



## Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org



### trabajos originales

## Evaluación clínica del tratamiento de la rinitis alérgica perenne con spray nasal de Fluticasona y Azelastina.

### Clinical evaluation of perennial allergic rhinitis treatment with Fluticasone and Azelastine nasal spray.

Héctor Ariza\*, Gabriela Ariza\*\*.

\* Otorrinolaringólogo, Hospital Militar Central UMNG. Director Centro Otoacústico, Bogotá; Otorrinolaringólogo, Clínica Infantil Colsubsidio.

\*\* Antropóloga Universidad de los Andes

Forma de citar: Ariza H, Ariza G. Evaluación clínica del tratamiento de la rinitis alérgica perenne con spray nasal de fluticasona y azelastina. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2018;46(4):294-300

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido: 13 de abril de 2018

Evaluado: 24 de mayo de 2018

Aceptado: 12 de julio de 2018

##### Palabras clave (DeCS):

Rinitis alérgica perenne,  
Antagonistas de los Receptores  
Histamínicos, azelastina,  
Glucocorticoides, fluticasona.

#### RESUMEN

**Introducción:** La azelastina es un antihistamínico tópico nasal, exento de los molestos efectos sistémicos, la cual asociada con fluticasona, ha mostrado excelentes resultados en el control de la rinitis alérgica. **Objetivo:** Evaluar los resultados del tratamiento del spray nasal de azelastina y fluticasona. **Diseño:** Observacional descriptivo prospectivo. **Materiales y métodos:** Se evaluaron 76 pacientes de ambos sexos, con edades entre los 12 y 59 años, con diagnóstico de rinitis alérgica en el que se midieron los síntomas: obstrucción, prurito, estornudos y rinorrea. La severidad de los síntomas fue valorada por el propio paciente de 0 a 10 pretratamiento, a la semana, dos, tres y cuatro semanas de iniciado el tratamiento, el cual fue igual para todos los pacientes, con control ambiental y la atomización de 2 puff en cada fosa nasal del spray de azelastina y fluticasona. Se hizo seguimiento de los síntomas nasales y la aparición de efectos colaterales. **Resultados:** Se observó una diferencia estadísticamente significativa

Correspondencia:

Héctor Ariza

Correo electrónico: heariza@gmail.com

Carrera 8 No. 49-25 (804). Bogotá DC, Colombia.

entre el puntaje obtenido previo al tratamiento y en la evaluación posterior desde la primera semana de uso y hasta el momento del seguimiento final a la cuarta semana ( $p < 0,0001$  Friedman F). *Conclusiones:* El spray nasal de azelastina y fluticasona, es muy útil en el control de los síntomas de rinitis alérgica, mostrando además un adecuado perfil de seguridad.

#### Key words (MeSH):

Rhinitis, Allergic, Perennial;  
Histamine Antagonists, azelastine,  
intranasal Glucocorticoides,  
fluticasone.

#### ABSTRACT

*Introduction:* Azelastine, is a topical nasal antihistamine free of systemic effects, the quality associated with fluticasone, has been excellent in the control of allergic rhinitis. *Objective:* To evaluate the results of the treatment of the nasal spray of azelastine and fluticasone. *Design:* Prospective and descriptive study. *Methods:* 76 patients of both sexes, aged between 12 and 59 years, with a diagnosis of allergic rhinitis in which the symptoms were measured: obstruction, pruritus, sneezing and rhinorrhea. The severity of each symptom was assessed by the patient from 0 to 10 before and after a week, two, three and four weeks, which was the same for all patients, with environmental control and the atomization of 2 puffs in each nostril of the azelastine and fluticasone spray. A follow-up of nasal symptoms and the appearance of side effects. *Results:* A statistically significant difference was observed between the score obtained before the treatment and in the subsequent evaluation from the first week until the time of the final follow-up at the fourth week ( $p < 0.0001$  Friedman F). *Conclusion:* The nasal spray of azelastine and fluticasone is very useful in the control of the symptoms of allergic rhinitis.

