

Correlación entre severidad de asma y rinitis alérgica en niños de Lima (GINA-ARIA)

Julio Pérez-Lu¹, Salvador Sialer-Chávez², Lizeth Díaz-Ledesma³, Jorge Centeno-Huamán⁴, Pascual Chiarella-Ortigosa⁵ y Luis Enrique Pérez⁶

RESUMEN

Introducción: La coexistencia asma-rinitis alérgica es frecuente en nuestro medio. No hay consenso en la naturaleza de dicha relación y ni muchos estudios que la expliquen. **Objetivo:** Ver la correlación entre la severidad de asma y rinitis alérgica (RA) en niños asmáticos que acuden a la emergencia del HINCH⁷ y al CM FAP 'San Gabino'⁸. **Material y método:** Estudio descriptivo. Se empleó el cuestionario ISAAC⁹, para la evaluación de RA en niños con crisis de asma en la emergencia de ambos centros. Se calificó el asma de fondo según los criterios del GINA¹⁰ y para RA los del ARIA¹¹. Luego, se evaluaron algunas características de la historia asmática de cada niño. **Resultados:** Se reunieron 229 niños, de 2 a 14 años (diciembre 2002 a diciembre 2003). El 67% tuvo rinitis y el 60%, asma intermitente. Se encontró a mayor gravedad de asma, mayor proporción de pacientes con rinitis ($p=0,005$). La frecuencia de los síntomas de RA fue determinante para la severidad asmática ($p=0,012$). El 67% de los pacientes con rinitis tuvo más de dos crisis de asma por año ($p=0,003$). A mayor número de crisis de asma/año, mayor proporción de niños con RA más graves ($p < 0,03$). El 63% de los niños con buena tolerancia al ejercicio no tenía rinitis o presentaba formas leves de RA ($p=0,036$). El coeficiente de Spearman entre el tiempo asintomático de asma y la severidad de RA fue $-0,142$ ($p=0,004$). **Conclusión:** Para el estudio, los niños asmáticos más comprometidos tuvieron mayor severidad de RA. La RA podría estar actuando como un agravante del cuadro asmático de fondo, pudiendo existir una correlación directa entre ambas enfermedades.

Palabras clave: Asma; Rinitis alérgica; Niños.

INTRODUCCIÓN

La coexistencia asma-rinitis es un tema de actualidad en la otorrinolaringología y en la neumología. En los últimos años, tiene mucha importancia. Por lo menos, la gran mayoría de investigadores opina que debe de manejarse como una sola enfermedad.

La prevalencia de la disfunción de la vía aérea alta y baja es frecuente. Se ha observado que los pacientes asmáticos con rinitis alérgica (RA), que llevan tratamiento para rinitis, tienen menos visitas a emergencia y hospitalizaciones por crisis de asma, que aquellos que no lo reciben⁽¹⁾.

Se han realizado estudios epidemiológicos en diversas partes del mundo acerca de este tema. Incluso, estudios mundiales sobre asma y RA de forma individual. En ellos se ha visto que la prevalencia es alta. Sin embargo, estos datos varían a nivel mundial, dependiendo del lugar y cómo se haya realizado el estudio. En este sentido, la literatura reporta valores de prevalencia de RA en pacientes con asma que van del 78% hasta 95%, y de 30% al 33% de asma en pacientes con AR. En nuestro me-

Instituciones donde se realizó el trabajo:

Hospital Nacional Cayetano Heredia y Centro Médico FAP 'San Gabino'

Autor principal: Julio Enrique Pérez-Lu.

Dirección: Las Orquídeas 315, Urb. La Molina Vieja, La Molina, Lima, Perú.

Teléfonos: 495-2083, 9-993-7336. Correo electrónico: julioep1@hotmail.com

1. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

2. Clínica Javier Prado

3. Centro Médico FAP 'San Gabino'

4. Hospital Nacional Cayetano Heredia

5. Universidad Nacional Cayetano Heredia

6. Hospital Nacional 2 de Mayo



dio se han realizado algunos estudios epidemiológicos pequeños que han intentado evaluar lo que esta ocurriendo en nuestro medio⁽¹⁻¹¹⁾.

ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) dentro de sus recomendaciones propone que se considere a la RA como factor de riesgo para asma⁽¹²⁾.

