

Valoración de la respuesta terapéutica en pacientes con rinitis alérgica mediante SNOT-22 y ESPRINT-15.

Burgos-Páez Alan¹, Solórzano- Barrón Vicente², Flores-Ruiz Leobardo³, Peraza-Garay Felipe⁴

1. Otorrinolaringólogo. Práctica Privada, Hospital Sharp. Mazatlán. 2. Jefe del Servicio y Médico Adscrito del Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Civil de Culiacán. 3. Jefe del Servicio de alergología del Hospital pediátrico de Sinaloa, Encargado del servicio de alergología del CIDOCS. 4 Doctor en Probabilidad estadística. Profesor Investigador. Universidad Autónoma de Sinaloa

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v7.n1.001>

Recibido 22 de Septiembre 2016, aceptado 8 de Diciembre 2016

Resumen

Introducción: La rinitis alérgica representa una patología común en pacientes pediátricos y adultos, afectando significativamente la calidad de vida del paciente, en ocasiones, de difícil control. **Objetivo:** Determinar el impacto del tratamiento de inmunoterapia comparado con tratamiento medicamentoso convencional, valorado mediante los cuestionarios SNOT22 y ESPRINT15. **Metodología:** Estudio experimental, aleatorizado, prospectivo y comparativo. Donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica severa. Aleatorización en 2 grupos de tratamiento: Inmunoterapia (GrupoIT) y tratamiento convencional (GrupoTC). Seguimiento a 12 meses. Se evaluó la persistencia de síntomas en cuestionarios SNOT22 y ESPRINT15. **Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes. 23 pacientes en GrupoIT y 22 pacientes en GrupoTC. Un SNOT22 Inicial en GrupoIT de 53.3 y final de 24.6 ($p < 0.005$). En el GrupoTC 57.5 inicial y 42.8 final ($p = .003$). Con mejoría en ambos grupos, siendo mayor en el GrupoIT, con una diferencia de 18.2 puntos. En el cuestionario de ESPRINT15 GrupoIT 45.6 inicial y 18.5 final ($p = .005$) y en GrupoTC 49.7 inicial y 35.5 final ($p = .001$). No se reportaron efectos adversos en el grupo de Inmunoterapia. 5/23 pacientes, presentaron recaída de síntomas alérgicos, referidos en menor intensidad. **Conclusiones:** La Inmunoterapia es más efectiva y segura que los antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos nasales en el tratamiento de la rinitis alérgica severa a largo plazo. Se recomienda aplicar los cuestionarios de calidad de vida SNOT22 Y ESPRINT15 a todo paciente con sospecha de rinosinusitis crónica y rinitis alérgica sin importar su clasificación ARIA.

Palabras clave: Rinitis alérgica, Inmunoterapia, SNOT22, ESPRINT15

Abstract

Introduction: Allergic rhinitis is a common disease in pediatric and adult patients, affecting the quality of life of patients, sometimes with persistent symptoms despite treatment. **Objective:** To determine the impact of conventional medical treatment vs immunotherapy, assessed with SNOT-22 and ESPRINT-15 questionnaires. **Methodology:** Experimental, randomized, prospective and comparative study. We included patients with diagnosis of severe allergic rhinitis. They were randomized into two treatment groups: Immunotherapy (GrupoIT) and conventional treatment (GrupoTC). Follow up to 12 months. The variable of primary interest was the persistence of symptoms in questionnaires for quality of life, ESPRINT15 and SNOT22 were applied. **Results:** 45 patients were included. 23 patients at GrupoIT and 22 patients at GrupoTC. Initial SNOT22 in GrupoIT of 53.3 and final 24.6 ($p < 0.005$). In GrupoTC, Initial 57.5 and 42.8 final ($p = .003$). We observed improvement in both groups, higher at GrupoIT, with a difference of 18.2 points. In the questionnaire ESPRINT15 initial 45.6 and final 18.5 GrupoIT ($p = .005$) and initial 49.7 GrupoTC and final 35.5 ($p = .001$). No adverse effects were reported in the group of Immunotherapy. 5/23 patients relapsed allergic symptoms, referred as minor symptoms. **Conclusions:** Immunotherapy is more effective and safer than nasal corticosteroids and oral antihistamines in the treatment of severe allergic rhinitis at long term. We recommended to apply quality of life questionnaires, SNOT22 and ESPRINT15 in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis regardless of ARIA classification.