#### Introducción

La rinitis alérgica es una enfermedad muy común, que afecta tanto a niños como adultos y se define como una enfermedad inflamatoria de la mucosa nasal mediada por IgE, la cual es inducida por la exposición a alérgenos en un individuo previamente sensibilizado. Afecta aproximadamente al 18% de la población europea y un 16% de la población norteamericana. En Colombia la prevalencia de rinitis alérgica en la población general es del 22.6%. Los síntomas de la rinitis alérgica incluyen obstrucción nasal, estornudos frecuentes, prurito nasal y rinorrea (1).

La rinitis alérgica se clasifica como perenne, si los síntomas aparecen durante todo el año, o estacional, si los síntomas aparecen relacionados con los cambios de estación. La rinitis alérgica perenne es principalmente ocasionada por alérgenos caseros (ácaros, polvo, hongos, cucarachas y epitelios de animales). La rinitis estacional es ocasionada por alérgenos del medio externo como pólenes y esporas.

El diagnóstico es primordialmente por la historia clínica, con la presencia de los síntomas característicos de rinitis y los hallazgos al examen físico, que incluyen facies alérgica, respiración oral, hiponasalidad, mucosa nasal pálida e hipertrofia de cornetes. Las pruebas de laboratorio, que apoyan el origen alérgico de la rinitis, incluyen el recuento de eosinófilos en el hemograma y en el citograma nasal, la determinación de la IgE sérica total y la IgE sérica específica (RAST). Las pruebas dérmicas son muy útiles en el diagnóstico etiológico. El tratamiento debe incluir medidas efectivas para evitar la exposición alérgica, tratamiento farmacológico, inmunoterapia y educación. El tratamiento quirúrgico está indicado en ocasiones.

Dentro del tratamiento farmacológico se cuenta primordialmente con los antihistamínicos y los corticoides nasales (2, 3, 4). Los antihistamínicos mejoran los síntomas de la fase temprana como son el prurito, estornudadera, rinorrea y congestión nasal, mediante el bloqueo competitivo de los receptores H1, que se encuentran localizados en la red vascular, glándulas mucoides y terminaciones nerviosas nasales. Los antihistamínicos orales siguen siendo de gran utilidad en el tratamiento de la rinitis alérgica, pero pueden ocasionar efectos colaterales como sedación, sequedad de mucosas, visión borrosa, retención urinaria, taquicardia, estreñimiento, aumento de peso y estimulación paradójica.

La azelastina es un antihistamínico tópico de segunda generación, derivado del grupo ftalazinónico que tiene una alta afinidad y selectividad por los receptores H1 de la histamina con mínima o ninguna afinidad por otros receptores para aminas biológicas. Por lo tanto, carece de efectos anti-muscarínicos, anti  $\alpha$ -adrenérgicos y antisero-toninérgicos. Además de sus propiedades antihistamínicas, posee propiedades antialérgicas y antiinflamatorias, es pobremente absorbida después de la administración nasal y no atraviesa la barrera hematoencefálica (5, 6, 7, 8, 9).

Los corticoides tópicos nasales son actualmente, los fármacos más efectivos en el tratamiento de la rinitis alérgica y presentan muy pocos efectos secundarios cuando se usan a las dosis recomendadas. Son más efectivos que el cromoglicato y los antihistamínicos de segunda generación en el control de los síntomas de la rinitis alérgica (10, 11, 12). Las guías de la Academia Americana de Otorrinolaringología recomiendan los corticoides tópicos nasales en todos los pacientes con síntomas que afectan la calidad de vida y la terapia combinada de corticoides + antihistamínicos intrana-

sales en los pacientes que no mejoran con la monoterapia de corticoides intranasales.

La fluticasona es un corticoide sintético trifluorinado, que tiene una gran afinidad y selectividad por el receptor para glucocorticoides, con una baja disociación del receptor por su elevada lipofilia y posterior a la aplicación en spray posee una rápida y elevada penetración a la mucosa nasal, además de una marcada retención tisular, lo cual permite una alta biodisponibilidad local y una biodisponibilidad sistémica media de 0,51%. La baja absorción por el tracto gastrointestinal determina que el riesgo de efectos sistémicos resultantes sea prácticamente nulo.

