

SÍNDROME DE RINITIS-ASMA COMBINADAS (CARAS): CONCEPTOS GENERALES Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) y el asma alérgicas constituyen actualmente un serio problema de salud pública mundial debido al aumento considerable de la prevalencia de cada una de ellas entre la población general durante las últimas décadas, tanto en los países industrializados como en las naciones en vías de desarrollo, así como a la relevante morbilidad ocasionada por la RA, la creciente mortalidad asociada al asma alérgica y la carga económica sustancial que estas entidades imponen sobre los pacientes, la sociedad, en general, y los sistemas de atención en salud, relacionada con la discapacidad laboral, los gastos en medicación o el consumo de recursos de atención en salud (consultas médicas, hospitalizaciones, etc.), entre otros aspectos.¹⁻⁸

De otra parte, a menudo estas dos entidades coexisten en los mismos pacientes y esto no solo genera un mayor impacto adverso para los individuos afectados en términos de deterioro de la calidad de vida y del desempeño laboral o académico, alta frecuencia de exacerbaciones asmáticas agudas e incremento de la morbi-mortalidad, sino que aumenta notablemente los costos directos e indirectos de la atención en salud.^{1-6,8-13}

Aunque la RA y el asma alérgica afectan diferentes porciones del tracto respiratorio y a menudo son manejadas como entidades separadas en la práctica cotidiana, en realidad representan la expresión clínica a nivel de la vía aérea de un trastorno único subyacente: la enfermedad alérgica sistémica, y su alta coexistencia, confirmada por sólidas evidencias experimentales, epidemiológicas y clínicas, es la consecuencia de la íntima conexión entre ambas ya que comparten determinantes genéticos, características y mecanismos fisiopatológicos comunes (entre ellos, la inflamación crónica de la vía aérea mediada por IgE), así como similares factores desencadenantes y de riesgo.^{2-6,8-12,14-20}

Ello, sumado al reconocimiento de la integridad funcional (fisiológica) de toda la vía aérea y de las múltiples interacciones complejas de índole inmunológica y patofisiológica entre las estructuras del tracto respiratorio superior e inferior, ha llevado tanto al desarrollo y aceptación unánime durante las últimas décadas del concepto de la enfermedad unificada de la vía aérea (UAD, por United Airway Disease), como al más reciente establecimiento del denominado síndrome combinado de rinitis alérgica y asma (SCRAAS o CARAS, por Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome), por parte de la Organización Mundial de Alergia (WAO; por World Allergy Organization).^{2,4-10,15-22}

Este último, además de caracterizar a la RA y al asma alérgica como un trastorno único, resultante de la reacción alérgica-inflamatoria de la totalidad de la vía aérea, permite ofrecer a los pacientes un enfoque terapéutico individualizado mucho más racional e integrado, dirigido al control efectivo de las manifestaciones alérgicas tanto en las vías respiratorias superiores como en las inferiores y, de otra parte, enfatiza la importancia del manejo oportuno y apropiado de la RA para lograr un mejor control de la misma y, por ende, del asma asociada, en concordancia con las recomendaciones vigentes para el manejo de la alergia respiratoria.^{2,5-7,9,10,15-17,19,21-27}

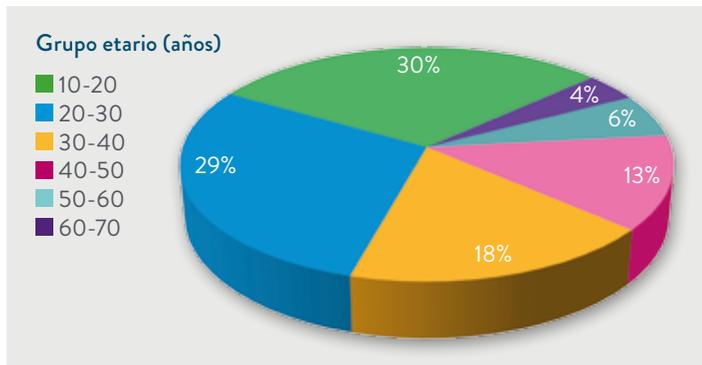
CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS DE LA RINITIS ALÉRGICA Y EL ASMA ALÉRGICA