Keywords: Allergic rhinitis, Immunotherapy, SNOT22, ESPRINT15

Introducción

La rinitis Alérgica, definida por la Guía ARIA como un desorden sintomático de la nariz inducido por la exposición a alérgenos mediada por IgE, caracte-

terizado por inflamación que afecta la mucosa sinonasal. Siendo sus síntomas principales la obstrucción nasal, rinorrea, estornudos en salva y prurito nasal.¹ Representa la enfermedad crónica más común en niños en EUA y la 5ta enfermedad crónica más común en todo EUA, afectando apro-

Contacto: Dr. Alan Burgos Páez. Domicilio Av. Rafael Buelna 198. Consultorio 206. Col. Hacienda las Cruces. 82126. Mazatlán, Sinaloa. Correo electrónico: dr.alanburgos@gmail.com

ximadamente 60 millones de americanos en comparación con 19 millones que padecen rinitis no alérgica. Según el colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, se estima una frecuencia entre 20 y 30%, sin embargo no se tienen datos nacionales que sostengan este dato.^{1,2} En la mayoría de los pacientes con rinitis alérgica, más de la mitad refieren manifestar síntomas por más de 10 años, representando un gran impacto en la calidad de vida, sueño, desempeño académico, laboral y productividad.¹ Múltiples cuestionarios se han elaborado para conocer el grado de afectación, como RhinoQOL y RSOM-31, ambos extensos y de compleja interpretación. Dentro de los más utilizados, por su mayor sensibilidad y selección de indicadores más representativos se encuentran ESPRINT y SNOT.^{3,4,5} El primero es un cuestionario de 15 ítems validado en idioma español para rinitis alérgica y el segundo utilizado para síntomas de rinosinusitis, validado por múltiples estudios para su aplicación en rinitis alérgica y con diversa cantidad de ítems.⁶ La rinitis alérgica tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados, alcanzando peores indicadores que la diabetes mellitus, artritis reumatoide, migraña y asma.^{1,2,4,7}

No solo por sus síntomas locales, sino secundarios a alteraciones del sueño, deterioro de la autoestima social y fatiga general.³

El control de la enfermedad es difícil, costoso y con múltiples alternativas. Tradicionalmente, se ha dividido en 3 categorías: Control ambiental, farmacoterapia e Inmunoterapia. La farmacoterapia

es el pilar del tratamiento en la mayoría de los pacientes, con billones de dólares gastados por año en EUA y con efectos adversos asociados, principalmente a SNC. La inmunoterapia es una técnica de desensibilización que utiliza una dosis específica de alérgenos, indicada en síntomas severos y persistentes, falla a máxima terapia médica o alérgenos que no se pueden evitar.^{1,8}

La edad principal para el diagnóstico es entre los 9-11 años de edad, comúnmente diagnosticada a la edad de 6 años. Afecta a 10-30% de los adultos y más del 40% de los niños, siendo la sintomatología más prominente entre los 10-40 años.^{1,2}

La RA afecta muchos aspectos de la función diurna. Los pacientes con RA se quejan de dificultad para concentrarse, problemas prácticos en el cuidado de su secreción nasal, estornudos, cansancio y la interferencia con las relaciones interpersonales. Los niños con RA tienen dificultades de aprendizaje y aumento de la fatiga en la escuela. Además, el deterioro durante la noche y disfunción del sueño son problemas comunes reportados por los pacientes con RA.^{1,9,10,11} Y la calidad de vida es menor que en pacientes asmáticos.^{7, 9,12}

