



## Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org



### trabajos originales

## Beneficios de los probióticos en rinitis alérgica.

### Benefits of probiotics in allergic rhinitis

Yohanna Zaidiza Vargas\*.

\* *Especialista en Otorrinolaringología Universidad del Rosario, Clínica Pragma de Colombia. Práctica privada. Maestría en Alergología Clínica Universidad de los Pueblos de Europa, España.*

Forma de citar: Zaidiza-Vargas Y. Beneficios de los probióticos en rinitis alérgica. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2019;47(1):36-42 Doi: 10.37076/acorl.v47i1.118

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido: 24 de septiembre de 2017  
Evaluado: 24 de Noviembre de 2017  
Aceptado: 24 de Enero de 2018

##### Palabras clave (DeCS):

Probióticos; Rinitis Alérgica; Calidad de Vida.

#### RESUMEN

**Introducción:** La rinitis alérgica es una enfermedad común y prevalente que afecta aproximadamente el 32 % de la población colombiana. Clínicamente se caracteriza por estornudos, prurito nasal, rinorrea y obstrucción nasal. Debido a sus características inmunomoduladoras, los probióticos han sido blanco de diversos estudios en el manejo de la rinitis alérgica. **Objetivo:** Determinar la calidad de vida de pacientes con rinitis alérgica sin tratamiento médico y posterior a tratamiento con probióticos orales. **Diseño:** Observacional analítico tipo corte transversal. **Metodología:** 16 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica fueron analizados prospectivamente en la Clínica Pragma de Colombia, durante el período comprendido entre Enero a Abril de 2017. Se evaluaron los puntajes del cuestionario ESPRINT-15 validado en español, previo y posterior a 4 semanas de tratamiento con probióticos orales y antialérgico vía oral. **Resultados:** Posterior al ciclo vía oral de probióticos sistémicos se observa una reducción significativa en la severidad de síntomas, actividad, sueño y afectación psicológica con un Score ESPRINT-15 pretratamiento 4,42 respecto a un puntaje de ESPRINT-15 post tratamiento de 1,26 con un valor de  $p < 0.001$ . **Conclusiones:** El uso de probióticos en pacientes con rinitis alérgica como terapia coadyuvante al tratamiento médico convencional con antihistamínicos disminuye los síntomas atópicos nasales y genera mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, faltan estudios a largo plazo, una muestra más representativa y pruebas de su aplicabilidad en diversos grupos etarios para evaluar todos los posibles beneficios de esta terapia.

#### Correspondencia:

Yohanna Zaidiza  
Servicio de Otorrinolaringología, Clínica Pragma de Colombia  
Calle 122 N. 23-28 Bogotá Colombia

## ABSTRACT

## Key words (MeSH):

Probiotics; Rhinitis, Allergic; Quality of Life.

**Introduction:** Allergic rhinitis is a common and prevalent disease that affects approximately 32% of the Colombian population. Clinically, they are classified as sneezing, nasal pruritus, rhinorrhea, and nasal obstruction. Due to its immunomodulatory characteristics, probiotics have been the target of various studies about the management of allergic rhinitis. **Objective:** To determine the quality of life of patients with allergic rhinitis prior to any medical treatment and after a treatment with oral probiotics. **Design:** Cross-sectional observational analytical study. **Materials and methods:** 16 patients diagnosed with allergic rhinitis were analyzed prospectively at the Pragma Clinic of Colombia between January-April 2017. The ESPRINT-15 (validated in Spanish) questionnaire scores, before and after 4 weeks of treatment with oral probiotics and oral antihistamines were assessed. **Results:** After completion of a comprehensive oral treatment of systemic probiotics, a significant reduction in the severity of symptoms, activity, sleep and psychological involvement was observed, with a 4.42 ESPRINT-15 score prior treatment in comparison with a 1.26 ESPRINT-15 score after treatment with a value of  $p < 0.001$ . **Conclusions:** The use of probiotics in patients with allergic rhinitis as adjuvant therapy to the conventional medical treatment with antihistamines, reduces the atopic nasal symptoms in this group of patients and improves their quality of life. Although there is a lack of long-term studies, more significant results and applicability in patients with different age groups in order to evaluate all possible benefits of this therapy. However, there is a lack of long-term studies, more representative samples and evidence of its applicability in various age groups to evaluate all the possible benefits of this therapy.