En la actualidad no hay consenso en cuanto al tipo de relación que existe entre asma y RA. Se han establecido algunas hipótesis acerca de los mecanismos fisiopatológicos involucrados⁽⁶⁾. Según estas hipótesis la rinitis en general (alérgica y no alérgica) podría tener cierta influencia sobre los pacientes asmáticos. Por lo menos, cualquier tipo de rinitis puede aumentar la resistencia al paso del aire por las vías aéreas superiores hacia los pulmones. Esto sugiere que a una misma vía aérea podría corresponderle una sola enfermedad^(2,3,6).

El GINA (*Global Initiative for Asthma*) y el ARIA constituyen grupos de expertos que se reunieron en la Organización Mundial de la Salud (OMS), para estandarizar definiciones, diagnósticos y manejo, en relación con el asma y la asociación de asma-rinitis Alérgica, respectivamente. Los conceptos y definiciones publicadas aquí no son absolutamente aceptados a nivel mundial, pero son un intento de uniformizar términos y el manejo de estas patologías. Sin embargo, sus conclusiones son las que se manejan en la actualidad en ambos campos.

No existen muchos estudios epidemiológicos sobre la coexistencia asma-rinitis a nivel nacional. Los que han sido publicados no emplean las definiciones de clasificación y diagnóstico manejados por el GINA y el ARIA.

El objetivo de este trabajo es ver la correlación entre la severidad de asma (GINA) y rinitis alérgica (ARIA) en niños asmáticos que acuden a la emergencia del HNCH y CM FAP 'San Gabino'.

En adelante, cuando se haga mención de la rinitis se estará refiriendo a la rinitis no infecciosa, en general.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio descriptivo-prospectivo. La población de estudio fue niños con crisis de asma que acudieron a la emergencia del HNCH y del CM FAP 'San Gabino' de diciembre del 2002 a diciembre del 2003.

El conteo y tipo de muestreo fue por conveniencia.

Se empleó el puntaje clínico de Bierman y Pierson (BP) corregido por Tal, para determinar la severidad de la crisis de asma al ingreso a emergencia⁽¹²⁾. Se aplicó el cuestionario ISAAC (*Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood*) para el diagnóstico de RA. Este cuestionario consta de 6 preguntas. Estas preguntas fueron aplicadas directamente a los padres. Este cuestionario ha sido empleado en anteriores estudios en nuestro medio⁽⁷⁻¹¹⁾.

Los criterios de inclusión fueron:

- Niños de 2 a 14 años (hasta los 14 años se atiende en la emergencia pediátrica de ambos centros).
- Niños con diagnóstico de asma que acudan por tos persistente, sibilancias y dificultad respiratoria y un puntaje BP ≥ 3 .
- Niños sin diagnóstico de asma, con uno o más episodios de uso de broncodilatador, que acudan por tos persistente, sibilancias, dificultad respiratoria y un puntaje BP ≥ 3 .

Los criterios de exclusión fueron: niños ya incluidos en el estudio, niños con primer episodio de broncoespasmo y niños con un puntaje BP < 3 .

Para ver la gravedad del cuadro asmático de fondo se utilizó los criterios clínicos de clasificación del *Global Initiative for Asthma* (GINA). No se tomaron en cuenta los criterios de función pulmonar. A cada grado de severidad de GINA se le dio un valor ordinal, según la severidad del caso (Tabla 1).

En los pacientes calificados con RA se les subdividió según la clasificación de RA sugerida en el ARIA⁽¹²⁾. Esta clasificación emplea dos parámetros de diagnóstico. Uno evalúa la duración y frecuencia de síntomas (periodicidad en el tiempo), con

Tabla 1. Criterios clínicos de evaluación de la gravedad del cuadro asmático de fondo (características clínicas)

Autores	Síntomas	Síntomas nocturnos
• Etapa (4) persistente grave (4)	Continuos Actividad física limitada	Frecuentes
• Etapa (3) persistente moderada (3)	Diarios Utilización diaria de β -agonistas	> 1 vez a la sem
• Etapa (2) persistente leve (2)	Más de 1 vez a la semana, pero menos de 1 vez al día	> 2 veces al mes
• Etapa (1) intermitente (1)	Menos de 1 vez/semana Asintomático y PEF normal entre los ataques	≤ 2 veces al mes

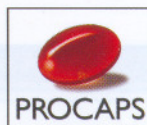


Tabla 2. Definición y clasificación de la rinitis alérgica (ARIA)