Si bien durante las últimas décadas la prevalencia de las enfermedades alérgicas, en general, ha continuado aumentado en todo el mundo al punto que actualmente afectan en conjunto a por lo menos 20% de la población global, resulta particularmente preocupante el incremento sostenido en la prevalencia de la RA y el asma alérgica; puesto que en la mayoría de países industrializados las tasas de estas dos entidades parecen haberse estabilizado desde hace algunos años, dicho fenómeno se ha atribuido en gran medida al dramático incremento de las alergias respiratorias en las naciones en vías de desarrollo durante los últimos años, a consecuencia, entre otros factores, de la creciente urbanización que vienen experimentando.^{2-6,8,10,14,28-33}

En la actualidad la RA es la enfermedad atópica de mayor frecuencia y la variedad más prevalente de rinitis crónica entre la población general. Aunque puede presentarse a cualquier edad, la sensibilización ocurre predominantemente en la infancia temprana, una vez ha tenido lugar la rápida evolución del sistema inmune que permite la activación de la respuesta de los linfocitos Th2 y la subsiguiente reacción sistémica dependiente de IgE. Los primeros síntomas pueden presentarse a edades tempranas (incluso durante el primer año de vida) y en este sentido, diversos estudios han demostrado que por lo menos 9% de los infantes menores de 18 meses presentan sintomatología sugestiva de RA, mientras que tal porcentaje asciende hasta 20% entre aquellos con dermatitis atópica (DA); de hecho, la presencia de DA y anticuerpos IgE específicos contra alérgenos comunes a una edad ≤ 2 años triplica el riesgo de desarrollar RA antes de los 5 años y dicho riesgo aumenta de manera proporcional a la severidad de la DA.^{2,6,11,15-18,20,23,29,30,34-37}

En los estudios longitudinales con distribución etaria, la prevalencia de la RA es mayor durante la niñez y la adolescencia que en la etapa adulta, ya que disminuye de manera significativa con la edad (Figura 1), aunque suele presentar dos picos de máxima incidencia: el primero, y más prominente, alrededor de los 12-14 años y el segundo, proporcionalmente menor, en la tercera y cuarta décadas de la vida (sobre todo entre los 20-29 años). Ahora bien, durante la niñez la prevalencia de RA aumenta con la edad y antes de la pubertad afecta más a los varones, mientras que a partir de esta tal tendencia comienza a revertir, de modo que en la edad adulta es similar en ambos géneros o incluso ligeramente superior entre las mujeres (55% versus 45% para los hombres, en algunas series).^{2,3,6,8,12,30,31,33-36,38}

Figura 1. Distribución por grupos etarios de la prevalencia de la rinitis alérgica.³⁸



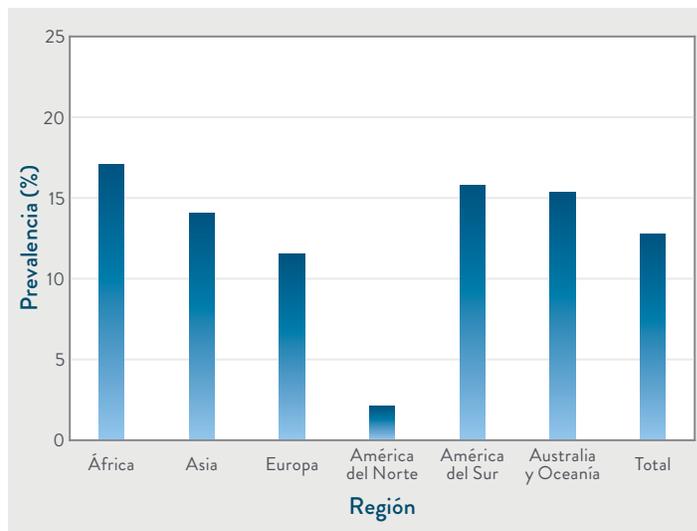
A pesar de las marcadas diferencias regionales y geográficas (aún en un mismo país) identificadas en los distintos estudios epidemiológicos, los estimativos indican que la RA afecta a 400-600 millones de adultos en todo el mundo, ya que su prevalencia en dicha población está en el rango de 10% a más de 40% (Figura 2). Estudios efectuados en varios países de Europa, han reportado una prevalencia de 10% a 41% (media de 25%) y en un estudio pan-europeo la prevalencia media fue de 22,7% (rango: 17%-29%); en los estudios correspondientes a Estados Unidos las tasas varían de 11% a 33%, mientras que en Asia fluctúan entre 10% y 32%, si bien en los países de menores ingresos de esta región ascienden a 45%-47,2%, y en los países de América del Sur el rango reportado es aún más amplio, siendo de 5% a 74,6%.^{1-3,5-10,18,23,25,27,30,31,33-36,38-43}

