

Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



Manuel Alcántara Villar (coordinador)



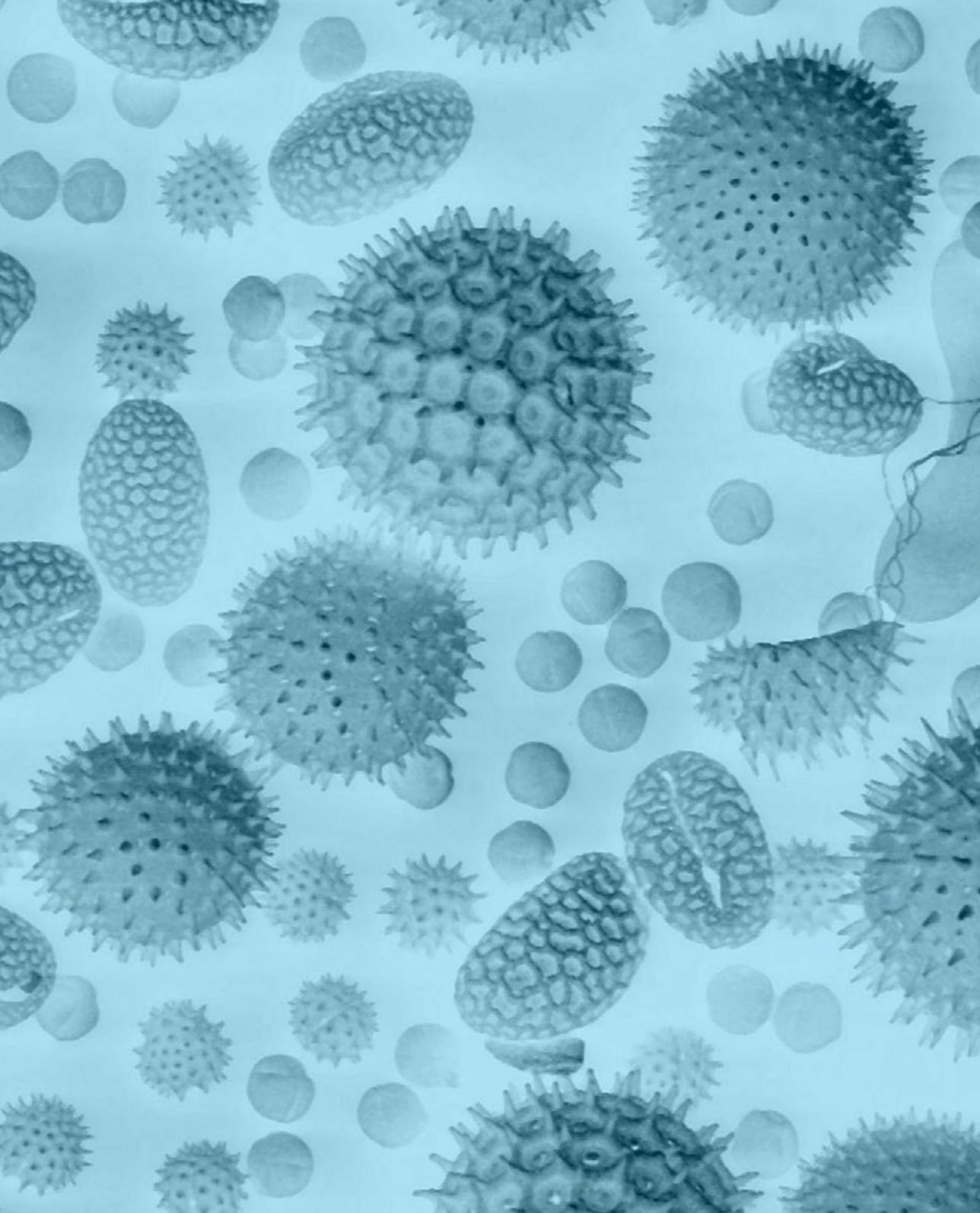
Capítulo 2

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la rinitis alérgica

Luis Palacios Colom

M^a Antonia Navarrete del Pino

Unidad de Alergología.
Complejo Hospitalario Jaén



1. Introducción

La rinitis alérgica es un proceso inflamatorio de la mucosa nasal mediado inmunológicamente, a través de IgE, tras la exposición al alérgeno. Clínicamente se caracteriza por prurito, estornudos en salvas congestión nasal y/o rinorrea acuosa, que pueden revertir espontáneamente o tras medicación.