Clásicamente, la RA se ha dividido en Estacional o perenne, sin embargo, las guías de práctica clínica ARIA más recientes, recomiendan la clasificación intermitente o persistente y su grado de severidad, Leve, Moderada-Severa, sin considerar realmente el impacto en calidad de vida de los pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado, prospectivo y comparativo en pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y servicio de Alergología del Hospital Civil de Culiacán. En el periodo de Marzo del 2014 a febrero del 2016. No hubo problemas éticos durante la realización, ni se contó con apoyo económico. Se incluyeron pacientes con los siguientes criterios: 1. Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, 2. Clasificación ARIA Severa, 3. Pruebas cutáneas positivas 4. Firmar consentimiento informado. Los criterios de Exclusión fueron: 1. Patología con deformidad anatómica nasal obstructiva, 2. Paciente Analfabeta, 3. Menores de 7 años, 4. No se otorgó consentimiento informado, 5. No disponibilidad para participar en llenado de cuestionarios. Y los criterios de Eliminación: 1. Solicitud expresa por el paciente, 2. Pérdida del seguimiento, 3. Paciente del grupo control que requiera inmunoterapia, 4. Intervención quirúrgica nasosinusal durante el seguimiento. 5. Mal apego a tratamiento. Una vez que el paciente aceptó participar y firmar el consentimiento informado, se realizó su aleatorización, mediante computadora, en 2 posibles grupos de tratamiento: Grupo 1: Tratamiento con Inmunoterapia (Grupo Inmunoterapia), Grupo 2: Tratamiento con farmacoterapia (Grupo control). Se llevó a cabo una valoración inicial de cabeza y cuello y aplicación de cuestionarios ESPRINT 15, SNOT 22 y uno formulado por investigador orientado a preguntas de inmunoterapia y severidad de

la enfermedad, previo inicio a tratamiento con inmunoterapia, el mismo paso se dio para el grupo control o tratamiento convencional, el cual se trató con loratadina (10 mg, Vía Oral, 1 vez al día por 1 mes) y mometasona tópica nasal (50 mcg, 2 disparos en cada fosa nasal cada 24 hrs por 2 meses). Se dio seguimiento trimestral con búsqueda principal de efectos adversos, uso de antihistamínicos o tratamiento adyuvante en caso necesario o recaída, en caso de recaídas o exacerbaciones de cuadro alérgico o complicaciones, se dio cita abierta, en caso de lo contrario, seguimiento trimestral convencional. Los pacientes del grupo control con recaída de síntomas se reinició tratamiento con loratadina y se reanudó corticoesteroide tópico nasal mismas dosis. Al mes 12 se realizó aplicación nuevamente de los cuestionarios. Una vez recolectados los datos demográficos, clínicos, frecuencia de resolución, persistencia y recurrencia de los síntomas en los grupos, se procedió a su vaciamiento en una base de datos en el programa SPSS. Los datos categóricos se resumen en frecuencias y porcentajes y los numéricos con medias y desviación estándar. Se utilizó un ANOVA de muestras repetidas para comparar los tratamientos antes y después. Otras comparaciones con variables numéricas se realizaron con pruebas t y pruebas χ^2 -cuadrada para variables categóricas. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Los datos se analizaron en SPSS v21. Una vez concluido el análisis estadístico de los datos, se procedió a la

interpretación crítica de los resultados y posteriormente a la redacción con los resultados obtenidos.

Resultados

Se incluyeron 45 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica severa, desde marzo 2014 a febrero del 2016. Del total de los casos incluidos 66.6% (n=30) correspondió a las mujeres y 33.4% a los hombres (n=15). Se dividieron aleatoriamente en 2 grupos, Grupo Inmunoterapia (GrupoIT) con 23 pacientes (51.2%) y en grupo control (GrupoTC) se incluyeron 22 pacientes (48.8%). La media etaria fue de 26.02 años (rango de 8 a 64 años) con una desviación estándar de 12.96. La principal alteración a la exploración física, fue hipertrofia de cornetes con un 71.1% (n=32). El tiempo de mejoría de los síntomas por grupo fue de 5.2 meses en Grupo Inmunoterapia y de 1.2 meses en Grupo control. (Tabla 1)

Tabla 1. Datos clínicos y demográficos de los grupos de estudio

Característica clínica	Grupo Inmunoterapia (N=23)	Grupo Control (N=22)	Valor de P
Edad	28	22	.135
Sexo			
Hombres (H)	H: 6 (26.1%)	H: 9 (40.1%)	.353
Mujeres (M)	M: 17 (73.9%)	M: 13 (59.9%)	
Hipertrofia de cornetes	N=17 (73.9%)	N=16 (72.2%)	1.0
Desviación septal	N=5 (21.7%)	N=2 (9%)	.414
Quiste de retención	N=2 (8.6%)	N=2 (8.1%)	1.0
Mejoría referida en meses	5.2	1.2	.000

En el cuestionario inicial no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, con un valor de P de .469 para ESPRINT15 y .522 en SNOT22, sin embargo, se observó diferencia de valores posterior al tratamiento en la valoración final, de .005 para ESPRINT15 y .013 para SNOT22.

