Tabla 11. Incidencia de la diferencia del tamaño de pápula final – tamaño de pápula inicial

Tamaño de pápula final - inicial (cm)	Número de cobayos
-0.2	2
-0.1	4
-0.05	2
0	5
0.1	1
0.2	1
0.3	1

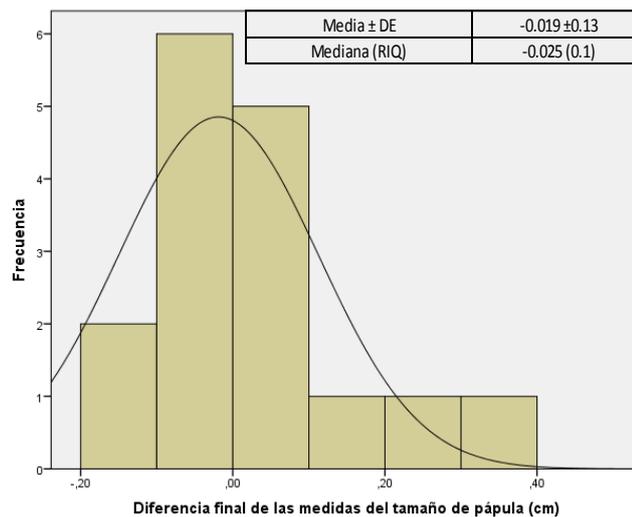


Figura 05. Histograma de la distribución de la magnitud de la medida de la diferencia del tamaño de pápula. En la muestra evaluada se identificó que la mediana de los tamaños medidos de las pápulas fue de  $-0.025 \pm 0.1$ . El valor mínimo encontrado fue de  $-0.2$  cm y el máximo valor fue de  $0.4$  cm. La distribución se mostró una ligera asimetría de cola izquierda y con características leptocúrticas.

Tabla 12. Distribución de frecuencias del grado de infiltrado inflamatorio.

GRADO DE INFILTRADO INFLAMATORIO	N	%	IC 95%
Ausencia	12	75	0.00 ; 0.00
Moderado	2	12.5	-0.00 ; 0.01
Presencia	2	12.5	
TOTAL	16	100.00	

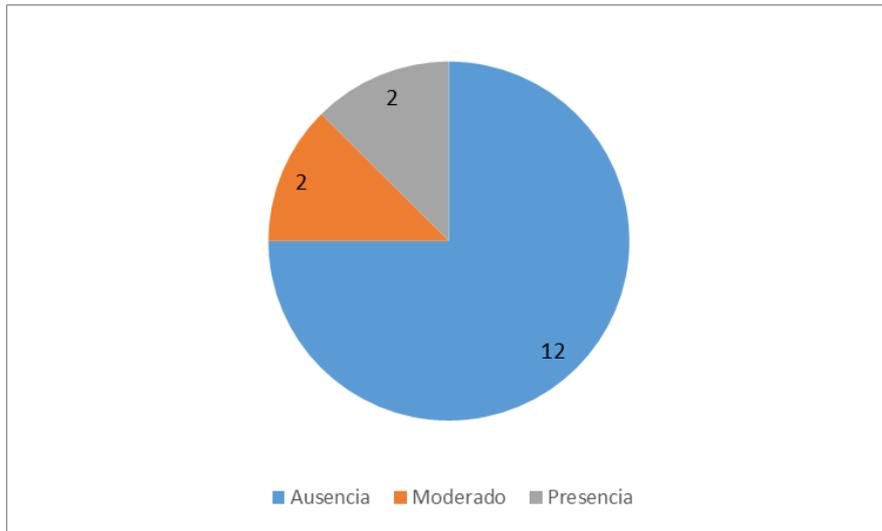


Figura 06. Gráfico de sectores de la distribución de frecuencias del grado de infiltrado inflamatorio.

Tabla 13. Distribución de frecuencias del grado de inflamación de las células caliciformes.

GRADO DE INFILTRADO INFLAMATORIO	N	%	IC 95%
Ausencia	5	31.25	-0.0 ; 0.0
Leve	4	25	0.0 ; 0.0
Moderada	4	25	0.0 ; 0.0
Presente	3	18.75	
TOTAL	16	100.00	

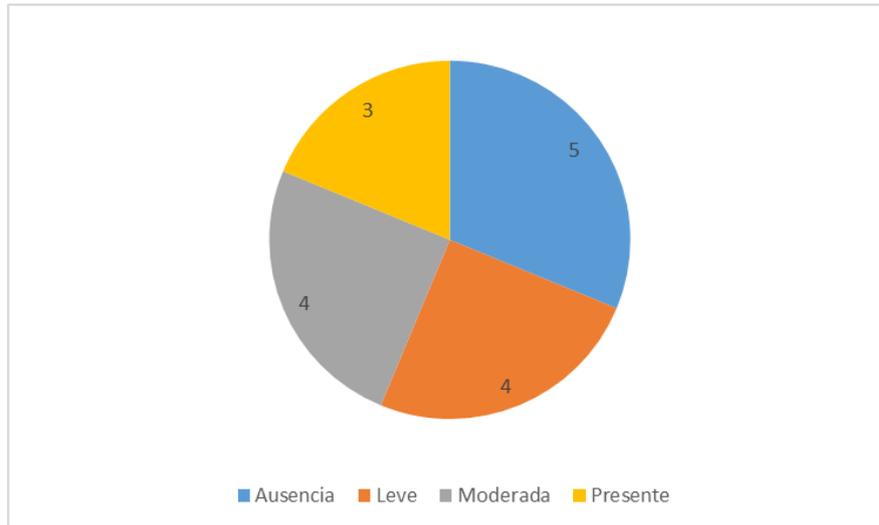


Figura 07. Gráfico de sectores de la distribución de frecuencias del grado de inflamación de células caliciformes.

### **Contrastación de hipótesis**

En este apartado se realizó la docimasia de las hipótesis planteadas para la ejecución de la presente investigación, considerando que la hipótesis principal corresponde a:

“La ovoalbúmina es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”

Debido a la complejidad de las variables de medición, esta se subdividió en hipótesis específicas.

### **Contrastación de hipótesis específicas**

Para poder entender de manera precisa el evento de estudio, se debe analizar de manera separada sus hipótesis específicas, las cuales fueron:

1. *“La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*
2. *“La ovoalbúmina afecta a la concentración de inmunoglobulina E en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*
3. *“La ovoalbúmina interviene sobre la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*
4. *“La ovoalbúmina se relaciona con la variación de infiltrado inflamatorio en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*
5. *“La ovoalbúmina media en la alteración del grado de inflamación de las células caliciformes en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*

### **Contrastación de hipótesis específica 1**

La hipótesis específica 1 corresponde a:

*“La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*

Debido a la complejidad de esta hipótesis, para realizar un mejor análisis de la misma, se la subdividió en las siguientes hipótesis secundarias.

1. *“La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*

2. *“La ovoalbúmina influye sobre la incidencia del prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*

### **Contrastación de hipótesis secundaria 1**

La hipótesis secundaria 1 corresponde a:

*“La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*

A fin de poder realizar la docimasia de esta hipótesis, se deberá realizar el ritual de significancia estadística, para lo cual se seguirá una secuencia ordenada de pasos:

Formulación de hipótesis estadística

**H<sub>0</sub>:** *El coeficiente de correlación entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el aumento del número de estornudos es igual a 0.*

**H<sub>1</sub>:** *El coeficiente de correlación entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el aumento del número de estornudos es diferente a 0.*

Establecer el nivel de significancia

Para la presente investigación no se trabajó con un nivel de confianza del 95%, el cual correspondiente a un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 5% = 0.05, por ser un piloto.

Determinación del estadígrafo a emplear

Al tratarse de dos variables cuantitativas se plantea seguir la vía de los análisis bivariados de correlación. A fin de poder identificar el estadígrafo idóneo para el análisis, se deberá cumplir con los siguientes supuestos:

a) Determinación de la distribución normal de los datos

Para esto se ejecutó de la prueba Shapiro-wilk, al tratarse de un tamaño muestral menor a 30 unidades muestrales, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

$H_0$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de estornudos siguen una distribución normal.*

$H_1$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de estornudos siguen una distribución no normal.*

Tabla 14. Análisis de la distribución de la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de estornudos.

VARIABLE	VALOR	GRADOS DE LIBERTAD	P-VALOR†
Concentración de ovoalbúmina (g)	0.87	16	0.025*
Conteo de estornudos	0.611	16	0.000*

†Prueba de Normalidad de Shapiro-Wilk

\*Distribución no normal

Tabla 15. Tabla de resultados del conteo de síntomas

CUADRO DE CONTEO DE SÍNTOMAS			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 09.05.18		<b>Temperatura:</b> 26.3°C	<b>Humedad:</b> 58%
	Grupo:	Número de estornudos	Veces que se rasca la nariz
Cobayo número 1	A	1	2
Cobayo número 2	A	0	0
Cobayo número 3	A	0	3
Cobayo número 4	A	1	2
Cobayo número 5	B	0	1
Cobayo número 6	B	1	3
Cobayo número 7	B	0	2
Cobayo número 8	B	0	1
Cobayo número 9	C	0	2
Cobayo número 10	C	0	15
Cobayo número 11	C	2	0
Cobayo número 12	C	2	0
Observaciones:			

CUADRO DE CONTEO DE SÍNTOMAS			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 09.05.18		<b>Temperatura:</b> 26.3°C	<b>Humedad:</b> 58%
	Grupo:	Número de estornudos	Veces que se rasca la nariz
Cobayo número 13	D	0	3
Cobayo número 14	D	0	3
Cobayo número 15	D	9	4
Cobayo número 16	D	5	8
Cobayo número			
Observaciones:			

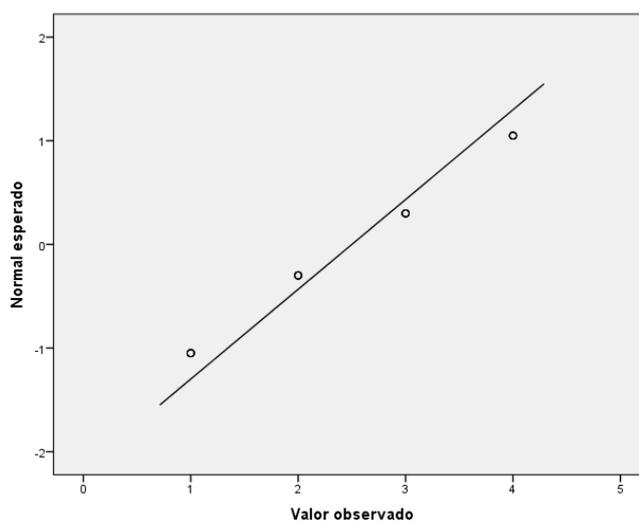


Figura 08. Gráfico Q-Q de la distribución de las concentraciones de ovoalbúmina administrada.

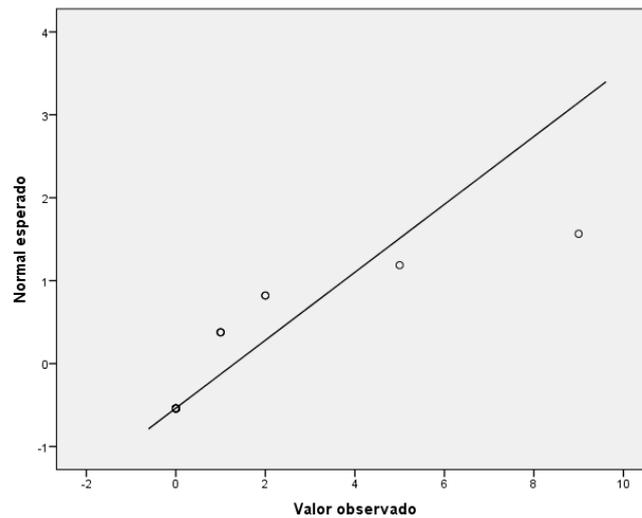


Figura 09. Gráfico Q-Q de la distribución del conteo de estornudos.

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos aceptar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la distribución no normal de los datos, lo que sustenta la certeza del uso de una prueba no paramétrica, en este caso coeficiente de correlación de Spearman-Brown.

#### Estimación del P-Valor

Se lleva a cabo la ejecución de la prueba coeficiente de correlación de Pearson, a fin de poner a prueba la hipótesis específica planteada.

Tabla 16. Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de estornudos en Cobayos de tipo 1.

VARIABLE	Media ±DE	r	P-VALOR†
Concentración de ovoalbúmina (g)	2.5 ±1.55	0.170	0.05*
Conteo de estornudos (Estornudos)	1.31 ±2.44		

Prueba de Coeficiente de Correlación de Spearman-Brown.

\*Diferencia Estadísticamente no Significativa.

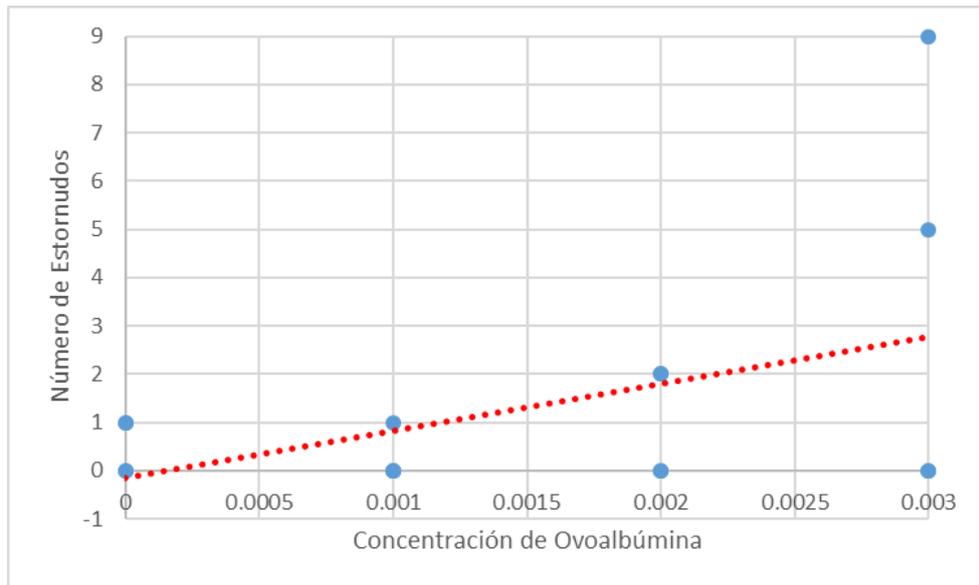


Figura 10. Gráfico de correlación lineal entre la distribución de las medias del conteo de estornudos entre los Cobayos de tipo 1.

#### Toma de decisión

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la independencia de las variables; es decir, que la concentración de ovoalbúmina administrada no está relacionada con el conteo de estornudos.

#### 4.1.1.1.1. Contrastación de hipótesis secundaria 2

La hipótesis secundaria 2 corresponde a:

*“La ovoalbúmina influye sobre la incidencia del prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”*

A fin de poder realizar la docimasia de esta hipótesis, se deberá realizar el ritual de significancia estadística, para lo cual se seguirá una secuencia ordenada de pasos:

### Formulación de hipótesis estadística

$H_0$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de prurito nasal siguen una distribución normal.*

$H_1$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de prurito nasal siguen una distribución normal.*

### Establecer el nivel de significancia

Para la presente investigación no se trabajó con un nivel de confianza del 95%, el cual correspondiente a un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 5% = 0.05, por ser un piloto.

### Determinación del estadígrafo a emplear

Al tratarse de dos variables cuantitativas se plantea seguir la vía de los análisis bivariados de correlación. A fin de poder identificar el estadígrafo idóneo para el análisis, se deberá cumplir con los siguientes supuestos:

- a) Determinación de la distribución normal de los datos

Para esto se ejecutó de la prueba Shapiro-Wilk, al tratarse de un tamaño muestral inferior a 30 unidades muestrales, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

$H_0$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de prurito nasal siguen una distribución normal.*

H<sub>1</sub>: *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y el número de prurito nasal siguen una distribución normal.*

#### Estimación del P-Valor

Se lleva a cabo la ejecución de la prueba Coeficiente de Correlación de Pearson a fin de poner a prueba la hipótesis específica planteada.