## Introducción

La rinitis alérgica es una enfermedad común y prevalente que afecta aproximadamente el 32 % de la población colombiana (1). Genera una importante carga socioeconómica y tiene un impacto significativo en la calidad de vida, afectando principalmente su componente social de acuerdo a la actualización en Rinitis alérgica y su impacto en el Asma (ARIA) del 2008 (2,3).

Clínicamente se caracteriza por estornudos, prurito nasal, rinorrea y obstrucción nasal. Cuando es persistente también puede provocar respiración oral, ronquido, tos crónica, hipoacusia, epistaxis y goteo post nasal. En cuanto al impacto en calidad de vida del paciente se ha comprobado la afectación del descanso nocturno en algunos pacientes, produciendo considerable somnolencia diurna. De igual forma, es frecuente la asociación a otras comorbilidades como dermatitis atópica y alergia a alimentos conjuntivitis, as-tenia, poliposis nasal, otitis media, infecciones del aparato respiratorio inferior, desencadenamiento de asma, síndromes de apnea obstructiva y cefalea entre otras, esta última puede estar presente en más de la mitad de los pacientes con rinitis (2, 3, 4, 5).

El asma y la rinitis son enfermedades comórbidas que sugieren el concepto “una vía aérea una enfermedad”. Un alto porcentaje de pacientes con rinitis (20-40%) tienen asma, mientras que un 30-50% de asmáticos tienen rinitis. Se ha sugerido que un óptimo manejo de la rinitis puede prevenir la aparición de asma o mejorar el asma coexistente (2).

Una vez diagnosticada, la Rinitis alérgica se puede clasificar en varios apartados según aparece en el mencionado documento ARIA, que utiliza parámetros de síntomas y calidad de vida para realizar la clasificación (Figura 1). Según la duración de los síntomas, hablaremos de rinitis intermitente o persistente y dependiendo de la gravedad de la misma y el impacto sobre la calidad de vida se trata de rinitis leve, moderada o grave (2,3).

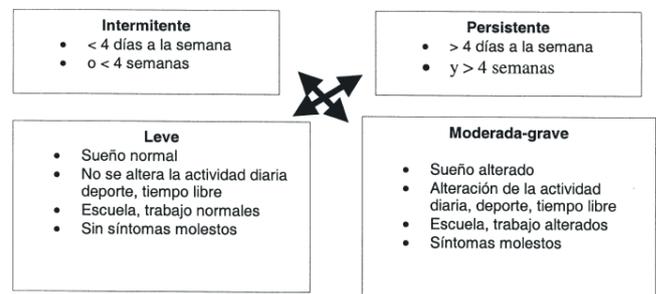


Figura 1. Clasificación de la duración y gravedad de la rinitis alérgica (ARIA 2001)<sup>2</sup>.

En las regiones tropicales como nuestro país los factores ambientales como la humedad y un alto porcentaje de la población vive en zonas que normalmente superan los niveles de 65 a 70% de humedad (1,6,7) (Tabla 1), condiciones socioeconómicas y el pobre acceso a servicios de salud, pueden tener un impacto en el empeoramiento de las condiciones respiratorias de los pacientes con alergia en el tracto aéreo superior como asma y rinitis alérgica,

perpetuación de síntomas y aparición de complicaciones. Es conocido que los pacientes con rinitis alérgica presentan fluctuaciones en su estado y condición respiratoria, actividad escolar y laboral, fatiga, irritabilidad, alteración en calidad del sueño por apneas, ronquido o sueño no reparador con subsecuente somnolencia diurna, limitación en actividades deportivas (4, 3, 8).