La rinitis alérgica es la más frecuente de las rinitis no infecciosas, asociándose frecuentemente con otras comorbilidades, como la rinosinusitis, la otitis media, la dermatitis atópica, la alergia a alimentos o fármacos, destacando especialmente la conjuntivitis y el asma bronquial. Se ha demostrado la estrecha relación entre la rinitis alérgica y el asma, así el 20-40% de los pacientes con rinitis tiene asma mientras que el 80% de los pacientes con asma tiene rinitis.

Su prevalencia se estima en torno al 10-20 % de la población general, cifra que va en aumento según los datos epidemiológicos actuales.

Supone un problema de salud pública. Un estudio realizado en España ha demostrado que la rinitis es el motivo de consulta más frecuente en las consultas de Alergología (55.5% del total), demostrándose su importante impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente, así como su repercusión económica, tanto por el consumo de recursos sanitarios como por la disminución en el rendimiento laboral o escolar.

La rinitis alérgica es una enfermedad multifactorial, producida por la interacción entre la genética y distintos factores ambientales. Los hijos de padres alérgicos tienen mayor riesgo de padecer una enfermedad alérgica, siendo los factores ambientales a los que se exponga la persona los que finalmente determinen si padecerá o no rinitis alérgica. En nuestro medio, los pólenes son la primera causa de rinitis alérgica, siendo algo menos frecuente la implicación del resto de aeroalérgenos como son los ácaros, hongos, epitelios y alergenos ocupacionales.

2. Clasificación

Existen diferentes clasificaciones de la rinitis, pero es a partir del año 2001 cuando el documento ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma) propone

una nueva clasificación de la rinitis alérgica, en función de dos criterios fundamentales: la duración de los síntomas clínicos y la gravedad de éstos, determinada por la afectación de la calidad de vida del paciente. Según la duración, la rinitis puede ser intermitente o persistente. Y según la gravedad, se distinguen la rinitis leve, moderada y grave. En 2015 la guía Guía Española para el Manejo del Asma en su versión 4.0 (Gema 4.0) propone la clasificación descrita en la tabla 1.

Clasificación clínica de la rinitis	Intermitente Síntomas presentes ≤ de 4 días a la semana o durante ≤ 4 semanas consecutivas	Persistente Síntomas presentes > 4 días a la semana y > 4 semanas consecutivas
Leve	Ninguno de los ítems están presente: <ul style="list-style-type: none"> · Alteración del sueño · Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas · Afectación de las tareas escolares o laborales · Los síntomas son molestos 	Ninguno de los ítems están presente: <ul style="list-style-type: none"> · Alteración del sueño · Afectación de las actividades cotidianas, de ocio y/o deportivas · Afectación de las tareas escolares o laborales · Los síntomas son molestos
Moderada	1-3 ítems presentes	1-3 ítems presentes
Grave	4 ítems presentes	4 ítems presentes

Tabla 1. Clasificación clínica de la rinitis. Fuente: Gema 4.0.

3. Diagnóstico

El diagnóstico de la rinitis alérgica se basa en una correlación entre un cuadro clínico típico y unas pruebas diagnósticas que detecten IgE específica in vivo o in vitro.

3.1. Diagnóstico clínico

Los síntomas típicos de la rinitis alérgica son el prurito nasal, la rinorrea, la congestión nasal bilateral y los estornudos. Además, la mayoría de los pacientes alérgicos a pólenes presentan síntomas oculares, como el prurito, lagrimeo y la hiperemia conjuntival. En ocasiones, también están presentes otros síntomas, incluyendo hiposmia, prurito orofaríngeo y ótico, astenia, fatigabilidad, insomnio, goteo postnatal o tos crónica. En definitiva, es un cuadro clínico que altera la calidad de vida del paciente.

