Uso de probióticos tópicos nasales en el tratamiento de la rinitis alérgica: ensayo clínico controlado

Rosa Anyelina Suero Mejía[1], *Ángel Hurtado*[2].

Resumen

Objetivo: Determinar la eficacia de probióticos tópicos nasales comparados con furoato de mometasona en el tratamiento de la rinitis alérgica moderada persistente. **Métodos:** Ensayo clínico cuasi-experimental, no aleatorizado, controlado, prospectivo y longitudinal realizado en el Hospital Vargas de Caracas entre junio y octubre de 2024. Se incluyeron 24 pacientes con rinitis alérgica moderada persistente, asignados a tratamiento con probióticos tópicos nasales (n=12) o furoato de mometasona (n=12) durante 6 semanas. Se evaluó mediante el cuestionario SNOT-22 y niveles de IgE sérica antes y después del tratamiento. **Resultados:** Ambos grupos fueron comparables en características basales. El grupo de probióticos mostró reducción significativa en SNOT-22 de 54,2±4,7 a 32,2±7,4 puntos (diferencia media: 22,0 puntos; IC 95%: 18,0-26,0; p<0.001). El grupo de mometasona presentó cambio no significativo de 51,7±7,0 a 47,5±26,3 puntos (diferencia media: 4,2 puntos; IC 95%: -11,3 a 19,7; p=0,566). La diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa favoreciendo a probióticos (p=0,023). Ambos grupos mostraron reducción significativa de IgE sérica (probióticos: 42,3±24,2 UI/ml, p<0.001; mometasona: 37,5±37,9 UI/ml, p=0,006), sin diferencia entre grupos (p=0,713). **Conclusiones:** Los probióticos tópicos nasales demostraron mayor eficacia que el furoato de mometasona en la mejoría de síntomas de rinitis alérgica evaluados mediante SNOT-22. Ambos tratamientos redujeron significativamente los niveles de IgE sérica. Los probióticos tópicos nasales representan una alternativa terapéutica prometedora para rinitis alérgica moderada persistente.

Palabras claves: Rinitis alérgica, probióticos, SNOT-22, microbiota nasal, inmunoglobulina E, furoato de mometasona.

Use of topical nasal probiotics in the treatment of allergic rhinitis: a controlled clinical trial

Abstract

Objective: To determine the effectiveness of topical nasal probiotics compared to mometasone furoate in the treatment of persistent moderate allergic rhinitis. **Methods:** Quasi-experimental, non-randomized, controlled, prospective and longitudinal clinical trial conducted at Hospital Vargas de Caracas from June to October 2024. Twenty-four patients with persistent moderate allergic rhinitis were assigned to treatment with topical nasal probiotics (n=12) or mometasone furoate (n=12) for 6 weeks. SNOT-22 questionnaire and serum IgE levels were assessed before and after treatment. **Results:** Both groups were comparable at baseline. The probiotic group showed significant reduction in SNOT-22 from 54.2±4.7 to 32.2±7.4 points (mean difference: 22.0 points; 95% CI: 18.0-26.0; p<0.001). The mometasone group showed non-significant change from 51.7±7.0 to 47.5±26.3 points (mean difference: 4.2 points; 95% CI: -11.3 to 19.7; p=0.566). The difference between groups was statistically significant favoring probiotics (p=0.023). Both groups showed significant reduction in serum IgE (probiotics: 42.3±24.2 IU/ml, p<0.001; mometasone: 37.5±37.9 IU/ml, p=0.006), with no difference between groups (p=0.713). **Conclusions:** Topical nasal probiotics demonstrated greater efficacy than mometasone furoate in improving allergic rhinitis symptoms assessed by SNOT-22. Both treatments significantly reduced serum IgE levels. Topical nasal probiotics represent a promising therapeutic alternative for persistent moderate allergic rhinitis.

Key words. Allergic rhinitis, probiotics, SNOT-22, nasal microbiota, immunoglobulin E, mometasone furoate.

Introducción

La rinitis alérgica (RA) representa una de las patologías crónicas más prevalentes a nivel mundial, afectando entre el 10% y 40% de la población según diferentes regiones geográficas (1,2). Esta condición se caracteriza por inflamación de la mucosa nasal mediada por IgE, desencadenada por la exposición a alérgenos ambientales. Los síntomas principales incluyen rinorrea, estornudos, prurito nasal y obstrucción nasal, los cuales impactan significativamente la calidad de vida de los pacientes (3).

