

“El manejo de la rinitis alérgica en el siglo 21”

Dr. Antonio Luís Valero Santiago

Dr. Joan Bartra Tomás.

Servicio de Alergología. Hospital Clínic, Barcelona.

Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona.

CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona.

Email: valero@clinic.cat

RINITIS ALÉRGICA

1. Definición

El diagnóstico sindrómico de rinitis es clínico, por lo que se basa exclusivamente en los síntomas compatibles (rinorrea acuosa anterior y posterior, prurito nasal, estornudos, obstrucción nasal) que se producen durante dos o más días consecutivos, por más de una hora de duración y que son reversibles espontáneamente o con medicamentos (Bousquet J, 2008).

La rinitis alérgica (RA) se define como la inflamación de la mucosa nasal, que se caracteriza por rinorrea acuosa anterior y posterior, estornudos, bloqueo nasal y/o prurito nasal. Esta inflamación es consecuencia de una respuesta mediada por inmunoglobulina E (IgE) frente a alérgenos.

Se asocia frecuentemente según el alérgeno responsable con síntomas oculares en el 60-80% de los casos (lagrimeo, prurito ocular, hiperemia conjuntival), asma en el 20-50% y en menor frecuencia con síntomas laríngeos y óticos.

La RA es una enfermedad muy frecuente y representa un problema global que afecta considerablemente a la calidad de vida y que genera un importante coste sociosanitario, si se tienen en cuenta tanto los costes directos como los indirectos por lo que tiene un impacto social y económico importante en la sociedad.

2. Epidemiología

La RA alérgica es un problema de salud mundial y representa una de las diez causas más frecuentes de consulta en Atención Primaria. Los estudios epidemiológicos realizados muestran un incremento progresivo en los últimos 50 años.



En 1995, 2005 y 2015 se realizaron estudios para conocer el porcentaje de frecuentación a consultas de alergología de sujetos con RA, encontrándose que representaban el 52%, 55% y 62% respectivamente de las visitas realizadas (Navarro A, 2009; Ojeda P, 2018).

Hay muy pocos estudios de prevalencia en la población general, pero se considera que actualmente podría oscilar entre el 10-30% en población adulta y 40% en edad infantil, se considera que esta prevalencia irá en aumento en las próximas décadas (Dykewicz MS, 2020).

Un estudio pan-Europeo reporta una prevalencia de la RA en población general del 22.7%, con una oscilación entre países entre el 16.9% en Italia y 28.5% en Bélgica, en concreto en España la prevalencia era del 21.5% (18.5-24.4%), siendo persistentes en el 30% de los casos. Un aspecto relevante es que el 45% de los sujetos no tenían un diagnóstico previo de RA lo que demuestra claramente un infradiagnóstico de esta enfermedad (Bauchau V, 2004).

En Canadá se estima en base al diagnóstico de RA por parte de los médicos una prevalencia superior al 20%; en EEUU basándose en diagnóstico confirmado por médicos de Atención Primaria sería del 14% en adultos y del 13% en población infantil.

Por otra parte, la rinitis no alérgica se estima que puede afectar al 17-52% de la población adulta, pudiendo tener en EEUU una rinitis mixta (alérgica y no alérgica) un 34% de los sujetos con rinitis (Dykewicz MS, 2020).

3. Clasificación de duración y gravedad



Figura 1. Clasificación de la rinitis según duración y gravedad según la clasificación ARIA modificada (Valero A, 2007)

Una vez realizado el diagnóstico sindrómico de rinitis y definido si es o no alérgica, debemos de clasificarla según su duración (intermitente y persistente) y su gravedad. La clasificación de duración se determina con los criterios ARIA y dado que los criterios de gravedad sugeridos en la Guía ARIA no permitían discriminar entre moderada y grave, esta distinción se puede realizar utilizando los criterios validados en población adulta e infantil con los mismos ítems ARIA que permiten clasificar la rinitis en leve, moderada y grave (Valero A, 2007; Montoro J, 2012) (Figura 1). Con el uso de la escala visual analógica (EVA) también se puede clasificar la gravedad de RA (Figura 2).



Figura 2. Evaluación de la gravedad de la rinitis alérgica según escala visual analógica (EVA).

Un estudio europeo realizado en Atención Primaria encuentra que según la duración el 46% era intermitente y 54% persistente, y según la gravedad el 19% era leve y el 81% moderada-grave (Bousquet J, 2006).