3.1.1. Anamnesis

Toda historia clínica debe recoger en su anamnesis la siguiente información:

- Antecedentes familiares de atopia
- Antecedentes personales, tanto médicos como quirúrgicos.
- Síntomas guía, duración, intensidad y tiempo de evolución.
- Relación del cuadro clínico con ciertos factores desencadenantes o agravantes, como alérgenos (pólenes, ácaros, epitelios, hongos.), irritantes inespecíficos (humo del tabaco, cambios de temperatura, aire frío, etc.), hábitos de vida o ambiente laboral.
- Fármacos prescritos y valorar su eficacia.
- Existencia de otras comorbilidades como el asma, la dermatitis atópica, la rinosinusitis y la alergia a alimentos o medicamentos.

La clínica es fundamental para un diagnóstico de rinitis alérgica, sin embargo los síntomas no identifican con seguridad la etiología ni el tipo de rinitis, por lo que la exploración clínica y las pruebas complementarias pueden ser necesarias para caracterizar la enfermedad.

3.1.2. Exploración física

En el examen físico pueden estar presentes uno o varios de los siguientes signos:

- Saludo alérgico, es decir frotamiento de la nariz por prurito nasal.
- Respiración por la boca.
- Pliegues de Dennie-Morgan (arrugas adicionales por debajo de los párpados).
- Ojeras alérgicas (coloración azulada en región infraorbitaria).
- Hiperemia conjuntival o lagrimeo.
- Pliegue nasal (arruga transversal en el exterior de la nariz resultado de la manipulación y el frotamiento continuos).
- Abundante secreción nasal transparente
- Ruidos faríngeos producidos por prurito faringo-palatino.
- Mucosidad en la pared posterior de la faringe.

La presencia de estos signos y síntomas no se puede utilizar para distinguir la rinitis alérgica de la no alérgica. De igual modo, la ausencia de estos signos no descarta la enfermedad alérgica.

3.2. Diagnóstico etiológico

El diagnóstico clínico de la rinitis alérgica implica la búsqueda de la posible causa. Para realizar el diagnóstico etiológico disponemos de una serie de procedimientos, siendo las pruebas más costo-efectivas las pruebas cutáneas o prick-test, y/o las determinaciones de IgE específica in vitro. En determinados casos se realizan los test de exposición inhalatoria nasal controlada con el alérgeno.

3.2.1. Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas constituyen el método diagnóstico más sensible, seguro, rápido y económico para detectar la alergia frente a los aeroalérgenos. Demuestran una reacción alérgica IgE mediada en la piel.

La más habitual es el Prick-test o prueba intraepidérmica. Consiste en la punción de la piel con una lanceta tras la aplicación de una gota del extracto alérgico. El resultado de la prueba se interpreta 15 minutos después de la realización, considerándose un resultado positivo cuando la pápula es superior a 3mm, ocasionada por la liberación de histamina alérgeno-específica.

3.2.2. IgE sérica específica

La determinación de IgE sérica específica es un método complementario de las pruebas cutáneas a las que no puede sustituir. Es útil en el diagnóstico cuando:

- Las pruebas cutáneas no se pueden realizar por estar tomando un tratamiento que las inhibe y no se puede suspender en ese momento, o por existir dermatopatías extensas.
- Cuando la interpretación de las pruebas cutáneas, sobre todo cuando hay una polisensibilización, no nos permite hacer un diseño adecuado de la estrategia terapéutica, por lo que utilizamos la IgE específica frente a aeroalérgenos para el diseño de la inmunoterapia.

No se puede hacer un diagnóstico teniendo en cuenta solamente unas pruebas cutáneas o in vitro, pues un porcentaje elevado de personas con pruebas cutáneas y/o in vitro positivas no padecen la enfermedad.