Figura 2. Prevalencia de rinitis alérgica entre los adultos, por regiones del globo.^{2,38,43}



En la población de edades pediátricas la prevalencia de RA varía ampliamente, con un rango medio entre 20% y 40%. Estudios realizados en Estados Unidos registran una prevalencia de 13% a 42%, en tanto que las tasas reportadas por estudios europeos varían de 3,9% a 29% (dependiendo del país). Los datos del programa colaborativo internacional ISAAC (por International Study on Asthma and Allergies in Childhood) arrojaron una prevalencia global de síntomas de RA en el rango de 1,8% a 24,2% entre los niños de 6 a 7 años y de 4,5% a 45,1% para los de 13 a 14 años, mientras que varios estudios en menores de 6 años han reportado tasas en el rango de 2,8% a 42,7%. En el estudio ISAAC-III, la mayor prevalencia de RA en niños correspondió a las naciones de bajos-medios ingresos de África y América Latina, con unas tasas promedio en estos últimos de 18,5% para el grupo etario de 13-14 años y de 12,7% en los de 6 a 7 años, de modo que con respecto a los datos de ISAAC-I (realizado 5-10 años antes), aumentaron 5 veces entre los primeros y 3,7 veces en los segundos. Según un reciente meta-análisis, que incluyó 31 estudios realizados siguiendo el protocolo ISAAC en 102 países, la prevalencia general de RA en niños-adolescentes (de 0 a < 18 años) fue de 12,66%, en tanto que por regiones las tasas medias más elevadas continuaron correspondiendo a África y América del Sur (Figura 3).^{2,5-8,10,12,15,18,31,33,35,36,38,39,43-45}

Figura 3. Prevalencia de rinitis alérgica en niños y adolescentes, por región, según el meta-análisis de Pols DH y colaboradores.⁴⁵



EPIDEMIOLOGÍA E IMPLICACIONES DEL SÍNDROME CARAS: DIMENSIÓN DE LA PROBLEMÁTICA

Hace cerca de 2 décadas, la iniciativa ARIA estableció la estrecha relación epidemiológica entre la RA y el asma. Mientras que en los individuos sin RA la prevalencia de asma (alérgica y no alérgica) es < 2% esta aumenta de manera significativa entre quienes presenta RA (a tasas consistentemente > 10%); de hecho, la RA constituye el principal factor de riesgo independiente en niños y adultos para el desarrollo del asma y a menudo precede a esta última (por lo menos en 45% de los casos), tanto en sujetos atópicos como en individuos sin atopía, tal como han demostrado numerosos estudios longitudinales. En este sentido, la evidencia disponible indica que la presencia de RA incrementa en tres a ocho veces el riesgo de desarrollar asma durante la vida; en el estudio de Shaaban R y colaboradores, que incluyó sujetos no asmáticos de 20 a 44 años de edad, luego de 8,8 años de seguimiento la probabilidad de presentar asma fue de 4% para los participantes con RA, de 3,1% en aquellos con rinitis no alérgica, de 1,9% en quienes presentaban atopía pero no rinitis y de 1,1% entre los controles sin rinitis o atopía, de tal manera que el riesgo relativo ajustado de asma fue de 3,53 para el grupo con RA, de 2,71 en el de rinitis no alérgica y de 1,63 para el de solo atopía. En un estudio de cohortes con seguimiento a 23 años la incidencia final de asma fue de 10,5% en los individuos con RA y de 3,6% en aquellos sin RA.^{2-9,11,15,21,27,29,51}

En general, se estima que 10% a 50% de los pacientes con RA presentan asma concomitante, mientras que alrededor de 30% a 85% de los niños > 12 años y los adultos con asma exhiben sintomatología típica de RA; sin embargo, tales porcentajes subestiman la magnitud real de dicha asociación, ya que la RA con frecuencia es subdiagnosticada en los asmáticos; así, los estudios, con grupos de participantes bien caracterizados, han reportado síntomas de RA en 98,9% a 100% de los pacientes con asma alérgica y en 78,4% de aquellos con asma no alérgica, mientras que en otras investigaciones 30% a más de 80% de los sujetos con RA exhiben hiperreactividad bronquial, incluso en ausencia de signos sugestivos de asma o compromiso de la función pulmonar. Por otra parte, es preciso tener en cuenta que la prevalencia de asma concomitante aumenta dependiendo del número de síntomas de la RA y la severidad de los mismos.^{2-10,12,14-20,22,25-27,29,31,34,36-38,52,53}