Las guías y protocolos de manejo actualizados en años recientes recomiendan cada vez con mayor fuerza, el uso de la terapia tópica, pues exhibe notorias ventajas sobre la administración sistémica. La aplicación directa de medicamentos en la mucosa de la nariz, permiten una acción y una mejoría sintomática más rápidas y minimiza los potenciales efectos sistémicos de la medicación (13, 14).

Numerosos estudios controlados con placebos comparativos versus la monoterapia tópica con azelastina y fluticasona, confirman la superioridad de la combinación de azelastina + fluticasona en formulación única de spray nasal para el rápido control, efectivo y sostenido de todos los síntomas de la rinitis alérgica, en especial de los pacientes con enfermedad moderada a severa, además de tener un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad a corto y a largo plazo (15, 16, 17, 18).

La mayor eficacia de la terapia combinada, con respecto a la administración separada de la azelastina y la fluticasona es debida a la conjugación y potencialización de los efectos de cada una de estas sustancias, sobre los síntomas de los pacientes con rinitis alérgica (15).

La rinitis alérgica es una enfermedad muy frecuente, que puede estar asociada con múltiples comorbilidades: sinusitis, otitis, asma, conjuntivitis, apnea del sueño, etc. (19, 20), por lo que es muy importante dar un tratamiento adecuado, para evitar que ocurran complicaciones de la enfermedad alérgica. La cronicidad del tratamiento, además de la necesidad de administrar numerosos medicamentos, ocasiona en el paciente poca adherencia al mismo.

El advenimiento de la presentación farmacológica que combina un antihistamínico tópico (azelastina) y un corticoide de acción local (fluticasona) en spray de actividad exclusivamente nasal, motivaron la realización de este estudio prospectivo y descriptivo, en el que se evalúa la eficacia clínica de este medicamento que potencia la actividad farmacéutica de dos excelentes medicamentos en el tratamiento de la rinitis alérgica.

## Objetivos

- Medir la severidad de los síntomas de rinitis alérgica: obstrucción nasal, prurito nasal, estornudos y rinorrea, en una Escala Visual Análoga de 0 a 10 definiéndose como

0: ausencia completa del síntoma y 10: presencia de síntoma muy severo.

- Evaluar los resultados del tratamiento del spray nasal de azelastina + fluticasona, 2 disparos en cada fosa nasal una vez al día, aplicando nuevamente la escala análoga de calificación de síntomas a la semana, dos semanas tres semanas y cuatro semanas de uso del medicamento para observar la mejoría o no de los síntomas de rinitis alérgica.

## Propósitos

1. Mejorar la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica perenne severa.
2. Asegurar una mayor adherencia del tratamiento de la rinitis con la administración de un sólo medicamento.
3. Evitar la polimedicación en el tratamiento del paciente con rinitis alérgica.
4. Difundir nuevas formas de tratamiento de la rinitis alérgica perenne severa.

## Metodología

### Universo y muestra

De todos los pacientes que asistieron a consulta al Centro Otoacústico de Bogotá entre el 1° de octubre del 2017 al 31 de enero del 2018, se seleccionaron 76 pacientes con rinitis alérgica perenne severa.

### Diseño de estudio

Se diseñó un estudio clínico, prospectivo y descriptivo en el que se pudiera evaluar la eficacia clínica de la asociación de la azelastina y la fluticasona como monoterapia de la rinitis alérgica perenne severa. Se seleccionaron pacientes con rinitis alérgica perenne severa, mayores de 12 años y con IgE sérica total mayor de 150 UI/ml.

Se excluyeron los pacientes menores de 12 años, por no tener autorización de la FDA, ni por el INVIMA, para el uso del medicamento a estudiar en los pacientes menores de esta edad. Se excluyeron también los pacientes que abandonaron el tratamiento.

Se evaluaron y calificaron los síntomas: obstrucción nasal, prurito nasal, estornudos y rinorrea, mediante escala visual análoga definiéndose como 0: la ausencia completa del síntoma y 10: como la presencia de síntoma muy severo.