El tratamiento convencional de la RA incluye antihistamínicos orales y corticosteroides intranasales, siendo estos últimos considerados el estándar de oro para casos moderados a severos (4). Sin embargo, aproximadamente 30-40% de los pacientes no experimentan control adecuado de síntomas con estas terapias (5), además de que el uso prolongado de corticosteroides intranasales puede asociarse con efectos adversos como epistaxis, sequedad nasal y, en raras ocasiones, perforación septal (6).

En años recientes, la investigación sobre el microbioma nasal ha revelado que pacientes con RA presentan alteraciones en la composición de su microbiota nasal, con disminución de bacterias comensales

[1]Médico egresado del Diplomado de Otorrinolaringología Avanzada, Hospital de Clínicas Caracas, Venezuela. [2]Servicio de Otorrinolaringología, Coordinador Cirugía Endoscópica de la Nariz, HCC.
Correspondencia: Rosa Anyelina Suero Mejía, ranyelinasm@gmail.com

beneficiosas y predominio de especies potencialmente patógenas (7,8). Este hallazgo ha generado interés en el uso de probióticos como estrategia terapéutica. Mientras que los probióticos orales han mostrado resultados variables en estudios previos (9,10), la administración tópica nasal representa un enfoque novedoso que podría colonizar directamente la mucosa nasal y modular la respuesta inmune local de manera más eficiente.

El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de probióticos tópicos nasales comparados con el tratamiento estándar con furoato de mometasona en pacientes con rinitis alérgica moderada persistente, mediante la evaluación de síntomas (cuestionario SNOT-22) y niveles de IgE sérica.

Materiales y métodos

Diseño y población del estudio. Se realizó un ensayo clínico cuasi-experimental, prospectivo, longitudinal y controlado, de junio a octubre de 2024 en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica moderada persistente según criterios ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), que consultaron de manera consecutiva durante el período de estudio.

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 80 años, diagnóstico clínico de rinitis alérgica moderada persistente (síntomas >4 días/semana y >4 semanas consecutivas), puntuación SNOT-22 ≥40 puntos, IgE sérica total >100 UI/ml, ausencia de tratamiento con corticosteroides intranasales en las 4 semanas previas, y capacidad para completar el cuestionario SNOT-22. Se excluyeron pacientes con: poliposis nasal severa, infección aguda de vías respiratorias superiores o sinusitis en las 4 semanas previas, uso de antibióticos o probióticos orales en el mes previo, embarazo o lactancia, e inmunodeficiencias conocidas.

Los pacientes fueron asignados de manera no aleatorizada a dos grupos: grupo experimental (probióticos tópicos nasales, n=12) y grupo control (furoato de mometasona, n=12). La asignación se realizó según orden de llegada consecutiva, alternando entre tratamientos.

Intervención. El grupo experimental recibió LiviaOne® (probiótico en spray nasal conteniendo *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus casei*, 1×109 UFC/ml), aplicado en cada fosa nasal dos veces al día durante 6 semanas. El grupo control recibió furoato de mometasona spray nasal (50 µg por disparo), dos disparos en cada fosa nasal una vez al día durante 6 semanas.

Todos los pacientes recibieron educación sobre la técnica correcta de aplicación del spray nasal y se realizó seguimiento telefónico semanal para verificar adherencia y detectar posibles efectos adversos. Se registró la adherencia al tratamiento mediante conteo de disparos del envase al final del estudio.

Variables y mediciones. La variable principal de desenlace fue el cambio en la puntuación del cuestionario SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test-22*) desde el inicio hasta la semana 6. El SNOT-22 es un instrumento validado que evalúa 22 ítems relacionados con síntomas rinosinusales y su impacto en la calidad de vida, con puntuaciones que van de 0 (sin problema) a 5 (problema lo peor posible), para un puntaje total de 0 a 110. Una diferencia mínima clínicamente importante ha sido establecida en 8.9 puntos (11).

La variable secundaria fue el cambio en los niveles de IgE sérica total, medida mediante inmunoensayo enzimático en el laboratorio del hospital al inicio y a las 6 semanas. Adicionalmente, se registraron variables demográficas (edad, sexo), comorbilidades (asma, patología nasal asociada) y efectos adversos durante el tratamiento.

Las evaluaciones se realizaron en tres momentos: basal (día 0), seguimiento intermedio telefónico (semana 3) para

monitoreo de adherencia y efectos adversos, y evaluación final (semana 6) con aplicación del SNOT-22 y medición de IgE sérica.

Análisis estadístico. Los datos se analizaron utilizando el *software* SPSS versión 25 y Python SciPy. Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar (DE). La normalidad se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para comparar las diferencias entre grupos se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes. Para comparaciones intragrupo se utilizó la prueba t pareada. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado. Se calcularon intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las diferencias medias. Se consideró significativo un valor de $p<0,05$.