3.2.3. Provocación nasal específica

Una historia clínica compatible y la existencia de test cutáneos positivos es habitualmente suficiente para el diagnóstico de la rinitis alérgica. Las pruebas de provocación se usan muy poco en la práctica clínica. En general, están indicadas cuando existe una clara duda diagnóstica (discrepancias entre la historia clínica y

el resultado de las diferentes pruebas y en individuos polisensibilizados) y para el diagnóstico de certeza de las rinitis ocupacionales. Además, la provocación nasal se utiliza mucho con fines de investigación.

3.2.4. Otras pruebas complementarias

Otras pruebas que pueden ser útiles en el estudio de la función nasal son la valoración objetiva de la obstrucción (rinomanometría anterior, rinomanometría acústica, medición del flujo máximo inspiratorio nasal), la valoración de la inflamación nasal (citología nasal, biopsia) y la valoración del olfato mediante olfatometría.

4. Diagnóstico diferencial de la rinitis alérgica

El término de rinitis engloba un grupo heterogéneo de trastornos nasales. A la hora de realizar el diagnóstico diferencial, se debe tener en cuenta que: a) en un mismo individuo pueden coexistir diferentes tipos de rinitis; b) la presencia de IgE específica no significa que la sensibilización sea la causa de la rinitis; c) otras enfermedades se pueden manifestar con síntomas nasales; d) la prevalencia de los diferentes trastornos que manifiestan síntomas nasales varía con la edad.

4.1. Rinitis infecciosa

La rinitis puede ser vírica o bacteriana, siendo la vírica la causa más frecuente de rinitis, y afecta a todos los grupos de edad. Aunque la rinitis infecciosa y la rinitis alérgica tienen síntomas similares, es fácil distinguirlas. En la rinitis infecciosa hay sensación de escozor en la mucosa, la secreción nasal es espesa, los síntomas normalmente duran una semana siendo continuos a lo largo del día y suelen acompañarse de fiebre o febrícula. Por el contrario, en la rinitis alérgica destaca el prurito nasal, las secreciones son acuosas, suele durar más tiempo, los síntomas fluctúan durante el día y no suelen acompañarse de febrícula o fiebre. Las rinitis bacterianas suelen ser secundarias a las virales y suelen afectar a los senos paranasales, dando lugar a la rinosinusitis. En este tipo de afección hay un síntoma añadido, como es el dolor facial.

4.2. Rinitis ocupacional

Se desencadena por la inhalación de agentes presentes en el trabajo, ya sea por un mecanismo alérgico o bien por irritación. En el caso de la rinitis ocupacional, la historia clínica es típica, apareciendo la sintomatología en relación con el ambiente laboral, mejorando durante los fines de semana y en vacaciones.

4.3. Rinitis inducida por fármacos

Cabe destacar la rinitis inducida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Otra forma muy frecuente de este tipo de rinitis es la rinitis que aparece como consecuencia de la utilización de vasoconstrictores tópicos nasales durante un período largo de tiempo, llamada rinitis medicamentosa.

4.4. Rinitis hormonales

Entre las causas más frecuentes se encuentra el embarazo y el hipotiroidismo.

4.5. Rinitis inducidas por alimentos

La alergia alimentaria puede dar lugar a síntomas de rinitis, pero casi nunca aislados. Además, los alimentos pueden producir rinitis por otros mecanismos no inmunológicos (vagal...etc.).

4.6. Rinitis relacionada con factores físicos y químicos

también llamada rinitis vasomotora o idiopática. Se caracteriza por una marcada respuesta a irritantes inespecíficos (humo del tabaco, olores intensos, la contaminación, el polvo...) y a los cambios bruscos de temperatura o humedad.

4.7. Rinitis atrófica

Se caracteriza por congestión nasal, hiposmia y mal olor constante en la nariz. Es más frecuente en edad avanzada y presenta una atrofia progresiva de la mucosa y el hueso de los cornetes.

4.8. Rinitis eosinofílica

Suele aparecer a partir de edades medias de la vida y se caracteriza por intensa eosinofilia en el moco nasal y síntomas perennes, a los que se añade con frecuencia la pérdida de olfato.