A todos los pacientes se les dieron instrucciones de cómo realizar un control ambiental eficaz de alergias y material informativo escrito. Se les recomendó la aplicación de dos disparos en cada fosa nasal una vez al día en la noche (un puff = 0.137 ml, con contenido de azelastina clorhidrato 137 µg y fluticasona propionato 50 µg). Nuevamente el paciente evaluó vía telefónica y presencial, con la escala visual análoga, los cambios en sus síntomas a la semana, dos semanas, tres semanas y cuatro semanas de tratamiento.

Se hizo además un registro de la presencia o no de efectos colaterales: mal sabor residual, epistaxis, costras

nasales, perforación septal, sedación, sequedad de mucosas, visión borrosa, retención urinaria y otros.

### Análisis estadístico

Se diseñó un formato de recolección de información que corresponde con una base de datos del programa SPSS (v.15; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA); programa con el que se realizó el análisis estadístico.

La medición principal fue la escala visual análoga (EVA) para la reducción de los síntomas antes y después de la intervención, se contrastó la hipótesis en búsqueda de diferencias entre la medición previa y posterior al tratamiento con pruebas de estadística no paramétrica para múltiples muestras repetidas (F de Friedman) y posteriormente al identificar diferencias estadísticamente significativas se llevó a cabo un análisis post-hoc para identificar específicamente las diferencias encontradas (análisis post-hoc Wilcoxon ajustado a valores de p computados) (Gráficas V, VI, VII y VIII).

### Resultados

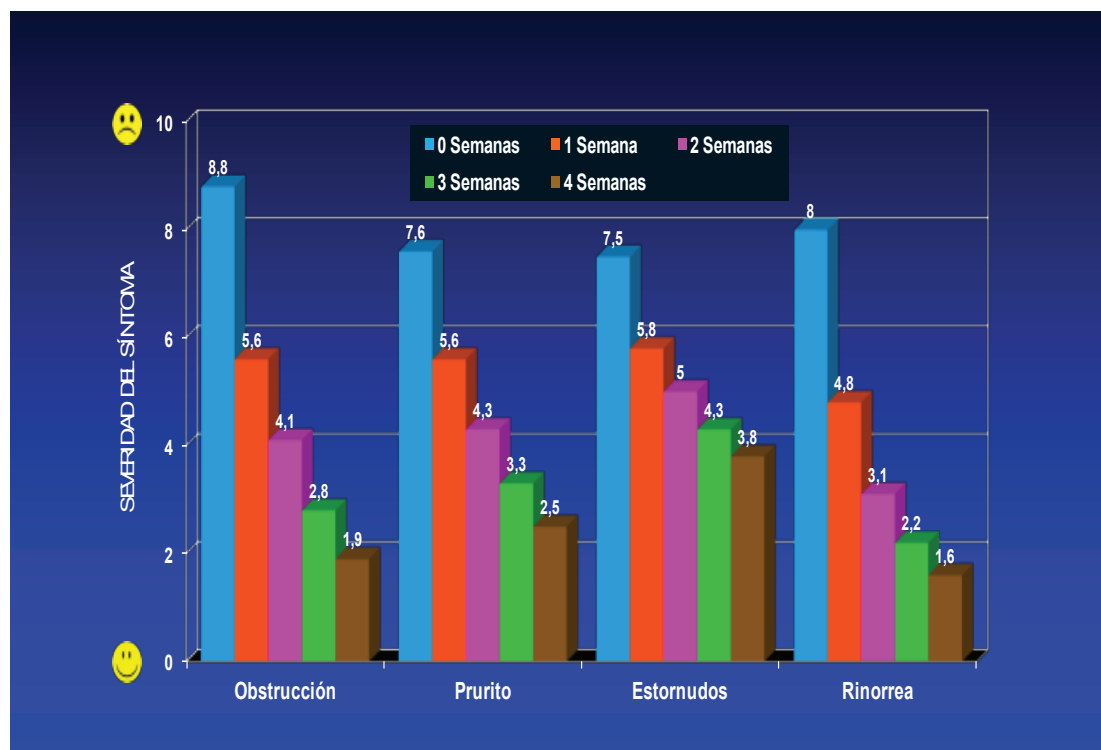
Se seleccionaron 76 pacientes con una edad media de 29,9 años ( $DE \pm 12,9$ ) con edades desde los 12 hasta los 59 años. Se observó en la inclusión una predominancia del género femenino ( $n=50$ )(68,5%) en relación al masculino en el que se reclutaron 26 pacientes (34,2%) (Tabla 1), con resultados similares a la casuística informada en estudios previos (15), con mayor número de casos en la segunda y tercera décadas de la vida.