Dos estudios realizados para valorar la coexistencia de asma en sujetos con RA desarrollados en poblaciones que acudían a consultas de Alergología y Neumología respectivamente encontraron que eran persistentes en el 54% y 57% de los casos, y moderados-graves en el 57% y 74% (Mullol J, 2008)

Un estudio realizado en población española en sujetos alérgicos a ácaros y gramíneas que acuden a consultas de Alergología encuentran que el 74% de los sujetos eran persistentes y el 87% moderados-graves (Valero A, 2011).

El estudio ADRIAL realizado en nuestro país sobre población adulta encontró que el 51,5% era intermitentes y el 48,5% persistentes (Del Cuviillo A, 2010).

En el estudio PEDRIAL realizado en nuestro país en población infantil de 6 a 12 años se encontró que el 59% eran intermitentes y 40.8% persistentes, y según la gravedad: 10% era leve, 59,5% moderada y el 30,5% grave. (Jauregui I, 2011; Montoro J, 2012).

Otro estudio en nuestro país en población adulta que acude por RA a consultas de Atención Primaria, ORL y Alergología, encuentra que el 38,5% de los casos eran persistentes, leves 18%, moderados 63% y graves 18% (Valero A, 2012).



4. Control de la rinitis alérgica

Una vez clasificada la gravedad de la RA y establecido su adecuado tratamiento en base a esta gravedad, debemos evaluar la respuesta al tratamiento en base al control obtenido de la enfermedad y consecuentemente modificar su escalón terapéutico en base a este buen o mal control como respuesta a la estrategia terapéutica establecida. Por lo tanto, una vez clasificada la gravedad de la rinitis y pautada una primera aproximación terapéutica debemos de evaluar la respuesta en base al control alcanzado y establecer el tratamiento subsiguiente en base a dicho control, pudiendo estar la RA controlada, no controlada o parcialmente controlada según la herramienta que utilicemos para evaluar el control. Para evaluar el control, en general disponemos de dos tipos de herramientas, la escala visual analógica (EVA) sencilla de utilizar e interpretar y los cuestionarios específicos de evaluación del control que deben de estar adecuadamente validados para su utilización.

El uso de la EVA es útil para valorar tanto gravedad como control, posee una buena correlación con la valoración de los síntomas y con la calidad de vida. Se considera un punto de corte ≥ 5 para la rinitis no controlada. Esta herramienta también se propone por algunos autores como el punto de partida para valorar el estado del paciente, elegir el tratamiento, y posteriormente valorar el control alcanzado por el mismo (Figura 3).

Los cuestionarios de control más conocidos son el CARAT (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test), el RCAT (Rhinitis Control Assessment Test) recientemente validado en castellano y el ARCT (Allergic Rhinitis Control Test), desarrollados y validados en adultos y adolescentes. Los dos últimos evalúan sólo el control de la rinitis (RCAT para rinitis de cualquier etiología, ARCT solo RA), mientras que el CARAT evalúa a la vez el control del asma y de la rinitis.

Recientemente se ha publicado la propuesta y validado unos nuevos criterios ARIA-c (Valero A, 2020) para evaluar el control de la rinitis, que tiene la ventaja de emplear los mismos parámetros -ítems- que para la clasificación de la RA (Figura 4).

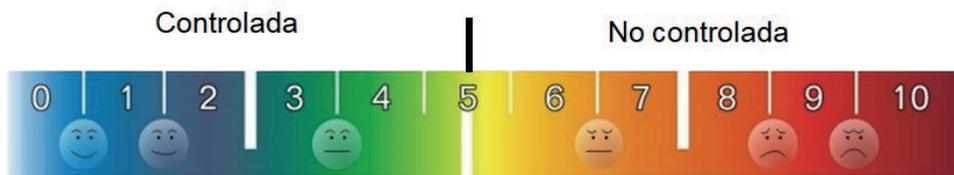


Tabla 3. Evaluación del control de la rinitis alérgica según escala visual analógica (EVA).