4.9. Rinitis emocional

4.10. Procesos que, aunque afecten a la nariz y presentan algún síntoma similar, no cumplen los criterios establecidos en la definición de rinitis:

4.10.1. Pólipos

4.10.2. Factores mecánicos

- Desviación septal
- Hipertrofia adenoidea
- Cuerpo extraño
- Atresia de coanas

4.10.3. Tumores

- Benignos
- Malignos

4.10.4. Granulomas

- Granulomatosis de Wegener
- Sarcoidosis

- Infecciones
- Granuloma destructivo maligno de la línea media

4.10.5. Defectos ciliares

4.10.6. Rinorrea cerebroespinal

Las rinitis alérgicas estacionales no suelen plantear grandes dudas en el diagnóstico. La más frecuente en nuestro país es la rinitis alérgica primaveral, en la que están implicados los pólenes de gramíneas, olivo y/o plátano de sombra, generalmente. Aunque también hay otros aeroalérgenos que pueden presentar cierta estacionalidad, como son los ácaros y los hongos, dando lugar a síntomas en primavera y en otoño. Además, no todas las plantas alergénicas polinizan en primavera. El ciprés poliniza en invierno y algunas malezas, como las chenopodiáceas, polinizan en verano y principios de otoño, y la parietaria que puede producir síntomas durante todo el año en zonas mediterráneas. Estas rinitis se caracterizan por presentar rinorrea acuosa anterior, estornudos en salvas, prurito nasal y síntomas oculares. Además, los síntomas de rinitis alérgica por sensibilización a pólenes se agravan los días ventosos y mejoran los días lluviosos. Se correlacionan con los niveles aéreos de alérgenos por lo que resulta de interés clínico, tanto para el alergólogo como para el paciente, el conocer la evolución de los niveles atmosféricos de los diferentes pólenes proporcionados por las diferentes redes aerobiológicas.

La rinitis alérgica perenne es causada por alérgenos presentes en la atmósfera de manera habitual (ácaros, hongos, epitelios de animales), y por tanto, los síntomas se presentan durante la mayor parte del año. Algunos pólenes, como la parietaria, producen una clínica perenne en áreas concretas (zona del Mediterráneo). El cuadro clínico es similar al de la rinitis alérgica estacional, con algunos matices: se acompaña con menor frecuencia de síntomas oculares, mientras que se asocia a asma, hiposmia, ronquidos, respiración bucal o sinusitis con mayor frecuencia que la rinitis por pólenes. Referente a los síntomas nasales, en la rinitis alérgica perenne predomina el componente obstructivo, siendo menos frecuentes la rinorrea y los estornudos.

Además, la rinitis alérgica perenne debe distinguirse de otras formas de rinitis perennes, como son la rinitis eosinofílica y la rinitis idiopática. El diagnóstico diferencial de estos tres tipos de rinitis se basa en criterios clínicos, criterios derivados de la exploración nasal y criterios derivados del estudio alergológico (tabla 2).

Características de los principales tipos de rinitis			
Alérgica Eosinofílica Idiopática			
Edad comienzo	< 35 años	Adultos	Adultos
Síntomas			
Prurito	++++	+	+/-
Estornudos	++++	+	+/-
Rinorrea	++++	+++	0/++++
Obstrucción	++	+++	0/++++
Descarga retrornasal	Moderada	Marcada	Marcada
Anosmia	Ocasional	Frecuente	Frecuente
Conjuntivitis	++++	+/-	+/-
Asma	+++	+++	+/-
Examen físico			
Edema cornetes	+ /+++	-	+ /+++
Secreción	Acuosa	Mucosa	Mucosa
Aspecto mucosa	Pálida	Pálida	Hiperémica
Pólipos	Raramente	Frecuentes	Ausentes
Citología nasal	Eosinófilos	Eosinófilos	-
Estudio alergológico			
Pruebas cutáneas	Positivas	Negativas	Negativas
Ig E específica	Presente	Ausente	Ausente
Provocación nasal	Positiva	Negativa	Negativa

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la rinitis perenne.