**Tabla 1. Distribución por grupo etáreo y sexo de pacientes con rinitis alérgica.**

Edad	Masculino	Femenino	Total
12-20	8	12	20 (26.3%)
21-30	8	14	22 (29%)
31-40	6	8	14 (18.4%)
41-50	2	12	14 (18.4%)
51-60	2	4	6 (7.9%)
< 60	0	0	0 (0%)
<b>Total</b>	<b>26 (34.2%)</b>	<b>50(65.8%)</b>	<b>76(100%)</b>

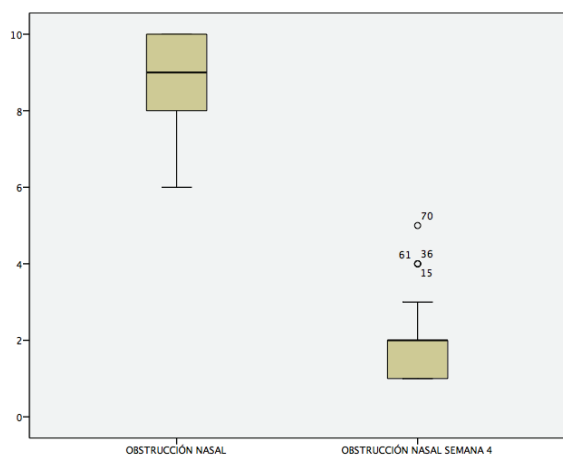
Los síntomas que más afectaban a los pacientes, fueron obstrucción nasal y rinorrea en menor proporción, prurito nasal y estornudos. A los sujetos en estudio se les recomendó la atomización de 2 puff en cada fosa nasal de spray de azelastina + fluticasona en cada fosa nasal una vez al día en la noche y se evaluó a través de la escala visual análoga (VAS o EVA), los cambios en sus síntomas (obstrucción nasal, prurito, estornudos y rinorrea) a la semana, dos semanas, tres semanas y cuatro semanas (Gráfico 1).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el puntaje obtenido en la EVA de los síntomas previos al tratamiento y el informado por los pacientes en la evaluación posterior al tratamiento desde la primera semana de uso y hasta el momento del seguimiento final a la cuarta semana ( $p < 0,0001$  Friedman F) (Gráfico 2,3,4,5). Se realizaron pruebas post-hoc identificando una disminución significativa de los síntomas con cada semana transcurrida del tratamiento hasta encontrar la máxima reducción en la cuarta semana de

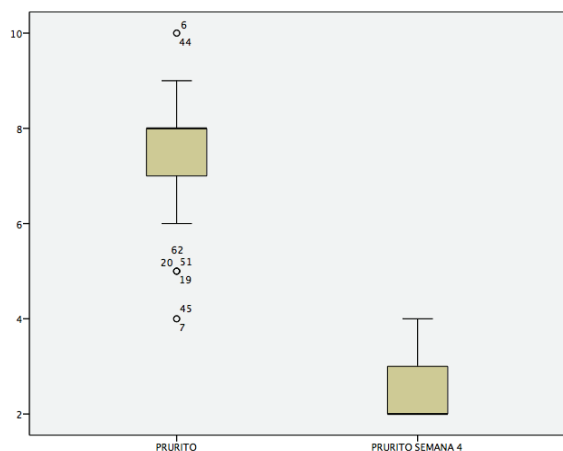


**Gráfico 1.** Evolución clínica de los síntomas de rinitis alérgica tratada con spray nasal de azelastina + fluticasona.