Tabla 17. Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el aumento del número de prurito en cobayos de tipo 1.

VARIABLE	VALOR	GRADOS DE LIBERTAD	P-VALOR†
Concentración de ovoalbúmina (g)	0.87	16	0.025*
Conteo de rascadas (Prurito)	0.70	16	0.000*

†Prueba de Normalidad de Shapiro-Wilk

\*Distribución no normal

Tabla 18. Tabla de resultados del conteo de síntomas

<b>CUADRO DE CONTEO DE SÍNTOMAS</b>			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 09.05.18		<b>Temperatura:</b> 26.3°C	
		<b>Humedad:</b> 58%	
	Grupo:	Número de estornudos	Veces que se rasca la nariz
Cobayo número 1	A	1	2
Cobayo número 2	A	0	0
Cobayo número 3	A	0	3
Cobayo número 4	A	1	2
Cobayo número 5	B	0	1
Cobayo número 6	B	1	3
Cobayo número 7	B	0	2
Cobayo número 8	B	0	1
Cobayo número 9	C	0	2
Cobayo número 10	C	0	15
Cobayo número 11	C	2	0
Cobayo número 12	C	2	0
Observaciones:			

<b>CUADRO DE CONTEO DE SÍNTOMAS</b>			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 09.05.18		<b>Temperatura:</b> 26.3°C	
		<b>Humedad:</b> 58%	
	Grupo:	Número de estornudos	Veces que se rasca la nariz
Cobayo número 13	D	0	3
Cobayo número 14	D	0	3
Cobayo número 15	D	9	4
Cobayo número 16	D	5	8
Cobayo número			
Observaciones:			

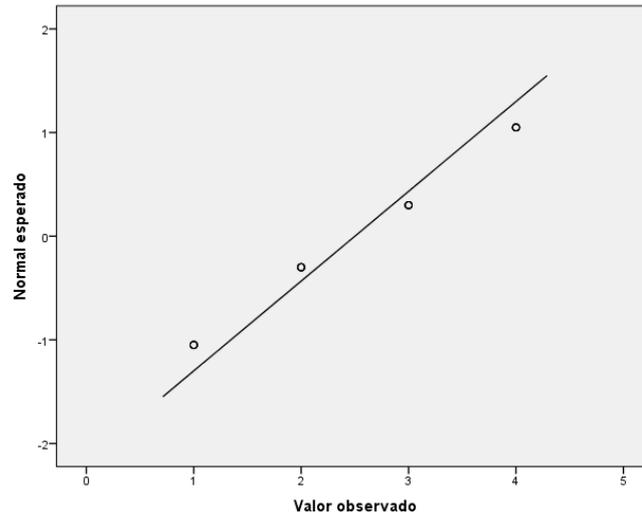


Figura 11. Gráfico Q-Q de la distribución de las concentraciones de ovoalbúmina administrada

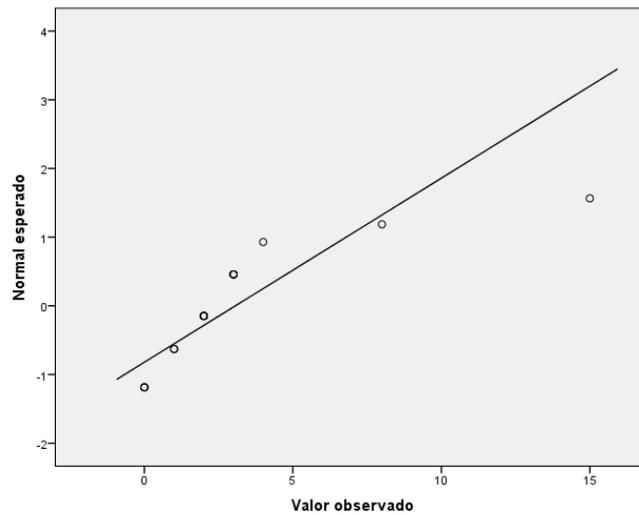


Figura 12. Gráfico Q-Q de la distribución del número de prurito nasal.

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la distribución no normal de los datos, lo que sustenta la certeza del uso de una prueba no paramétrica, en este caso coeficiente de correlación de Spearman Brown.

## Estimación del P-Valor

Se lleva a cabo la ejecución de la prueba Coeficiente de Correlación de Spearman Brown, a fin de poner a prueba la hipótesis específica planteada.

Tabla 19. Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el conteo de rascadas en cobayos de tipo 1.

VARIABLE	Mediana (RIQ)	rho	P-VALOR†
Concentración de ovoalbúmina (g)	2.5 ±2.5	0.432	0.094*
Conteo de rascadas (Prurito)	3.06 ±2		

Prueba de Coeficiente de Correlación de Spearman-Brown

\*Diferencia Estadísticamente no Significativa.

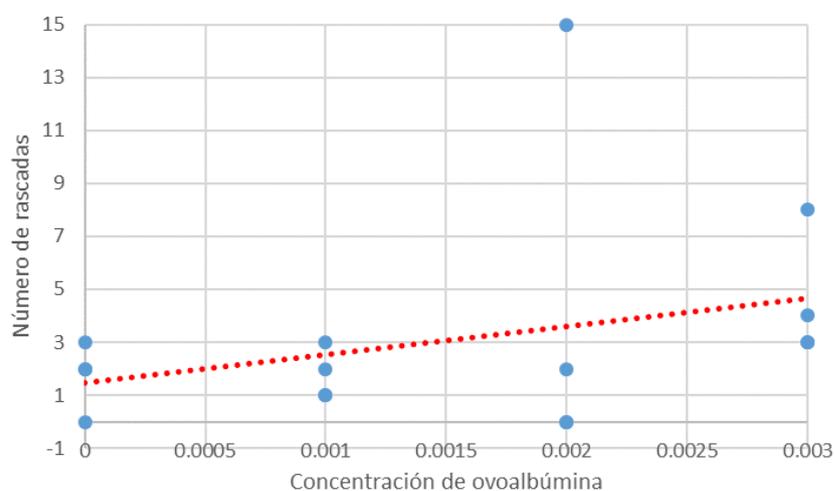


Figura 13. Gráfico de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y número de rascadas en cobayos de tipo 1.

## Toma de Decisión

Al encontrarse un P-Valor mayor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la independencia de las variables; es decir, que la concentración de ovoalbúmina administrada no está relacionada con el aumento de prurito nasal.

### **Evaluación de la validez de la hipótesis específica 1**

Tal como ya se había Mencionado Previamente, la Hipótesis Específica 1: *“Un modelo experimental para rinitis alérgica con ovoalbúmina, con ciertas modificaciones, puede aumentar el prurito nasal y los estornudos en cobayos de tipo 1.”*, solo se podría considerar verdadera por inducción, al establecerse la veracidad de las hipótesis secundarias que la conforman, así podemos agrupar las hipótesis secundarias y sus resultados en la siguiente tabla:

Tabla 20. Análisis de la aceptación de la hipótesis específica como respuesta inductiva a los resultados estadísticos de sus hipótesis secundarias.

HIPÓTESIS SECUNDARIAS	RESULTADO ESTADISTICO
<i>“La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”</i>	SE RECHAZA
<i>“La ovoalbúmina influye sobre la incidencia del prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”</i>	SE RECHAZA
HIPÓTESIS ESPECÍFICA 1	RESULTADO INDUCTIVO
“La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”	SE RECHAZA

### **Contrastación de hipótesis específica 2**

La hipótesis específica 2 corresponde a:

“La ovoalbúmina afecta a la concentración de inmunoglobulina E en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo

1.”

A fin de poder realizar la docimasia de esta hipótesis, se deberá realizar el ritual de significancia estadística, para lo cual se seguirá una secuencia ordenada de pasos:

#### Formulación de Hipótesis Estadística

$H_0$ : *El coeficiente de correlación entre las concentraciones de ovoalbúmina administrada y la concentración de inmunoglobulina E sérica es igual a 0.*

$H_1$ : *El coeficiente de correlación entre las concentraciones de ovoalbúmina administrada y la concentración de inmunoglobulina E sérica es diferente a 0.*

#### Establecer el Nivel de Significancia

Para la presente investigación no se trabajó con un nivel de confianza del 95%, el cual correspondiente a un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 5% = 0.05, por ser un piloto.

#### Determinación del Estadígrafo a Emplear

Al tratarse de dos variables cuantitativas se plantea seguir la vía de los análisis bivariados de correlación. A fin de poder identificar el estadígrafo idóneo para el análisis, se deberá cumplir con los siguientes supuestos:

## Determinación de la Distribución Normal de los Datos

Para esto se ejecutó de la prueba Shapiro-Wilk, al tratarse de un tamaño muestral inferior a 30 unidades muestrales, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

$H_0$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y la concentración de inmunoglobulina E sérica siguen una distribución normal.*

$H_1$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y la concentración de inmunoglobulina E sérica siguen una distribución no normal.*

Tabla 21. Análisis de la distribución de la concentración de ovoalbúmina administrada y la concentración de inmunoglobulina E sérica.

VARIABLE	VALOR	GRADOS DE LIBERTAD	P-VALOR†
Concentración de Ovoalbúmina (g)	0.86	16	0.025*
Concentración de IgE Sérica	0.41	16	0.00*

†Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.

\*Distribución no normal.

Tabla 22. Tabla de resultados de concentración de IgE sérica

<b>CUADRO DE CONCENTRACIONES IgE</b>				
<b>I.D.</b>	<b>Well</b>	<b>Abs</b>	<b>Mean abs (B)</b>	<b>Conc.</b>
Cal A	<b>A1</b>	0.116	0.136	<b>0</b>
	<b>B1</b>	0.156		
Cal B	<b>C1</b>	0.294	0.324	<b>5</b>
	<b>D1</b>	0.354		
Cal C	<b>E1</b>	0.633	0.526	<b>25</b>
	<b>F1</b>	0.419		
Cal D	<b>G1</b>	0.629	0.6456	<b>50</b>
	<b>H1</b>	0.6622		
Cal E	<b>A2</b>	0.733	0.73	<b>150</b>
	<b>B2</b>	0.734		
Cal F	<b>C2</b>	1.807	1.73	<b>400</b>
	<b>D2</b>	1.653		
Grupo A 1	<b>E2</b>	0.113	0.0995	<b>0</b>
	<b>F2</b>	0.086		
Grupo A 2	<b>G2</b>	0.122	0.117	<b>0</b>
	<b>H2</b>	0.112		
Grupo A 3	<b>A3</b>	0.118	0.151	<b>0</b>
	<b>B3</b>	0.184		
Grupo A 4	<b>C3</b>	0.076	0.0925	<b>0</b>
	<b>D3</b>	0.109		
Grupo B 1	<b>E3</b>	0.061	0.0555	<b>0</b>
	<b>F3</b>	0.050		
Grupo B 2	<b>G3</b>	0.037	0.0545	<b>0</b>
	<b>H3</b>	0.072		
Grupo B 3	<b>A4</b>	0.064	0.0675	<b>0</b>
	<b>B4</b>	0.071		
Grupo B 4	<b>C4</b>	0.037	0.0435	<b>0</b>
	<b>D4</b>	0.050		
Grupo C 1	<b>F4</b>	0.088	0.076	<b>0</b>
	<b>G4</b>	0.064		
Grupo C 2	<b>H4</b>	0.082	0.0735	<b>0</b>
	<b>A5</b>	0.065		
Grupo C 3	<b>B5</b>	0.271	0.1735	<b>0</b>
	<b>C5</b>	0.076		

Grupo C 4	<b>D5</b>	0.0456	0.0604	<b>0</b>
	<b>E5</b>	0.0751		
Grupo D 1	<b>F5</b>	0.085	0.075	<b>0</b>
	<b>G5</b>	0.065		
Grupo D 2	<b>H5</b>	0.0874	0.0512	<b>0</b>
	<b>A6</b>	0.015		
Grupo D 3	<b>B6</b>	0.246	0.230	<b>0.238</b>
	<b>C6</b>	0.214		
Grupo D 4	<b>D6</b>	0.253	0.274	<b>0.36</b>
	<b>E6</b>	0.295		

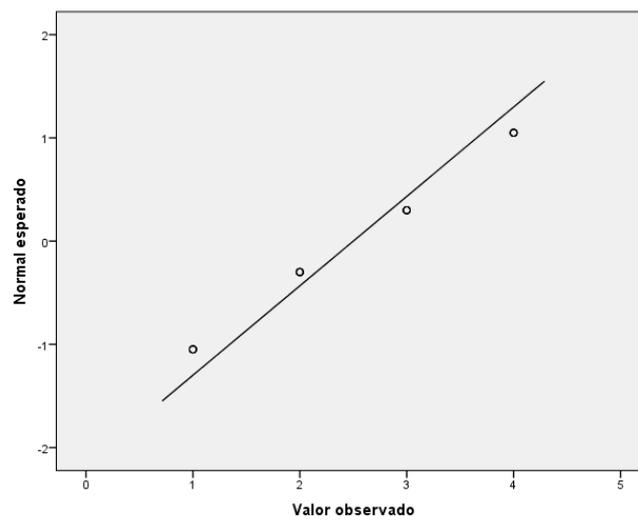


Figura 14. Gráfico Q-Q de la distribución de las concentraciones de ovoalbúmina administrada.

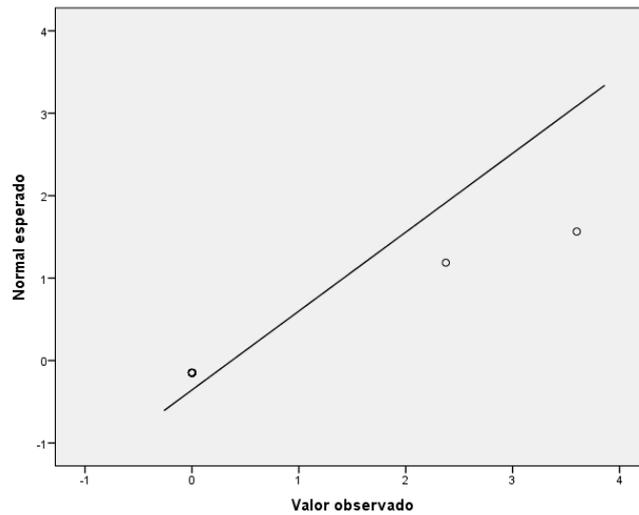


Figura 15. Gráfico Q-Q de la distribución de la concentración de inmunoglobulina E sérica.

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la distribución no normal de los datos, lo que sustenta la certeza del uso de una prueba no paramétrica, en este caso coeficiente de correlación de Spearman Brown.

#### Estimación del P-Valor

Se lleva a cabo la ejecución de la prueba Coeficiente de Correlación de Spearman Brown, a fin de poner a prueba la hipótesis específica planteada.

Tabla 23. Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y la concentración de inmunoglobulina E sérica estudiada en cobayos de tipo 1.

VARIABLE	Mediana (RIQ)	rho	P-VALOR†
Concentración de ovoalbúmina (g)	2.5 ±2.5	0.505	0.023*
Concentración de IgE sérica (UI/ ml)	0 ±0		

†Prueba de coeficiente de correlación de Spearman-Brown.

\*Diferencia Estadísticamente significativa.