Intermitente (presencia de síntomas)	Persistente (presencia de síntomas)
<ul style="list-style-type: none">Menos de 4 días a la semana o menos de 4 semanas	<ul style="list-style-type: none">Más de 4 días a la semana y más de 4 semanas
Leve <ul style="list-style-type: none">Sueño normalSin impedimento de las actividades diarias, deporte, tiempo libre.Escolaridad y trabajo normalesSin síntomas problemáticos	Moderada/grave (uno o más puntos) <ul style="list-style-type: none">Sueño anormalImpedimento de las actividades diarias, deporte, tiempo libreEscolaridad y trabajo alteradosSíntomas problemáticos

lo cual se subdivide a la RA en intermitente y persistente. El segundo parámetro toma en cuenta la intensidad y gravedad de los síntomas, y su efecto en la calidad de vida. Según este criterio se puede subdividir la RA en leve y moderada/grave. Al juntar ambos parámetros de diagnóstico se puede tener cuatro tipos de RA, en orden creciente de severidad (Tabla 2):

1. Intermitente leve (IL).
2. Intermitente moderada/grave (IMG).
3. Persistente leve (PL).
4. Persistente moderada/grave (PMG).

Este mismo esquema de severidad es empleado para aplicar los criterios terapéuticos escalonados sugeridos por el ARIA, para el manejo de los pacientes con RA. A cada grado de severidad de ARIA se le dio un valor ordinal, según la severidad del caso.

Después se preguntó por algunas características de la historia asmática de cada paciente.

Características evaluadas sobre la historia asmática de cada paciente

- Frecuencia de exacerbaciones y visitas a emergencia (0-2/año, 3-4/año, ≥ 5 /año).
- Hospitalizaciones previas (0/año, 1/año, ≥ 2 /año).
- Hospitalizaciones previas en UCI.
- Tolerancia al ejercicio (buena, parcialmente disminuida, severamente disminuida).
- Ausentismo escolar.

Análisis estadístico

Se cruzó la información cada tipo de RA (pacientes sin rinitis, RA IL, RA IMG, RA PL, RA PMG, rinitis no alérgica) versus el grado de severidad del

Ante los síntomas alérgicos...
la **SEGURIDAD** es indispensable

Ante los síntomas alérgicos

ALERCET[®]
CETIRIZINA

La Seguridad de siempre en la presentación ideal.

En Rinitis Alérgica

ALERCET D[®]
CETIRIZINA + PSEUDOEFEDRINA

La Combinación Eficaz y Segura

PRESENTACIONES: ALERCET-D caja por 10 cápsulas (5 mg de cetirizina + 120 mg de pseudoefedrina) y ALERCET-D jarabe frasco x 60 ml (5 mg de cetirizina + 60 mg de pseudoefedrina / 5ml). POSOLOGIA: Adultos y niños mayores de 12 años 1 cápsula cada 12 horas. Niños de 6 a 12 años: Mayores de 30 kg de peso 1 cucharadita (5 ml) cada 12 horas. Menor o igual a 30 kg media cucharadita (2.5 ml) cada 12 horas. INTERACCIONES: Cetirizina: Hasta la fecha no se conoce ninguna interacción. Debe usarse con precaución cuando se ingieren sedantes. Pseudoefedrina. Evitar su uso conjunto con inhibidores de la monoaminooxidasa. Los betabloqueadores incrementan los efectos de las aminas simpaticomiméticas. El uso conjunto con metildopa y reserpina puede reducir sus efectos antihipertensivos. PRECAUCIONES: Hipersensibilidad a la Cetirizina o a la Pseudoefedrina. Los simpaticomiméticos deben usarse con precaución en pacientes con hipertensión arterial severa, glaucoma, hipertiroidismo, taquiarritmias, isquemia cardíaca, úlcera péptica estenosante, hipertrofioprostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Usar con precaución en niños menores de 2 años. SOBREDOSIS: En caso de sobredosis, el tratamiento consiste en lavado gástrico y terapia sintomática. CONTRAINDICACIONES: Embarazo, lactancia, hipersensibilidad a sus componentes, en pacientes con tratamiento con inhibidores de la M.A.O.; o dentro de los 10 días de haber suspendido su administración, pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave e hipertiroidismo.



cuadro asmático de fondo (GINA) y cada característica de la historia asmática de cada paciente. Lo mismo se realizó con la severidad de RA según la frecuencia y duración del cuadro y de acuerdo a la intensidad y gravedad del mismo.