**Tabla 1. Niveles de humedad en Colombia reportados por el IDEAM.**

Caldas	85.4%
Santander	85.0%
San Andrés	83.0%
Bolívar	83.0%
Quindío	82.4%
Bogotá	80.1%
Cauca	79.1%

En las últimas décadas se ha descrito un aumento en la prevalencia de enfermedades relacionadas con hipersensibilidad como asma, alergias alimentarias, rinitis alérgica con relación directa ya conocida a factores ambientales y estacionales como la humedad, y factores exposicionales como contaminación. Se ha venido planteando además un nuevo direccionamiento que soporta este aumento en la prevalencia de dichas enfermedades conocida como la hipótesis de la higiene (9), donde se menciona que la reducción de microbios en etapas tempranas de la vida, las mejoras higiénicas, la vacunación, el uso de antibióticos y cambio en dieta y costumbres del estilo occidental moderno altera la microbiota intestinal que es la principal fuente posnatal de estimulación microbiana; la flora intestinal contribuye en el proceso de la enfermedad alérgica dado su efecto en la inmunidad de las mucosas (9). La respuesta alérgica puede aumentar en ausencia de exposición microbiana mientras el sistema inmunitario aún se desarrolla lo que conlleva a alteraciones en la maduración del sistema inmunológico, disbalance en inmunoregulación y mecanismos de tolerancia inmunológica (9,10,11).

Las enfermedades alérgicas están asociadas a un cambio en el balance de citoquinas Th1/Th2 inclinado hacia la respuesta Th2 liberando IL4 -5-13 así como producción de Inmunoglobulina E (IgE).

La organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) define los probióticos como: "Microorganismos vivos que en cantidades adecuadas otorgan beneficios para el huésped" (9,12).

La exposición temprana a la flora microbiana permite un cambio en el balance Th1/Th2 favoreciendo la respuesta celular Th1. Los probióticos modulan los receptores tipo Toll y el acoplamiento de proteoglicanos reconocedores de proteínas de los enterocitos llevando a la activación de células dendríticas y respuesta Th1. El resultado de esta activación puede suprimir la respuesta Th2, se potencia la producción de Interferón y disminuye FNT, IgE, IL5, IL10 (9,13,14)

Los resultados de varios estudios aleatorizados y controlados con placebo son contradictorios mientras que algunos ensayos con probióticos mejoran la calidad de vida otros, no muestran beneficios estadísticamente significativos. No se evidencian suficientes estudios en Latinoamérica, la mayoría muestran los beneficios de los probióticos en etapas tempranas de la vida y en la prevención de eczema y alergia alimentaria (9,10,13,15,16,17,18,19). Los más utilizados son bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. (9,12,13)

Existe un grupo de estudios específicos para asma y rinitis alérgica que evalúan tratamiento y prevención de enfermedades respiratorias. Un ejemplo es el estudio publicado por Wang y colaboradores (20), que evalúa *Lactobacillus P.* en 80 niños con mejoría sintomática estadísticamente significativa comparada con placebo. Algunos otros japoneses evidencian mejoría en el control de síntomas bajo el tratamiento de *Bifidobacterium Longum* BB536 en la Polinosis Cedar; mientras que otros no muestran beneficio alguno ni cambios en pruebas serológicas (13,17,18).

Se ha descrito que los probióticos podrían modular la producción de citoquinas por monocitos y linfocitos, con disminución en marcadores del sistema inmunológico como IL5, IL8 e IL10. Estos datos de suplemento con probióticos como regulador del sistema inmunológico obteniendo beneficios en la mejoría sintomática, disminución de recaídas, severidad de síntomas y uso de medicación base (9,10,13,18,19).