La hipertrofia de cornetes representa la principal alteración anatómica en pacientes con rinitis alérgica en ambos grupos, asociada a respuesta a estímulos y relacionada directamente con la enfermedad en estudio. Se encontraron hipertrofia de cornetes con coloraciones violáceas – pálidas en la mayoría de los pacientes, además de puentes mucohialinos, entre cornete y mucosa septal.

La desviación septal, fue la segunda alteración anatómica, conocida como una causa de obstrucción nasal, en el presente estudio solo se incluyeron desviaciones septales no obstructivas, no contactante y que no alteraron válvula nasal.

Como hallazgo radiológico, se encontró en 4 pacientes quistes de retención en senos maxilares, unilaterales en todos los casos, sin obstrucción del ostium ni síntomas asociados al mismo.

La mejoría en meses, subjetivamente, se obtuvo en la primera cita de seguimiento (3er mes), donde se preguntó directamente al paciente la percepción de la disminución de los síntomas. El grupo de tratamiento control (Medicamento) refirió mejoría a corto plazo.

Se observó un SNOT22 Inicial en GrupoIT de 53.3 y final de 24.6 ($p < 0.005$). En el GrupoTC 57.5 inicial y 42.8 final ($p = .003$), intervalo de confianza de 95%. Con mejoría en ambos grupos, siendo mayor en el GrupoIT, con una diferencia de 18.2 puntos (*Figura 1*). El ítem con mayor puntuación fue estornudos en salva (3.4 pts) seguido por limpiarse la nariz/Rinorrea (3.37 pts) en el grupo IT. Por otro lado, los síntomas predominantes en el grupo control con mayor puntaje fue obstrucción nasal (3.6 pts), seguido por estornudos en salva (3.5 pts).

Figura 1. Resultados del Cuestionario SNOT22, comparando grupo control (57.5 a 42.8) e Inmunoterapia (53.3 a 24.6). $P = < 0.05$



En el cuestionario de ESPRINT15 GrupoIT 45.6 inicial y 18.5 final ($p = .005$) y en GrupoTC 49.7 inicial y 35.5 final ($p = .001$) intervalo de confianza de 95% (*Figura 2*).

Figura 2. Resultados del Cuestionario ESPRINT15, comparando grupo control (49.7 a 35.5) e Inmunoterapia (45.6 a 18.5). $P = < 0.05$

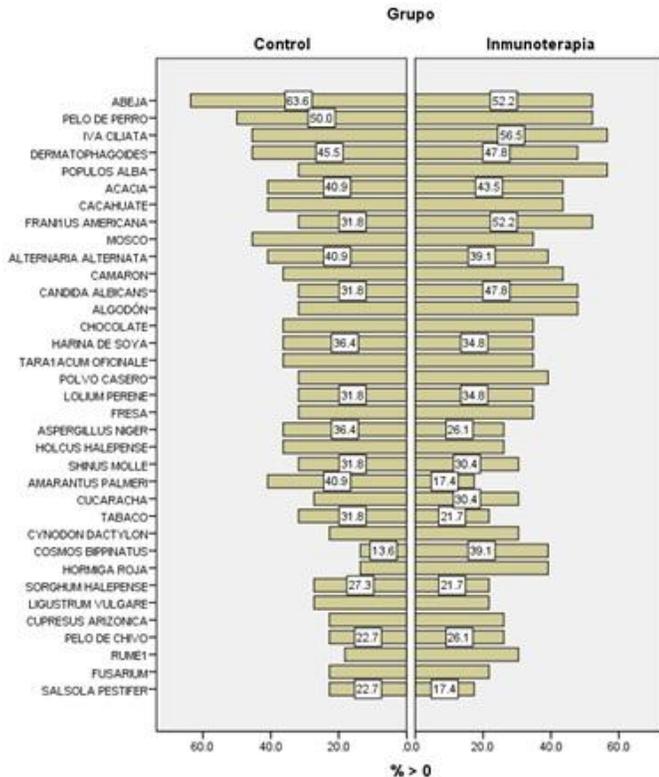


Se observó una mejoría sintomática en ambos grupos de estudio, sin embargo, en el periodo de seguimiento ninguno alcanzó la normalidad en los cuestionarios de calidad de vida. La mejoría fue mayor a largo plazo en el GrupoIT comparada con GrupoTC.