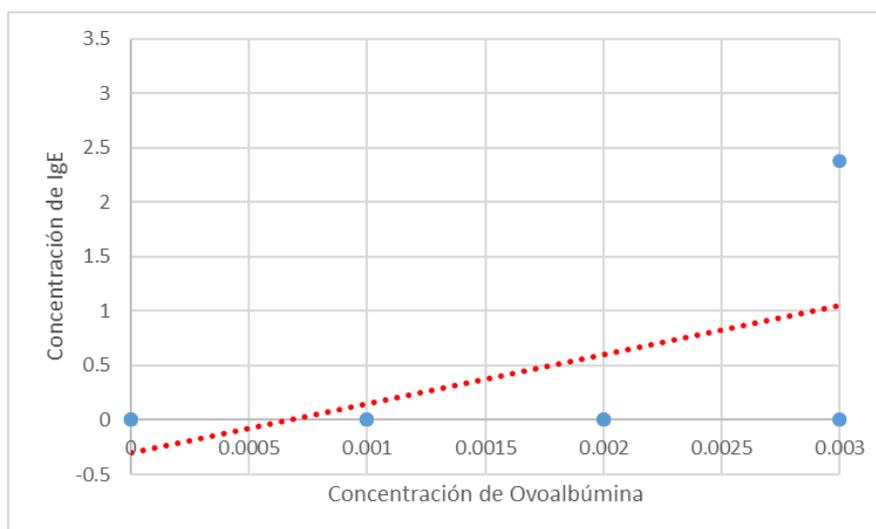


Figura 16. Gráfico de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y la concentración de inmunoglobulina E sérica en cobayos de tipo 1.”

### Toma de Decisión

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos aceptar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la dependencia de las variables; es decir, que la concentración de ovoalbúmina administrada está relacionada con la concentración de inmunoglobulina E sérica. De manera

adicional se ha identificado que ambas variables se relacionan de forma directa, teniendo una magnitud del 50.5%.

### **Contrastación de hipótesis específica 3**

La hipótesis específica 3 corresponde a:

“La ovoalbúmina interviene sobre la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”

Debido a la complejidad de esta hipótesis, para realizar un mejor análisis de la misma, se la subdividió en las siguientes hipótesis secundarias.

1. *“La medida del tamaño de la pápula inicial presenta variación con la medida del tamaño de pápula final (después de inocular OVA) en cobayos de tipo 1.”*
2. *“La concentración de ovoalbúmina administrada se relaciona con la variación de tamaño de pápula final en cobayos de tipo 1.”*

#### Contrastación de hipótesis secundaria 1

La hipótesis secundaria 1 corresponde a:

*“La medida del tamaño de la pápula inicial presenta variación con la medida del tamaño de pápula final (después de inocular OVA) en cobayos de tipo 1.”*

A fin de poder realizar la docimasia de esta hipótesis, se deberá realizar el ritual de significancia estadística, para lo cual se seguirá una secuencia ordenada de pasos:

### Formulación de hipótesis estadística

$H_0$ : *La medida de la magnitud del tamaño de pápula inicial es igual a la medida del tamaño de pápula final.*

$H_1$ : *La medida de la magnitud del tamaño de pápula inicial es diferente a la medida del tamaño de pápula final.*

### Establecer el nivel de significancia

Para la presente investigación no se trabajó con un nivel de confianza del 95%, el cual correspondiente a un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 5% = 0.05, por ser un piloto.

### Determinación del estadígrafo a emplear

Al tratarse de una variable cuantitativas que se evaluó siguiendo un diseño longitudinal en 2 momentos, razón por la cual se establece la necesidad de utilizar estadígrafos para dos muestras relacionadas. A fin de poder identificar el estadígrafo idóneo para el análisis, se deberá cumplir con los siguientes supuestos:

### Determinación de la distribución normal de los datos

Para esto se ejecutó de la prueba Shapiro-Wilk, al tratarse de un tamaño muestral inferior a 30 unidades muestrales, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

$H_0$ : *La distribución de la magnitud de la medida del tamaño de pápula final e inicial siguen una distribución normal.*

H<sub>1</sub>: *La distribución de la magnitud de la medida del tamaño de pápula final e inicial siguen una distribución no normal.*

Tabla 24. Análisis de la distribución de la medida de la diferencia entre el tamaño de pápula final y la medida del tamaño de pápula inicial.

VARIABLE	VALOR	GRADOS DE LIBERTAD	P-VALOR†
Magnitud de la medida del tamaño de pápula inicial (cm)	0.96	16	0.612*
Magnitud de la medida del tamaño de pápula final (cm)	0.92	16	0.15*

†Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

\*Distribución normal.

Tabla 25. Tabla de resultados del tamaño de púpula

CUADRO DE MEDICIÓN DE TAMAÑO DE PÁPULA				
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán				
<b>Fecha:</b> 10.05.18		<b>Temperatura:</b> 26.4°C		<b>Humedad:</b> 54%
	Grupo:	Tamaño inicial (cm)	Tamaño final (cm)	Tamaño final –inicial
Cobayo número 1	A	1.2	1.1	-0.1
Cobayo número 2	A	1.1	1.1	0
Cobayo número 3	A	1.3	1.1	-0.2
Cobayo número 4	A	1.3	1.3	0
Cobayo número 5	B	0.9	1	0.1
Cobayo número 6	B	1.5	1.3	-0.2
Cobayo número 7	B	1.3	1.3	0
Cobayo número 8	B	1.2	1.1	-0.1
Cobayo número 9	C	1.4	1.4	0
Cobayo número 10	C	1.35	1.3	-0.05
Cobayo número 11	C	1.2	1.1	-0.1
Cobayo número 12	C	1.25	1.2	-0.05
Cobayo número				
Observaciones:				

CUADRO DE MEDICIÓN DE TAMAÑO DE PÁPULA				
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán				
<b>Fecha:</b> 10.05.18		<b>Temperatura:</b> 26.4°C		<b>Humedad:</b> 54%
	Grupo:	Tamaño inicial (cm)	Tamaño final (cm)	Tamaño final –inicial
Cobayo número 13	D	1.2	1.2	0
Cobayo número 14	D	1.3	1.2	-0.1
Cobayo número 15	D	1.1	1.4	0.3
Cobayo número 16	D	1.15	1.35	0.2
Cobayo número				
Observaciones:				

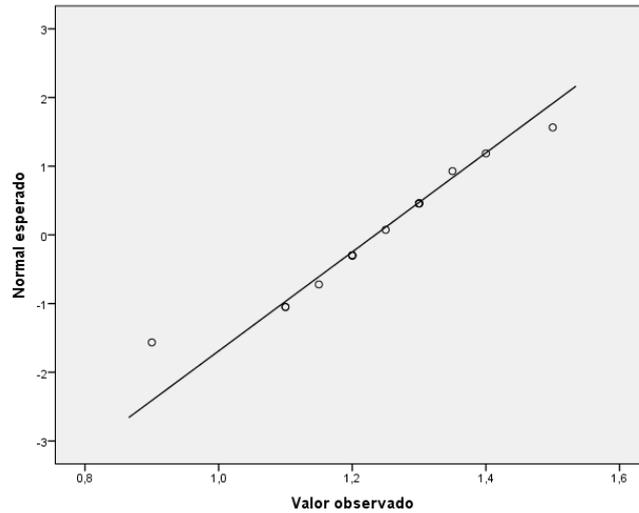


Figura 17. Gráfico Q-Q de la distribución de la magnitud de la medida del tamaño de pópula inicial.

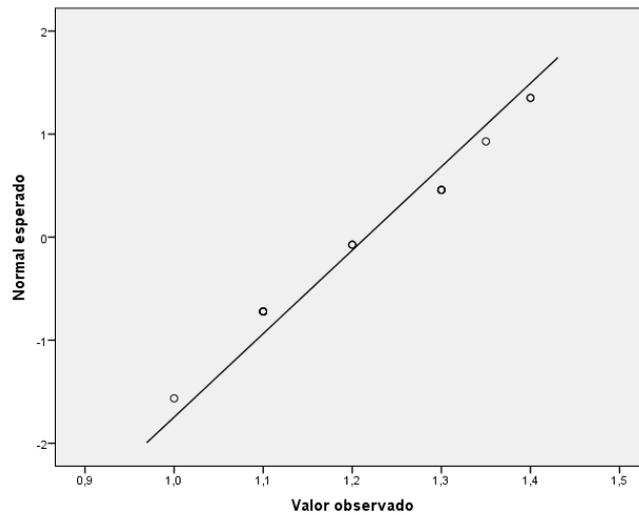


Figura 18. Gráfico Q-Q de la distribución de la magnitud de la medida del tamaño de pópula final.

Al encontrarse un P-Valor mayor a 0.05, podemos aceptar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la distribución normal de los datos, lo que sustenta la certeza del uso de una prueba paramétrica, en este caso prueba de T de Student para muestras relacionadas.

## Estimación del P-Valor

Se lleva a cabo la ejecución de la prueba T de Student para muestras relacionadas, a fin de poner a prueba la hipótesis específica planteada.

Tabla 26. - Distribución de medias de la magnitud de la medida de tamaño de pápula inicial y final en cobayos de tipo 1.

VARIABLE	n	MOMENTO DE EVALUACIÓN				P-VALOR†
		T0 Media ±DE	T1 Media ±DE	Diferencia Media ±DE (%)	IC 95%	
Magnitud de la medida del tamaño de pápula (cm)	16	1.24 ±0.14	1.22 ±0.12	-0.02 ±0.13 (-1.52)	-0.09; -0.05	0.58*

†Prueba T de Student para Muestras Relacionadas.

\*Diferencia Estadísticamente no Significativa.

T0: Medida al iniciar la inoculación. T1: Medida 10 minutos después de la inoculación.

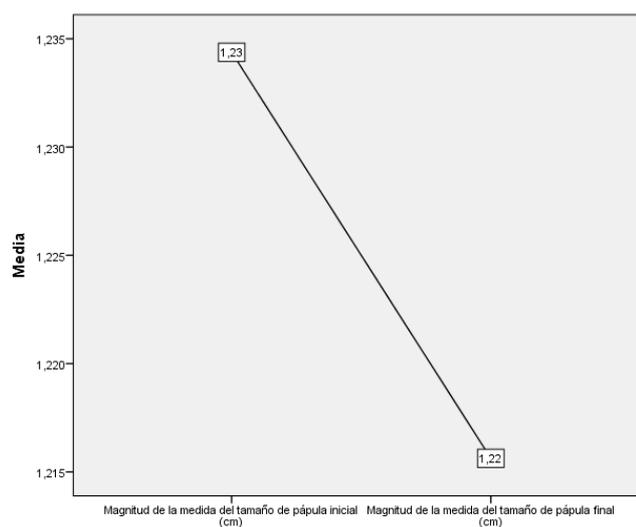


Figura 19. Gráfico de dispersión de medias de la magnitud de la medida del tamaño de pápula inicial y final en cobayos de tipo 1.

## Toma de Decisión

Al encontrarse un P-Valor mayor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la independencia de las variables; es decir, que la magnitud de la medida del tamaño de pápula no varía con la ovoalbúmina administrada.

## Contrastación de hipótesis secundaria 2

La hipótesis secundaria 2 corresponde a:

*“La concentración de ovoalbúmina administrada se relaciona con la variación del tamaño de pápula final en cobayos de tipo 1.”*

A fin de poder realizar la docimasia de esta hipótesis, se deberá realizar el ritual de significancia estadística, para lo cual se seguirá una secuencia ordenada de pasos:

## Formulación de Hipótesis Estadística

$H_0$ : *El coeficiente de correlación entre la concentración de ovoalbúmina administrada y la variación del tamaño de pápula final es igual a 0.*

$H_1$ : *El coeficiente de correlación entre la concentración de ovoalbúmina administrada y la variación del tamaño de pápula final es diferente a 0.*

Establecer el nivel de significancia

Para la presente investigación no se trabajó con un nivel de confianza del 95%, el cual correspondiente a un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 5% = 0.05, por ser un piloto.

Determinación del estadígrafo a emplear

Al tratarse de dos variables cuantitativas se plantea seguir la vía de los análisis bivariados de correlación. A fin de poder identificar el estadígrafo idóneo para el análisis, se deberá cumplir con los siguientes supuestos:

Determinación de la distribución normal de los datos

Para esto se ejecutó de la prueba Shapiro-Wilk, al tratarse de un tamaño muestral inferior a 30 unidades muestrales, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

$H_0$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y la variación de tamaño de pápula final siguen una distribución normal.*

$H_1$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina administrada y la variación de tamaño de pápula final siguen una distribución no normal.*

Tabla 27. Análisis de la distribución de la concentración de ovoalbúmina administrada y la variación de tamaño de pápula final.

VARIABLE	VALOR	GRADOS DE LIBERTAD	P-VALOR†
Concentración de ovoalbúmina (g)	0.87	16	0.03*
Diferencia final de tamaño de pápula (cm)	0.90	16	0.08**

†Prueba de normalidad de Shapiro-wilk.

\*Distribución no normal.

\*\* Distribución normal

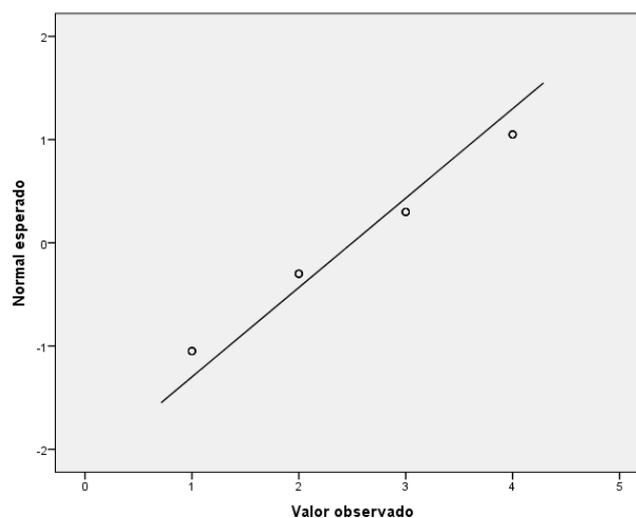


Figura 20. Gráfico Q-Q de la distribución de la concentración de ovoalbúmina administrada.

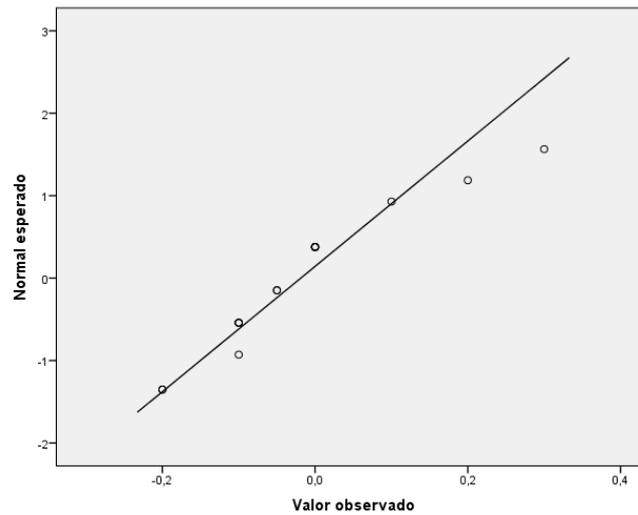


Figura 21. Gráfico Q-Q de la distribución de la variación de tamaño de pópula final.

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la distribución no normal de los datos, lo que sustenta la certeza del uso de una prueba no paramétrica, en este caso coeficiente de correlación de Spearman Brown.

#### Estimación del P-Valor

Se lleva a cabo la ejecución de la prueba Coeficiente de Correlación de Spearman Brown, a fin de poner a prueba la hipótesis específica planteada.

Tabla 28. Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina y la diferencia de las medidas del tamaño de pápula estudiados en cobayos de tipo 1.

VARIABLE	Mediana (RIQ)	rho	P-VALOR†
Concentración de ovoalbúmina (g)	2.5 ±2.5	0.25	0.30*
Diferencia final de las medidas del tamaño de pápula (cm)	-0.03 ±0.1		

Prueba de Coeficiente de Correlación de Spearman-Brown

\*Diferencia Estadísticamente no Significativa.