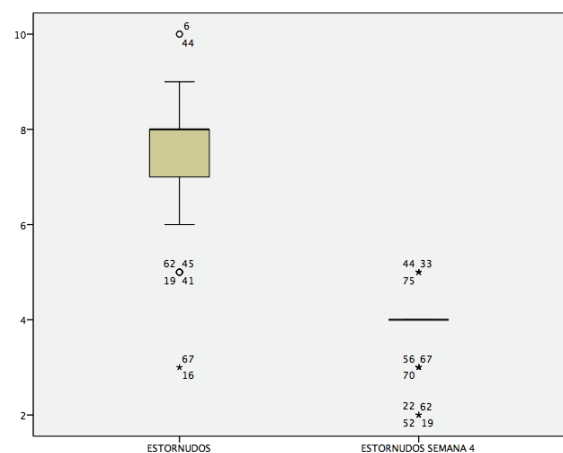
evaluación ( $p < 0,01$  Wilcoxon ajustado a valores de  $p$  computados) (Tabla 2).



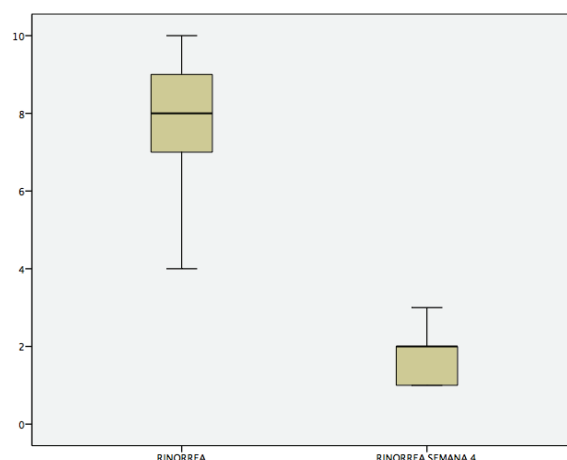
**Gráfico 2.** Evaluación del cambio en la intensidad de la obstrucción nasal en los pacientes con rinitis alérgica perenne severa (raps) incluidos en el estudio.



**Gráfico 3.** Evaluación del cambio en la intensidad del prurito en los pacientes con rinitis alérgica perenne severa (raps) incluidos en el estudio.



**Gráfico 4.** Evaluación del cambio en la intensidad de los estornudos en los pacientes con rinitis alérgica perenne severa (raps) incluidos en el estudio.



**Gráfico 5.** Evaluación del cambio en la intensidad de la rinorrea en los pacientes con rinitis alérgica perenne severa (raps) incluidos en el estudio.

**Tabla 2.** Evaluación del cambio en la intensidad de los síntomas de pacientes con rinitis alérgica perenne severa (raps) incluidos en el estudio.

(n=76)	MEDIANA (EVA)	MIN/MAX (EVA)	RIQ (EVA)	P
<b>Obstrucción Nasal</b>				
Inicial	9	6-10	4	p* < 0,001 p** < 0,01
1 semana	5	4-8	4	
2 semana	4	2-7	5	
3 semana	3	2-5	3	
4 semana	2	1-5	3	
<b>Prurito</b>				
Inicial	8	4-10	6	p < 0,001 p** < 0,01
1 semana	6	3-7	4	
2 semana	4	2-6	4	
3 semana	3	2-4	2	
4 semana	2	2-4	2	
<b>Estornudos</b>				
Inicial	8	3-10	7	p < 0,001 p** < 0,01
1 semana	6	3-8	5	
2 semana	5	3-7	4	
3 semana	4	2-6	4	
4 semana	4	2-5	3	
<b>Rinorrea</b>				
Inicial	8	4-10	6	p < 0,001 p** < 0,01
1 semana	5	3-7	4	
2 semana	3	2-5	3	
3 semana	2	1-4	3	
4 semana	2	1-3	2	

EVA: Escala visual análoga

p\* = Prueba de Friedman (F) estadística no paramétrica, prueba para varias muestras relacionadas.

p\*\* = Prueba de Wilcoxon ajustada a valores de  $p$  computados como análisis post-hoc.