Los principales síntomas/ítems en el grupo Inmunoterapia con mayor puntuación fueron obstrucción nasal (4.04 pts) y prurito nasal (3.87pts), en 1er y segundo lugar, respectivamente. En el grupo control el síntoma predominante fue prurito nasal (4.8 pts), seguido por obstrucción nasal (4.2 pts). No se reportaron efectos adversos en el grupo de Inmunoterapia. 5/23 pacientes, presentaron recaída de síntomas alérgicos, referidos en menor intensidad. Se obtuvieron como principales alérgenos, según las pruebas cutáneas, Pópulos alba, Iva Ciliata, abeja, dermatophagoides y pelo de perro, dentro de ambos grupos. En la *Figura 3* se compara la incidencia por alérgeno.

Se excluyeron 3 pacientes por pruebas cutáneas negativas, con síntomas clínicos positivos para rinitis alérgica y con cuestionarios de SNOT22 y ESPRINT15 con puntaje alto, no se realizó prueba de reto nasal para descartar rinitis alérgica local, pero se realizaron pruebas de IgE, IgA totales séricas a todos los pacientes, además de Biometría hemática completa, radiografía Waters y eosinófilos en moco nasal. 4 Pacientes recibieron cirugía, 2 pacientes con poliposis nasal y 2 pacientes con desviación septal obstructiva, los cuales se realizó rinoseptoplastia.

Figura 3. Comparación de alérgenos entre grupo control y grupo inmunoterapia



Discusión

Dentro de las opciones de tratamiento para la rinitis alérgica existe una gran cantidad de alternativas, desde medicamentos, tratamientos alternativos, evitar alérgenos, control ambiental, inmunoterapia, entre otras más, en la actualidad las principales recomendaciones para su tratamiento es el uso de corticoesteroides nasales y antihistamínicos orales, en casos de rinitis alérgica severa, se recomienda en niños y adultos el uso de inmunoterapia, ya sea sublingual o subcutáneo.²

La Guía ARIA, en pacientes con rinitis alérgica sin asma concomitante ya sean niños o adultos, en el alivio de los síntomas de la RA, reporto mejoría en los cuestionarios de calidad de vida y mínimos

efectos adversos en el uso de inmunoterapia subcutánea, sin embargo, es una recomendación condicional y de calidad de evidencia moderada-baja, basado en 480 ensayos clínicos controlados, y sugiriendo se necesita mayor cantidad de evidencia.¹³ En nuestro estudio, por medio de cuestionarios, observamos una mejoría clínica en ambos grupos, siendo mayor en el grupo de inmunoterapia.

El impacto en la calidad de vida, sueño, desempeño académico, laboral y productividad se ha valorado con múltiples cuestionarios, solo algunos siendo validados para su aplicación en rinitis alérgica como el ESPRINT. El SNOT es uno de los cuestionarios de los más utilizados por el otorrinolaringólogo para rinosinusitis y validado para su aplicación en algunos países.^{3,13} Sin embargo no se ha realizado ningún estudio para su validación en México. En nuestro estudio encontramos similitudes entre los ítems con mayor puntuación, principalmente los síntomas alérgicos, los cuales fueron estornudos en salva, necesidad de limpiarse la nariz/rinorrea y obstrucción nasal. Mientras tanto, los síntomas predominantes en ambos grupos en el cuestionario ESPRINT15, fueron obstrucción nasal y prurito nasal.