De igual forma se establece que el beneficio clínico de la terapia con probióticos depende de numerosos factores como el tipo de bacteria utilizada, ruta de administración, dosis, periodicidad y duración del tratamiento así como factores propios del huésped; es necesario realizar estudios y protocolos clínicos que permitan esclarecer la eficacia, mecanismo de acción y su implicación en la regulación del sistema inmune. (13,15)

## Metodología

Se realizó un estudio observacional analítico tipo corte transversal de 12 semanas de duración, en el cual se incluyeron 16 pacientes con rinitis alérgica sin tratamiento previo, que acudieron a consulta externa del servicio de Otorrinolaringología de la Clínica Pragma de Colombia en el periodo comprendido entre Enero y Abril de 2017, con un intervalo de seguimiento de 2 meses desde el diagnóstico e inicio del tratamiento y control posterior a la terapia médica dada.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica mayores de 14 años de edad que asisten a consulta especializada de Otorrinolaringología en la Clínica Pragma de Colombia en Bogotá, entre Febrero y Abril de 2017 que acepten ser incluidos en el estudio y desean evaluar el beneficio de probióticos vía oral por 4 semanas como terapia coadyuvante al tratamiento con antihistamínico sistémico y que cumplan con los criterios de inclusión requeridos por el estudio.

## Criterios de inclusión y exclusión

### Inclusión

- Pacientes mayores de 14 años de edad, que presentaran más de dos episodios de congestión nasal, rinorrea (anterior y posterior) estornudos y prurito nasal en el último año previo a la consulta.
- Pacientes que cumplan los criterios clínicos y paraclínicos de Rinitis Alérgica definidos por el consenso de la ARIA (17)
- Voluntarios que acepten y firmen el consentimiento informado.
- Voluntarios que diligencien el cuestionario de calidad de vida ESPRINT-15 validado al español.
- Pacientes con asma y/o dermatitis atópica con diagnóstico de Rinitis alérgica definidos por el consenso de la ARIA.
- Padres voluntarios para que su hijo (si es menor de edad o discapacidad) pertenezca al estudio.

### Exclusión

- Patología infecciosa nasosinusal
- Indicación quirúrgica
- Pacientes que estén recibiendo tratamiento con: anticolinérgicos intranasales, corticoides nasales, Anticuerpos Monoclonales, corticoides sistémicos, Antileucotrienos, terapia inmunológica o medicamentos homeopáticos.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que abandonen el estudio.
- Pacientes inmunosuprimidos.

### Intervención

Los probióticos a utilizar en este estudio son *Lactobacillus Acidophilus* en presentación disponible en el mercado sobres 1 gr equivalentes a 5000 millones de bacilos lácticos acidófilos liofilizados una toma diaria diluida en medio vaso con agua por 4 semanas una vez al día. Previa aceptación de ser incluido en el estudio con diligenciamiento y explicación de consentimiento informado se aplica el cuestionario ESPRINT-15 de calidad de vida validado al español previo y posterior a 4 semanas de tratamiento aleatorizado con probióticos vía oral.

### Evaluación y recolección de información

Para la recolección de datos se aplicó el cuestionario ESPRINT-15 validado al español, el cual fue realizado por el paciente al momento de ser incluido en el estudio y a las 6 semanas de tratamiento.

### Análisis estadístico

Se construyó una base de datos en Excel (Microsoft®, USA) versión 2007 para la recolección y análisis de datos, en donde se incluyeron los ítems del cuestionario ESPRINT-15. Con el paquete estadístico SPSS® 20 (IBM®, USA) se realizó depuración y procesamiento.

El análisis de los ítems o dominios fue realizado de acuerdo a la metodología definida por el mismo cuestionario, en donde se promediaron los ítems (0-6) adicionalmente se obtuvo una suma total de las puntuaciones de los 14 ítems más la puntuación dada en el cuestionario general. Éste se dividió por el número total de ítems. Se realizó una comparación de medias para los datos relacionados entre la puntuación por dimensiones y la puntuación global, comparando los resultados obtenidos en el cuestionario antes del tratamiento y posterior al tratamiento para determinar las diferencias existentes en la calidad de vida de pacientes con rinitis alérgica tratados con probióticos orales asociado al antihistamínico vía oral cubierto por Plan Obligatorio de Salud (POS) del paciente por igual tiempo de tratamiento.