Control: Punto de corte ≥ 5 se considera una rinitis no controlada

	Controlada	Parcialmente controlada	No controlada
Síntomas molestos			
Actividades diarias/deporte/ocio	Ningún ítem afectado	1-2 ítems afectados	2-4 ítems afectados
Productividad laboral/ rendimiento escolar		(el sueño no debe ser uno de los ítems afectados)	(si solo 2 afectados, uno debe ser el sueño)
Sueño			

Figura 4. Control de la rinitis alérgica según ARIA-c (Valero A, 2020)

5. Afectación de calidad de vida

La calidad de vida (CdV) es un concepto que incluye un grupo numeroso de características físicas y fisiológicas que valoran los problemas en el contexto social del estilo de vida. Ha sido definida como los efectos funcionales de una enfermedad y su terapia sobre un paciente, percibidos por el propio paciente.

Existe un acuerdo generalizado en que actualmente no solo se debe dirigir nuestra asistencia a la mejora de la salud de nuestros pacientes, sino que se debe de poner especial énfasis en su CdV. En enfermedades de larga evolución, como la rinitis alérgica, la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud es un aspecto muy relevante, y la mejora de ésta debe constituir el primer objetivo en el tratamiento de nuestros pacientes.

En la valoración de la calidad de vida en rinitis se han usado dos tipos de cuestionarios: genéricos y específicos de la enfermedad. Para superar las limitaciones de los cuestionarios genéricos, se han desarrollado los cuestionarios específicos para una enfermedad en concreto. Se han desarrollado varios específicos para la rinitis/conjuntivitis que abordan aspectos particulares de estas patologías. Los cuestionarios específicos responden más sensiblemente a los cambios que los genéricos, pero no nos permiten comparaciones con estudios realizados con otras patologías.

El cuestionario específico más utilizado es el Rhinoconjuntivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) que tiene un cuestionario corto (Mini RQLQ) que sería el más indicado para la práctica clínica habitual (Juniper EF, 1998, 2000), que también ha desarrollado cuestionarios para adolescentes y niños de 6-12 años sin la presencia de los padres.



Se ha desarrollado y validado un cuestionario en nuestro país en castellano ESPRINT (Valero A, 2007): (Estudio de la calidad de vida en Pacientes con RINiTis alérgica) que sería el más adecuado para utilizar en nuestra población. ESPRINT-15, versión corta, útil en la práctica clínica. Evalúa un marco temporal de dos semanas. Se puede utilizar el cuestionario largo de 28 ítems más adecuado para estudios de investigación y el corto de 15 ítems más adecuado para uso en clínica (Figura 5).

Aunque hace años la RA se consideraba solo una enfermedad molesta, numerosos estudios demuestran la gran afectación en la calidad de vida. La RA no tratada o mal controlada puede afectar al sueño nocturno y provocar somnolencia diurna, lo que afecta a nuestra vida cotidiana y al rendimiento laboral de forma relevante. En población infantil puede traer como consecuencia un rendimiento escolar disminuido, con alteraciones en el aprendizaje y con funciones cognitivas alteradas. En adolescentes, las alteraciones del humor y la vergüenza por presentar los síntomas pueden dar lugar a problemas de conducta y ansiedad, tienen menos problemas para dormir, pero más para concentrarse con respecto a los adultos (Juniper EF, 1998).

En un estudio realizado en España en el ámbito de atención Primaria (Estudio FREEDOM) en 1.300 sujetos con RA se encontró que al 62% le afectaba su vida laboral, 56% afectaba en sus ratos de ocio, 45% le molestaba para hacer ejercicio, y al 32% les molestaba para conducir (de la Hoz B, 2009). En una revisión encuentran que entre el 35%-50% de los sujetos con RA tenían una afectación moderada de su vida diaria (Dykewicz MS, 2020).

Hay una clara relación entre la gravedad de la RA y la afectación de la CdV, afectando de forma significativa a la concentración, aprendizaje, vida social, deporte, laboral y escolar, así como el sueño e incluso la sexualidad (Valero A, 2007, 2009, 2011, 2012, 2013). Otro estudio ha demostrado (estudio SOMNIAAR) que hay una gran relación entre la gravedad de la RA y el deterioro del sueño (Colás C, 2012). Los sujetos con RA asociada a asma tenían mayor afectación de la CdV evaluada con el cuestionario ESPRINT-15 (Valero A, 2013). Los síntomas de la RA tienen un gran impacto en los síntomas de depresión y ansiedad y la calidad del sueño en todos los pacientes con RA, aunque como era de esperar las personas con RA más grave lo parecen sufrir más intensamente (Muñoz-Cano R, 2018).