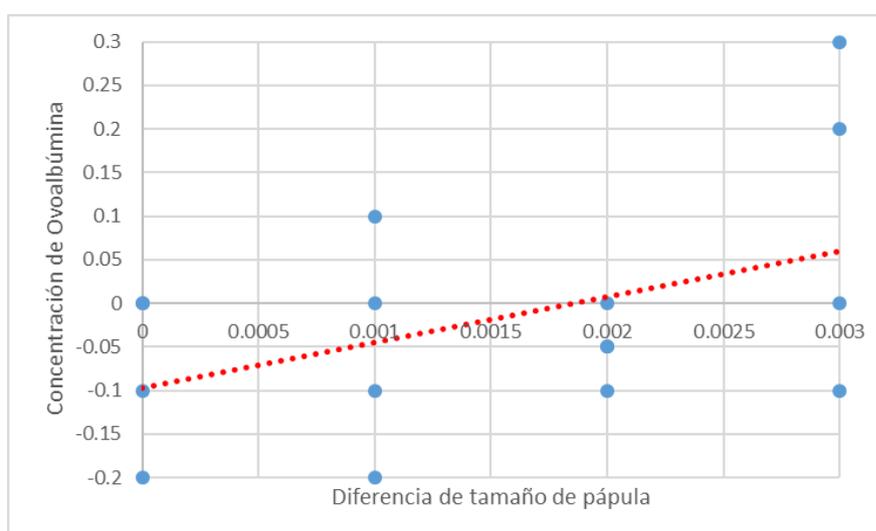


Figura 22. Gráfico de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y la diferencia final de las medidas de tamaño de la pápula en cobayos de tipo 1.

### Toma de decisión

Al encontrarse un P-Valor mayor a 0.05, podemos aceptar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la independencia de las variables; es decir, que la diferencia final de las medidas de tamaño de pápula no está relacionada con la concentración de ovoalbúmina administrada.

### Evaluación de la validez de la hipótesis específica 3

Tal como ya se había Mencionado Previamente, la Hipótesis Específica 3: “La ovoalbúmina influye sobre la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”, solo se podría considerar verdadera por inducción, al establecerse la veracidad de las hipótesis secundarias que la conforman, así podemos agrupar las hipótesis secundarias y sus resultados en la siguiente tabla:

Tabla 29. Análisis de la aceptación de la hipótesis específica como respuesta inductiva a los resultados estadísticos de sus hipótesis secundarias.

HIPÓTESIS SECUNDARIAS	RESULTADO ESTADISTICO
<i>“La medida del tamaño de la pápula inicial presenta variación con la medida del tamaño de pápula final (después de inocular OVA) en cobayos de tipo 1.”</i>	SE RECHAZA
<i>“La concentración de ovoalbúmina administrada se relaciona con la variación del tamaño de pápula final en cobayos de tipo 1.”</i>	SE RECHAZA
HIPÓTESIS ESPECÍFICA 3	RESULTADO INDUCTIVO
“La ovoalbúmina influye sobre la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”	SE RECHAZA

#### **Contrastación de hipótesis específica 4**

La hipótesis específica 4 corresponde a:

“La ovoalbúmina se relaciona con la variación de infiltrado inflamatorio en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”

A fin de poder realizar la docimasia de esta hipótesis, se deberá realizar el ritual de significancia estadística, para lo cual se seguirá una secuencia ordenada de pasos:

#### Formulación de hipótesis estadística

$H_0$ : *El coeficiente de correlación entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de infiltrado inflamatorio es igual a 0.*

$H_1$ : *El coeficiente de correlación entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de infiltrado inflamatorio es diferente a 0.*

#### Establecer el nivel de significancia

Para la presente investigación no se trabajó con un nivel de confianza del 95%, el cual correspondiente a un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 5% = 0.05, por ser un piloto.

#### Determinación del estadígrafo a emplear

Al tratarse de un variable cuantitativa y otra cualitativa ordinal se plantea seguir la vía de los análisis bivariados de correlación. A fin de poder identificar el estadígrafo idóneo para el análisis, se deberá cumplir con los siguientes supuestos:

## Determinación de la distribución normal de los datos

Para esto se ejecutó de la prueba Shapiro-Wilk, al tratarse de un tamaño muestral inferior a 30 unidades muestrales, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

$H_0$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina y el grado de infiltrado inflamatorio siguen una distribución normal.*

$H_1$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina y el grado de infiltrado inflamatorio siguen una distribución no normal.*

Tabla 30. Análisis de la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de infiltrado inflamatorio.

INFILTRADO INFLAMATORIO	VALOR	GRADOS DE LIBERTAD	P-VALOR†
Ausencia	0.88	12	0.08*
Moderado		2	

†Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.

\*Distribución normal.

Tabla 31. Tabla de resultados del grado de infiltrado inflamatorio

<b>CUADRO DE MEDICIÓN DE GRADO DE INFILTRADO INFLAMATORIO</b>			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 12.06.18			
	Cobayo	Grupo	Grado de inflamación
Lámina número 1	1	A	Ausencia
Lámina número 2	2	A	Ausencia
Lámina número 3	3	A	Ausencia
Lámina número 4	4	A	Ausencia
Lámina número 5	5	B	Ausencia
Lámina número 6	6	B	Ausencia
Lámina número 7	7	B	Ausencia
Lámina número 8	8	B	Ausencia
Lámina número 9	9	C	Ausencia
Lámina número 10	10	C	Moderado
Lámina número 11	11	C	Ausencia
Lámina número 12	12	C	Ausencia
Lámina número			
Observaciones:			

<b>CUADRO DE MEDICIÓN DE GRADO DE INFILTRADO INFLAMATORIO</b>			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 12.06.18			
	Cobayo	Grupo	Grado de inflamación
Lámina número 13	13	D	Moderado
Lámina número 14	14	D	Ausencia
Lámina número 15	15	D	Presencia
Lámina número 16	16	D	Presencia
Lámina número			
Observaciones:			

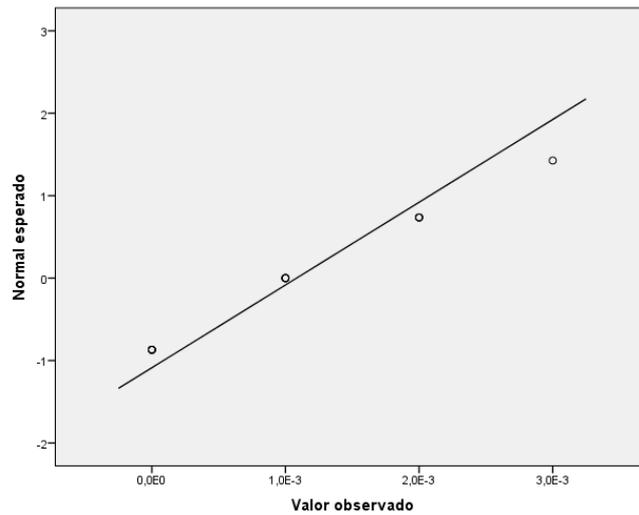


Figura 23. Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para infiltrado inflamatorio ausente.

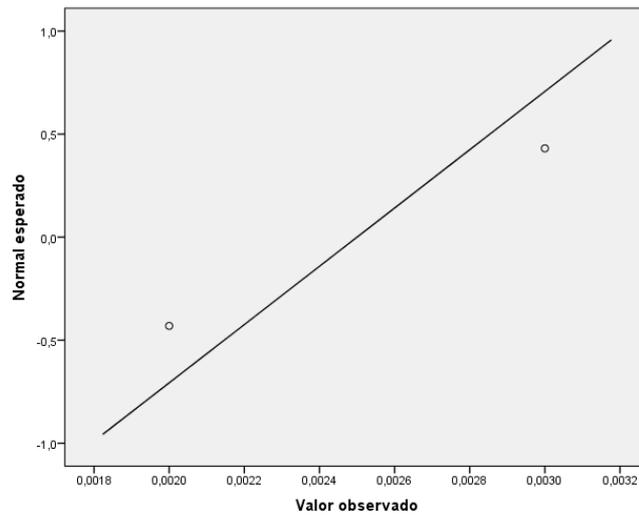


Figura 24. Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para infiltrado inflamatorio moderado.

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la distribución no normal de los datos, lo que sustenta la certeza del uso de una prueba no paramétrica, en este caso Coeficiente de correlación de Spearman Brown.

## Estimación del P-Valor

Se lleva a cabo la ejecución de la prueba Coeficiente de Correlación de Spearman Brown, a fin de poner a prueba la hipótesis específica planteada.

Tabla 32. Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de infiltrado inflamatorio en cobayos de tipo 1.

INFILTRADO INFLAMATORIO	Media $\pm$ DE	r	P-VALOR†
Ausencia	0.001 $\pm$ 0.002		
Moderado	0.003 $\pm$ 0	0.65	0.06*
Presente	-		

†Prueba de coeficiente de correlación Pearson.

\*Diferencia Estadísticamente Significativa.

a. Concentración de ovoalbúmina (g) es constante cuando Infiltrado inflamatorio = Presencia. Se ha omitido.

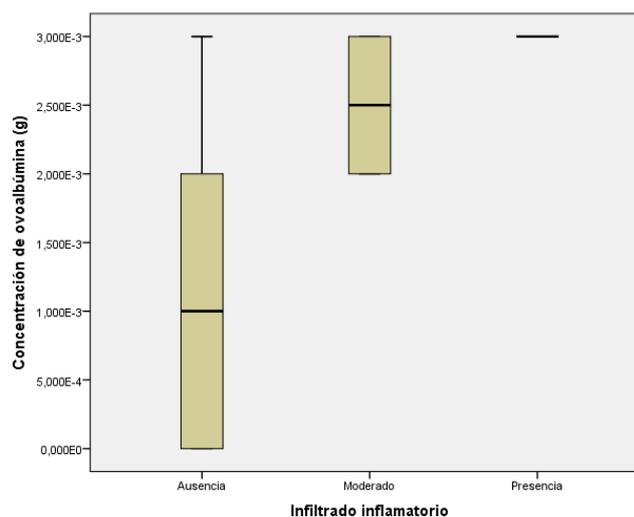


Figura 25. Gráfico de cajas y bigotes para la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de infiltrado inflamatorio en cobayos de tipo 1.

## Toma de Decisión

Al encontrarse un P-Valor mayor a 0.05, podemos aceptar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la independencia de las variables; es decir, que el grado de infiltrado inflamatorio no está relacionada con la concentración de ovoalbúmina administrada.

## **Contrastación de hipótesis específica 5**

La hipótesis específica 4 corresponde a:

“La ovoalbúmina media en la alteración del grado de inflamación de las células caliciformes en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.”

A fin de poder realizar la docimasia de esta hipótesis, se deberá realizar el ritual de significancia estadística, para lo cual se seguirá una secuencia ordenada de pasos:

## Formulación de hipótesis estadística

$H_0$ : *El coeficiente de correlación entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de inflamación de las células caliciformes es igual a 0.*

$H_1$ : *El coeficiente de correlación entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de inflamación de las células caliciformes es diferente a 0.*

Establecer el nivel de significancia

Para la presente investigación no se trabajó con un nivel de confianza del 95%, el cual correspondiente a un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 5% = 0.05, por ser un piloto.

Determinación del estadígrafo a emplear

Al tratarse de un variable cuantitativa y otra cualitativa ordinal se plantea seguir la vía de los análisis bivariados de correlación. A fin de poder identificar el estadígrafo idóneo para el análisis, se deberá cumplir con los siguientes supuestos:

Determinación de la distribución normal de los datos

Para esto se ejecutó de la prueba Shapiro-Wilk, al tratarse de un tamaño muestral inferior a 30 unidades muestrales, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

$H_0$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina y el grado de inflamación de las células caliciformes siguen una distribución normal.*

$H_1$ : *La distribución de los valores de la concentración de ovoalbúmina y el grado de inflamación de las células caliciformes siguen una distribución no normal.*

Tabla 33. Análisis de la distribución de la inflamación de las células caliciformes.

INFLAMACIÓN DE CÉLULAS CALICIFORMES	VALOR	GRADOS DE LIBERTAD	P-VALOR†
Ausencia	0.47	5	>0.001*
Leve	0.44	4	0.001*
Moderada	0.44	4	0.001*

†Prueba de normalidad de Shapiro-wilk.

\*Distribución no normal.

Tabla 34. Tabla de resultados del grado de inflamación de células caliciformes

CUADRO DE MEDICIÓN DE INFLAMACIÓN DE CÉLULAS CALICIFORMES			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 11.06.18			
	Cobayo	Grupo	Grado de inflamación
Lámina número 1	1	A	Ausencia
Lámina número 2	2	A	Ausencia
Lámina número 3	3	A	Ausencia
Lámina número 4	4	A	Ausencia
Lámina número 5	5	B	Leve
Lámina número 6	6	B	Ausencia
Lámina número 7	7	B	Leve
Lámina número 8	8	B	Leve
Lámina número 9	9	C	Leve
Lámina número 10	10	C	Moderada
Lámina número 11	11	C	Moderada
Lámina número 12	12	C	Moderada
Lámina número			
Observaciones:			

CUADRO DE MEDICIÓN DE INFLAMACIÓN DE CÉLULAS CALICIFORMES			
Nombre del evaluador: Giancarlo Palomino Espichán			
Fecha: 11.06.18			
	Cobayo	Grupo	Grado de inflamación
Lámina número 13	13	D	Presente
Lámina número 14	14	D	Presente
Lámina número 15	15	D	Presente
Lámina número 16	16	D	Moderada
Lámina número			
Observaciones:			

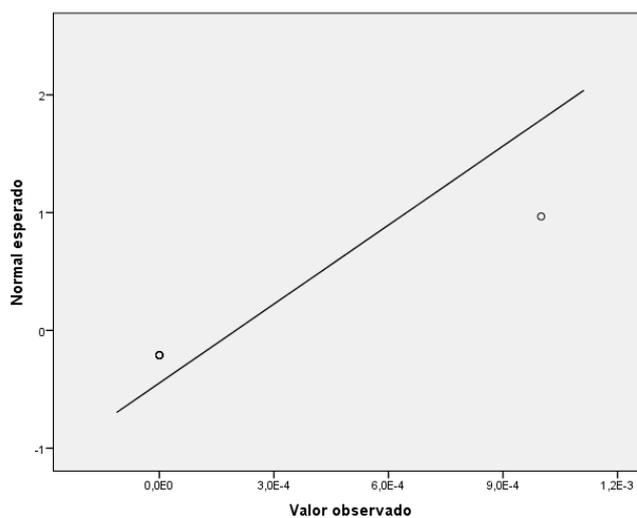


Figura 26. Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para inflamación de células caliciformes ausente.

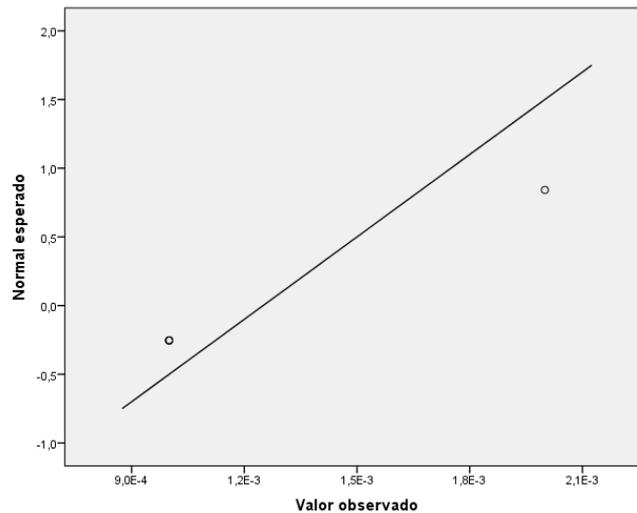


Figura 27. Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para inflamación de células caliciformes leve.