5. Criterios de derivación al alergólogo de pacientes con rinitis alérgica

La rinitis alérgica se puede diagnosticar clínicamente en atención primaria. Pero en muchos casos, se debe confirmar el diagnóstico para poder valorar, junto con las medidas de evitación del alérgeno y los fármacos, un tratamiento específico capaz de modificar la historia natural de la enfermedad, que es la inmunoterapia específica de alérgeno.

Existen distintas situaciones que son criterio de derivación al alergólogo:

- Ausencia de alivio de los síntomas con el uso regular de la medicación, tras 30 días de tratamiento continuado y/o recurrencia de los síntomas en la misma estación en, al menos, 2 años consecutivos.
- Posible indicación de inmunoterapia, por identificación de factores desencadenantes específicos.
- Aparición de efectos secundarios intolerables a la medicación.
- Sospecha de etiología ocupacional.
- Comorbilidad de tipo alérgico, especialmente conjuntivitis, asma y alergia a alimentos.

6. Tratamiento

La estrategia terapéutica de la rinitis alérgica incluye: educación del paciente, evitación del alérgeno y contaminantes, farmacoterapia e inmunoterapia alérgeno-específica.

6.1. Medidas de evitación

Las medidas de evitación de alérgenos de interior (ácaros, hongos), animales domésticos y alérgenos ocupacionales han demostrado muy poca mejoría en los síntomas y la evolución de la enfermedad.

6.2. Inmunoterapia alérgeno-específica

Es una recomendación con nivel de evidencia A para la rinitis alérgica, tanto en niños como en adultos, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por IgE frente a aeroalérgenos clínicamente relevante y se utilicen extractos estandarizados de calidad.

Es un tratamiento eficaz y costo-efectivo en la rinitis alérgica, tanto en su forma de administración subcutánea, como la oral. Es un tratamiento seguro, que ha demostrado reducir la sintomatología, la necesidad de medicación, aumenta el umbral de reactividad ante el alérgeno causante, mejora la calidad de vida del paciente, reduce la progresión de la rinitis al asma y la aparición de nuevas sensibilizaciones.

6.3. Tratamiento farmacológico

En la elección del tratamiento farmacológico se debe evaluar la eficacia, la seguridad, el coste, además de las preferencias de los pacientes, la intensidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades. Existen diferentes grupos de medicamentos disponibles para tratar la rinitis alérgica, siendo recomendación de la guía ARIA seguir un tratamiento escalonado, según su gravedad y grado de control. En la figura 1 se muestra el tratamiento escalonado según la Gema 4.0 (modificación de la guía ARIA 2008).