Se utilizó la prueba específica según el caso, t de student o Wilcoxon según el comportamiento de normalidad de los datos para muestras relacionadas, se consideró como estadísticamente significativo una  $p < 0,05$  con un intervalo de confianza del 95%.

### Consideraciones éticas

Se diligenció un consentimiento informado previo al inicio del estudio, el cual fue explicado y aceptado libremente por cada paciente o padres en caso de ser menor de edad. El estudio fue llevado al comité de ética de la Clínica Pragma de Colombia la cual aprobó la realización del mismo.

### Resultados

Un total de 16 pacientes fueron incluidos en el estudio 9 mujeres, 7 hombres con una edad promedio de 33.29 años. Ningún paciente abandonó el estudio.

No se presentaron efectos adversos durante el tratamiento.

El grupo de pacientes estudiados (Tabla 2) presentaba una puntuación global en el cuestionario ESPRINT-15 previo al tratamiento con probióticos de 4.42 y posterior al tratamiento de 1.26 ( $P < 0.001$ )

Tabla 2. Comparación de puntuación global ESPRINT-15.

	Pre Tratamiento	Post Tratamiento
Puntuación Global ESPRINT -15	4,42	1,26
Desviación Estándar	0,9	0,8
Valor de P	>0.001	>0.001

Con respecto a los síntomas, actividades de la vida diaria, sueño y afectación psicológica con el uso de probióticos orales. Se observa que en todas las variables evaluadas se encuentra una diferencia estadísticamente significativa  $p < 0.000$  (Tabla 3)

Posterior al tratamiento se evidenció una reducción estadísticamente significativa en la severidad de los síntomas (4.83 Vs 1.48 en índice ESPRINT)  $p < 0.001$ , actividad diaria (4.60 Vs 1.31), sueño (4.76 Vs 1.29), aspecto psicológico (3.49 Vs 0.97) (Gráfica 1).