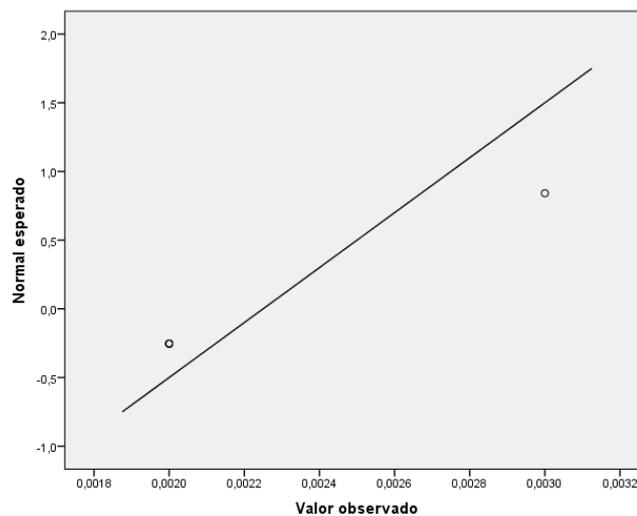


Figura 28. Gráfico Q-Q de la concentración de ovoalbúmina administrada para inflamación de células caliciformes moderada.

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la distribución no normal de los datos, lo que sustenta la certeza del uso de una prueba no paramétrica, en este caso coeficiente de correlación de Spearman Brown.

## Estimación del P-Valor

Se lleva a cabo la ejecución de la prueba Coeficiente de Correlación de Spearman Brown, a fin de poner a prueba la hipótesis específica planteada.

Tabla 35. Distribución de correlación lineal entre la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de inflamación de las células caliciformes en cobayos de tipo 1.

VARIABLE	Media	rho	P-VALOR†
Ausencia	0 ±0.001		
Leve	0 ±0.001	0.94	<0.001*
Moderada	0 ±0.001		

†Prueba de coeficiente de correlación Spearman-Brown.

\*Diferencia Estadísticamente Significativa.

a. Concentración de ovoalbúmina (g) es constante cuando Células Caliciformes = Presente. Se ha omitido.

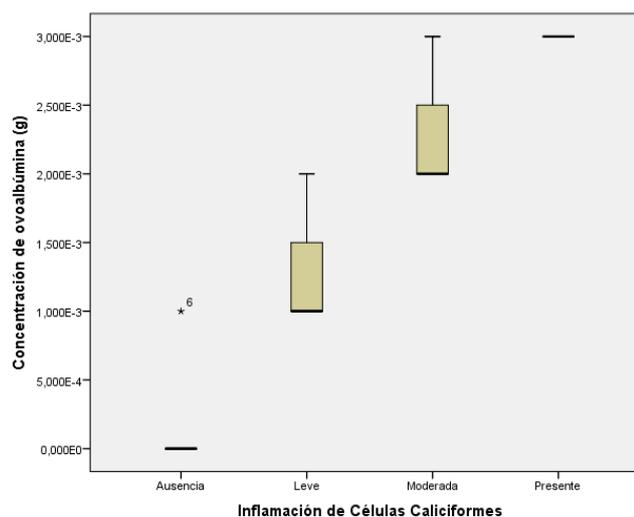


Figura 29. Gráfico de cajas y bigotes para la concentración de ovoalbúmina administrada y el grado de inflamación de las células caliciformes en cobayos de tipo 1.

## Toma de decisión

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, aceptamos la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la dependencia de las variables; es decir, que el grado de inflamación de las células caliciformes está relacionada con la concentración de ovoalbúmina administrada. De manera adicional se ha identificado que ambas variables se relacionan de forma directa, teniendo una magnitud del 93.8%.

## 4.2 Discusión

Es importante tener modelos experimentales validados para poder estudiar a conciencia una enfermedad con tanta incidencia en la población, pero con tan poca información en nuestro país como lo es la rinitis alérgica.

Es por esto que la investigación realizada intentó desarrollar un modelo experimental acorde a las necesidades actuales, en la cual se pueda evidenciar fehacientemente la relación que existe entre el agente inductor de la rinitis alérgica, en este caso haciendo uso de la ovoalbúmina con los signos y síntomas presentes en la RA, para tal fin se propuso una hipótesis principal la cual se cumpliría solo si del prurito, estornudos o aumento de mucosa se presentaban mínimo 2 de 3 y si la concentración de IgE aumentaba junto con una prueba de Prick cutáneo positiva y aumento de infiltrado inflamatorio. Si todas estas condiciones no se presentaran simplemente no se podía afirmar con certeza la hipótesis principal.

Se utilizaron 3 concentraciones diferentes de ovoalbúmina (al 0.1%, 0.2% y 0.3%) para generar la rinitis, en el caso de los estornudos, estos fueron mejor apreciados en dos cobayos del último grupo el cual tenía la concentración de OVA más alta, esto no fue suficiente para decir que la inoculación del alérgeno puede generarla, pero sí es un dato importante a tener en cuenta. Para ver si existía una relación entre el aumento gradual de la dosis y el aumento de los estornudos se usó el coeficiente de correlación de Spearman-Brown, dando como resultado que no hay relación entre ambos. Nabe et al<sup>(15)</sup> lograron una media  $\pm$  DE aproximada de  $8 \pm 2$  en una hora luego de 30 días de tratamiento, Yamasaki et al<sup>(43)</sup> alcanzaron una

media  $\pm$  DE de  $11 \pm 1.5$  al 13vo día de inducción por un periodo de 10 minutos después de la exposición al alérgeno, Prashant et al<sup>(46)</sup> llegaron a una media  $\pm$  DE de  $35 \pm 5$  estornudos por un periodo de 2 horas con una concentración de 100ug/ animal de OVA. Mientras que en este estudio se obtuvo una media  $\pm$  DE de  $1.31 \pm 2.44$  en un periodo de observación de 30 minutos.

Con respecto al aumento del prurito nasal, este se evaluó contando las veces que el animal se rascaba la nariz, y de manera similar a los estornudos, se comparó con el aumento de este con el de la ovoalbúmina; si bien no se encontró relación con el coeficiente de correlación de Spearman-Brown, dos de los cobayos sí presentaron un aumento en el número de veces que se rascaron (los cobayos 15 y 16), los cuales son los mismos que presentaron el aumento de estornudos. Vishnu et al<sup>(48)</sup> lograron una media  $\pm$  DE de  $55.9 \pm 8.7$  rascadas en un lapso de 2 horas con una concentración IP DE 100ug/ animal y luego intranasal de 60mg/ ml. En contraste, en este estudio se logró una media  $\pm$  DE de  $3.06 \pm 2$  evaluado en un periodo de media hora.

Al evaluar los niveles de inmunoglobulina E en el suero de los cobayos estudiados, se presentó el mismo patrón, solo los cobayos 15 y 16 tuvieron un aumento de estos, pero no fue un aumento muy significativo. Visnu et al<sup>(48)</sup> alcanzaron una media  $\pm$  DE de  $0.166 \pm 0.013$  UI/ml, Prashant et al lograron una media  $\pm$  DE de  $0.15 \pm 0.03$  UI/ml mientras que en el actual estudio se obtuvo una media  $\pm$  DE de  $0.001 \pm 0.001$  UI/ml.

La prueba de prick cutáneo no dio positivo para ninguno, solo aumentó un poco de tamaño en el cobayo número 16 pero solo con un enrojecimiento ligero, sin mencionar que la variación en el tamaño de la pápula al inocular el alérgeno intradérmicamente y luego de 10 minutos no fue estadísticamente significativa. Para evaluar el infiltrado inflamatorio se le pusieron diferentes etiquetas a los grados de infiltrado que se presentaban; cuando en la muestra se observó una mucosa respiratoria normal, sin presencia o mínima cantidad eosinófilos se estableció la ausencia de infiltrado inflamatorio y se le etiquetó como "ausencia", si en la muestra ya empieza a presentar mayor cantidad de eosinófilos se cataloga al grado de infiltrado inflamatorio como "moderado" y cuando en la muestra se aprecian eosinófilos en cantidades

mayores a las láminas anteriores, etiqueta de “presencia”, lo cual indica presencia de infiltrado inflamatorio. Este último también solo se presentó en los dos últimos cobayos (15 y 16), entre los demás la prevalencia fue de ausencia, pero también hubo algunos moderados. De manera similar en su estudio con ratones Rijn et al<sup>(14)</sup> también obtuvo presencia de eosinófilos en los individuos sensibilizados con extracto proteico de *Aspergillus fumigatus*, sin embargo esta presencia de infiltrado fue abundante.

Por último, para la evaluación de la variable de “inflamación de células caliciformes” se evaluó cuánto variaba la presencia de mucosa en este tipo de células con respecto al aumento de la concentración de ovoalbúmina administrada, y sorprendentemente, aquí si se evidenció un aumento gradual a diferencia de las variables anteriores, demostrando con el coeficiente de correlación de Spearman-Brown una relación directa importante entre la concentración de ovoalbúmina y el aumento de mucosa; Carr et al también logró demostrar la inflamación de las células caliciformes en ratones BALB/c sensibilizados.

Con estos resultados no se pudo demostrar que se sea factible la inducción de la rinitis alérgica a cobayos de tipo 1, utilizando concentraciones de ovoalbúmina de 0.001g/ml, 0.002g/ml, 0.003g/ml. Sin embargo, el que dos cobayos sí la hayan adquirido puede significar que estaban genéticamente predispuestos a sufrir de alergias. Por ende, según los estudios realizados mediante pruebas estadísticas sobre la asociación entre la concentración de ovoalbúmina administrada y la rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, quedó demostrado que no existe asociación con las concentraciones estudiadas.

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### 5.1 Conclusiones:

1. La ovoalbúmina no es un buen inductor para un modelo de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1.
2. No hubo concentración alguna capaz de inducir la rinitis alérgica en un modelo experimental con cobayos de tipo 1. Excepto en dos cobayos del grupo de ovoalbúmina al 0.3% los cuales sí presentaron los signos y síntomas característicos de la rinitis alérgica.
3. La ovoalbúmina no aumentó significativamente la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1. Sin embargo, en dos cobayos de la concentración 0.3% sí se observó un incremento considerable en el número de estornudos y prurito.
4. La ovoalbúmina no influyó significativamente sobre la concentración de inmunoglobulina E en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1. Sin embargo, dos cobayos de la concentración 0.3% sí tuvieron un incremento en la concentración sérica de IgE.
5. La ovoalbúmina no influyó significativamente sobre la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1. Sin embargo, dos cobayos de la concentración 0.3% sí tuvieron un aumento significativo en la diferencia de tamaño de pápula.
6. La ovoalbúmina no influyó significativamente sobre el infiltrado inflamatorio en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis

alérgica en cobayos de tipo 1. Sin embargo, dos cobayos de la concentración 0.3% sí tuvieron presencia importante de infiltrado inflamatorio.

7. La ovoalbúmina no influyó sobre el grado de inflamación de las células caliciformes en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1. Sin embargo, en dos cobayos de la concentración 0.3% sí hubo inflamación de las células caliciformes.

## **5.2 Recomendaciones:**

1. Utilizar una concentración de ovoalbúmina intraperitoneal y nasal mayor, por ejemplo, el doble de la dosis máxima usada en la presente investigación, así se podría dilucidar si en este tipo de cobayos es posible inducir la rinitis alérgica.
2. Utilizar otras razas de cobayos fáciles de adquirir en el Perú, así como otros animales (ratones, ratas) para saber si estos pueden estar predispuestos a adquirir esta enfermedad y así ser viables para poder estudiarla.
3. Evaluar la obstrucción nasal.

## REFERENCIAS

1. WHO. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Geneva, Switzerland. *Chron Respir Dis*. 2007;1–146.
2. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;(October 2016). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>
3. Rhinitis A, Rhinosinusitis C. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic rhinosinusitis.
4. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Neck Surg*. 2015;152:S1–43.
5. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*; 2011;106(2 SUPPL.):S12–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.10.014>
6. Rhee C. Allergic Rhinitis Model. KAPARD-KAAACI West Pacific Allergy Symp Jt Int Congr Appl. :127–34.
7. Scarupa MD. In-Depth Review of Allergic Rhinitis [Internet]. World

Allergy Organization. 2015. Available from:

<http://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/in-depth-review-of-allergic-rhinitis>

8. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrok M. Allergen-Binding Activity of  $\gamma$ E,  $\gamma$ G and  $\gamma$ A Antibodies in Sera from Atopic Patients. *J Immunol.* 1967;98(3):490–501.
9. Connell JT. Allergic rhinitis. Human experimental model. *New York state J Med.* 1970;70(13):1751–60.
10. Ishizaka T, Ishizaka K. Biology of Immunoglobulin E. *Prog Allergy.* 1975;19:60–121.
11. Takahashi K, Endoh K, Yamada N, Kadowaki S, Arai Y, Sugasawa K. Effects of MY-5116 on experimental animal models of type I-type IV allergic reactions and the formation of IgE antibody. *Folia Pharmacol Jpn.* 1986;88(3):245–54.
12. Shinigawa-ku E. A New Rhinitis Model Using Chemical Mediators in Rat. *Jpn J Pharmacol.* 1988;48:15–22.
13. Takahashi N, Aramaki Y, Tsuchiya S. Allergic Rhinitis Model with Brown Norway Rat and Evaluation of Antiallergic Drugs. *J Pharmacobiodyn [Internet].* 1990;12(414–420):1660–8. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/33/4/33\\_4\\_1660/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/33/4/33_4_1660/_article)
14. Van De Rijn M, Mehlhop PD, Judkins A, Rothenberg ME, Luster AD, Oettgen HC. A murine model of allergic rhinitis: Studies on the role of IgE in pathogenesis and analysis of the eosinophil influx elicited by allergen and eotaxin. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(1):65–74.

15. Nabe T, Mizutani N, Shimizu K, Takenaka H, Kohno S. Development of pollen-induced allergic rhinitis with early and late phase nasal blockage in guinea pigs. *Inflamm Res*. 1998;47(9):369–74.
16. Mäki U. Models are experiments, experiments are models. *J Econ Methodol*. 2005;12(2):303–15.
17. Rogers K. Scientific modeling. *Encyclopaedia Britannica*. p. 1.
18. Hau J, Van Hoosier GL. *Handbook of laboratory animal science*. Vol. I. 2003.
19. Conn PM. *Source book of models for biomedical research*. Source Book of Models for Biomedical Research. 2008. 1-778 p.
20. Real Academia Española. Modelo [Internet]. p. 1. Available from: <http://dle.rae.es/?id=PTk5Wk1>
21. DODDS WJ. Animal Models for the Evolution of Thrombotic Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;516(1):631–5.
22. Nature. Animal disease models [Internet]. p. 1. Available from: <https://www.nature.com/subjects/animal-disease-models>
23. Chhajer B. *Allergy*. Primera ed. Diamond Pocket Books; 2014. 32 p.
24. McConnell TH. *The Nature of Disease: Pathology for the health professions*. Second edi. Paulson VA, Valasek MA, editors. Wolters Kluwer| Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 817 p.
25. Pennsylvania Allergy & Asthma Society. *Common Allergic Diseases* [Internet]. p. 1. Available from: <https://www.paallergy.org/common-allergic-diseases.html#Sinusitis>
26. Ladi LM, Schulman ES. Asthma and Obstructive Sleep Apnea. In: Lockey RF, Ledford DK, editors. *Asthma: Comorbidities, Coexisting*

- Conditions, & Differential Diagnosis. Primera ed. Oxford University Press; 2014. p. 512.
27. Rosas MR. Alergias e Intolerancia Alimentaria. *Offarm*. 2006;25.
  28. Escobar C, Manuel J. RINOLOGÍA Básica.
  29. Hellings PW. WHAT IS ALLERGIC. In: Akdis CA, Hellings PW, Agache I, editors. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015. p. 2–4.
  30. Akdis C. THE UNDERLYING MECHANISMS IN ALLERGIC RHINITIS. In: *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis*. 1st ed. 2015. p. 23–6.
  31. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. Cuarta edi. Weitz M, Kearns B, editors. New York: McGraw-Hill; 2016. 573 p.
  32. Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS, editors. *Comparative Anatomy and Histology: A mouse, rat, and human atlas*. Segunda ed. Academic Press; 2018. 573 p.
  33. Min Y-G. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy, Asthma Immunol Res [Internet]*. 2010;2(2):65.  
Available from:  
<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2010.2.2.65>
  34. Randall KL, Hawkins CA. Antihistamines and allergy. *Aust Prescr*. 2018;41(2):42–5.
  35. A. JCA. *Apuntes de farmacología*. Cuarta. Perú AM del, editor. Lima; 2015.
  36. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lötval J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene

- and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(6):949–55.
37. Cardell LO, Olsson P, Andersson M, Welin KO, Svensson J, Tennvall GR, et al. TOTALL: High cost of allergic rhinitis - A national Swedish population-based questionnaire study. *npj Prim Care Respir Med.* 2016;26(March 2015).
  38. Mudarri DH. Valuing the Economic Costs of Allergic Rhinitis, Acute Bronchitis, and Asthma from Exposure to Indoor Dampness and Mold in the US. *J Environ Public Health.* Hindawi Publishing Corporation; 2016;2016.
  39. Yang S, Wu J, Zhang Q, Li X, Liu D, Zeng B, et al. Allergic Rhinitis in Rats Is Associated with an Inflammatory Response of the Hippocampus. *Behav Neurol [Internet].* 2018;2018:1–7. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bn/2018/8750464/>
  40. Sugimoto Y, Kawamoto E, Chen Z, Kamei C. A new model of allergic rhinitis in rats by topical sensitization and evaluation of H1-receptor antagonists. *Immunopharmacology.* 2000;48(1):1–7.
  41. Vivas J, Carballo D. Manual de crianza de cobayos ( *Cavia porcellus* ). 2009;18–24.
  42. Nabe T, Shimizu K, Mizutani N, Saeki Y, Yamamura H, Takenaka H, et al. A new model of experimental allergic rhinitis using Japanese cedar pollen in guinea pigs. *Jpn J Pharmacol.* 1997;75(3):243–51.
  43. Yamasaki M, Mizutani N, Sasaki K, Nabe T, Matsumoto T, Ashida Y, et al. Involvement of thromboxane A2 and peptide leukotrienes in early and late phase nasal blockage in a guinea pig model of allergic rhinitis.