La coexistencia de RA y asma no sólo deteriora sustancialmente la calidad de vida de los individuos afectados sino que está asociada a una mayor severidad del asma e interfiere con el control efectivo de esta última, al punto que en la actualidad se considera que la RA es el principal factor responsable tanto del control insuficiente del asma como del desarrollo de asma de difícil manejo. Ello se traduce en una mayor frecuencia de exacerbaciones asmáticas agudas, consultas a servicios de urgencias, hospitalizaciones y necesidad de terapia antiasmática adicional, con el subsiguiente incremento de los costos totales de atención en salud. Al respecto, los adolescentes y adultos con asma de difícil manejo o no controlada, debido principalmente a la existencia concomitante de RA, presentan un riesgo 2 a 5 veces mayor de sufrir exacerbaciones agudas, así como una probabilidad 1 a 3 veces más elevada de hospitalización por asma, acuden con mayor frecuencia a los servicios de urgencias por crisis agudas, requieren de un mayor número de consultas médicas y necesitan más medicamentos para controlar el asma, en comparación con los asmáticos que no presentan RA, tal como han registrado diversos estudios, entre ellos la investigación realizada por Bousquet y colaboradores (Figura 4); así mismo, en los niños asmáticos la presencia de RA concomitante incrementa hasta seis veces el riesgo de exacerbaciones, en 2,34 veces (en promedio) el de hospitalización por crisis asmáticas y en 29% las consultas a medicina general debidas al asma, respecto a aquellos sin RA. En contraposición, entre los pacientes asmáticos con RA concomitante, el control adecuado de la rinitis está asociado a menores tasas de exacerbaciones asmáticas agudas y hospitalizaciones o consultas de urgencia debidas a estas, así como a menores requerimientos de medicación de rescate y mejoría sustancial de la calidad de vida.^{1-4,6,9-15,17-19,21,22,40,53-59}

Por su parte, la prevalencia estimada del asma varía de 1% a 21% entre los adultos y de 5% a 25% en los niños (de acuerdo con diversos estudios epidemiológicos); según el programa colaborativo internacional ISAAC en edades pediátricas la prevalencia de esta entidad está en el rango de 2% a 32%, siendo particularmente elevada en las naciones de bajos-medios ingresos, y el asma es la enfermedad crónica más prevalente en la niñez a nivel mundial. En consecuencia, globalmente afecta a más de 300 millones de personas (de las que al menos 50% son habitantes de países en vías de desarrollo) y cada año ocasiona alrededor de 200.000 a 400.000 muertes entre los adultos, sobre todo en los mayores de 45 años; en niños, las tasas globales de mortalidad por asma oscilan entre 0,01 y 0,7/100.000. Ciertos estudios realizados en años recientes han demostrado que el incremento en la prevalencia del asma alérgica ha ocurrido de manera paralela al de la RA y los países con alta prevalencia de RA presentan una elevada prevalencia general de asma (en el rango de 10% a 25%), así como de asma severa.^{2,3,6,8,9,13,15,18,21,27,30,31,40,45-49}

En Colombia, los datos correspondientes a los centros participantes en ISAAC-III mostraron una prevalencia variable de RA en niños de edad escolar, con un rango entre 15,4% y 30% (Tabla 1), mientras que un estudio efectuado en 6 ciudades del país (Dennis RJ y cols.) y dirigido a establecer la prevalencia tanto de asma como de otras condiciones alérgicas en niños (de 1 a 17 años) y adultos (de 18 a 59 años), la tasa general de síntomas asmáticos en el último año fue de 12% y la prevalencia acumulada de asma durante la vida fue de 23%, en tanto que las tasas respectivas para RA fueron de 32% y 38%; en este estudio, la prevalencia de síntomas de RA durante el último año fue de 30,44% en los niños de 1 a 4 años y de 46,93% en los de 5 a 17 años (Tabla 2).^{10,46,50}