Aspectos éticos. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Vargas de Caracas el 11 de agosto de 2024. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado previo a su inclusión. El estudio se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas.

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyeron 24 pacientes, 12 en cada grupo. No hubo pérdidas durante el seguimiento, logrando una adherencia del 100%. Las características basales de ambos grupos se muestran en la Tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad ($p=0,189$), distribución por sexo ($p=0,413$), asma concomitante, patología nasal asociada, puntuación inicial SNOT-22 ($p=0,302$) ni niveles basales de IgE sérica ($p=0,144$) entre los grupos.

Cambios en la puntuación SNOT-22

La Tabla 2 muestra los resultados del desenlace primario. El grupo de probióticos mostró una reducción significativa en la puntuación SNOT-22, disminuyendo de 54,2 ± 4,7 puntos basalmente a 32,2 ± 7,4 puntos a las 6 semanas (diferencia media: 22.0 puntos; IC 95%: 18,0-26,0; $p<0,001$). En contraste, el grupo de mometasona no mostró cambio estadísticamente significativo, con puntuaciones de 51,7 ± 7,0 basalmente y 47,5 ± 26,3 a las 6 semanas (diferencia media: 4,2 puntos; IC 95%: -11,3 a 19,7; $p=0,566$). La diferencia entre grupos en el cambio de puntuación SNOT-22 fue estadísticamente significativa ($p=0,023$), favoreciendo al grupo de probióticos.

***Tabla 1.** Características basales de los pacientes.*

Variable	Grupo Probióticos (n=12)	Grupo Mometasona (n=12)
Edad (años), media ± DE	37,4 ± 12,9	46,2 ± 18,3
Rango de edad (años)	21-67	20-79
Sexo femenino, n (%)	8 (66,7%)	5 (41,7%)
Asma concomitante, n (%)	5 (41,7%)	8 (66,7%)
Patología nasal asociada, n (%)	5 (41,7%)	8 (66,7%)
SNOT-22 basal, media ± DE	54,2 ± 4,7	51,7 ± 7,0
IgE sérica basal (UI/ml), media ± DE	153,3 ± 30,5	135,7 ± 26,6

DE: Desviación estándar; SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test-22; IgE: Inmunoglobulina E. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguna variable basal ($p>0,05$ para todas las comparaciones).

***Tabla 2.** Comparación de puntuaciones SNOT-22 pre y post tratamiento.*

Grupo	SNOT-22 Basal	SNOT-22 6 semanas	Diferencia media (IC 95%)
Probióticos (n=12)	54,2 ± 4,7	32,2 ± 7,4	22,0 (18,0-26,0)*
Mometasona (n=12)	51,7 ± 7,0	47,5 ± 26,3	4,2 (-11,3-19,7)
Valor de *p* entre grupos	0,302	0,066	0,023†

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. IC: Intervalo de confianza. *$p<0,001$ comparación pre vs post dentro del grupo probióticos (prueba t pareada). †$p<0,05$ comparación de diferencias entre grupos (prueba t para muestras independientes).

Cambios en IgE sérica

Ambos grupos mostraron reducción estadísticamente significativa en los niveles de IgE sérica (Tabla 3). En el grupo de probióticos, la IgE disminuyó de 153,3 ± 30,5 UI/ml a 111,0 ± 20,3 UI/ml (diferencia media: 42,3 UI/ml; IC 95%: 26.9-57.7; p<0,001). Cuatro pacientes (33,3%) del grupo de probióticos alcanzaron niveles de IgE <100 UI/ml al final del tratamiento. En el grupo de mometasona, la IgE disminuyó de 135,7 ± 26,6 UI/ml a 98,2 ± 44,8 UI/ml (diferencia media: 37,5 UI/ml; IC 95%: 13,4-61,6; p=0,006). Siete pacientes (58,3%) del grupo de mometasona alcanzaron niveles <100 UI/ml. La diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa (p=0,713).

***Tabla 3.** Comparación de niveles de IgE sérica pre y post tratamiento.*

Grupo	IgE Basal (UI/ml)	IgE 6 semanas (UI/ml)	Diferencia media (IC 95%)
Probióticos (n=12)	153,3±30,5	111,0±20,3	42,3 (26,9-57,7)*
Mometasona (n=12)	135,7 ± 26,6	98,2 ± 44,8	37,5 (13,4-61,6)†
Pacientes con IgE <100 UI/ml post-tratamiento	-	4 (33,3%)	7 (58,3%)
Valor de p entre grupos	0,144	0,376	0,713

Los valores se expresan como media ± desviación estándar. IC: Intervalo de confianza; IgE: Inmunoglobulina E. *p<0,001 comparación pre vs post dentro del grupo probióticos. †p=0,006 comparación pre vs post dentro del grupo mometasona.