- Inflamm Res [Internet]. 2001;50(9):466–73. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11603852>
44. Saito H, Howie K, Wattie J, Denburg a, Ellis R, Inman MD, et al. Allergen-induced murine upper airway inflammation: local and systemic changes in murine experimental allergic rhinitis. *Immunology*. 2001;104:226–34.
  45. McCusker C, Chicoine M, Hamid Q, Mazer B. Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: Role of the upper airway in lower airways disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(6):891–8.
  46. Bahekar PC, Shah JH, Ayer UB, Mandhane SN, Thennati R. Validation of guinea pig model of allergic rhinitis by oral and topical drugs. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(11):1540–51.
  47. Zhou C, Kang X-D, Chen Z. A synthetic Toll-like receptor 2 ligand decreases allergic immune responses in a mouse rhinitis model sensitized to mite allergen. *J Zhejiang Univ Sci B [Internet]*. 2008;9(4):279–85. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2276669&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  48. Thakare VN, Osama MM, Naik SR. Therapeutic potential of curcumin in experimentally induced allergic rhinitis in guinea pigs. *Int Immunopharmacol [Internet]*. Elsevier B.V.; 2013;17(1):18–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2013.04.025>
  49. DECS [Internet]. Available from: [http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?l=script=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface\\_language=p&previous\\_page=](http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?l=script=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface_language=p&previous_page=)

homepage&previous\_task=NULL&task=start

50. Ivette M, Hernández M, Reyes HM, Cruz Rodríguez AM, Reyes CM, Ochoa Plascencia MR, et al. Evaluación de la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica. 2009;54:102–8.
51. Maspero J, Lee BW, Katelaris CH, Potter PC, Cingi C, Lopatin A, et al. Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(12):1684–96.
52. Chauhan G, Khokhar CP. Quality of life in allergic rhinitis. *Qual Life Allerg Rhinitis Patients* [Internet]. 2015;2(12):114–22. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/f2e5/639b6481c0eb25e170cc3bfa9e1a4caf9530.pdf>
53. Sharma N, Matreja PS, Gupta M, Gupta V, Gupta M, Gupta AK. To Assess the Quality of Life in Patients Suffering from Allergic Rhinitis. 2015;501–6.
54. EsSalud. No Title [Internet]. 4 de cada 10 personas que sufren de rinitis alérgica tienen asma. 2014. p. 1. Available from: <http://www.essalud.gob.pe/essalud-4-de-cada-10-personas-que-sufren-de-rinitis-alergica-tienen-asma/>
55. Lockey RF. TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS - OVERVIEW. In: Akdis CA, Hellings PW, Agache I, editors. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015. p. 186–9.
56. Baraniuk J. Neuro - Immune Mechanisms in Allergic Rhinitis. In: Akdis CA, Hellings PW, Agache I, editors. *Global Atlas of Allergic Rhinitis and*

- Chronic Rhinosinusitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology.; 2015. p. 54–6.
57. Marple BF, Fornadley JA, Patel AA, Fineman SM, Fromer L, Krouse JH, et al. Keys to successful management of patients with allergic rhinitis: Focus on patient confidence, compliance, and satisfaction. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2007;136(6 SUPPL.).
  58. Ciprandi G, Incorvaia C, Scurati S, Puccinelli P, Soffia S, Frati F, et al. Patient-related factors in rhinitis and asthma: the satisfaction with allergy treatment survey. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2011;27(5):1005–11. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2011.559580>
  59. Aguilar-Nascimento JE de. Fundamental steps in experimental design for animal studies. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2005;20(1):2–3. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-86502005000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502005000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
  60. Argimon J, Jimenez J. *Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica.* 2013. 522 p.
  61. Gómez MM. *Introducción a la metodología de la investigación científica.* 1ra edició. Brujas E, editor. Córdoba: Editorial Brujas; 2006. 190 p.
  62. Generales O, La EN, Agricola E. *Capitulo I Diseños Experimentales.* 1935; Available from: <http://tarwi.lamolina.edu.pe/~ivans/aspgen.pdf>
  63. Animal Research Review Panel. *Guidelines for the Housing of Guinea Pigs in Scientific Institutions.* Anim Welf Branch NSW Dep Prim Ind. 2010;(June):48.

64. Report. (*Cavia porcellus*). Behav Biol. 1977;442:438–42.
65. Torres M, Paz K, Salazar F. Metodos de recoleccion de datos para una investigación. Bol electrónico. 2008;(May):1–21.
66. Flavia C. L. Hoyte, Harold S. Nelson. Recent advances in allergic rhinitis. F1000Research. 2018; (Ago): 1-2.

## ANEXOS

### ANEXO 01. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES				
VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	TIPO DE ESCALA
Variable independiente:  Ovoalbúmina.	Concentración de ovoalbúmina	- Concentración en g/mL de ovoalbúmina administrada.	0 1 2 :	De razón.
Variable dependiente:  Rinitis alérgica.	Conteo de estornudos y rascadas.	- Número de veces que el cobayo se rascó la nariz y estornudó en 30 minutos.	0 1 2 :	De razón.
	IgE específico a OVA	- Presencia de IgE específico a Ovoalbúmina.	0 1 2 :	De razón.
	Prueba de prick cutáneo	- Tamaño de pápula.	-1 0 1 2	De intervalo.
	Análisis histológico	- Presencia de infiltrado inflamatorio.	1. Ausencia. 2. Moderado. 3. Presencia.	Ordinal.
- Inflamación de células caliciformes.		1. Ausencia. 2. Leve. 3. Moderada. 3. Presente.	Ordinal.	

## ANEXO 02. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### 1. Cuadro de conteo de síntomas



#### UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICA

##### CUADRO AD-HOC DE RECOLECCIÓN DE DATOS

*“DESARROLLO DE UN MODELO DE RINITIS ALÉRGICA USANDO OVOALBÚMINA EN COBAYOS DE TIPO 1 REALIZADO EN LOS LABORATORIOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA Y EN LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA EN EL 2018.”*

##### INSTRUCCIONES

Antes de iniciar con la observación, procure encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.  
Si se siente cansado, estresado o enfermo, suspenda la observación.  
Procure realizar todas las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.  
En el caso de no tener certeza sobre la medición de alguna unidad de análisis, descarte su evaluación.  
Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.  
Los espacios en los que no pueda registrar información, táchelos con una línea.

##### CUADRO DE CONTEO DE SÍNTOMAS

Nombre del evaluador:			
Fecha:	Temperatura:	Humedad:	
	Grupo:	Número de estornudos	Veces que se rasca la nariz
Cobayo número			
Observaciones:			

## 2. Cuadro de concentraciones de inmunoglobulina E



### UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICA

#### CUADRO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

*“DESARROLLO DE UN MODELO DE RINITIS ALÉRGICA USANDO OVOALBÚMINA EN COBAYOS DE TIPO 1 REALIZADO EN LOS LABORATORIOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA Y EN LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA EN EL 2018.”*

CUADRO DE CONCENTRACIONES IgE				
I.D.	Well	Abs	Mean abs (B)	Conc.
Cal A	A1			0
	B1			
Cal B	C1			5
	D1			
Cal C	E1			25
	F1			
Cal D	G1			50
	H1			
Cal E	A2			150
	B2			
Cal F	C2			400
	D2			
Ctrl 1	E2			
	F2			
Ctrl 2	G2			
	H2			
Ctrl 3	A3			
	B3			
Ctrl 4	C3			
	D3			
Grupo A 1	E3			
	F3			
Grupo A 2	G3			
	H3			







### ANEXO 03. REGISTRO FOTOGRÁFICO



Figura 1. Cobayos de tipo 1.



Figura 2. Análisis de ELISA.



Figura 3. Análisis de ELISA.

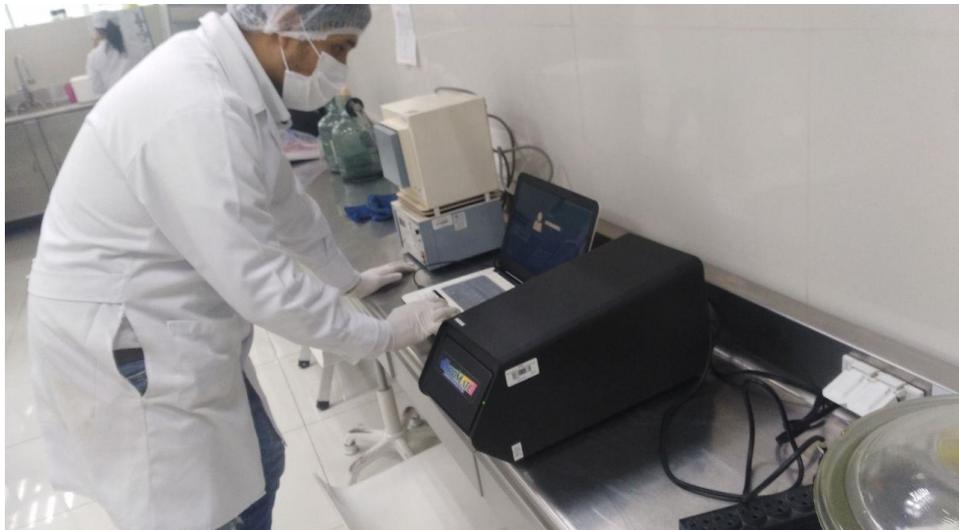


Figura 4. Lectura del ELISA.

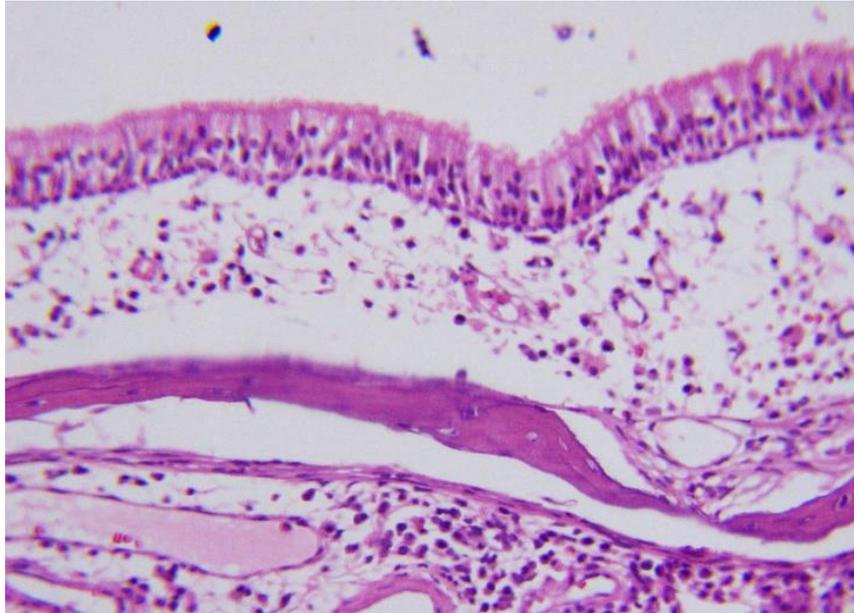


Figura 5. Ausencia de Infiltrado inflamatorio en el epitelio nasal.

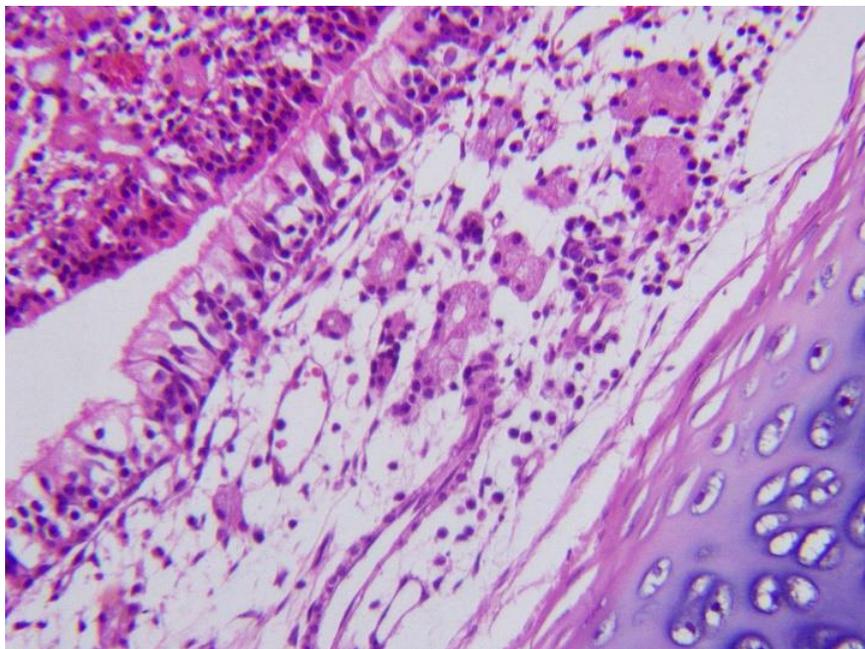


Figura 6. Infiltrado inflamatorio moderado en el epitelio nasal.