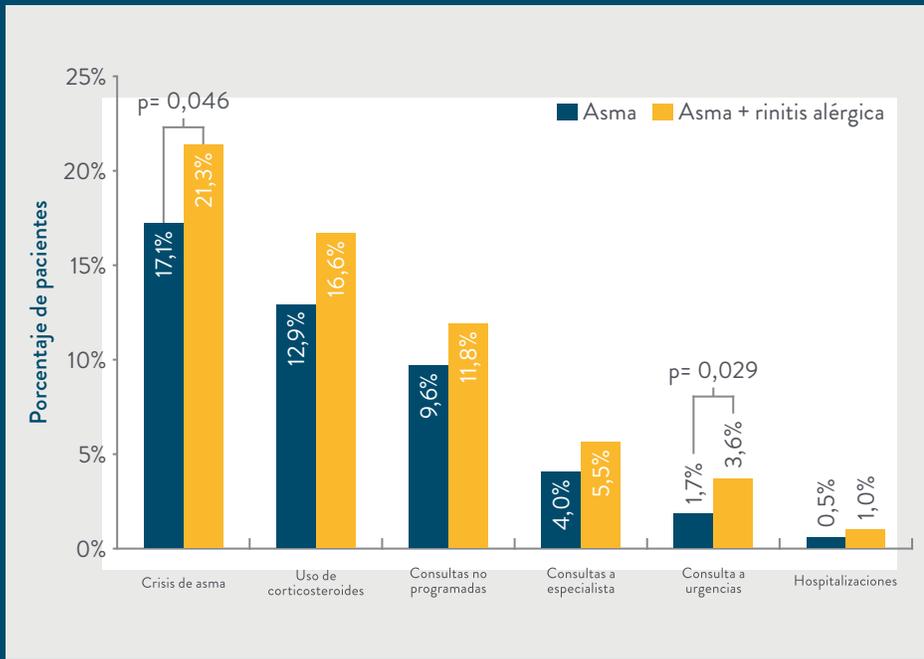
Tabla 1. Prevalencia de rinitis alérgica en niños y adolescentes de los países de América Latina participantes en el estudio ISAAC III.⁴⁶

País	Edad: 6-7 años (%)	Edad: 13-14 años (%)
Argentina	5,5-8,9	11,3-20,9
Bolivia	-	22,4
Brasil	9,3-16,7	8,8-21,8
Chile	11,2-13,7	14,1-26,3
Colombia	15,4-16,7	22,3-30
Ecuador	14,6	23,1-23,9
Paraguay	34,5	45,1
Perú	19,3	18,7
Uruguay	6,7	10,2-10,6
Venezuela	20,4	24,9

Tabla 2. Prevalencia por grupos de edad de síntomas de RA o asma durante el último año, en 6 ciudades de Colombia.⁵⁰

Grupo (años)	RA	Asma
1-4	30,44%	18,98%
5-17	46,93%	16,78%
18-59	26,31%	9,68%
General	31,72%	12,1%

Figura 4. Efecto de la RA concomitante en pacientes asmáticos, según el estudio de Bousquet y cols.^{57,58}



CONCLUSIONES

La RA y el asma alérgicas constituyen la expresión de la enfermedad alérgica sistémica a nivel de la vía aérea y no solo son altamente prevalentes entre la población general, sino que a menudo coexisten en los mismos pacientes.^{1-12,14-20}

Dicha consistencia ha sido ampliamente demostrada, tanto en niños como en adultos, y tiene serias implicaciones ya que acentúa la severidad del asma, interfiere con el control efectivo de esta, favorece el desarrollo de asma de difícil manejo y está asociada a un mayor deterioro de la calidad de vida y el desempeño académico o laboral de los pacientes.^{1-6,8-15,17-19,21,22,40,53-56,59}

La reciente introducción del término CARAS (Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome), por parte de la Organización Mundial de Alergia (WAO) además de representar una importante evolución de los conceptos de la unidad de la vía aérea y la enfermedad unificada de esta, tiene relevantes implicaciones clínicas y terapéuticas.^{2,21,22}