Diferentes intervenciones sobre la rinitis alérgica están asociadas con mejoras estadísticamente significativas respecto a placebo sobre los cuestionarios de calidad de vida. Se ha propuesto que cualquier cambio en la medición de calidad de vida es significativo porque representa la percepción del paciente de su estado de salud. Algunas agencias reguladoras están empezando a exigir evidencias en este sentido antes de aprobar nuevos productos, por lo que actualmente han proliferado los estudios de eficacia y mejora de la CdV con los fármacos que se utilizan en la rinitis alérgica (antihistamínicos y corticoides tópicos). Los antihistamínicos y los corticoides tópicos nasales, la inmunoterapia específica con alérgenos han demostrado en diversos estudios su capacidad para mejorar la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica moderada y severa comparados con placebo.

Seguidamente, encontrará algunas preguntas sobre las molestias ocasionadas por la rinitis. Por favor, rodee con un círculo el número correspondiente a la respuesta que Usted elija. Es importante que conteste a todas las preguntas.

Durante las <u>últimas 2 semanas</u> , ¿cuánto le ha molestado cada uno de los siguientes síntomas?							
Síntomas	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
1. La sensación de tener la nariz tapada o la sensación de obstrucción	0	1	2	3	4	5	6
2. La mucosidad nasal líquida o como agua	0	1	2	3	4	5	6
3. El picor en la nariz o estornudos repetidos	0	1	2	3	4	5	6
4. El picor de ojos o tener que rascarse los ojos	0	1	2	3	4	5	6
5. La dificultad para respirar, la sensación de asfixia o ahogo	0	1	2	3	4	5	6
Durante las <u>últimas 2 semanas</u> , ¿cuánto le ha molestado cada una de las siguientes situaciones?							
Actividades de la vida diaria	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
6. La incomodidad o dificultad para trabajar, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
7. Los síntomas de la rinitis cenando o tomando algo fuera de casa	0	1	2	3	4	5	6
8. Interrumpir constantemente lo que estaba haciendo, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
Sueño	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
9. Los problemas para dormir o las dificultades para conciliar el sueño, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
10. Levantarse con sequedad en la boca o despertarse por esto, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
11. Dormir mal, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
Afectación psicológica	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado moderadamente	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
12. Tener que estar pendiente de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
13. Estar más irritable o de mal humor, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
14. Pasarlo mal o sentirse mal, a causa de la rinitis	0	1	2	3	4	5	6
15. En general, teniendo en cuenta su rinitis y ningún otro trastorno, ¿cómo diría que es su salud?							
<input type="checkbox"/> Excelente	<input type="checkbox"/> Muy Buena		<input type="checkbox"/> Buena		<input type="checkbox"/> Regular		<input type="checkbox"/> Mala

Figura 5. Cuestionario para evaluar la calidad de vida en la rinitis alérgica (Valero A. 2013)

6. Costes de la enfermedad

La RA por su alta prevalencia y por su cronicidad tiene una importante repercusión económica en las personas afectadas, los sistemas sanitarios y en general sobre la sociedad en su conjunto (Bousquet J, 2008).

Los costes de una enfermedad se dividen en costes directos e indirectos; los directos se refieren a los gastos médicos y del tratamiento, mientras los indirectos son más difíciles de calcular y abarcan los costes de pérdida de días de trabajo (ausentismos) o escolarización, disminución del rendimiento (presentismo).



En España se llevó a cabo el estudio FERIN (FarmacoEconomía de la RINitis), objetivándose un coste medio total de 1.708 euros por paciente/año, siendo los costes directos de 584 euros/año e indirectos de 1.125 euros. El coste se correlaciona con la gravedad, así en leve era de 920 euros (directos: 464, indirectos 456), en moderada de 1.680 (directos: 564, indirectos 1.114) y grave de 2.051 (directos: 682, indirectos 1.369), lo que confirma la importancia del gasto de esta enfermedad y la importancia del coste indirecto cuando la RA es moderada o grave. Se constató que la pérdida de productividad durante los periodos sintomáticos era del 30% (Colás C, 2017).

Otro estudio realizado en Francia con el objetivo de evaluar el coste de los fármacos utilizados en el tratamiento de la RA persistente con o sin asma asociada; sobre una base de datos de 52.621 sujetos con RA se identificaron como persistentes en el 68% de los casos, de los cuales 32% fueron considerados leves en base al tratamiento recibido, 51% moderados y 17% graves, de los cuales el 26% tenían asma asociado. El coste medio anual era de 159 euros, que variaba según la gravedad entre 111-188 euros; cuando la RA se asociaba a asma el coste estaba entre 266-375 euros, variando este coste según al asma estaba o no controlada (Belhassen M, 2016).