Se utilizó la prueba de chi-cuadrado en el análisis de los datos. Se halló el coeficiente de correlación de Spearman, para ver la tendencia de correlación entre cada tipo de RA versus el puntaje de GINA, ya que eran variables ordinales.

RESULTADOS

Se captaron 229 niños, que acudieron por crisis de asma a la emergencia del HNCH y al CM FAP 'San Gabino', entre diciembre del 2002 y diciembre del 2003. La edad promedio fue 6,97 años (DE: 2,97).

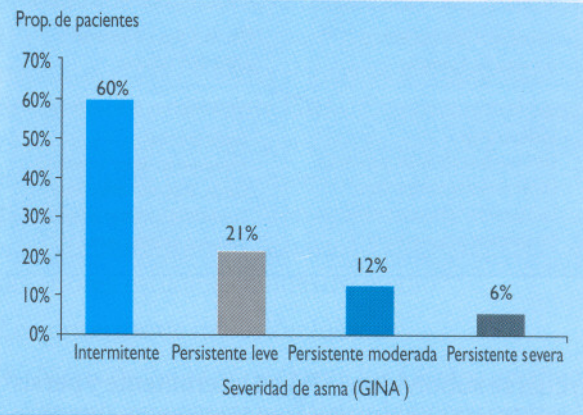
El 79,5% de los pacientes tuvo diagnóstico previo de asma. El 28% de los padres señaló que su hijo tenía diagnóstico previo de RA. El 66,7% de los entrevistados tenía una historia compatible con rinitis (alérgica y no alérgica. Se determinó que el 47% de los niños tenía RA y el 19,7%, rinitis no alérgica (Tablas 3 y 4).

Se encontró que a una mayor severidad de asma estaba en relación con una mayor proporción de pacientes con rinitis ($p = 0,005$) (Figura 1).

Tabla 3. Características del grupo de estudio

	Cantidad	Porcentaje
• Sexo		
– Hombres	125	54,6
– Mujeres	104	45,4
• Número de pacientes en HCFAP	37	18,5
• Número de pacientes en HNCH	192	83,8
• Pacientes con diagnóstico previo de asma	182	79,5
• Distribución de pacientes según GINA		
– Intermitente	138	60,3
– Persistente leve	49	21,4
– Persistente moderada	28	12,2
– Persistente grave	14	6,1
• Número de pacientes con rinitis	153	67,0
• Sin rinitis	76	33,0
• Rinitis alérgica	108	47,0
• Rinitis no alérgica	47	19,7
Total	229	100,0

Figura 1. Distribución de pacientes, según el tipo de cuadro asmático de fondo



En el análisis de la severidad de asma, según los criterios de GINA comparados con el tipo de RA, se encontró que a mayor gravedad de asma había mayor proporción de pacientes con RA de mayor severidad en valores absolutos, pero sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,076$) (Figura 3).

La frecuencia de los síntomas de RA fue determinante para la severidad del cuadro asmático ($p = 0,012$). Se encontró que a mayor severidad de asma había una proporción mayor de casos más severos de RA. Figura 4.

El análisis en cuanto de la gravedad de asma vs la severidad de los síntomas de RA no hubo diferen-