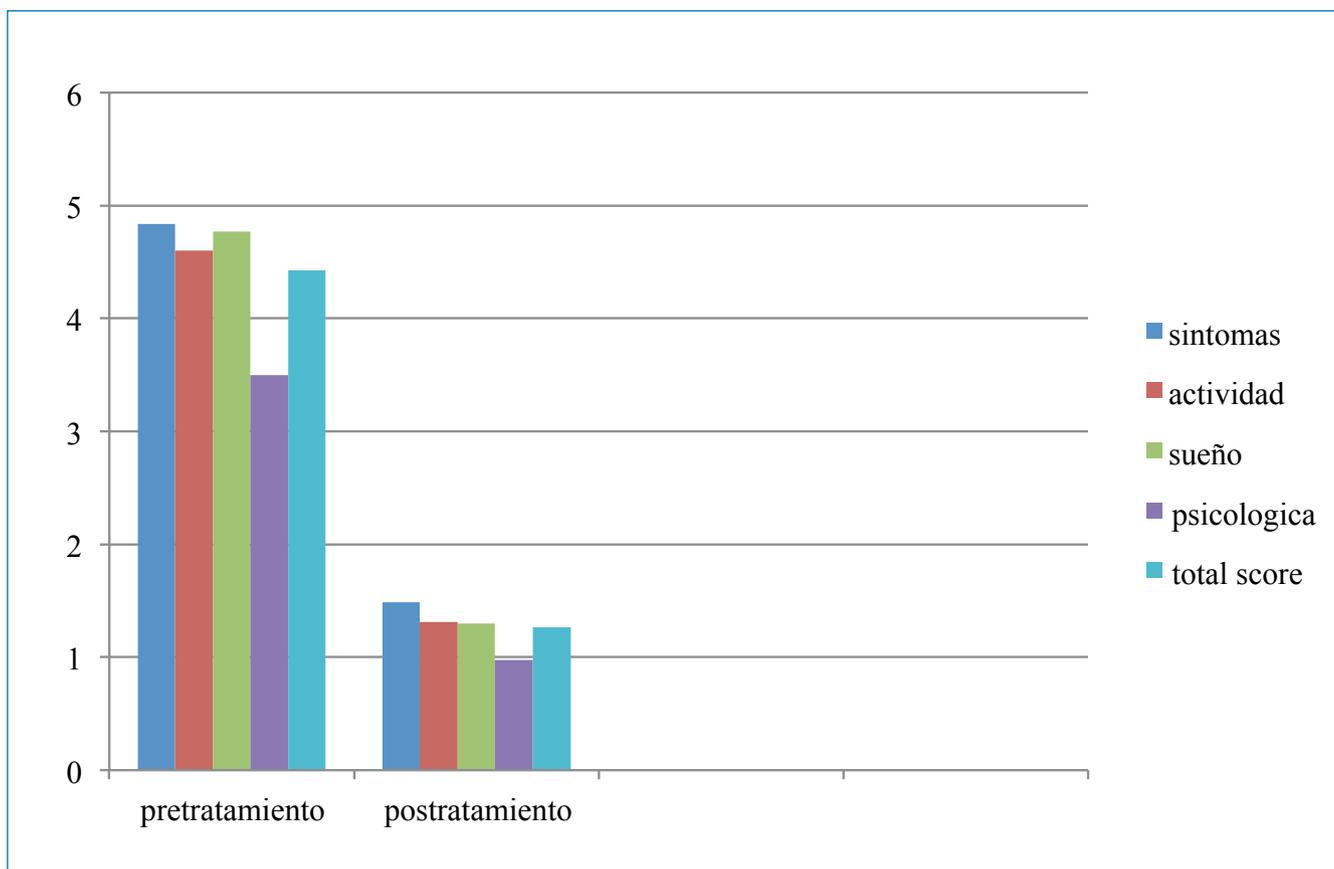


Gráfico 1. Resultados comparativos del cuestionario ESPRINT -15

Tabla 3. Comportamiento de las variables evaluadas por el cuestionario ESPRINT-15

Variables	Media Pre Tto	D.E.	Media Post Tto.	D.E.	P
Síntomas	4,8	0,8	1,48	0.8	<0.001
Actividades Vida Diaria	4,6	1.0	1,31	1.0	<0.000
Sueño	4,7	1.2	1,29	1.0	<0.000
Afectación Psicológica	3,49	1.2	0,97	0.8	<0.001

## Discusión

El manejo apropiado de la rinitis puede ser un componente importante en el manejo efectivo de condiciones respiratorias coexistentes, tales como asma, sinusitis y apnea del sueño.

Uno de los pilares fundamentales consiste en realizar un manejo del medio ambiente y el control de la humedad, especialmente para el control de ácaros. El mejor tratamiento para la rinitis, exacerbada por irritantes como el tabaco y el formaldehído, es evitar su exposición (10). Se ha demostrado que los corticoesteroides intranasales son los medicamentos más efectivos para el control de los síntomas en rinitis alérgica (10). Estos son más efectivos que

la combinación de antihistamínicos y antileucotrienos en el tratamiento de rinitis estacional y con exacerbación de los síntomas. Aunque son efectivos cuando se usan según necesidad (10).

Entre la batería de medicamentos usados para control de enfermedades inmunológicas se ha destacado el uso de probióticos orales en las últimas décadas. Se ha descrito que los probióticos podrían modular la producción de citoquinas por monocitos y linfocitos, con disminución en marcadores del sistema inmunológico como IL5, IL8 e IL10. Estos datos de suplemento con probióticos como regulador del sistema inmunológico evidencian el beneficio de su uso manifestado en la mejoría sintomática, disminución de recaídas, severidad de síntomas y requerimiento de la medicación base (9,10,13,18,19).

De igual forma se establece que el beneficio clínico de la terapia con probióticos depende de numerosos factores como el tipo de bacteria utilizada, ruta de administración, dosis, periodicidad y duración del tratamiento; así como factores propios del huésped. Es necesario realizar estudios y protocolos clínicos que permitan esclarecer la eficacia, mecanismo de acción y su implicación en la regulación del sistema inmune (13,15). Estos medicamentos son altamente efectivos en pacientes con ASMA, dermatitis atópica severa y sus efectos adversos son exigüos y escasamente significativos (9,10,17,20).