En la evaluación de los efectos secundarios (Tabla 3), el síntoma mal sabor residual fue el más frecuente con una incidencia del 92% (70 de 76 pacientes). Dicha molestia fue bien tolerada por la totalidad de los pacientes y banalizado ante la mejoría de los síntomas con el tratamiento realizado. La presencia de costras hemáticas fue otro síntoma que se presentó en el 19.7% de los pacientes (15 de 76 pacientes), que cedió fácilmente con lubricación nasal y explicación adicional de la forma correcta de aplicación del spray. Ningún paciente presentó epistaxis franca. Los otros síntomas evaluados como posibles efectos secundarios, no se presentaron en ninguno de los pacientes evaluados (perforación septal, sedación, sequedad de mucosas, visión borrosa, retención urinaria, depresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y otros).

**Tabla 3. Distribución de síntomas secundarios relacionados con el uso de spray nasal de azelastina + fluticasona.**

Síntoma	No.	Total pacientes	%
Mal sabor residual	70	76	92
Costras hemáticas	15	76	19.7
Perforación septal	0	76	0
Sedación	0	76	0
Sequedad mucosas	0	76	0
Visión borrosa	0	76	0
Retención urinaria	0	76	0
Depresión eje H-H-S	0	76	0
Otros	0	76	0

La adherencia al tratamiento fue del 100% no hubo abandono del tratamiento por ninguno de los pacientes estudiados.

## Discusión

La rinitis alérgica es una enfermedad de común ocurrencia, alta prevalencia, con implicaciones económicas, laborales, escolares y con presencia de múltiples comorbilidades, que determinan un deterioro importante en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Además, los medicamentos recomendados, ocasionan toda suerte de efectos secundarios, que también afectan la calidad de vida de estos pacientes (1, 2, 3, 4, 8, 13).

La mayoría de los organismos internacionales que regulan el tratamiento de la enfermedad alérgica nasal, recomiendan la aplicación directa en el órgano blanco, en este caso en la mucosa nasal, de los medicamentos más eficaces en el control de la rinitis: antihistamínicos y corticoides (14). Ratner et al (15), publicaron un estudio aleatorizado, doble-ciego y multicéntrico, en el que compararon la eficacia clínica en el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica estacional, para lo cual dividieron en tres grupos los pacientes a estudiar: el primero recibió spray nasal de azelastina sola,

el segundo recibió spray nasal de fluticasona sola y el tercero la combinación de azelastina y fluticasona en spray nasal. Encontraron que la combinación de azelastina y fluticasona fue más eficaz en proveer un beneficio terapéutico para los pacientes con rinitis alérgica, comparada con la terapia de cada agente por separado.

Hay otros estudios que evalúan la eficacia del tratamiento con azelastina individualmente y de la fluticasona comparadas con placebo, siendo la respuesta clínica mucho mejor con los medicamentos que con el placebo (5, 6, 7, 11, 12, 16, 17,18).

El presente estudio evaluó la eficacia terapéutica de la combinación de la azelastina (como antihistamínico tópico) y de la fluticasona tópica nasal, en monoterapia, demostrando una excelente respuesta terapéutica en cada uno de los síntomas evaluados, evidenciable desde la primera semana de tratamiento, con una mayor mejoría clínica en la medida en que se avanzaba en el tratamiento, con un excelente perfil de seguridad evidenciándose mínimos efectos secundarios locales (mal sabor en la boca y costras hemáticas) sin observarse ninguno de los efectos secundarios sistémicos encuestados.

Por lo anterior se puede inferir que la aplicación en monoterapia de azelastina y fluticasona tópicos nasales, asegura un adecuado control de los síntomas de la rinitis alérgica perenne, permitiéndole al paciente tener una mejor calidad de vida, estabilidad en la asistencia escolar y laboral, tener una mayor adherencia al tratamiento y disminuir costos en medicamentos para el tratamiento de su rinitis alérgica.

## Conclusiones

- La rinitis alérgica es una enfermedad muy común y es crónica.
- Se requiere el uso de medicamentos por tiempos prolongados, los cuales ocasionan efectos secundarios y colaterales con frecuencia, en especial los de aplicación sistémica.
- Los organismos internacionales recomiendan el uso de medicamentos tópicos: antihistamínicos y corticoides.
- La asociación de la azelastina (antihistamínico) y fluticasona (corticoide) es muy eficaz en el control de los síntomas de la RAPS.
- Excelente perfil de seguridad, pues son medicamentos de acción local exclusiva.
- Los pacientes con RAPS tienen una alta tasa de deserción por requerir alto número de medicamentos, por su costo, por sus efectos secundarios y por el temor de los pacientes a volverse “adictos” al medicamento.
- El uso de un solo spray (monoterapia) de la combinación de azelastina y fluticasona permite una mayor adherencia al tratamiento, con mejores resultados terapéuticos.