Figura 2. Severidad de asma vs. la presencia de rinitis

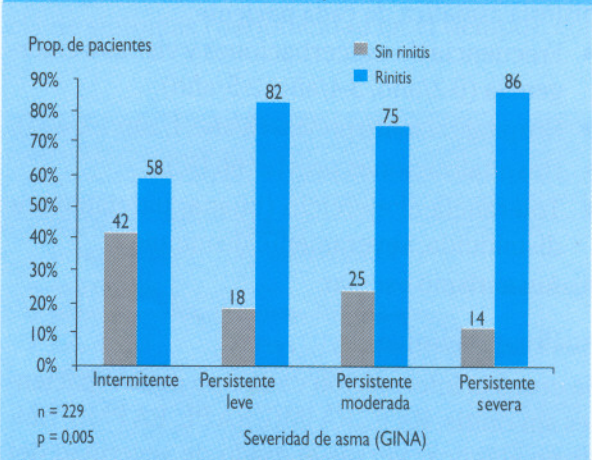




Figura 3. Severidad de asma vs. la presencia de rinitis alérgica

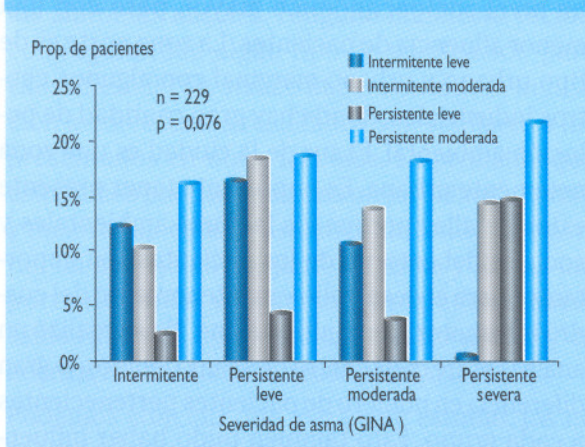


Tabla 4. Distribución de pacientes, según el tipo de rinitis alérgica

Tipo de rinitis alérgica	Cantidad	Porcentaje
• Intermitente leve	27	25,0%
• Intermitente moderada/grave	29	26,8%
• Persistente leve	8	7,4%
• Persistente moderada/grave	44	40,7%
• Intermitente	56	51,9%
• Persistente	52	48,1%
• Leve	33	30,6%
• Moderada/grave	75	69,4%
Total (pacientes con RA)	108	100,0%

cia estadísticamente significativa. Sin embargo, en valores absolutos hubo una tendencia en encontrar mayor proporción de RA severa a mayor gravedad de asma (Figura 5).

De todos los pacientes que mencionaron tener 0 a 2 crisis de asma/año solo el 33% se asociaron con rinitis. Eso significa que el 67% de los niños con rinitis tuvieron de 3 a más crisis por año (p= 0,003), definiendo de alguna forma un mayor compromiso asmático en los pacientes con rinitis.

En la (Tabla 4), haciendo un análisis por fila, vemos que a mayor número de crisis de asma/año la proporción de pacientes con RA más severa va aumentando, y la de los casos más leves va dismi-

nuendo. Con esto podríamos decir que la severidad de RA fue determinante para el número de crisis de asma por año (p < 0,03).

De todo el grupo de estudio, sólo 147 niños (64%) señalaron tener una buena tolerancia al ejercicio. De todos ellos, el 63% no tuvieron RA o presentaban formas leves de RA (p= 0,036) (Figura 6).

No hubo diferencia estadísticamente significativa cuando se analizó el número de hospitalizaciones, ingreso a UCI, ni ausentismo escolar.

Se calculó el coeficiente de Spearman entre el tiempo asintomático de asma vs la severidad RA: -0,142 (p = 0,004). Esto significa que hay un tendencia de correlación indirecta entre el tiempo sin síntomas de asma y la gravedad de RA de fondo, a mayor tiempo de ausencia de sintomatología asmática, menor severidad de RA.