A pesar que el tratamiento de la rinitis alérgica aún no está bien establecido, su impacto en la severidad aún no está bien evaluado. Mullol y Bartra encontraron que el tratamiento disminuye la severidad de la rinitis alérgica, sin embargo, no importa la opción de tratamiento, muchos pacientes permanecen en clasificación severa y necesitan un

seguimiento mayor de un mes.¹⁴ En nuestros pacientes, el seguimiento se realizó por 12.1 meses, con mejoría inicial referida por el paciente en grupo control de 1.2 meses y de 5.2 meses en pacientes del grupo de inmunoterapia. Esto debido, al mecanismo de acción del tratamiento utilizado. A pesar, de esto, a largo plazo la mejoría sintomática y en calidad de vida es mayor en grupo IT. Igualmente Valero A. y col. encontraron una mejoría en los scores de ESPRINT 15 y ARIA a la 4 semana de uso de antihistamínico (Rupatadina).¹⁵

Erskine y col. Encontraron un SNOT 22 basal (en pacientes sanos) que se considera con un puntaje de 12, variando entre hombres (10.5) y mujeres (9).¹⁶ En nuestro estudio, encontramos una afectación inicial promedio de 55.4, con mejoría en ambos grupos sin llegar a un SNOT 22 basal. Lange y col. encontraron en pacientes sin Rinosinusitis crónica un puntaje promedio de 10.5, con puntajes de 9.1 a 11.9, y concluyendo que los pacientes con rinitis alérgica tienen mayor puntaje.¹⁷

Mehdi Bakhshae y colaboradores, valoraron la respuesta a silymarin en pacientes con rinitis alérgica, mediante SNOT 20, con mejoría en los síntomas clínicos en ambos grupos (control y silymarin) relacionado con eosinófilos en moco nasal y niveles de citosina, concluyendo que los efectos en el alivio de la severidad de la RA es estadísticamente significativo.¹⁸

Edward Z. Zhang Utilizo el SNOT 20 para valor respuesta entre inmunoterapia sublingual y subcutánea.¹⁹

El SNOT 20 ha sido validado a múltiples idiomas, para su uso en distintas patologías o situaciones^{20,21} y validado para su aplicación en español en rinitis alérgica por Breinbauer y colaboradores, con una muestra de 181 pacientes, tiempo de 5 minutos por aplicación, 85% de los pacientes refirieron que es un cuestionario fácil de llenar, con una correlación de .92 y Cronbach alpha de 0.946. Correlación de SNOT20 con un instrumento independiente de 0.82 ($p=0.003$) concluyen que el SNOT 20 es un método de evaluación viable, válido y fácil de aplicar a los pacientes chilenos.³

Se sugiere un estudio similar, para validación del SNOT en México en pacientes con rinitis alérgica sin asma. El SNOT de 22 ítems incluye vergüenza y tristeza, haciéndolo un cuestionario mas completo para valorar el impacto emocional de los pacientes en esta patología.

En un estudio por Delgado J. Y colaboradores, para valorar la relación alérgeno específico y su afectación de calidad de vida, mediante ESPRINT 15, concluyeron que los pacientes con asma, tienen mayor afectación en calidad de vida.²²

Valero A. y colaboradores, realizaron un estudio con ESPRINT 15 y la clasificación de severidad de ARIA modificada, encontrando que las mujeres tienen una mayor afectación que los hombres a pesar de tener misma afectación en clasificación ARIA.²³

En nuestro estudio encontramos que la clasificación ARIA, es muy subjetiva respecto a severidad

y su impacto en la vida diaria. Por tanto debería de aplicarse un cuestionario que evalué su afectación en calidad de vida, sugerimos la aplicación de al menos un cuestionario de calidad de vida y seguimiento con estos mismos, en este caso ES-PRINT 15. Valero A, Muñoz Castro y col. concluyen que la clasificación de ARIA modificada, en leve moderada y severa, claramente discrimina el impacto de la rinitis alérgica en todos los terrenos de la calidad de vida y score de los síntomas.²³

Thompson AK concluye que el uso de cuestionarios de calidad de vida, específicamente en su artículo HRQOL, es particularmente importante en el uso de patologías que no amenazan la vida, para indicar el riesgo/beneficio y costo/beneficio de las opciones de tratamiento y valorar nueva intervención terapéutica.²⁴

Concluimos que la inmunoterapia es más efectiva y segura que el tratamiento medicamentoso convencional a largo plazo, y que a todo paciente se debería de aplicar un cuestionario de calidad de vida sin importar la clasificación ARIA a la que pertenezca el paciente.

La principal limitación de nuestro estudio fue el tamaño de la muestra y el limitarnos solamente a la rinitis alérgica severa. . Sugerimos realizar estudios orientados para la validación del cuestionario SNOT 22 para el idioma español en México, dirigido a rinitis alérgica, con un adecuado tamaño de muestra, tiempo de seguimiento de al menos 6

meses y correlacionar con estudios de investigación que ya han realizado su validación al idioma español.