Los resultados del presente estudio indican que los probióticos sistémicos influyen de forma positiva la reducción de síntomas y la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica, así como la percepción de la enfermedad, adicional a las medidas no farmacológicas como educación e higiene ambiental y terapia con antihistamínicos orales. Biológicamente, aunque no está claramente definido su mecanismo de acción se asocia a la modulación del sistema inmune a través de inducción y producción de citoquinas lo que causa una respuesta dominante TH1 en pacientes alérgicos regulando y logrando un balance en la respuesta TH1/TH2 (9,20).

El tratamiento oral con probióticos sistémicos constituye una opción terapéutica no cubierta por el POS por lo tanto puede implicar costos adicionales para los pacientes.

El grado en el cual la calidad de vida es comprometida, varía principalmente dependiendo del estándar que un individuo considere con respecto a "buen estado de salud". Los cuestionarios de enfermedad específicos (Sinonasal Outcome Test, SNOT-22, Rhinitis Quality of Life Questionnaire, the Rhinosinusitis Disability Index, ESRINT questionnaire) son instrumentos ampliamente usados para medir la calidad de vida, porque describen de manera más precisa los problemas asociados con la enfermedad y ayudan a determinar la eficacia de un tratamiento y la mejoría de la sintomatología; reflejando la eficacia y seguridad con menores costos de determinado tratamiento (9,12,18,22).

La rinitis alérgica es capaz de alterar de manera significativa la calidad de vida de un paciente, al mismo tiempo, su desempeño, su productividad, actividad laboral o de escolaridad y su calidad de sueño. Por otra parte, usualmente está asociada a otras enfermedades respiratorias; y los costos resultantes de estas comorbilidades, incrementan aún más el impacto socioeconómico de la enfermedad (8,18,19). La evaluación de la presencia e intensidad de algunas enfermedades, se realiza investigando los síntomas característicos y los parámetros funcionales de un individuo (14). Esto ha llevado a muchos profesionales de la salud a estar más atentos a la valoración de la calidad de vida y la satisfacción del paciente, en paralelo a la evaluación de otros aspectos relacionados a la enfermedad o el tratamiento.

Se han llevado a cabo numerosos estudios en los últimos años para comprobar la eficacia, mecanismo de acción, dosis y protocolo terapéutico de los probióticos vía oral, y actualmente se encuentra aún en estudio la clarificación de su mecanismo de acción y su implicación en la inmunoregulación y control de los síntomas alérgicos (10,17).

En la actualidad, a pesar de las múltiples opciones de medicamentos disponibles en el mercado para el tratamiento de la rinitis alérgica, se ha logrado demostrar que sigue afectando sustancialmente la calidad de vida del paciente (8,14). Esta es una de las motivaciones para la realización de este estudio, ya que a pesar de someter a los pacientes a cualquier tipo de medicación, lo que hay que tener en cuenta como especialistas es la percepción que tenga el paciente de su enfermedad, del tratamiento y como éste ha influido en su calidad de vida.

## Conclusiones

Los pacientes tratados probióticos orales adicional a antihistamínico vía oral presentan reducción en los puntajes del cuestionario ESRINT-15 validada al español cuatro semanas después del tratamiento vía oral.

Los pacientes con rinitis alérgica tratados con probióticos orales adicional a antihistamínico vía oral refieren mejoría sintomática de su enfermedad así como percepción de mejoría en su calidad de vida posterior al tratamiento instaurado.

Se ha demostrado que esta terapéutica no presenta efectos secundarios.

Se establece que genera un costo adicional para los pacientes con rinitis alérgica dado que los probióticos orales constituyen una opción terapéutica no cubierta por el Plan Obligatorio de Salud en nuestro país.

El uso de probióticos podría ser una forma efectiva y segura de prevenir o tratar la rinitis alérgica pero su mecanismo de acción aún se encuentra por establecer.