Seguridad y efectos adversos

No se reportaron eventos adversos graves en ninguno de los grupos. En el grupo de probióticos, ningún paciente reportó efectos adversos. En el grupo de mometasona, 2 pacientes (16,7%) reportaron epistaxis leve autolimitada y 1 paciente (8,3%) reportó resequedad nasal transitoria. Ningún paciente abandonó el tratamiento por efectos adversos.

Discusión

Este ensayo clínico controlado demuestra, por primera vez, que los probióticos tópicos nasales presentan mayor eficacia que el furoato de mometasona, considerado tratamiento estándar, en la mejoría de síntomas de rinitis alérgica moderada persistente evaluada mediante el cuestionario SNOT-22. El grupo tratado con probióticos logró una reducción de 22 puntos en la escala SNOT-22, más del doble del umbral de diferencia mínima clínicamente importante (8,9 puntos),11 mientras que el grupo de mometasona no mostró cambios significativos. Este hallazgo, estadísticamente significativo (p=0,023), sugiere que los probióticos tópicos nasales podrían representar no solo una alternativa, sino potencialmente una opción superior al tratamiento convencional con corticosteroides intranasales.

La falta de eficacia observada del furoato de mometasona en nuestro estudio, contraria a la evidencia establecida (4,12), podría explicarse por varios factores. La alta variabilidad en la respuesta del grupo control (DE de 26,3 puntos post-tratamiento versus 7,4 en el grupo de probióticos) sugiere heterogeneidad en la respuesta individual al corticosteroide, fenómeno previamente documentado en la literatura donde aproximadamente 30% de pacientes no responden adecuadamente(5). Adicionalmente, factores técnicos en la aplicación del spray nasal podrían haber influido, aunque todos los pacientes recibieron entrenamiento estandarizado.

Los resultados son consistentes con evidencia creciente sobre el papel del microbioma nasal en la patogénesis de la rinitis alérgica. Estudios previos han documentado que pacientes con RA presentan disbiosis nasal caracterizada por reducción de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (7,8) precisamente las cepas utilizadas en nuestro estudio. La administración tópica de probióticos podría restaurar el equilibrio microbiano local mediante múltiples mecanismos: competencia

por sitios de adhesión, producción de sustancias antimicrobianas, modulación de la respuesta Th1/Th2, y estimulación de células T reguladoras (13,14). Estos mecanismos explicarían no solo la mejoría sintomática sino también la reducción en IgE sérica observada.

La reducción significativa de IgE sérica en ambos grupos (42,3 UI/ml con probióticos y 37,5 UI/ml con mometasona, p<0,01 para ambos) sugiere un efecto inmunomodulador sistémico. Aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos (p=0,713), proporcionalmente más pacientes del grupo de mometasona alcanzaron niveles de IgE <100 UI/ml (58,3% vs 33,3%). Este hallazgo contrasta parcialmente con estudios previos sobre probióticos orales que han mostrado resultados variables en la modulación de IgE (15,16). La vía tópica nasal podría ofrecer ventajas al actuar directamente en el sitio de inflamación, aunque se requiere investigación adicional para elucidar los mecanismos precisos.

El perfil de seguridad favorable de los probióticos tópicos nasales, sin efectos adversos reportados en ningún paciente, contrasta con el 25% de pacientes del grupo mometasona que experimentaron efectos locales (epistaxis, sequedad). Aunque estos efectos fueron leves, refuerzan la ventaja potencial de los probióticos para uso prolongado, especialmente considerando que la rinitis alérgica es una condición crónica que requiere tratamiento sostenido (17).

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta limitaciones importantes que deben considerarse. Primero, el diseño no aleatorizado introduce potencial sesgo de selección, aunque las características basales fueron comparables entre grupos. Segundo, el tamaño muestral de 12 pacientes por grupo, aunque suficiente para detectar la diferencia observada, limita la generalización de resultados. Tercero, la ausencia de cegamiento de pacientes y evaluadores podría haber influido en la percepción subjetiva de síntomas, aunque el SNOT-22 es un instrumento validado. Cuarto, el seguimiento de 6 semanas es relativamente corto; se requieren estudios con seguimiento prolongado para evaluar sostenibilidad de beneficios y posible desarrollo de tolerancia. Quinto, no se realizó análisis microbiológico de la microbiota nasal para confirmar colonización bacteriana ni marcadores inflamatorios locales (citoquinas, eosinófilos nasales) que proporcionarían información mecanística. Finalmente, la respuesta inesperadamente baja del grupo control requiere confirmación en estudios futuros.