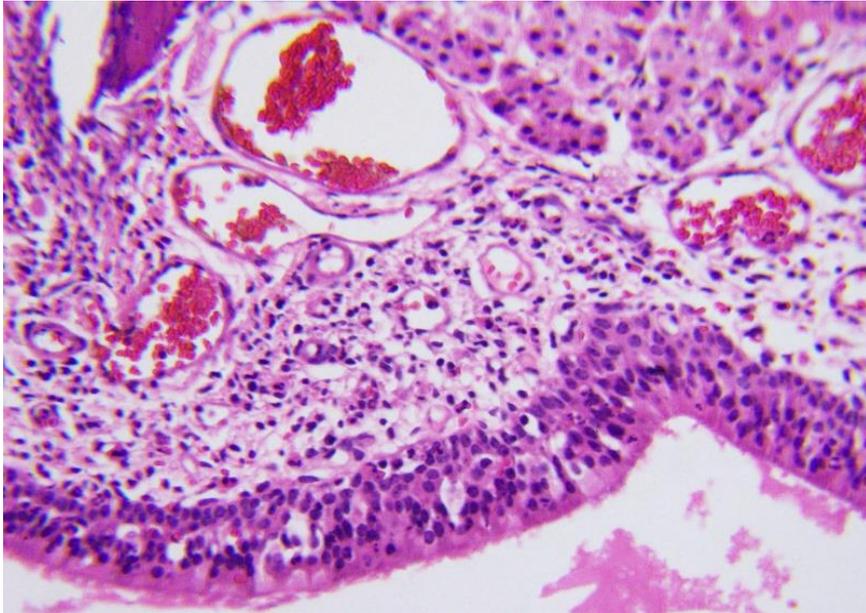


Figura 7. Presencia Infiltrado inflamatorio en el epitelio nasal.

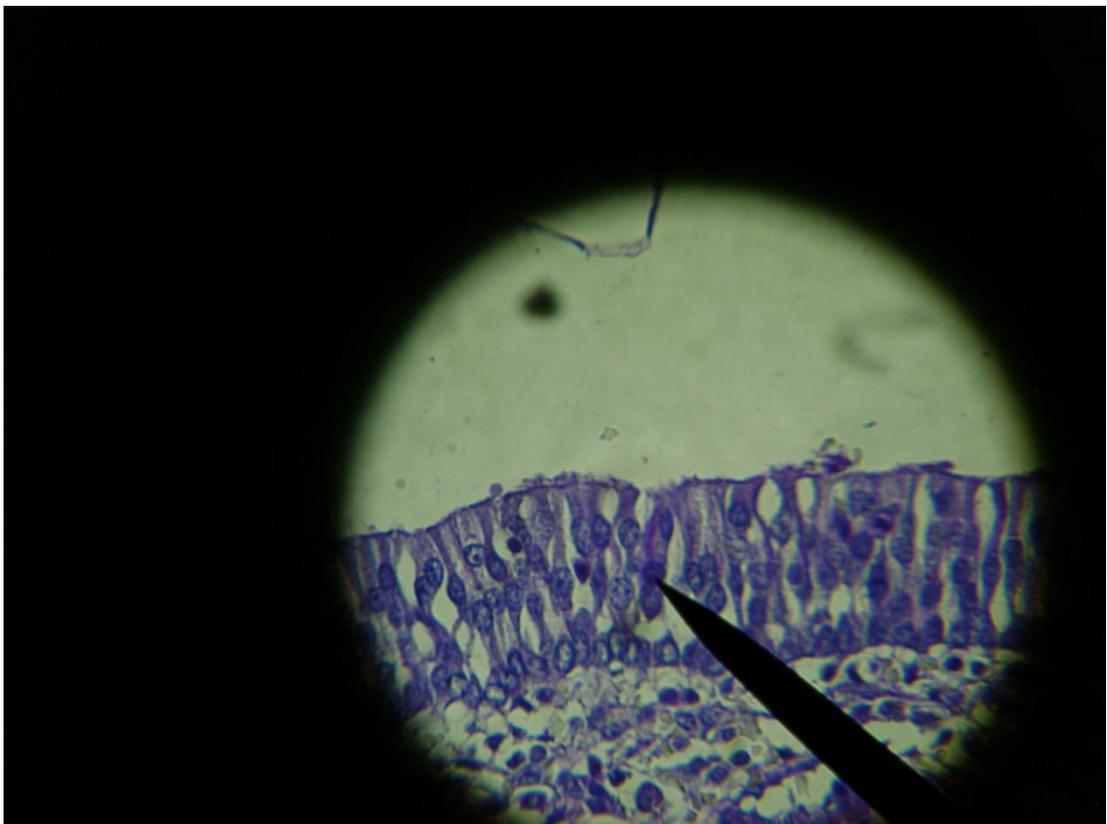


Figura 8. Ausencia de Inflamación de células caliciformes.

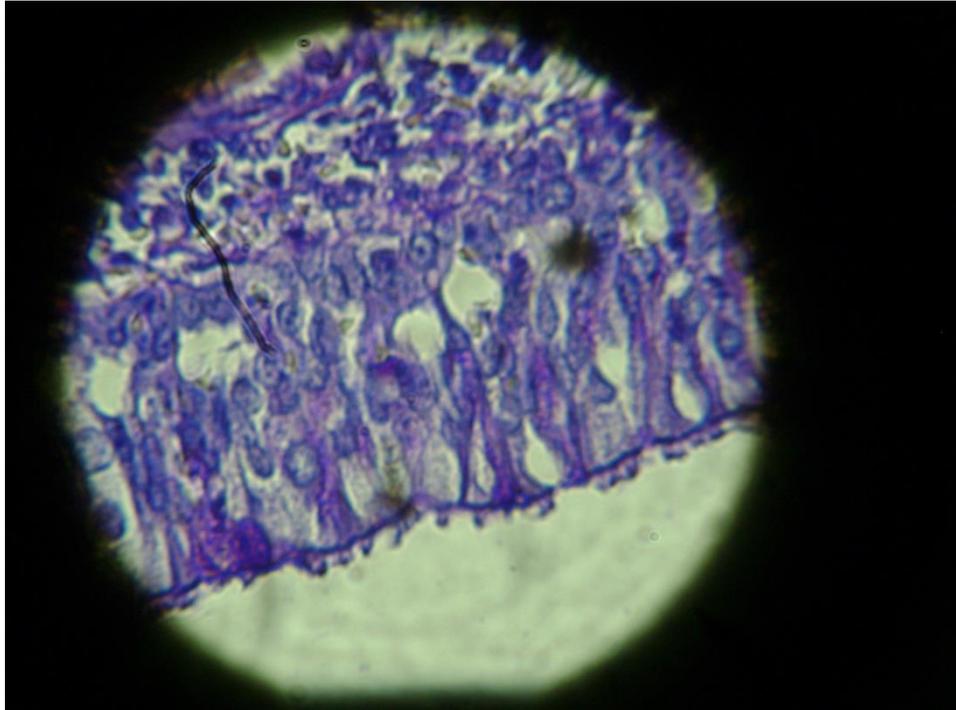


Figura 9. Presencia leve de Inflamación de células caliciformes.

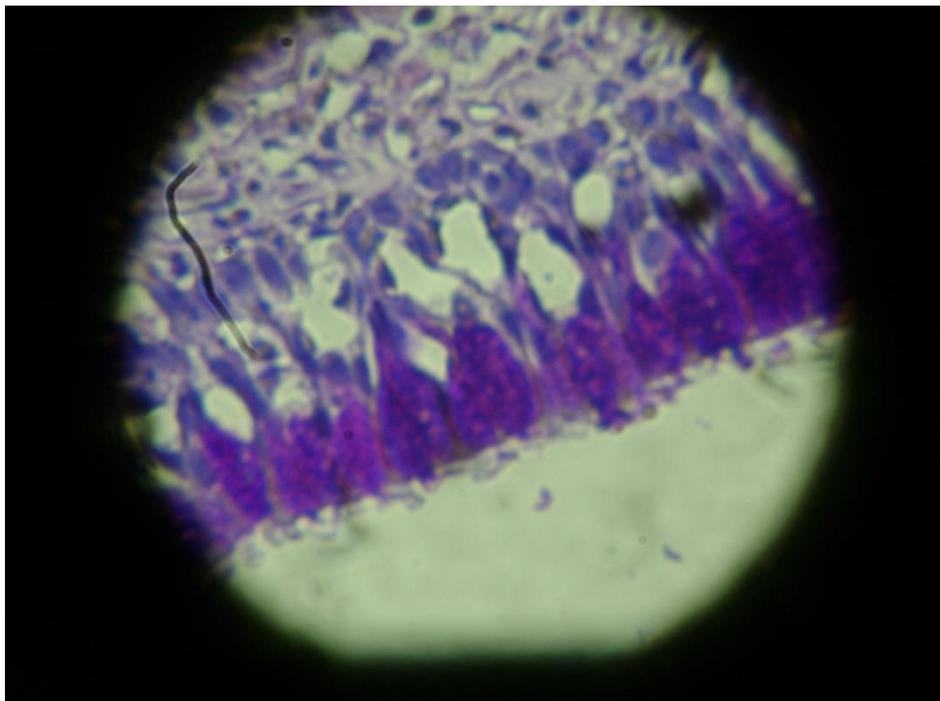


Figura 10. Presencia moderada de Inflamación de células caliciformes.

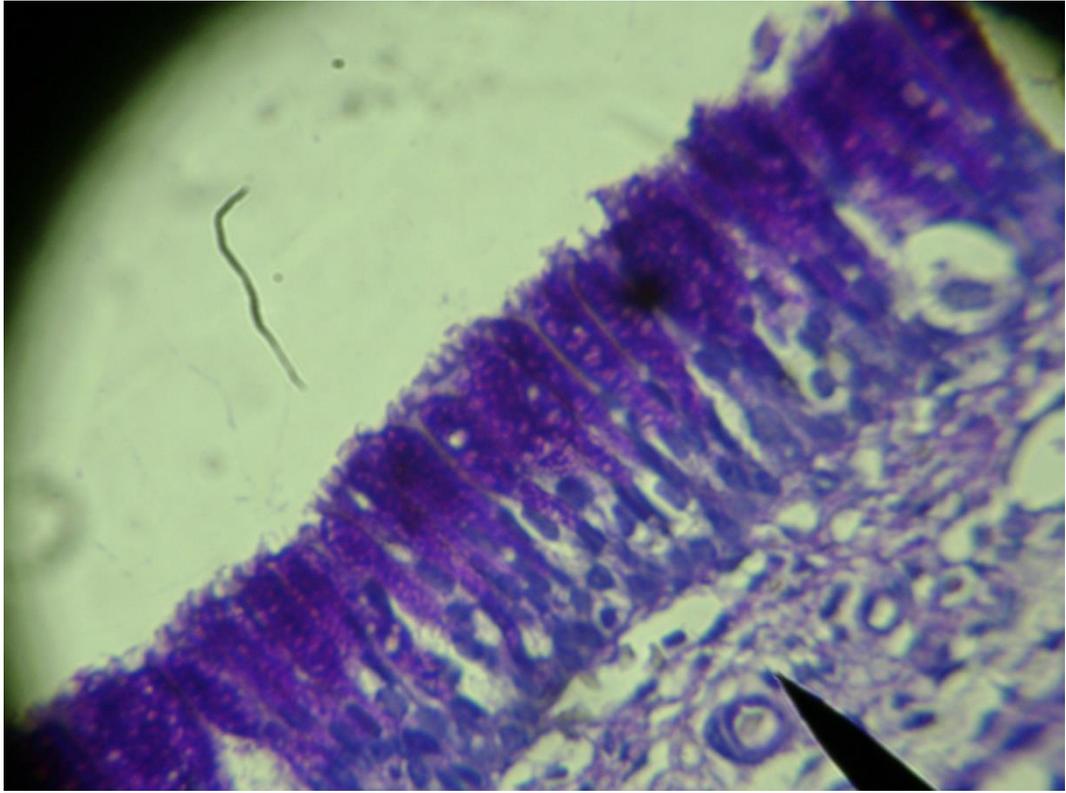


Figura 11. Presencia de Inflamación de células caliciformes.

## ANEXO 04. MEDICIONES DEL INVESTIGADOR

<b>CUADRO DE CONTEO DE SÍNTOMAS</b>			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 09.05.18		<b>Temperatura:</b> 26.3°C	<b>Humedad:</b> 58%
	Grupo:	Número de estornudos	Veces que se rasca la nariz
Cobayo número 1	A	1	2
Cobayo número 2	A	0	0
Cobayo número 3	A	0	3
Cobayo número 4	A	1	2
Cobayo número 5	B	0	1
Cobayo número 6	B	1	3
Cobayo número 7	B	0	2
Cobayo número 8	B	0	1
Cobayo número 9	C	0	2
Cobayo número 10	C	0	15
Cobayo número 11	C	2	0
Cobayo número 12	C	2	0
Observaciones:			

6. Cuadros de resultados del conteo de síntomas.

### CUADRO DE CONTEO DE SÍNTOMAS

**Nombre del evaluador:** Giancarlo Palomino Espichán

**Fecha:** 09.05.18

**Temperatura:** 26.3°C

**Humedad:** 58%

	Grupo:	Número de estornudos	Veces que se rasca la nariz
Cobayo número 13	D	0	3
Cobayo número 14	D	0	3
Cobayo número 15	D	9	4
Cobayo número 16	D	5	8
Cobayo número			

Observaciones:

7. Cuadro de resultados de concentraciones de inmunoglobulina E.

<b>CUADRO DE CONCENTRACIONES IgE</b>				
<b>I.D.</b>	<b>Well</b>	<b>Abs</b>	<b>Mean abs (B)</b>	<b>Conc.</b>
Cal A	<b>A1</b>	0.116	0.136	<b>0</b>
	<b>B1</b>	0.156		
Cal B	<b>C1</b>	0.294	0.324	<b>5</b>
	<b>D1</b>	0.354		
Cal C	<b>E1</b>	0.633	0.526	<b>25</b>
	<b>F1</b>	0.419		
Cal D	<b>G1</b>	0.629	0.6456	<b>50</b>
	<b>H1</b>	0.6622		
Cal E	<b>A2</b>	0.733	0.73	<b>150</b>
	<b>B2</b>	0.734		
Cal F	<b>C2</b>	1.807	1.73	<b>400</b>
	<b>D2</b>	1.653		
Grupo A 1	<b>E2</b>	0.113	0.0995	<b>0</b>
	<b>F2</b>	0.086		
Grupo A 2	<b>G2</b>	0.122	0.117	<b>0</b>
	<b>H2</b>	0.112		
Grupo A 3	<b>A3</b>	0.118	0.151	<b>0</b>
	<b>B3</b>	0.184		
Grupo A 4	<b>C3</b>	0.076	0.0925	<b>0</b>
	<b>D3</b>	0.109		
Grupo B 1	<b>E3</b>	0.061	0.0555	<b>0</b>
	<b>F3</b>	0.050		
Grupo B 2	<b>G3</b>	0.037	0.0545	<b>0</b>
	<b>H3</b>	0.072		
Grupo B 3	<b>A4</b>	0.064	0.0675	<b>0</b>
	<b>B4</b>	0.071		
Grupo B 4	<b>C4</b>	0.037	0.0435	<b>0</b>
	<b>D4</b>	0.050		
Grupo C 1	<b>F4</b>	0.088	0.076	<b>0</b>
	<b>G4</b>	0.064		
Grupo C 2	<b>H4</b>	0.082	0.0735	<b>0</b>
	<b>A5</b>	0.065		
Grupo C 3	<b>B5</b>	0.271	0.1735	<b>0</b>
	<b>C5</b>	0.076		

Grupo C 4	<b>D5</b>	0.0456	0.0604	<b>0</b>
	<b>E5</b>	0.0751		
Grupo D 1	<b>F5</b>	0.085	0.075	<b>0</b>
	<b>G5</b>	0.065		
Grupo D 2	<b>H5</b>	0.0874	0.0512	<b>0</b>
	<b>A6</b>	0.015		
Grupo D 3	<b>B6</b>	0.246	0.230	<b>0.238</b>
	<b>C6</b>	0.214		
Grupo D 4	<b>D6</b>	0.253	0.274	<b>0.36</b>
	<b>E6</b>	0.295		