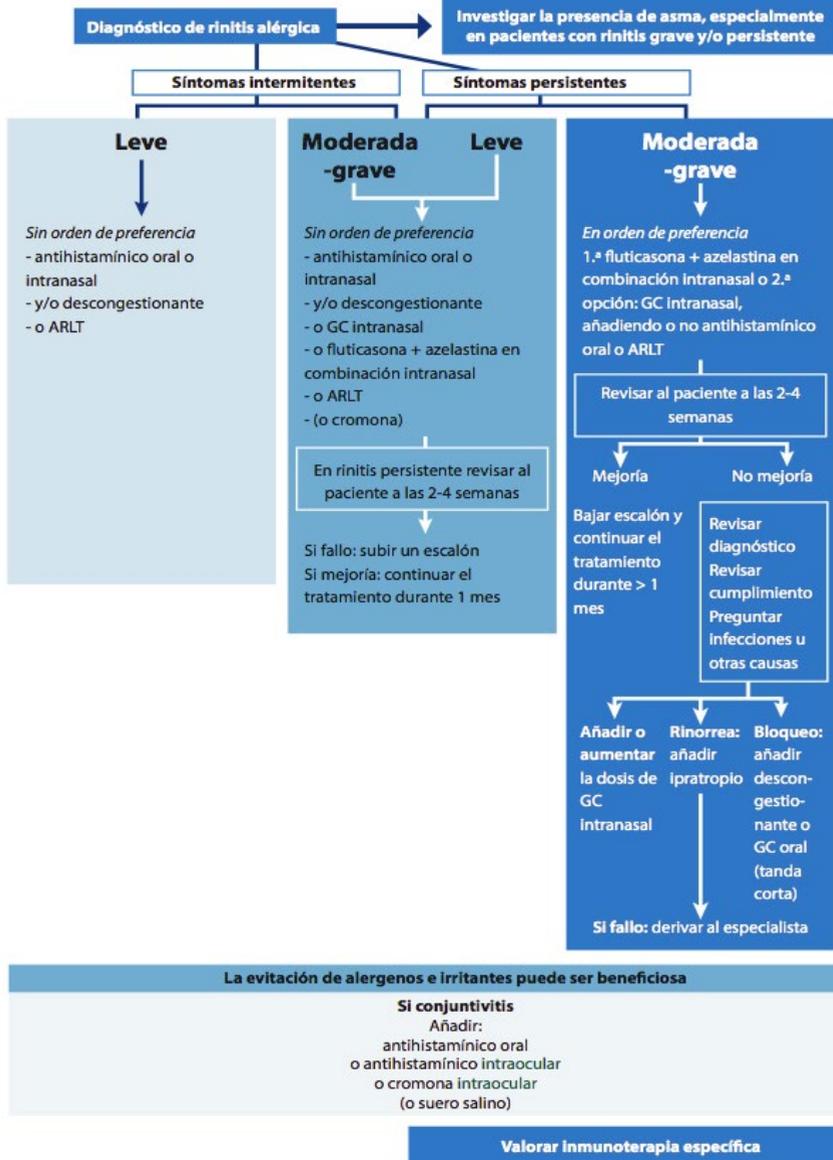


Figura 1. Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica.
Fuente: Gema 4.0 (ARIA modificada)

6.3.1. Antihistamínicos H1

Los antihistamínicos de segunda generación (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, rupatadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, levocetirizina, mequitazina, mizolastina), también llamados “no sedantes”, son más eficaces y seguros respecto a los antihistamínicos de primera generación. Tanto los orales como los tópicos (azelastina, emedastina, epinastina, levocabastina, olopatadina) mejoran los síntomas de la rinitis y la conjuntivitis alérgicas, tanto en niños como en adultos, siendo menos efectivos en la obstrucción nasal.

6.3.2. Glucocorticoides intranasales

Teniendo en cuenta que la rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria, son los glucocorticoides los fármacos más eficaces en el tratamiento. La aplicación tópica (budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona) proporciona una elevada concentración del fármaco en la mucosa nasal, con un mínimo riesgo de efectos sistémicos. Mejoran todos los síntomas nasales, especialmente la obstrucción nasal y los síntomas oculares. Constituyen la primera línea de tratamiento de la rinitis alérgica persistente moderada-grave, en combinación con un antihistamínico tópico (azelastina).

6.3.3. Antileucotrienos

Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast) tienen una eficacia menor que la de los glucocorticoides tópicos o los antihistamínicos orales en el tratamiento de la rinitis y conjuntivitis alérgicas, por lo que constituyen una segunda línea de tratamiento. Su indicación fundamental es en el tratamiento de los pacientes que presentan rinitis y asma alérgicos asociados.

6.3.4. Descongestionantes nasales

Los intranasales más utilizados son la oximetazolina, la nafazolina y la xilometazolina. Su uso está limitado en pacientes con una obstrucción nasal importante y durante un corto período de tiempo. Su uso prolongado podría desencadenar una rinitis medicamentosa.

Los descongestionantes orales (fenilefrina, pseudoefedrina), generalmente asociados con antihistamínicos, son eficaces aunque no están exentos de efectos adversos sistémicos.

6.3.5. Glucocorticoides orales

Fármacos como la prednisona, metilprednisona y deflazacort pueden utilizarse en el caso de rinitis graves que no responden a otros tratamientos, siempre en pauta corta.