Implicaciones clínicas y perspectivas futuras

Los resultados de este estudio sugieren que los probióticos tópicos nasales podrían representar una opción terapéutica de primera línea para rinitis alérgica moderada persistente, con potencial superioridad sobre corticosteroides intranasales en términos de eficacia sintomática y perfil de seguridad. Sin embargo, se requieren estudios confirmatorios con diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado (al menos 12 meses). Áreas prioritarias de investigación incluyen: determinación de dosis óptima y cepas específicas más efectivas, elucidación de mecanismos mediante análisis del microbioma y marcadores inmunológicos, evaluación de duración ideal de tratamiento, identificación de subgrupos de pacientes que más se beneficiarían, exploración de uso combinado con otras terapias, y análisis de costo-efectividad para eventual incorporación en guías clínicas. El potencial de los probióticos tópicos nasales como modificadores de la historia natural de la rinitis alérgica merece investigación adicional.

Conclusiones

Los probióticos tópicos nasales demostraron mayor eficacia que el furoato de mometasona en la mejoría de síntomas de rinitis alérgica moderada persistente evaluada mediante el cuestionario SNOT-22, logrando una reducción clínicamente significativa de 22 puntos. Ambos tratamientos redujeron significativamente los niveles de IgE sérica, sin diferencia entre grupos. El perfil de seguridad favorable de los probióticos, sin efectos adversos reportados, contrasta con los efectos locales observados con mometasona. Estos hallazgos sugieren que los probióticos tópicos nasales representan una alternativa terapéutica prometedora que podría posicionarse como tratamiento de primera línea en rinitis alérgica moderada persistente. Se requieren estudios aleatorizados controlados con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado para confirmar estos resultados y establecer su posición definitiva en el algoritmo terapéutico.

Agradecimientos

La autora agradece al Dr. Ángel Hurtado Herrera, Director del Diplomado de Otorrinolaringología Avanzada del Hospital de Clínicas Caracas, por su supervisión y apoyo en la realización de este estudio. Al Dr. Mariano Fernández Silano por su asesoría metodológica. Al personal del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas de Caracas por su colaboración en el reclutamiento y seguimiento de pacientes. A todos los pacientes que participaron voluntariamente en este estudio.

Conflicto de interés: La autora declara no tener conflictos de intereses en relación con el presente estudio.

Financiamiento: ninguno.

Referencias

1. 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, GA²LEN and AllerGen). Allergy. 2008;63 Suppl 86:8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
2. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. WAO White Book on Allergy: Update 2013. Milwaukee: World Allergy Organization; 2013.
3. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, *et al*. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(3 Suppl):S43-70. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.013
4. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, *et al*. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(1 Suppl):S1-43. doi: 10.1177/0194599814561600
5. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, *et al*. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). Clin Exp Allergy. 2017;47(7):856-889. doi: 10.1111/cea.12953
6. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(6):739-750. doi: 10.1016/S0194-5998(03)01581-X
7. Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome of the paranasal sinuses: Update and literature review. Am J Rhinol Allergy. 2015;29(6):425-431. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4248
8. Choi EB, Hong SW, Kim DK, Jeon SG, Kim KR, Cho SH, *et al*. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. Allergy. 2014;69(4):517-526. doi: 10.1111/all.12374
9. Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;5(6):524-532. doi: 10.1002/alr.21492
10. 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(5):602-607. doi: 10.1038/ejcn.2014.13

11. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009;34(5):447-454. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x
12. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. Clin Exp Allergy. 2011;41(2):160-170. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03654.x
13. Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, *et al*. Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. PLoS One. 2013;8(1):e53867. doi: 10.1371/journal.pone.0053867
14. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. J Pediatr (Rio J). 2015;91(1):6-21. doi: 10.1016/j.jped.2014.08.005
15. Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Hirata H, Nishimura A, *et al*. Clinical effects of Lactobacillus acidophilus strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. J Dairy Sci. 2005;88(2):527-533. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(05)72714-4
16. Ivory K, Chambers SJ, Pin C, Prieto E, Arqués JL, Nicoletti C. Oral delivery of Lactobacillus casei Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2008;38(8):1282-1289. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03025.x
17. 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. 2008;122(2 Suppl):S1-84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003