Una revisión realizada en EEUU establece unos costes directos de aproximadamente 3.500 dólares/año, siendo casi la mitad en prescripciones médicas (Meltzer EO, 2011). El descenso de productividad se constata en el 50% de los sujetos, siendo en la RA alérgica moderada o grave el doble respecto a la leve (Dykewicz MS, 2020).

TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA

El tratamiento de la RA alérgica se basa en cuatro pilares: a) información al paciente sobre su enfermedad y sus posibles causas; b) medidas de evitación alérgica; c) tratamiento farmacológico y d) tratamiento etiológico mediante la administración de vacunas alérgicas (inmunoterapia específica).

A lo largo de estos últimos años las guías de práctica clínica (GPC) han experimentado cambios en el tratamiento de la RA. Con el objetivo de mejorar la eficacia puede realizarse la combinación de medicamentos orales, orales más intranasales, intranasales en dispositivos independientes o en un solo dispositivo para simplificar el tratamiento e incrementar la adherencia.

En general el abordaje de la RA debe considerar en su inicio la gravedad de la enfermedad, pautar una estrategia de tratamiento según esta y a partir de la respuesta al tratamiento pautado evaluando el control de la enfermedad del que dependerá el cambio terapéutico según el tipo de control alcanzado (Figura 6).

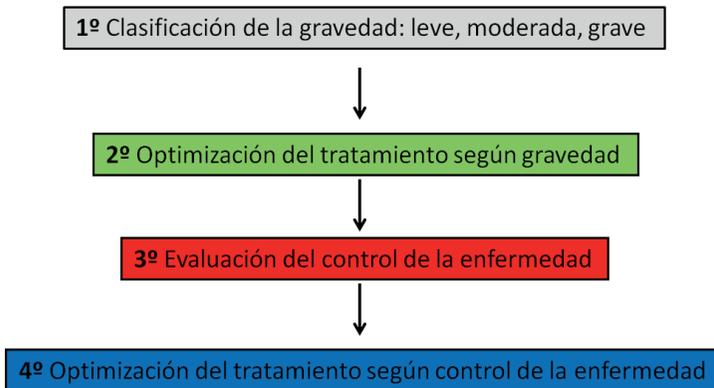


Figura 6. Manejo esquemático de la rinitis alérgica.

Guía española para el manejo del asma: GEMA 5.3 (2023)

El tratamiento en este caso y de forma esquemática sería (Figura 7):

- Rinitis alérgica intermitente leve se recomienda sin orden de preferencia: antihistamínico oral o intranasal y/o descongestionante o antileucotrienos (ARLT).
- Rinitis alérgica intermitente moderada-grave, o persistente leve se recomienda sin orden de preferencia: antihistamínico oral o intranasal y/o descongestionante o combinación en un solo dispositivo de un glucocorticoide y un antihistamínico intranasal o ARLT o cromona.
- Rinitis alérgica persistente moderada-grave se recomienda tratamiento combinado en un solo dispositivo de glucocorticoide (propionato de fluticasona y azelastina o furoato de mometasona y olopatadina) en combinación intranasal o glucocorticoide intranasal, añadiendo o no antihistamínico oral o ARLT.

La combinación en un solo dispositivo de un glucocorticoide y un antihistamínico intranasal (propionato de fluticasona y azelastina o furoato de mometasona y olopatadina) ha demostrado un efecto rápido y más eficaz que la administración de GCIN o antihistamínicos intranasales en monoterapia, con el único efecto adverso relevante de su sabor amargo.

Se recomienda en los casos más graves o no controlados o como tratamiento de segunda línea ante un fracaso de la monoterapia.