8. Cuadros de resultados de la medición del tamaño de púpula.

CUADRO DE MEDICIÓN DE TAMAÑO DE PÁPULA				
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán				
<b>Fecha:</b> 10.05.18		<b>Temperatura:</b> 26.4°C		<b>Humedad:</b> 54%
	Grupo:	Tamaño inicial (cm)	Tamaño final (cm)	Tamaño final –inicial
Cobayo número 1	A	1.2	1.1	-0.1
Cobayo número 2	A	1.1	1.1	0
Cobayo número 3	A	1.3	1.1	-0.2
Cobayo número 4	A	1.3	1.3	0
Cobayo número 5	B	0.9	1	0.1
Cobayo número 6	B	1.5	1.3	-0.2
Cobayo número 7	B	1.3	1.3	0
Cobayo número 8	B	1.2	1.1	-0.1
Cobayo número 9	C	1.4	1.4	0
Cobayo número 10	C	1.35	1.3	-0.05
Cobayo número 11	C	1.2	1.1	-0.1
Cobayo número 12	C	1.25	1.2	-0.05
Cobayo número				
Observaciones:				

CUADRO DE MEDICIÓN DE TAMAÑO DE PÁPULA				
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán				
<b>Fecha:</b> 10.05.18		<b>Temperatura:</b> 26.4°C		<b>Humedad:</b> 54%
	Grupo:	Tamaño inicial (cm)	Tamaño final (cm)	Tamaño final –inicial
Cobayo número 13	D	1.2	1.2	0
Cobayo número 14	D	1.3	1.2	-0.1
Cobayo número 15	D	1.1	1.4	0.3
Cobayo número 16	D	1.15	1.35	0.2
Cobayo número				
Observaciones:				

9. Cuadros de resultados de medición de inflamación de células caliciformes.

<b>CUADRO DE MEDICIÓN DE INFLAMACIÓN DE CÉLULAS CALICIFORMES</b>			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 11.06.18			
	Cobayo	Grupo	Grado de inflamación
Lámina número 1	1	A	Ausencia
Lámina número 2	2	A	Ausencia
Lámina número 3	3	A	Ausencia
Lámina número 4	4	A	Ausencia
Lámina número 5	5	B	Leve
Lámina número 6	6	B	Ausencia
Lámina número 7	7	B	Leve
Lámina número 8	8	B	Leve
Lámina número 9	9	C	Leve
Lámina número 10	10	C	Moderada
Lámina número 11	11	C	Moderada
Lámina número 12	12	C	Moderada
Lámina número			
Observaciones:			

<b>CUADRO DE MEDICIÓN DE INFLAMACIÓN DE CÉLULAS CALICIFORMES</b>			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 11.06.18			
	Cobayo	Grupo	Grado de inflamación
Lámina número 13	13	D	Presente
Lámina número 14	14	D	Presente
Lámina número 15	15	D	Presente
Lámina número 16	16	D	Moderada
Lámina número			
Observaciones:			

10. Cuadros de resultados de la medición de grado de infiltrado inflamatorio.

<b>CUADRO DE MEDICIÓN DE GRADO DE INFILTRADO INFLAMATORIO</b>			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 12.06.18			
	Cobayo	Grupo	Grado de inflamación
Lámina número 1	1	A	Ausencia
Lámina número 2	2	A	Ausencia
Lámina número 3	3	A	Ausencia
Lámina número 4	4	A	Ausencia
Lámina número 5	5	B	Ausencia
Lámina número 6	6	B	Ausencia
Lámina número 7	7	B	Ausencia
Lámina número 8	8	B	Ausencia
Lámina número 9	9	C	Ausencia
Lámina número 10	10	C	Moderado
Lámina número 11	11	C	Ausencia
Lámina número 12	12	C	Ausencia
Lámina número			
Observaciones:			

<b>CUADRO DE MEDICIÓN DE GRADO DE INFILTRADO INFLAMATORIO</b>			
<b>Nombre del evaluador:</b> Giancarlo Palomino Espichán			
<b>Fecha:</b> 12.06.18			
	Cobayo	Grupo	Grado de inflamación
Lámina número 13	13	D	Moderado
Lámina número 14	14	D	Ausencia
Lámina número 15	15	D	Presencia
Lámina número 16	16	D	Presencia
Lámina número			
Observaciones:			

## ANEXO 05. FICHA DE VALIDACIÓN



### UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICA

Lima, 22 de agosto de 2018

Dr. Q.F. Henry Montellanos Cabrera  
Docente de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica  
Universidad Inca Garcilaso de la Vega  
**PRESENTE.**

Me dirijo a usted en esta oportunidad, a fin de saludarlo muy cordialmente y a la vez solicitarle su valiosa colaboración como **Juez Validador** del instrumento ad-hoc elaborado para la recolección de los datos del proyecto de investigación titulado. **“DESARROLLO DE UN MODELO DE RINITIS ALÉRGICA USANDO OVOALBÚMINA EN COBAYOS DE TIPO 1 REALIZADO EN LOS LABORATORIOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA Y EN LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA EN EL 2018”**; el cual viene siendo elaborado dentro de las actividades académicas del Curso de Titulación.

Para el adecuado desarrollo de la revisión del instrumento, se le hace entrega adjunto a la presente de:

- Una copia del instrumento a validar.
- Una matriz de consistencia del estudio.
- Una ficha de validación.

Con dicho material, se le pide evaluar la efectividad, pertinencia, suficiencia, viabilidad, secuencialidad y repetitividad para la aplicación del instrumento de recolección de datos, acorde a los aspectos metodológicos planificados en el proyecto de investigación. Recurro a usted, por cuanto conocemos de su importante trayectoria académica y profesional, así como por su amor por nuestra carrera y hacia quienes nos formamos en esta casa superior de estudios. Sin más por añadir, quedo a la espera de su respuesta y de sus valiosas observaciones las cuales serán acogidas con la mayor gratitud:

Atentamente

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Giancarlo Palomino Espichán', written over a horizontal line.

Bach. Giancarlo Palomino Espichán  
Código: 0220106588



**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICA**

**HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**

**FICHA DE OBSERVACIÓN AD-HOC DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

DESARROLLO DE UN MODELO DE RINITIS ALÉRGICA USANDO OVOALBÚMINA EN COBAYOS DE TIPO 1 REALIZADO EN LOS LABORATORIOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA Y EN LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA EN EL 2018.

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

	MENOS DE					
	50	60	70	80	90	100
1. ¿En qué porcentaje estima que con este instrumento se logran los objetivos propuestos?.....	()	()	()	()	()	N
2. ¿En qué porcentaje considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?.....	()	()	()	()	()	N
3. ¿Qué porcentaje de los ítems planteados cree que son suficientes para lograr los objetivos?.....	()	()	()	()	()	N
4. ¿En qué porcentaje estima que los ítems del instrumento son de ejecución viable?.....	()	()	()	()	()	N
5. ¿Qué porcentaje de los ítems considera usted que siguen una secuencia lógica?.....	()	()	()	()	()	N
6. ¿En qué porcentaje valora usted que con este instrumento se obtendrían datos similares si se aplicara en otras muestras?.....	()	()	()	()	()	N

**SUGERENCIAS**

1. ¿Qué datos considera usted que debería agregarse?

.....  
 .....  
 .....

2. ¿Qué datos estima que deberían eliminarse?

.....  
 .....  
 .....

3. ¿Qué datos considera que deberían cambiarse o precisarse mejor?

.....  
 .....  
 .....

Fecha: .....

Validado por: *D.R. Roberto Velasco Caceres*

Firma: *[Signature]*



**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICA**

**HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**

**FICHA DE OBSERVACIÓN AD-HOC DE RECOLECCIÓN DE DATOS**  
 DESARROLLO DE UN MODELO DE RINITIS ALÉRGICA USANDO OVOALBÚMINA EN COBAYOS DE TIPO 1 REALIZADO EN LOS LABORATORIOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA Y EN LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA EN EL 2018.

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

	MENOS DE
	50 – 60 – 70 – 80 – 90 – 100
1. ¿En qué porcentaje estima que con este instrumento se logran los objetivos propuestos?.....	( ) ( ) ( ) ( ) ( ) (✓)
2. ¿En qué porcentaje considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?.....	( ) ( ) ( ) ( ) ( ) (✓)
3. ¿Qué porcentaje de los ítems planteados cree que son suficientes para lograr los objetivos?.....	( ) ( ) ( ) ( ) ( ) (✓)
4. ¿En qué porcentaje estima que los ítems del instrumento son de ejecución viable?.....	( ) ( ) ( ) ( ) ( ) (✓)
5. ¿Qué porcentaje de los ítems considera usted que siguen una secuencia lógica?.....	( ) ( ) ( ) ( ) ( ) (✓)
6. ¿En qué porcentaje valora usted que con este instrumento se obtendrían datos similares si se aplicara en otras muestras?.....	( ) ( ) ( ) ( ) ( ) (✓)

**SUGERENCIAS**

1. ¿Qué datos considera usted que debería agregarse?

.....  
 .....  
 .....

2. ¿Qué datos estima que deberían eliminarse?

.....  
 .....  
 .....

3. ¿Qué datos considera que deberían cambiarse o precisarse mejor?

.....  
 .....  
 .....

Fecha: 22 de Agosto 2018

Validado por: Dra. G. F. MARTA G. RIVERA SANCHEZ

Firma:



**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICA**

**HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**

**FICHA DE OBSERVACIÓN AD-HOC DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

DESARROLLO DE UN MODELO DE RINITIS ALÉRGICA USANDO OVOALBÚMINA EN COBAYOS DE TIPO 1 REALIZADO EN LOS LABORATORIOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA Y EN LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA EN EL 2018.

Después de revisado el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

	MENOS DE					
	50	60	70	80	90	100
1. ¿En qué porcentaje estima que con este instrumento se logran los objetivos propuestos?.....	( )	( )	( )	( )	( )	(✓)
2. ¿En qué porcentaje considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?.....	( )	( )	( )	( )	( )	(✓)
3. ¿Qué porcentaje de los ítems planteados cree que son suficientes para lograr los objetivos?.....	( )	( )	( )	( )	( )	(✓)
4. ¿En qué porcentaje estima que los ítems del instrumento son de ejecución viable?.....	( )	( )	( )	( )	( )	(✓)
5. ¿Qué porcentaje de los ítems considera usted que siguen una secuencia lógica?.....	( )	( )	( )	( )	( )	(✓)
6. ¿En qué porcentaje valora usted que con este instrumento se obtendrían datos similares si se aplicara en otras muestras?.....	( )	( )	( )	( )	( )	(✓)

**SUGERENCIAS**

1. ¿Qué datos considera usted que debería agregarse?

*Ninguno*

2. ¿Qué datos estima que deberían eliminarse?

*Ninguno*

3. ¿Qué datos considera que deberían cambiarse o precisarse mejor?

*Ninguno*

Fecha: *22-08-18*  
 Validado por: *Jp Henry Len Montellano Cabrita*

Firma: *[Handwritten Signature]*

.....  
 Mg. Q.F. Tox. Henry Montellano Cabrita  
 QUÍMICO FARMACÉUTICO  
 C.Q.F.P. 7979  
 DNI: 25796987  
 R.N.E. 030



**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICA**

**Matriz de Validación de Contenido por Juicio de Expertos  
del Cuestionario Ad-Hoc para la Recolección de datos**

**“DESARROLLO DE UN MODELO DE RINITIS ALÉRGICA USANDO OVOALBÚMINA EN COBAYOS DE TIPO 1 REALIZADO EN LOS LABORATORIOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA Y EN LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA EN EL 2018”**

<b>JUEZ VALIDADOR</b>	<b>Efectividad</b>	<b>Pertinencia</b>	<b>Suficiencia</b>	<b>Comprensión</b>	<b>Secuencialidad</b>	<b>Repetitividad</b>	
MARITZA GALINE RUIZ SÁNCHEZ	100	100	100	100	100	100	100
HÉCTOR ALEXANDER VILCHEZ CÁCEDA	100	100	100	100	100	100	100
HENRY SAM MONTELLANOS CABRERA	100	100	100	100	100	100	100
	100	100	100	100	100	100	<b>100</b>

**\*Instrumento Válido (>70%)**

## ANEXO 06. MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS
<p style="text-align: center;">DESARROLLO DE UN MODELO DE RINITIS ALÉRGICA USANDO OVOALBÚMINA EN COBAYOS DE TIPO 1 REALIZADO EN LOS LABORATORIOS DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA Y EN LOS LABORATORIOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA EN EL 2018.</p>	<p>Problema general:</p> <p>¿La ovoalbúmina es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018?</p>	<p>Objetivo general:</p> <p>Comprobar si la ovoalbúmina es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</p>	<p>Hipótesis principal:</p> <p>La ovoalbúmina es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</p>
	<p>Problemas específicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Cuál es la concentración óptima de ovoalbúmina para inducir la rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018?</li> <li>2. ¿La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018?</li> <li>3. ¿La ovoalbúmina afecta la concentración de inmunoglobulina E en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018?</li> <li>4. ¿La ovoalbúmina interviene en la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018?</li> <li>5. ¿La ovoalbúmina se relaciona con la variación del infiltrado inflamatorio en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018?</li> <li>6. ¿La ovoalbúmina media el grado de inflamación de las células caliciformes en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018?</li> </ol>	<p>Objetivos específicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Determinar cuál es la óptima concentración de ovoalbúmina para el desarrollo de un modelo experimental inductor de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>2. Establecer la relación entre la ovoalbúmina y el aumento de la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>3. Especificar la relación entre la ovoalbúmina y el aumento de la concentración de inmunoglobulina E en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>4. Definir la relación entre la ovoalbúmina y el aumento en la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>5. Precisar la relación entre la ovoalbúmina y el aumento de infiltrado inflamatorio en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>6. Conciliar la relación entre la ovoalbúmina y el aumento del grado de inflamación de las células caliciformes en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> </ol>	<p>Hipótesis específicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La ovoalbúmina en una concentración óptima es un buen inductor para el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>2. La ovoalbúmina influye sobre la incidencia de estornudos y prurito nasal en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>3. La ovoalbúmina afecta a la concentración de inmunoglobulina E en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>4. La ovoalbúmina interviene sobre la diferencia de tamaño de pápula en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>5. La ovoalbúmina se relaciona con la variación de infiltrado inflamatorio en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> <li>6. La ovoalbúmina media en la alteración del grado de inflamación de las células caliciformes en el desarrollo de un modelo experimental de rinitis alérgica en cobayos de tipo 1, Lima, 2018.</li> </ol>

CLASIFICACIÓN DE VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	METODOLOGÍA	POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO	INSTRUMENTO
<p>Variable independiente:</p> <p>A) Ovoalbúmina.</p>	<p><b>Clínico</b></p> <p>- Sensibilización a la ovoalbumina.</p>	<p><b>Propósito:</b></p> <p>Aplicado</p> <p><b>Enfoque:</b></p> <p>Cuantitativo.</p>	<p>16 cobayos machos de tipo 1, de 250 a 300g sanos con 6 a 8 semanas de vida.</p>	<p>- Cuadro de observación y conteo de síntomas.</p>
<p><b>Variables dependientes:</b></p> <p>B) Rinitis alérgica.</p>	<p><b>Clínico</b></p> <p>- Número de veces que el cobayo se rasca la nariz en 30 minutos.</p> <p>- Número de veces que el cobayo estornuda en 30 minutos.</p> <p>- Hipertrófia en las células caliciformes.</p> <p>- Infiltrado inflamatorio.</p> <p>- Presencia de IgE específico a ovoalbúmina.</p> <p>- Inflamación y enrojecimiento de pápula.</p> <p>-</p>	<p><b>Secuencia temporal:</b></p> <p>Longitudinal.</p> <p><b>Temporalidad:</b></p> <p>Prospectivo.</p> <p><b>Asignación de factores:</b></p> <p>Experimental.</p> <p><b>Finalidad:</b></p> <p>Analítico.</p> <p><b>Diseño específico:</b></p> <p>Experimental puro pre-post test con varios grupos controles</p> <p><b>Nivel:</b></p> <p>Correlacional</p>		<p>- Cuadro de conteo de síntomas.</p> <p>- Microscopio.</p> <p>- Lector de ELISA</p>