Figura 4. Severidad de asma vs. la frecuencia de síntomas de rinitis alérgica

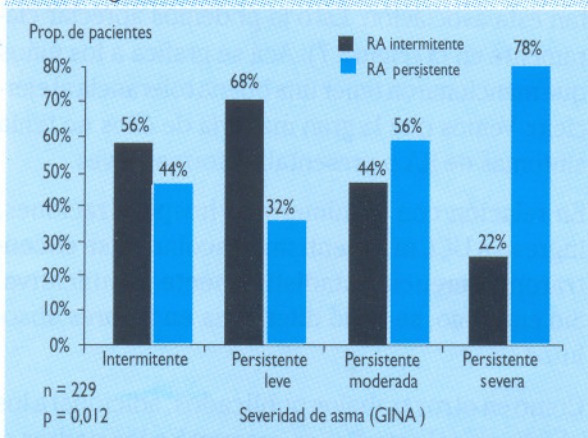


Figura 5. Gravedad de asma vs. la severidad de síntomas de rinitis alérgica

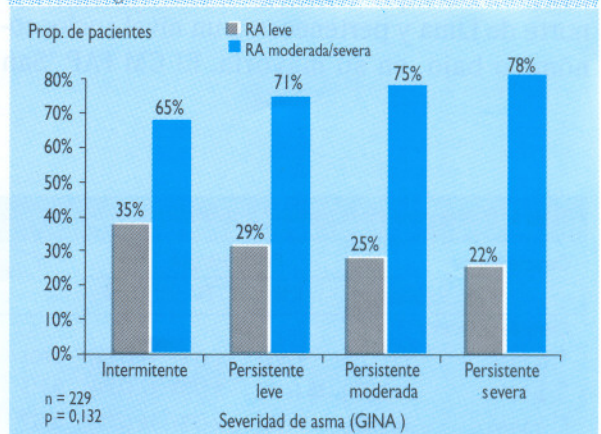
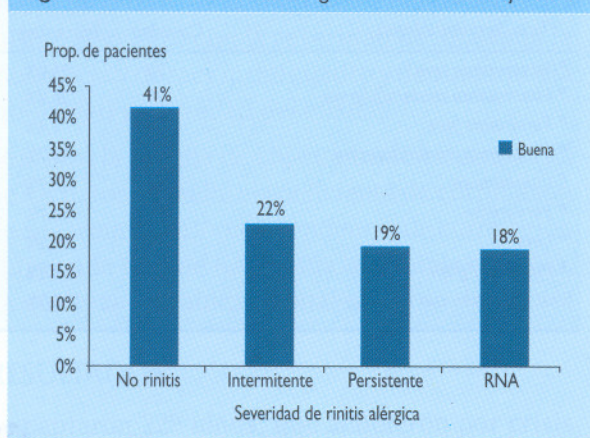




Figura 6. Severidad de rinitis alérgica vs. tolerancia al ejercicio



DISCUSIÓN

En este trabajo se ha querido hacer un estudio epidemiológico empleando definiciones y concepto de diagnósticos que se manejan en la actualidad. Por ello el empleo de los criterios señalados en GINA y el ARIA. Sin embargo, estamos conscientes de las limitaciones y sesgos que puede haber tenido el aplicar un estudio de este tipo, refiriéndonos acerca de la clasificación de los pacientes y la recolección de los datos.

Es importante señalar que se han empleado definiciones y términos de diagnóstico básicamente epidemiológicos, lo cual lo hace comparable solo con estudios similares. Este es uno de los primeros intentos para dar una mirada acerca de lo que esta sucediendo en nuestra población en relación con estas patologías⁽¹⁻¹¹⁾.

Los pacientes que acuden al HNCH son del cono norte de Lima y pertenecen a un nivel socioeconómico bajo, en su mayoría. El CM FAP 'San

Gabino', se ubica al sur de la ciudad y pertenece a un nivel socioeconómico mayor, pero con una menor afluencia de pacientes. La zona norte es de tipo urbano y urbano-marginal con algunos centros industriales, donde hay gran cantidad de contaminación ambiental. El sur de la ciudad es una zona netamente urbana. Es importante tener presente estos detalles porque los factores ambientales y sociales del entorno de los pacientes son importantes para el desarrollo y mantenimiento del cuadro inflamatorio en rinitis y asma. No se realizó un análisis entre cada centro de salud, debido a la gran diferencia en número de pacientes pertenecientes a cada grupo. Esto también pudo haber influenciado en los resultados finales.

Se obtuvo algunas diferencias en nuestros resultados y los publicados previamente. Hay varios factores que podrían explicar nuestros datos. Por ejemplo, el momento del año en que se fue captando los pacientes, no fue uniforme durante todo el periodo de estudio. Recordemos que el tipo de muestreo fue por conveniencia de los investigadores y que la prevalencia de crisis de asma y la sintomatología alérgica varía a lo largo del año. Debido a la corta edad de algunos pacientes, cuadros virales también podrían estar sesgando nuestros resultados.

Una diferencia encontrada con otros trabajos es que la prevalencia de rinitis en este estudio fue 67% y la publicada previamente, 83,4%⁽⁷⁻⁹⁾. Esto podría estar explicado en parte por lo señalado anteriormente.

La calidad de vida de los niños asmáticos con rinitis está más afectada que en aquellos que no presentan esta asociación. Esto lo podemos apreciar claramente en la (Figura 7). Acá se grafica a los niños que mencionaron tener una buena tolerancia al ejercicio. Vemos que la gran mayoría de ellos no tenía síntomas de RA o presentaban formas leves.