Conclusiones

La Inmunoterapia es más efectiva y segura que los antihistamínicos orales y corticoesteroides tópicos nasales en el tratamiento de la rinitis alérgica a largo plazo. Se recomienda aplicar ES-PRINT 15 a todo paciente con rinitis alérgica sin importar su clasificación ARIA. Se sugiere realizar estudios para validación en México en idioma español de SNOT22 para la evaluación en pacientes con rinitis alérgica.

Referencias

1. Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, editors. Head & neck surgery-otolaryngology. Lippincott Williams & Wilkins; 5a Edición. USA. 2014. Vol 1. P. 379-488.
2. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis, Otolaryngol Head Neck Surg 2015;152(1S): 1-43
3. Breinbauer H, Varela C, Núñez M, Ugarte S, Garfias R, Fonseca X. Encuesta de síntomas SNOT-20 para rinitis alérgica y rinosinusitis: validación en Chile. Rev Med Chile 2011;139(7): 886-895
4. Van Oene CM, Van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. Allergy. 2007;62(12):1359-71.

5. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems—which is best?. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(2):103-9.
6. Ling FT, Kountakis SE. Rhinosinusitis Task Force symptoms versus the Sinonasal Outcomes Test in patients evaluated for chronic rhinosinusitis *Am J Rhinol*. 2007;21(4):495-8.
7. Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and health-related quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123(4):393-9.
8. Pasha R., Golub JS, editors. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Clinical Reference Guide*. Plural Publishing; 4ta edición, USA, 2014. P: 32-44
9. Lalwani AK. Editor. *Diagnóstico y tratamiento en otorrinolaringología, cirugía de cabeza y cuello*. McGraw Hill; 2ª edición. 2009. P:264-272.
10. Banche G, Allizond V, Mandras N, Garzaro M, Cavallo GP, Carlone NA. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20(1):129-138.
11. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, Lesperance MM, Editores. (2014). *Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Elsevier Saunders. 6a edición. 2015. P:593-625
12. Ferguson BJ, Influences of allergic rhinitis on sleep, *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 May;130(5):617-29.
13. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
14. Mullol J, Bartra J, Cuvillo A, Izquierdo I, Muñoz-Cano R, Valero A. Specialist-based treatment reduces the severity of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(7):723-9
15. Valero A, Izquierdo I, Giralt J, Bartra J, del Cuvillo A, Mullol J. Rupatadine improves nasal symptoms, quality of life (ESPRINT-15) and severity in a subanalysis of a cohort of Spanish allergic rhinitis patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(3):229-35
16. Erskine SE, Hopkins C, Clark A, Anari S, Kumar N, Robertson A, Ray J. SNOT-22 in a control population. *Clinical Otolaryngology*. 2016;42(1), 81-85.
17. Crump RT, Liu G, Janjua A, Sutherland JM. Analyzing the 22-item Sino-Nasal Outcome Test using item response theory. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(9):914–920.
18. Bakhshae M, Jabbari F, Hoseini S, Farid R, Sadeghian MH, Rajati M, Zamani MA, Effect of Silymarin in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145:904-909.
19. Zhang EZ, Fook-Chong S, Leong JL. Sublingual Immunotherapy for Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;147(2s): p256
20. Shapira GY, Halperin D, Bavnik Y, Warman M. Sino-Nasal Outcome Test–22: Translation, Cross-cultural Adaptation, and Validation in Hebrew-Speaking Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):951-6
21. Valero A, Izquierdo I, Sastre J, Navarro AM, Baró E, Martí GE, Antépara I. 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):14-9.

22. Delgado J, Davila ID, Domínguez JO, Quirce S, Martí GE, Valero A. Quality of life in patients with respiratory allergy is influenced by the causative allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5):309-14.
23. Valero A, Muñoz RC, Sastre J, Navarro AM, Martí GE, Dávila I, Mullol J. The impact of allergic rhinitis on symptoms, and quality of life using the new criterion of ARIA severity classification. *Rhinology*. 2012;50(1):33-6
24. Thompson AK, Juniper E, Meltzer EO. Quality of life in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(5):338-47