## Conflicto de interés

El presente estudio fue plenamente financiado con recursos propios.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Dioselina Mejía por la transcripción del manuscrito, a Pablo Amaya por la elaboración de las gráficas y del material audiovisual, al Doctor Diego Rosselli por la asesoría en la metodología de la investigación y al Dr. Néstor González por la asesoría en el análisis estadístico de datos.

## REFERENCIAS

- García-Gómez E. Rinitis alérgica. En: Peñaranda A, García-Gómez JM, Pinzón M. Manual de Otorrinolaringología, Cabeza y Cuello. 1ª Ed. Bogotá D.C: Amolca; 2007. p. 279–293.
- Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 1998;317:1624-9.
- Nielsen LP, Dahl R. Comparison of intranasal corticosteroids and antihistamines in allergic rhinitis. *Am J Respir Med*. 2003;2:55-65
- Berlin JM, Golden SJ, Teets S, Lehman EB, Lucas T, Craig TJ. Efficacy of steroid nasal spray compared with an antihistamine nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Am Osteopath Assoc* [Internet]. 2000 [Consultado 2018 Mar 2];100(7 Suppl):S8-S13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10948809>
- Berger WE, White MV, Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory response to loratadine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:205-211.
- Corren J, Storm's W, Bernstein J, Berger W, Nayak A, Sacks H. Efectiveness of azelastine nasal spray compared whit oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther*. 2005;27:543-553.
- Newson-Smith G, Powell M, Baehre H, Garnham SP, MacMahon MT. A placebo controlled study comparing the efficacy of intranasal azelastine and beclomethasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254(5):236-241.
- Salib JR, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf*. 2003;26:863-93.
- Davies RJ, Bagnall AC, McCabe RN, Calderon MA, Wang JH. Antihistamines: topical vs oral administration. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(suppl 3):11-17.
- Nathan RA, Berger W, Yang W, Cheema A, Silvey M, Wu W, et al. Effect of once-daily fluticasone furoate nasal spray on nasal symptoms in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:497-505.
- Given JT, Cheema AS, Dreykluft T, Stillerman A, Silvey M, Wu W, et al. Fluticasone furoate nasal spray is effective and well tolerated for perennial allergic rhinitis in adolescents and adults. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:444-50.
- Vasar M, Houle PA, Douglas JA, Meltzer EO, Silvey M, Wu W, et al. Fluticasone furoate nasal spray: Effective monotherapy for symptoms of perennial allergic rhinitis in adults/adolescents. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29:313-21.
- Berger WE, Meltzer EO. Intranasal spray medications for maintenance therapy of allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29:273-282.
- Rossi O, Massaro I, Caminati M, Quecchia C, Fassio F, Heffler E, et al. Escaping the trap of allergic rhinitis. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:17-21.
- Ratner PH, Hampel F, Van-Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:74-81
- Ridolo E, Montagni M, Melli V, Bonzano L, Incorvaia C, Canonica GW. A role for the intranasal formulation of azelastine hydrochloride/fluticasone propionate in the treatment of allergic rhinitis. *Ther Deliv*. 2015;6:653-659.
- Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, Price D, Ginsberg D, Carr W. MP 29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double – blind, placebo – controlled trial of efficacy and safety. *Allergic Asthma Proc*. 2012;33:324-32.
- Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:168-73.
- Morales JE, Correa E. Otitis media no supurativa. En: Rivas JA, Ariza HF. Tratado de Otolología y Audiología. 1ª Ed. Bogotá DC: Amolca. 2007. p. 283-298.
- Ariza HF, Morales JE. Otitis Media exudativa o crónica. En: Leal FJ, Plata E. El Pediatra Eficiente. 7 edición. 1ª Ed. Bogotá DC: Médica Panamericana. 2013. p. 535-43.