

RINOCONJUNTIVITIS ALÉRGICA

JM Garde, B García Avilés, N Marco, C Montahud, J Perona

Sección de Alergia Infantil. Hospital General Universitario de Elche. Alicante.

Garde JM, García Avilés B, Marco N, Montahud C, Perona J. Rinoconjuntivitis alérgica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2013;1:157-75.

INTRODUCCIÓN

La nariz es un órgano encargado de importantes funciones tales como el olfato, la modulación del habla, el acondicionamiento del aire inhalado y la protección, tanto física como inmunológica, contra diversos agentes del medio ambiente.

A pesar de ello, el padecimiento de una rinitis es frecuentemente minusvalorado, siendo una enfermedad infradiagnosticada e infratratada¹.

Su prevalencia está aumentando en todos los países occidentales² y la comunidad científica está tomando conciencia del impacto sobre la calidad de vida que sufren los pacientes aquejados de esta enfermedad³, así como en el rendimiento escolar de los niños.

Numerosas publicaciones demuestran y advierten que un inadecuado tratamiento y control de esta patología puede conducir a diversas e importantes complicaciones: sinusitis, disfunción de la trompa de eustaquio, otitis media, disminución de la función cognitiva, hipoacusia, apnea del sueño e incremento de la propensión a desarrollar asma.

Por todo ello, se impone una reflexión sobre lo adecuado o inadecuado de nuestra actitud, como pediatras, en el diagnóstico, control y tratamiento de los niños que padecen rinitis.

DEFINICIÓN

La rinitis es un proceso inflamatorio de las fosas nasales. Bajo este concepto se encuadran una serie de entidades nosológicas muy diferentes entre sí, desde el punto de vista etiopatogénico, pronóstico y terapéutico que, sin embargo, presentan síntomas muy similares.

La rinitis se define como un síndrome producido por la inflamación de la mucosa de las fosas nasales que se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: estornudos, prurito, rinorrea y congestión nasal. Con frecuencia se acompaña de síntomas que resultan de la afectación de las mucosas conjuntival, ótica o faríngea. En tales casos hablamos de rinoconjuntivitis (RCJ).

La rinitis alérgica (RA) es la inflamación de la mucosa de las fosas nasales inducida a través de un mecanismo inmunológico mediado por IgE en respuesta a la exposición a aeroalérgenos del ambiente a los que el paciente está sensibilizado⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

La rinitis es una afección muy frecuente en la población general. Se suele citar una prevalencia del 20-25% en los países occidentales, aunque el número de enfermos debe ser todavía mayor, pues muchos de ellos no acuden al médico si la sintomatología es banal o no complicada.

La RCJ es la enfermedad alérgica más frecuente, siendo el primer motivo de consulta en las Unidades de Alergología Infantil⁵. Puede debutar antes de los dos años de vida, aunque su prevalencia aumenta de forma gradual a partir del tercer año, estimándose que alrededor de un 20% de los niños puede presentarla a lo largo de la edad pediátrica.

Tal como ha demostrado el estudio ISAAC, su prevalencia varía entre países y, dentro del mismo país, entre regiones⁶. Este estudio observó que entre los niños españoles de 6-7 años, la prevalencia de RCJ oscilaba entre el 9,3% en Barcelona y el 21,4% en Madrid y que la incidencia de RA grave difería entre el 2,1% en Barcelona al 9,3% en Madrid. En nuestra propia experiencia, en el Levante español, la RCJ puede debutar a una edad muy temprana. El 11,5% de los niños menores de tres años

presenta síntomas leves, aunque claros, de RCJ. Entre los cuatro y los siete años, la presentan el 21,4%, y por encima de los siete años, el 27,2%⁷.

CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente, la RA se dividía en estacional, cuando los síntomas de manera típica ocurrían solo en ciertas épocas del año, y perenne, con síntomas a lo largo de todo el año. Un consenso de expertos en colaboración con la Organización Mundial de la Salud ha sugerido una nueva clasificación según duración de los síntomas en “intermitente” o “persistente”, y según la gravedad de los mismos y el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes en “leve”, “moderada” y “grave”⁴ (Tabla 1).

Hablamos de **rinitis intermitente** cuando los síntomas se presentan menos de cuatro días a la semana o menos de cuatro semanas consecutivas, y de **rinitis persistente** cuando los síntomas se presentan más de cuatro días a la semana durante más de cuatro semanas consecutivas.

La gravedad se basa en la alteración sobre la calidad de vida: impacto en la actividad o rendi-

Tabla 1. Clasificación de la rinitis de acuerdo al documento ARIA

Intermitente <ul style="list-style-type: none"> • < 4 días/semana o • < 4 semanas consecutivas 	Persistente <ul style="list-style-type: none"> • > 4 días/semana • > 4 semanas cosecutivas
Leve <ul style="list-style-type: none"> • Sueño normal • Sin impedimento para las actividades diarias, deportes, tiempo libre • Escolaridad y trabajo normales • Sin síntomas problemáticos 	Moderada/grave uno o más puntos <ul style="list-style-type: none"> • Sueño anormal • Impedimento para las actividades diarias, deporte, tiempo libre • Escolaridad y trabajo alterado • Síntomas problemáticos

miento escolar, alteraciones del sueño y de las actividades cotidianas (deporte y tiempo libre).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la rinitis alérgica no siempre es fácil, en especial en niños, debido a que los mismos síntomas nasales pueden estar provocados por diferentes causas (**Tabla 2**). En los niños es muy importante descartar primero otras enfermedades como la rinitis infecciosa y la hipertrofia de adenoides.

La presencia de dos o más de los siguientes síntomas: rinorrea anterior acuosa, estornudos (especialmente paroxísticos), obstrucción nasal, prurito nasal y, ocasionalmente, conjuntivitis, durante más de una hora la mayoría de los días sugiere el diagnóstico de RA. Por el contrario, los síntomas unilaterales, la obstrucción nasal como única manifestación clí-

nica, la rinorrea mucopurulenta, el goteo posterior con mucosidad densa en presencia de rinorrea anterior o sin ella, el dolor, la epistaxis recurrente y la anosmia son síntomas que normalmente no se asocian con la RA.

La rinitis vasomotora es más propia de los adultos, pero también puede presentarse en niños. Se caracteriza por una acusada hiperrespuesta nasal frente a irritantes inespecíficos, como los olores intensos, humo de tabaco, o cambios de temperatura o humedad. El mecanismo patogénico exacto es aún desconocido.

En la **Tabla 3** se exponen las características de las rinitis más frecuente.

CAUSAS DE LA RINITIS ALÉRGICA

No toda rinitis que padece un niño es de causa alérgica. En la población adulta se calcula que

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la rinitis en niños

<p>Alérgica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intermitente, persistente <p>Rinitis persistente no alérgica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rinitis eosinofílica (NARES) • Rinitis idiopática (vasomotora) <p>Infecciosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agudas o crónicas (sífilis, TBC) <p>Enfermedad sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística • Inmunodeficiencias • Síndrome de cilios inmóviles • Rinitis hormonal (hipotiroidismo) <p>Inducida por fármacos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agonistas α-adrenérgicos tópicos • Estrógenos orales • β-bloqueantes orales oftálmicos 	<p>Alteraciones estructurales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desviación del tabique • Pólipos nasales • Hipertrofia adenoides • Cuerpo extraño <p>Neoplasias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células escamosas • Carcinoma nasofaríngeo <p>Enfermedades granulomatosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatosis de Wegener • Sarcoidosis • Granuloma de la línea media • Vasculitis de Churh Strauss <p>Otras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rinitis atrófica • Rinorrea líquido cefalorraquídeo • Rinitis ocupacional • Reflujo gastroesofágico
---	---