En relación con el número de hospitalizaciones, ingreso a UCI, ni ausentismo escolar no se encontraron diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, se halló diferencia en valores absolutos.

Como en otros trabajos publicados, adicional a los objetivos del estudio, se preguntó a los padres si

Tabla 5. Crisis de asma/año vs. severidad de rinitis alérgica

Característica	Rinitis alérgica				P
	IL	IMS	PL	PMS	
Crisis de asma/año:					
• 0-2/año	12 (13%)	9 (9%)	1 (1%)	11 (12%)	0,001
• 3-4/año	5 (7%)	15 (21%)	5 (7%)	17 (23%)	0,015
• ≥ 5/año	10 (17%)	5 (8%)	2 (3%)	16 (27%)	0,027



los pacientes tenían algún tipo de tratamiento para los síntomas nasales. Ninguno manifestó recibir con regularidad algún tipo de medicación para esos fines. El 15% señaló haber recibido la indicación médica. Estos resultados son similares a los presentados en otros trabajos. Es probable que estos niños puedan tener una mejor calidad de vida y mejorar su cuadro asmático de fondo, si tuvieran un manejo en conjunto de asma y RA. Es importante tomar en cuenta que la coexistencia asma-rinitis es frecuente en nuestro medio y es necesario saberla reconocer y tratarla.

Podemos concluir que, para este estudio, los niños asmáticos más comprometidos tuvieron mayor severidad de RA. La RA podría estar actuando como un agravante del cuadro asmático de fondo, pudiendo existir una correlación directa entre ambas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Crystal-Peter BA J, Neslusan C, Crown W, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: The risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1).
- Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence of respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(6):1171-83.
- Togias A. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5).
- Leynaert B. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5).
- Philip F. Therapeutic approaches to allergic rhinitis: Treating the child. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(6).
- Corren J. 21st Century management of upper respiratory allergic diseases: a focus on allergy and asthma- day 1. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(2).
- Pérez-Lu J, Centeno J, Chiarella P. Prevalencia en rinitis alérgica en pacientes pediátricos que acuden al servicio de emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia por crisis de asma. *Rev Med Hered.* 2003;14(3).
- Pérez-Lu J, Centeno J, Chiarella P. Características de niños asmáticos con rinitis en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Diagnóstico.* 2004;43(2).
- Pérez-Lu J, Salvador S, Díaz L, Centeno J, Chiarella P, Pérez-Lu L. Características clínicas de niños asmáticos con rinitis alérgica. *REPORL.* 2003;26(1).
- Ruiz-Gutiérrez F, Vega-Briceño L, Shion-Sam D, García Águila A, Vargas-Castillo R, Chiarella-Ortigosa P. Prevalencia y presentación estacional de rinitis alérgica en la población escolar del distrito de Santiago de Surco, Lima, Perú. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1997;54:276-281.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet.* 1998;351.
- Bousquet J, van Cauwenberge, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA). OMS. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5).
- Aguirre I, Carrasco C, Chiarella P. Normas y reglamentos para el manejo de asma en pediatría. Colegio Médico del Perú. 1997.
- ISAAC Grupo de estudio de España. Intranational study of Asthma and allergies in childhood. www.asmayepoc.com/asmayepoc/isaac/html/fase1_manual.htm.
- Mandl M, Nolop K, Lutsky B. Comparación de una sola administración diaria de furoato de mometasona (Nasonex®) y propionato de fluticasona en aerosol nasal acuoso para el tratamiento de la rinitis perenne. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:370-45.
- Badhwar A, Druce H. Rinitis alérgica. *Clin Med N Am.* 1992;4:803-820.
- Fireman P, Slavin R. Atlas de Alergia. Segunda edición. Ed. Harcourt-Brace, España. 1997.
- Naclerio R. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 1991;325(12):860-69.
- Sociedad Mexicana de Rinología y Cirugía Facial. Rinología, ciencia y arte. Masson-Salvat *Medicina*, México. 1996.
- Wright A, Holberg C, et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics Dec.* 1994;94(6).
- King H. Titulaciones cutáneas de punto óptimo: ¿son aún el estándar? *Clin Otorrinolaringol N Am.* 1992;1:15-31.
- Blais M. How to determine the cost-effectiveness of available allergic rhinitis treatments. *Drug Benefit Trends.* 1998;10(6):32-36.