Referencias: 1. Linneberg A, Petersen KD, Hahn-Pedersen J, et al. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy* 2016; 14:12-25. 2. World Allergy Organization. Allergic diseases. <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/allergic-diseases>. 2018. 3. Ozdoganoglu T, Songu M. The burden of allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6: 11-23. 4. Mehta P. Allergic rhinitis and bronchial asthma. *J Assoc Phys India* 2014; 62 (Suppl 1): 23-6. 5. Licari A, Castagnoli R, Denicolò CF, et al. The nose and the lung: united airway disease? *Front Pediatr* 2017; 5: 44-50. 6. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8: 109-352. 7. 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: 950-8. 8. Vujanovic SD, Muzum A. Chapter 2: Epidemiological aspects of rhinitis and asthma: comorbidity or united airway disease. *Intechopen* 2018; pages: 21-34; [doi: 10.1186/140733-015-0008-0](https://doi.org/10.1186/140733-015-0008-0). 9. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 357-61. 10. Egan M, Bunyavich S. Allergic rhinitis: the "ghost diagnosis" in patients with asthma. *Asthma Res Pract* 2015; 1: 8-14; [doi: 10.1155/2018/6460379](https://doi.org/10.1155/2018/6460379). 11. Cingi C, Gevaert P, Mösges R, et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 17-29. 12. Mariño-Sánchez F, Vallir-Mateus M, de los Santos G, et al. Multimorbidities of pediatric allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019; 19: 13-24. 13. Mahdavian M, Power BH, Asghari S, Pike JC. Effects of comorbidities on asthma hospitalization and mortality rates: a systematic review. *Can Respir J* 2018; 2018: 6460379; [doi: 10.1155/2018/6460379](https://doi.org/10.1155/2018/6460379). 14. Fu X, Wang Z, Jing C. Comorbidity of allergic rhinitis and asthma in children: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11: 10166-72. 15. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, et al. Nose and lungs: one way, one message. *Ital J Pediatr* 2012; 38: 60-4. 16. Feng CH, Miller MCDQ, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26: 187-90. 17. Tiotiu A, Plavec D, Novakova S, et al. Current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities. *Eur Respir Rev* 2018; 7: pii 180056; [doi: 10.1183/16000617.0056-2018](https://doi.org/10.1183/16000617.0056-2018). 18. Muluk NB. The united airway disease. *Roman J Rhinol* 2019; 9: 21-6. 19. Paiva-Ferreira LKD, Paiva-Ferreira LAM, Monteiro TM, et al. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). *Int Immunopharmacol* 2019; 74: 105718; [doi: 10.1016/j.intimp.2019.105718](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105718). 20. World Allergy Organization (WAO). Combined allergic rhinitis and asthma syndrome, updated 2018. http://www.worldallergy.org/professional/allergy_update/caras/airways.shtml. 21. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14 (Suppl 2): S1-61. 22. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: clinical impact and management. *Respirology* 2017; 22: 651-61. 23. Castillo Vizcete JA, Sastre J, Del Cuvillo Bernal A, et al. Asthma, rhinitis, and nasal polyposis. *Arch Bronconeumol* 2019; 55: 146-55. 24. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child* 2015; 100: 576-82. 25. Plaza Moral V, Comité Ejecutivo de GEMA. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2015; 51 (Supl 1): 2-54. 26. Schatz M, Sicherer SH, Zeiger RS. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in practice 2017 year in review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 328-52. 27. Bantz SK, Sun Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014; 5: pii 202. 28. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Res J* 2015; 2: 24642; [doi: 10.3402/ecrj.v2.24642](https://doi.org/10.3402/ecrj.v2.24642). 29. Wikstén J, Toppila-Salmi S, Mäkelä M. Primary prevention of airway allergy. *Curr Treat Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 5: 347-55. 30. Fogarty AW. What have studies on non-industrialized countries told us about the cause of allergic disease? *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 87-93. 31. Hoyte FC, Nelson HS. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000Res* 2018; 7: 1-10; [doi: 10.12688/f1000research.15367.34](https://doi.org/10.12688/f1000research.15367.34). 32. Wheatley LM, Toggias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015; 372: 456-63. 33. Greiner AN. Allergic rhinitis: impact of the disease and considerations for management. *Med Clin N Am* 2006; 90: 17-38. 34. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding C, et al. BSACI guidelines for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised edition 2017; first edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 856-89. 35. Tam EH, Leung DYM. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 11: 4-15. 36. Vlaykov A, Vicheva D, Stoyabov V. Main epidemiological characteristics of allergic rhinitis. *Rom J Rhinol* 2014; 4: 45-8. 37. Izquierdo-Dominguez A, Valero A, Mollo J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 142-51. 38. Pawankar R, Bunnag C, Khaltaev N, Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma in Asia Pacific and the ARIA update 2008. *World Allergy Organ J* 2012; 5 (Suppl 3): S212-7. 39. Katalaris CH, Lee BW, Potter PC, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1684-6. 40. Global Atlas of Allergic Rhinitis. 2018. https://www.allergique.org/IMG/Globat_Atlas_of_Allergic_ENT. 41. Harjoto A, Shek LPC, van Bever HPS, Lee BW. Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges. *Asia Pac Allergy* 2011; 1: 115-22. 42. Pals DH, Wartna JB, van Alphen EI, et al. Interrelationships between atopic disorders in children: a meta-analysis based on ISAAC questionnaire. *PLoS One* 2015; 10: e0131869. 43. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D; Latin American ISAAC Group. Asthma and rhinitis in South America: How different they are from other parts of the world. *Asthma Immunol Res* 2012; 4: 62-7. 44. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr* 2019; 7: 246-56. 45. The Global Asthma Report 2018. Global burden of disease due to asthma. <http://www.globalasthma-report.org/burden/burden.php>. 46. Serebrisky D, Winią A. Pediatric asthma: a global epidemic. *Ann Glob Health* 2019; 85: 1-6. 47. Dennis RJ, Caraballo L, García E, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 17-25; [doi: 10.1186/1471-2466-12-17](https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-17). 48. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008; 372: 1049-57. 49. Lipworth B, Newton J, Ram B, et al. An algorithm recommendation for the pharmacological management of allergic rhinitis in the UK: a consensus statement from an expert panel. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27: 3-10. 50. Scadding G, Walker S. Poor asthma control? - then look up the nose: The importance of co-morbid rhinitis in patients with asthma. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 222-8. 51. Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 377-93. 52. Gruffydd-Jones K. Unmet needs in asthma. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 409-21. 53. Sims EJ, Price D, Haughey J, Ryan D, Thomas M. Current control and future risk in asthma management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 217-25. 54. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med* 2006; 6 (Suppl 1): S4-10. 55. Bousquet J, Gauvreau S, Kocever VS, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 723-7. 56. Toggias A, Gergen PJ, Babineau DC, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1003-11.