Tabla 3. Características de diversos tipos de rinitis

	Alérgica	Eosinofílica	Vasomotora
Edad de comienzo	Infancia	Infancia	Pubertad
Historia familiar alérgica	Frecuente	Casual	Casual
Otros procesos alérgicos coincidentes	Frecuentes	Infrecuentes	Infrecuentes
Síntomas			
Estornudos	Habituales	Ocasionales	Ocasionales
Prurito	Habitual	Infrecuente	Infrecuente
Rinorrea	Profusa	Profusa	Profusa
Congestión	Moderada	Moderada/intensa	Moderada/intensa
Exploración física			
Edema de cornetes	Moderado/intenso	Moderado	Moderado
Secreción	Acuosa	Acuosa	Mucosa o acuosa
Eosinofilia nasal	Común	Común	Ocasional
Evaluación alergológica			
Test cutáneos	Positivos	Negativos	Negativos
IgE RAST	Positivos	Negativos	Negativos
Respuesta terapéutica			
Antihistamínicos	Buena	Moderada	Nula/moderada
Descongestivos	Pobre	Pobre	Pobre/moderada
Bromuro de ipatropio	Pobre	Nula	Buena
Corticoides	Buena	Pobre	Pobre
Cromoglicato	Buena	Nula	Pobre
Hiposensibilización	Buena	Nula	Nula

la proporción atribuible a la atopia de pacientes diagnosticados de rinitis oscila entre un 12 y un 66%, con una media del 56%, y una *odds ratio* (OR) que oscila entre el 5,45 y el 7,23, con una media del 6,67⁸.

En nuestra propia experiencia, a excepción hecha de la rinitis infecciosa, la RA es la que los niños presentan con mayor frecuencia. De los 2997 niños remitidos por los pediatras a nuestra sección de alergia infantil, en los últimos cinco años, en 904 (30%) fue por sospecha de RA. El diagnóstico de rinitis se confirmó en el 87% de los casos (788/904). La hipertrofia de adenoides y los catarros comunes fueron los diagnósticos más frecuentes entre los niños en los que se descartó rinitis. De los 788 niños

con rinitis, 722 (92%) estaban sensibilizados a algún aeroalérgeno.

Múltiples estudios de cohorte han demostrado que la alergia es el factor de riesgo más importante para padecer rinitis y asma en la infancia. Todos ellos hacen hincapié en la sensibilización alérgica como el factor de riesgo más importante que se relaciona tanto con la aparición como con el mantenimiento y la gravedad de la enfermedad⁹⁻¹⁸.

En el padecimiento de una RA participan parámetros genéticos y circunstancias medioambientales que interactúan entre sí. Los principales alérgenos de nuestro medio responsables de RA en niños se citan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Principales aeroalérgenos productores de rinitis alérgica

- **Pólenes:** malezas (*Parietaria*, *Quenopodiaceas...*), gramíneas, árboles (ciprés, olivo...)
- **Mohos:** *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus* y *Penicilium*
- **Ácaros de polvo doméstico:** *Dermatophagoides pteronyssinus*, *farinae*
- **Animales domésticos:** perro, gato, ratones...
- **Cucarachas**
- **Alérgenos ocupacionales**

CLÍNICA

La tríada sintomatológica clásica de la rinitis de cualquier tipo es formada por rinorrea, obstrucción nasal y estornudos. Estos síntomas pueden aparecer de forma conjunta o faltar alguno de ellos. La intensidad de cada uno es variable según la etiopatogenia del proceso. Se considera patológica la existencia de síntomas durante al menos 30-60 minutos al día, la mayoría de los días. En el caso de la rinitis alérgica aparece, además, prurito nasal y, ocasionalmente, conjuntival.