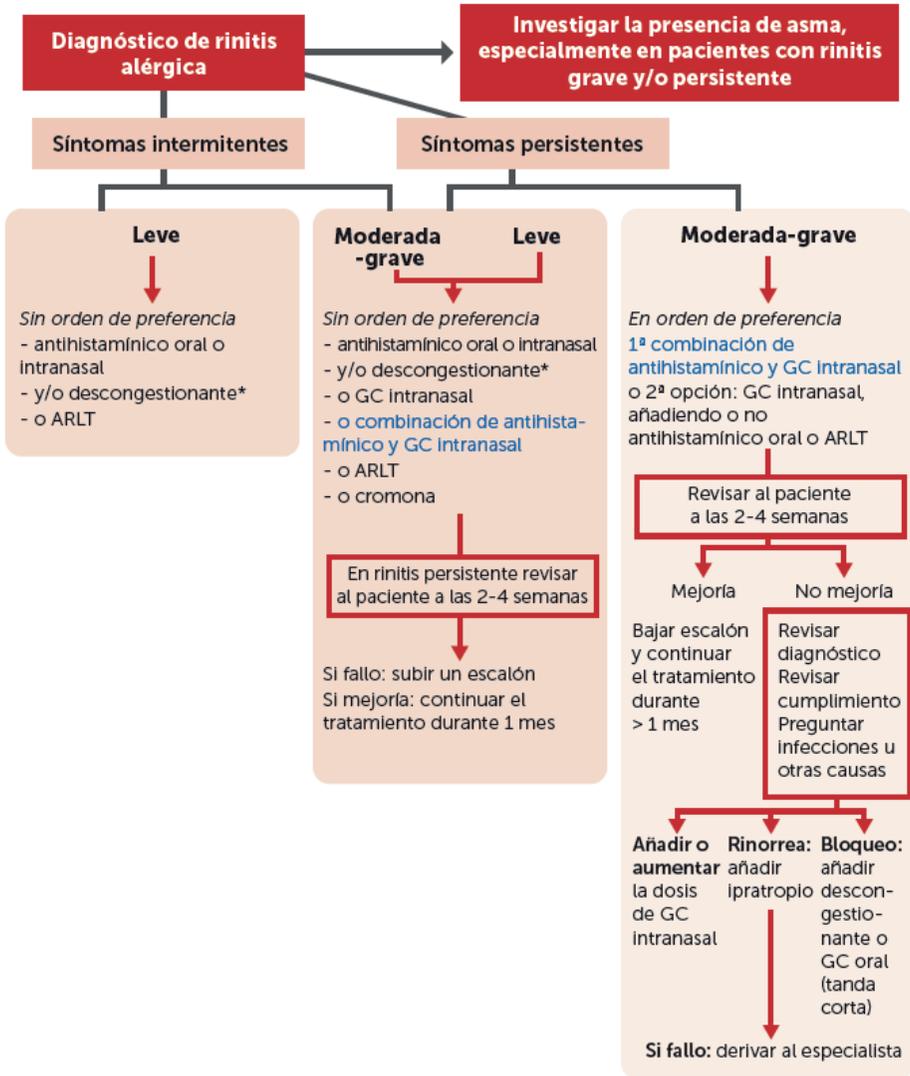


Figura 7. Tratamiento escalonado de la rinitis alérgica (GEMA 5.3)

GUIA ARIA (Brozek JL, 2016; Bédard A, 2019; Bousquet J, 2020)

En términos generales y siguiendo las recomendaciones de la última Guía ARIA (2016) ya que las de 2019 y 2020 son actualizaciones parciales, el tratamiento de los pacientes con RA sería el siguiente:

- Rinitis alérgica intermitente leve se recomienda: antihistamínico oral o intranasal y/o descongestionante o ARLT.

- Rinitis alérgica intermitente moderada-grave se recomienda: antihistamínico oral o intranasal y/o descongestionante o glucocorticoide intranasal o ARLT.
- Rinitis alérgica persistente leve se recomienda: antihistamínico oral o intranasal y/o descongestionante o glucocorticoide intranasal o ARLT.
- Rinitis alérgica persistente moderada-grave se recomienda: antihistamínico intranasal + glucocorticoide intranasal, o glucocorticoide intranasal, y añadir si no hay mejoría antihistamínico oral o ARLT.

Incluye también la combinación de un antihistamínico intranasal + glucocorticoide intranasal en la RA moderada grave.

Las nuevas recomendaciones sugieren que en pacientes con RA la administración de la combinación de antihistamínico intranasal + glucocorticoide intranasal es más efectiva que la monoterapia, y lo indican como primera línea de tratamiento, junto a los corticoides tópicos y antihistamínicos orales en sujetos no tratados y tratados sintomáticos no controlados. Aunque también matiza que la combinación de antihistamínico intranasal + glucocorticoide intranasal es más efectiva que los corticoides intranasales (Bousquet J, 2020).