Brocriptin® 5mg/2,5mg tabletas masticables: Contenido: Cada tableta masticable contiene montelukast monosódico 5mg y levocetirizina 2,5mg. Indicaciones: Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica persistente que no han respondido a la terapia con corticosteroides nasales o antihistamínicos solos o asociados o al montelukast en monoterapia. Dosis: Según prescripción médica. Vía de administración: Oral. Contraindicaciones y advertencias: Se contraindica en pacientes con historia de hipersensibilidad a la levocetirizina, cetirizina o a cualquier otro componente de la formulación o a cualquier derivado piperazínico. Almacénese en lugar fresco y seco, a menos de 30° C. Manténgase fuera del alcance de los niños. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA. Registro Sanitario INVIMA 2019M-0018869. Elaborado y distribuido por Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.S., Cali - Colombia.

Brocriptin® 10mg/5mg tabletas masticables: Contenido: Cada tableta masticable contiene montelukast monosódico 10mg y levocetirizina 5mg. Indicaciones: Alivio de los síntomas de la rinitis alérgica persistente que no han respondido a la terapia con corticosteroides nasales o antihistamínicos solos o asociados o al montelukast en monoterapia. Dosis: Según prescripción médica. Vía de administración: Oral. Contraindicaciones y advertencias: Se contraindica en pacientes con historia de hipersensibilidad a la levocetirizina, cetirizina o a cualquier otro componente de la formulación o a cualquier derivado piperazínico. Almacénese en lugar fresco y seco, a menos de 30° C. Manténgase fuera del alcance de los niños. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA. Registro Sanitario INVIMA 2019M-0018870. Elaborado y distribuido por Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.S., Cali - Colombia.

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

Este documento fue auspiciado por el laboratorio titular del registro sanitario y realizado por Estrategias y Eventos S.A.S., la responsabilidad de los conceptos, contenido e imagen es de los autores referenciados y de la casa editorial, y en ningún caso del laboratorio titular del registro sanitario. Mayor información, favor solicitarla a la Dirección Médica del laboratorio titular del registro sanitario. Calle 108 # 51 - 45. Telf.: 742 2525. Bogotá, D.C. El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.

Brocriptin®
Montelukast/Levocetirizina 2HCI

Abbott