Obstrucción nasal

La causa de la obstrucción nasal (ON) se produce por vasodilatación y edema de mucosas, en los cornetes inferior y medio. La ON impide o dificulta el paso del aire por las fosas nasales alterando el calentamiento, la humidificación y el filtrado apropiados del aire para una correcta respiración pulmonar. Del mismo modo, se anula la función nasal de creación de resistencias para el correcto llenado de los alvéolos pulmonares. Habitualmente es de predominio nocturno, pero en las formas más graves suele presentarse a lo largo de todo el día, manifestándose en forma de rinolalia o voz nasalizada, e impidiendo o dificultando conciliar el sueño durante las noches. En las rinitis eosio-

nofílicas no alérgicas puede llegar a ser el síntoma predominante, a veces tan intenso que provoca anosmia.

Rinorrea

Presencia de moco y secreciones en las fosas nasales, pudiendo drenar por los vestíbulos nasales (rinorrea anterior) o por las coanas (rinorrea posterior), que puede pasar desapercibida y ser diagnosticada por provocar tos, maniobras de carraspeo, faringitis, etc. En la RA, la rinorrea es característicamente serosa o acuosa (hidrorrea), mientras que en las infecciosas suele ser inicialmente serosa y adquirir un carácter mucopurulento en pocos días.

Estornudos

Son un reflejo defensivo que pretende eliminar las secreciones nasales junto al alérgeno, germen o noxa responsable del cuadro clínico en el que se enmarca. En las RA, de forma característica, los estornudos son en forma de salvas, junto con **prurito nasal** que, en los niños, frecuentemente es el primer síntoma que se presenta durante los primeros años de vida. En las formas más evolucionadas puede presentarse, además, prurito ótico y palatino.

Cuando a estos síntomas se asocia prurito e inyección conjuntival y aumento del lagrimeo hablamos de rinoconjuntivitis y se presenta, típicamente, en las RA de causa polínica o por sensibilización a epitelio o caspa de animales.

Patocronia

En la RA es fundamental recoger en la anamnesis la patocronia del proceso. Se debe definir

la duración e intensidad de los síntomas, con qué frecuencia aparecen, el momento de aparición y los desencadenantes (las maniobras de limpieza, los días de viento, el contacto con animales, mejoras y/o empeoramientos en los cambios de domicilio, estancias en determinados lugares, viajes...), y valorar síntomas en otros órganos como la piel (dermatitis atópica) o el pulmón (asma).

Las rinitis infecciosas, sobre todo las víricas, suelen ser rinitis intermitentes, siendo autorresolutivas la mayor parte de las veces. También es posible encontrar niños con rinitis alérgica intermitente en caso de sensibilización a algún alérgeno con el que se pone en contacto, durante poco tiempo y solo ocasionalmente (por ejemplo, mascotas). En las RA persistentes es muy importante determinar el periodo estacional en el que se presentan los síntomas, así como los desencadenantes y circunstancias en que se exacerban.

Los niños con RA por sensibilización a ácaros suelen presentar los síntomas a lo largo de todo el año, con empeoramiento durante las épocas cálidas (20-25 °C) y con alta humedad relativa, generalmente primaveras y otoños. Pueden presentar exacerbaciones con las maniobras de limpieza, estancias en viviendas habitualmente deshabitadas, en especial si están próximas a la playa, cambio estacional de ropas, etc. Al ser alérgenos de interior, los niños suelen empeorar en el interior del domicilio.

Los mohos provocan síntomas cuando existe una alta concentración de esporas en la atmósfera, siendo muy variable de una zona geográfica a otra. Por lo general se precisa humedad y temperaturas altas. Son alérgenos

que se pueden encontrar en el interior y en el exterior de los domicilio.

Los pólenes son alérgenos del exterior del domicilio. Cada planta suele tener un calendario de polinización relativamente fijo, en cada zona geográfica, que se puede consultar en las páginas WEB de las diferentes sociedades científicas (www.seicap.es), aunque no siempre es fácil relacionar los síntomas con la estación polínica por la coincidencia de polinización de muchas de estas plantas.