6.3.6. Anticolinérgicos

El anticolinérgico usado en el tratamiento de la rinitis alérgica es el bromuro de ipratropio, eficaz solamente en el control de la rinorrea.

6.3.7. Cromonas

Actualmente son considerados fármacos de segunda elección en el tratamiento de la rinitis alérgica. Los más utilizados son el cromoglicato sódico y el nedocromil sódico.

6.3.8. Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal contra la IgE, que reduce la IgE libre, mejora los síntomas nasales, disminuye la medicación de rescate y mejora la calidad de vida de los pacientes. Actualmente, el omalizumab no está indicado en la rinitis alérgica si no está asociada a un asma grave, por razones de coste-beneficio. Si el avance tecnológico permitiera reducir el coste de la fabricación de anticuerpos monoclonales podría ser una opción terapéutica para la rinitis alérgica grave que no responde al tratamiento habitual.

	Estornudos	Rinorrea	Obstrucción nasal	Prurito nasal
Antihistamínico				
Oral	+++	+++	+/-	+++
Intranasal	++	+++	+	++
Corticoide intranasal	+++	+++	+++	++
Antileucotrieno	-	+	++	-
Descongestionante				
Intranasal	-	-	+++	-
Oral	-	-	+	-
Cromona intranasal	+	+	+	+
Anticolinérgico	-	+++	-	-

Tabla 3. Fármacos utilizados en la rinitis alérgica y su efecto sobre los diferentes síntomas.

7. Bibliografía recomendada

- 1) ABRANSON, M., PUY, M., WEINER, J., (2010), J. «Inmunoterapia con alergenitos inyectables para el asma (Revision Cochrane traducida)», Cochrane Database of Systematic Reviews.
- 2) ALCÁNTARA, M., (2013), «Diagnóstico y tratamiento actual de la rinitis alérgica», en Alcántara, M., (ed), Enfermedades alérgicas en la práctica médica diaria, Sevilla, Cap IV, pp. 89-104.
- 3) BOUSQUET, J. (2006). «Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN) », *Allergy* 61, pp. 1086-96.
- 4) BOUSQUET, J., et al. (2008), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen)», *Allergy* 63, pp. 8-160.
- 5) BROZEK, J.L., et al. (2010), «Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision», *J Allergy Clin Immunol* 126, pp. 466-476.
- 6) CROBACH, MJ., et al (1998), «The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin Prick tests», *Scand J Prim Health Care* 16(1), pp. 30-36.
- 7) DEMOLY, P., et al (1998), «In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation», En: Middleton, E., et al (eds), *Allergy, Principles and Practice*, St Louis (Mo): Mosby Co, pp. 530-539.
- 8) EIGENMANN, PA., (2005), «Diagnosis of allergy syndromes: do symptoms always mean allergy?», *Allergy* 60 Suppl 79, pp. 6-9.
- 9) JACOBSEN, L., et al. (2007), «The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study», *Allergy* 62, pp. 943-948.
- 10) MOLLER, C., et al. (2002), «Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study)», *J Allergy Clin Immunol* 109, pp. 251-256.

- 11) NAVARRO, A., et al. (2005), «Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005», J Investig Allergol Clin Immunol, 19 Suppl 2, pp 7-13.
- 12) NOVENBRE, E., et al. (2004), «Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis», J Allergy Clin Immunol 114, pp. 851– 857.
- 13) PASSALACQUA, G. (2007). «Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy», J Allergy Clin Immunol 119, pp. 881-91.
- 14) PENAGOS, M., et al. (2008), «Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age», Chest 133, pp.599-609.
- 15) VAN HOECKE, H. (2014). «Dissemination and implementation of the ARIA guidelines for allergic rhinitis in general practice», Int Arch Allergy Immunol 163(2), pp.106-1.
- 16) PLAZA MORAL V., et al. (2015), < GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma>, Arch Bronconeumol 51 (Supl 1): pp 2-54.