CONCLUSIONES

- La Rinitis Alérgica (RA) es una enfermedad muy frecuente y representa un problema global que afecta considerablemente a la calidad de vida y que genera un importante coste sociosanitario.
- La prevalencia de la RA en España es del 21,5%.
- La RA representa una de las diez causas más frecuentes de consulta en Atención Primaria.
- Un estudio de fármaco-economía (gastos directos e indirectos) de la RA realizado en España muestra que el coste/año de la RA moderada es de 1.680 euros y de la grave, 2.051 euros.
- Desde el punto de vista etiológico la RA está causada fundamentalmente por ácaros del polvo doméstico y pólenes, aunque también es relativamente frecuente la alergia a epitelios (perro y gato) y mohos.
- La RA se clasifica según su duración en intermitente y persistente y para clasificarla según la gravedad disponemos de criterios para clasificarla en leve, moderada y grave.
- Los estudios disponibles muestran que entre el 39% y el 74% de los sujetos con RA visitados por el especialista son persistentes y entre el 57% y 87% moderados/graves; siendo graves entre el 18% y 35%.



- A pesar de los tratamientos que disponemos una parte importante de los sujetos con RA no están bien controlados siendo la falta de adherencia un problema en este sentido.
- Se ha demostrado que la RA afecta de forma relevante a la calidad de vida de los sujetos que la sufren.
- La RA no tratada o mal controlada puede afectar al sueño nocturno y provocar somnolencia diurna, lo que afecta a la actividad cotidiana y al rendimiento laboral/escolar de forma relevante.
- El tratamiento de la RA alérgica se basa en cuatro pilares: a) información al paciente sobre su enfermedad; b) medidas de evitación alérgica; c) tratamiento farmacológico y d) tratamiento etiológico mediante con vacunas alérgicas.
- La Guía GEMA y ARIA consideran que el tratamiento de elección de la RA persistente moderada/grave se debe de realizar como primera opción con la administración de la combinación de antihistamínicos y corticoides tópicos nasales así como también en sujetos tratados con otros fármacos y no estén controlados.

Bibliografía

1. Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, Tantry SK. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(2):171-178.e2. doi:10.1016/j.anai.2019.11.007
2. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* 2004;24(5):758-764. doi:10.1183/09031936.04.00013904
3. Bédard A, Basagaña X, Anto JM, et al. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):135-143.e6. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.053
4. Belhassen M, Demoly P, Bloch-Morot E, et al. Costs of perennial allergic rhinitis and allergic asthma increase with severity and poor disease control. *Allergy.* 2017;72(6):948-958. doi:10.1111/all.13098
5. Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):158-162. doi:10.1016/j.jaci.2005.09.047
6. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63 Suppl 86:8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
7. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70-80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049
8. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050
9. Chen R, Zheng D, Zhang Y, Sima G. Efficacy and safety of twice-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray (GSP301) in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(4):1691-1699. doi:10.1007/s00405-021-07085-w
10. Colás C, Galera H, Añibarro B, et al. Disease severity impairs sleep quality in allergic rhinitis (The SOM-NIAAR study). *Clin Exp Allergy.* 2012;42(7):1080-1087. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03935.x
11. Colás C, Brosa M, Antón E, et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy.* 2017;72(6):959-966. doi:10.1111/all.13099
12. del Cuvillo A, Montoro J, Bartra J, et al. Validation of ARIA duration and severity classifications in Spanish allergic rhinitis patients - The ADRIAL cohort study. *Rhinology.* 2010;48(2):201-205. doi:10.4193/Rhin09.099
13. De la Hoz B, Colás C, Rodríguez Rodríguez M; Grupo Freedom. Calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica: estudio comparativo con la hipertensión arterial en el ámbito de atención primaria [Quality of life in patients with allergic rhinitis: comparative study with hypertension in primary care]. *En Sist Sanit Navar.* 2009;32(2):169-181. doi:10.23938/ASSN.0157
14. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):721-767. doi:10.1016/j.jaci.2020.07.007
15. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.3.
16. Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, Tantry SK. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):630-638.e3. doi:10.1016/j.anai.2019.03.017



17. Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, Caracta CF, Tantry SK. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(4):261-272. doi:10.2500/aap.2019.40.4223
18. Hochhaus G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy. *Clin Ther.* 2008;30(1):1-13. doi:10.1016/j.clinthera.2008.01.005
19. Jáuregui I, Dávila I, Sastre J, et al. Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in a pediatric population: the PEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(4):388-392. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01108.x
20. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(2 Pt 1):163-170. doi:10.1016/s0091-6749(98)70380-x
21. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):132-140. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00668.x
22. Kaliner MA, Oppenheimer J, Farrar JR. Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(2):112-119. doi:10.2500/aap.2010.31.3317
23. Kuwabara T, et al.: Disposition of KW-4679 (6): pharmacokinetics in experimental animals. *Xenobio Metabol Dispos* 10, 707 – 721 (1995)
24. LÅKEMEDELSVERKET. Swedish Medical Products Agency. Public Assessment Report. Scientific discussion. Ryaltris (mometasone furoate, olopatadine). SE/H/2040/01/DC 2020-0001. Swedish MPA; 2020. Accedido el 30 de mayo de 2022. https://docetp.mpa.se/LMF/Ryaltris%20Nasal%20spray,%20suspension%20ENG%20PAR_09001bee81ad8a1e.pdf
25. Lanier, B.Q. (2006). Safety and Efficacy of Olopatadine Hydrochloride Nasal Spray 665 mcg (Patanase® Nasal Spray) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol abstracts* s165 volume 117, number 2
26. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(2 Suppl):S12-S16. doi:10.1016/j.anai.2010.10.014
27. Montoro J, Del Cuvillo A, Mullol J, et al. Validation of the modified allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) severity classification in allergic rhinitis children: the PEDRIAL study. *Allergy.* 2012;67(11):1437-1442. doi:10.1111/all.12011
28. Mullol J, Valero A, Alobid I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2008). The perspective from Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(5):327-334.
29. Muñoz-Cano R, Ribó P, Araujo G, Giralt E, Sanchez-Lopez J, Valero A. Severity of allergic rhinitis impacts sleep and anxiety: results from a large Spanish cohort. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:23. Published 2018 Jul 9. doi:10.1186/s13601-018-0212-0
30. Navarro A, Colás C, Antón E, et al. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergológica-2005 [published correction appears in *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(4):339]. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 2:7-13.
31. NASONEX USPI (2018). US Prescribing Information: NASONEX (mometasone furoate) Nasal Spray; Initial U.S. Approval: 1997; Revised: June 2018.
32. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T; investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. *Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(3):151-164. doi:10.18176/jiaci.0264
33. Ojeda P, Ibáñez MD, Olaguibel JM, Sastre J, Chivato T; investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology Alergológica 2015. *Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population.* *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(5):321-329. doi:10.18176/jiaci.0308
34. Pereira C, Valero A, Loureiro C, et al. Iberian study of aeroallergens sensitisation in allergic rhinitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38(6):186-194.

35. Segall N, Prenner B, Lumry W, Caracta CF, Tantry SK. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(5):301-310. doi:10.2500/aap.2019.40.4233
36. Valero A, Ferrer M, Sastre J, et al. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma severity items. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):359-365. doi:10.1016/j.jaci.2007.04.006
37. Valero A, Alonso J, Antépara I, et al. Health-related quality of life in allergic rhinitis: comparing the short form ESPRINT-15 and MiniRQLQ questionnaires. *Allergy.* 2007;62(12):1372-1378. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01552.x
38. Valero A, Baró E, Sastre J, et al. Reference values for facilitating the interpretation of the ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(5):396-403.
39. Valero A, Justicia JL, Antón E, et al. Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass pollen or house-dust mites in Spain. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(4):e123-e128. doi:10.2500/ajra.2011.25.3599
40. Valero A, Muñoz-Cano R, Sastre J, et al. The impact of allergic rhinitis on symptoms, and quality of life using the new criterion of ARIA severity classification. *Rhinology.* 2012;50(1):33-36. doi:10.4193/Rhino.11.071
41. Valero A, Izquierdo I, Sastre J, et al. ESPRINT-15 questionnaire (Spanish version): reference values according to disease severity using both the original and the modified ARIA classifications. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(1):14-19.
42. Valero A, Del Cuvillo A, Navarro AM, Colás C, Sastre J, Mullol J. Validation of the ARIA items to assess allergic rhinitis control (ARIA-C). *Allergy.* 2020;75(11):2964-2966. doi:10.1111/all.14418