## Recomendaciones

En la actualidad existen gran variedad de tratamientos para la rinitis alérgica, debido a la alta prevalencia de esta patología en nuestro país. Recomendamos que dentro de las decisiones clínicas para el uso de cualquier tratamiento se tenga en cuenta la percepción y la respuesta con respecto a su calidad de vida evaluada por el paciente. Estos resultados pueden ayudar a apoyar la toma de decisiones clínicas hasta que una evidencia más sólida esté disponible. Se deben realizar estudios a largo plazo, con una muestra más significativa para establecer beneficios y su implicación directa en recurrencia de síntomas alérgicos.

## Conflicto de interés

Ninguno declarado.

## REFERENCIAS

1. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondón MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2012 2007 [citado 2018 Jun 14]; 12-17. Disponible en: <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-12-17> doi: 10.1186/1471-2466-12-17.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, 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*. 2012;63: (86)8-160.
3. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA 2001). Disponible en <http://www.whiar.com>. Consultado Diciembre de 2016.
4. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management

- of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008 [citado 2018 Jun 17]; 122(2): S1–84. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749\(08\)01123-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091-6749(08)01123-8) doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
5. Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis. Treating the child. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:616-21.
  6. Instituto de hidrología, meteorología y estudios ambientales de Colombia IDEAM [Internet]. Bogotá, Colombia: Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de Colombia; 2014. [citado 2007 Jul 02] Disponible en <http://www.ideam.gov.co>
  7. Zapata E. Rinitis alérgica severa con compromiso etmoidal en pacientes con rayos X de senos paranasales normales. *Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello*. 2008;36(1):25-30.
  8. Camelo-Nunes IC, Solé D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):124-133
  9. Michail S. The role of probiotics in allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009; 5(1):5.
  10. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics* [Internet] 2013 [citado 2018 Jul 9]; 132(3):e666-76. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/132/3/e666.long> doi: 10.1542/peds.2013-0246.
  11. Ismail IH, Licciardi PV, Tang ML. Probiotic effects in allergic disease. *J Paediatr C Health*. 2013;49(9):709-715.
  12. <http://www.fao.org/> (Consultado Enero de 2017).
  13. Yang G, Liu ZQ, Yang PC. Treatment of allergic Rhinitis with probiotics: an alternative approach. *N Am J Med Sci*. 2013;5(8):465-468.
  14. Ouwehand AC. Antiallergic effects of probiotics. *J Nutr* [Internet]. 2007 [citado 2018 Mar 21];137(3):794S-7S. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article-lookup/doi/10.1093/jn/137.3.794S> doi: 10.1093/jn/137.3.794S.
  15. Costa DJ, Marteau P, Amouyal M, Poulsen LK, Hamelmann E, Cazaubiel M, et al. Efficacy and safety of the probiotic *Lactobacillus paracasei* LP-33 in allergic rhinitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (GA2LEN Study). *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:602-607.
  16. Manzano C, Estupiñan D, Poveda E. Clinical effects of probiotics: what does the evidence says. *Rev Chil Nutr*. 2012;39:98-110.
  17. Zajac AE, Adams A, Turner JH. A systematic Review and meta-analysis of probiotics for treatment of allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(6) 524-532.
  18. Kalliomaki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance of substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr* [Internet]. 2010 [citado 2018 Mar 18]; 140(3):713S-21S. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/article-lookup/doi/10.3945/jn.109.113761> doi: 10.3945/jn.109.113761.
  19. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2008 [citado 2018 Feb 10]; 46 (Suppl2): S87-01. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/523335> doi: 10.1086/523335.
  20. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial rhinitis with lactic acid bacteria *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15(2):152-8
  21. ESPRINT Study Group: Valero A, Izquierdo I, Sastre J, Navarro AM, Baró E, Martí-Guadaño E, 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):14-9.
  - 27 Valero A, Baró E, Sastre J, Navarro-Pulido AM, Izquierdo I, Martí-Guadaño E, 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.