La RA producida por sensibilización a epitelio de animales presenta síntomas a lo largo de todo el año, sin mejoría durante los veranos o inviernos. Ha de tenerse en cuenta que niños sin animales en su domicilio pueden presentar síntomas por el contacto inadvertido con el alérgeno, presente en las escuelas, a través de otros niños con mascotas en su domicilio.

DIAGNÓSTICO

El estudio de los pacientes con RA precisa un enfoque sistemático (**Tabla 5**) fundamentado en la anamnesis.

Anamnesis

Una anamnesis completa y detallada es fundamental para el correcto diagnóstico de la RA. Hemos de asegurarnos de que los síntomas que el niño presenta son o no los que cabría esperar en una RA, su intensidad y grado de afectación en la calidad de vida del niño y la respuesta al tratamiento. El análisis de la patocronia nos ofrece importante información sobre su posible etiología. En toda anamnesis debe figurar:

Tabla 5. Métodos diagnósticos en las rinitis alérgicas

Diagnóstico clínico <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica • Exploración física • Exploración radiológica • Exploración instrumental: <ul style="list-style-type: none"> – Rinomanometría – Rinometría – Fibrorinoscopia
Diagnóstico patogénico <ul style="list-style-type: none"> • Fórmula leucocitaria • Citología nasal • IgE sérica
Diagnóstico Etiológico <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica • Pruebas cutáneas orientadas • Determinación de IgE específica • Diagnóstico molecular por componentes • Provocación nasal alérgeno-específica

- Edad actual, domicilio habitual y segundas residencias, área geográfica, medio socioeconómico, profesión de los padres, aficiones, etc.
- Signo o síntoma dominante, el que más preocupa al paciente.
- Descripción detallada de la sintomatología clínica completa. Presencia o ausencia de los síntomas descritos anteriormente y sus características, así como la presencia o ausencia de los síntomas asociados.
- Se debe definir la edad de inicio, la duración e intensidad de los síntomas, con qué frecuencia aparecen, el periodo estacional en el que se presentan y las circunstancias en las que el niño empeora (en el interior o exterior del domicilio, maniobras de limpieza, días de viento, contacto con animales, aficiones, hábito tabáquico en el caso de ado-

lescentes, características del domicilio, ubicación, humedad, zonas industriales cercanas, características de las habitaciones).

- Antecedentes familiares y personales de patología alérgica. Valorar síntomas en otros órganos como la piel (dermatitis atópica) o el pulmón (asma).
- También se debe interrogar sobre los tratamientos recibidos, el grado de adherencia, sus posibles efectos colaterales y la respuesta obtenida a los mismos.

Todas y cada una de estas cuestiones deben ser valoradas, no solo en la primera visita, sino también en todas y cada una de las revisiones, con el fin de asegurarnos de que el diagnóstico ha sido correcto y detectar la posibilidad de aparición de nuevas sensibilizaciones.

Exploración

El aspecto general del niño con RA es el de un niño con facies adenoidea, por la respiración bucal que presenta, pliegue nasal transversal producido por el rascado y el llamado “saludo alérgico”, así como el doble pliegue en el párpado inferior u ojeras marcadas. Se ha de valorar los posibles signos de atopia, como dermatitis atópica, conjuntivitis, asma...

Mediante rinoscopia se puede observar posibles desviaciones del tabique, hipertrofia de cornetes, aumento de secreciones, color de las mucosas, sangrado, etc.

En caso de sospecha puede llevarse a cabo una exploración radiológica para descartar hipertrofia de adenoides o sinusitis.

Excepcionalmente, los niños afectados de RA precisan de una exploración instrumental más compleja como la que, a veces, se requiere en los pacientes adultos.

Mediante fibrorrinoscopia puede descartarse la presencia de las alteraciones anatómicas y los procesos inflamatorios que pueden ser el origen de una gran obstrucción nasal: malformaciones, desviaciones del tabique, cuerpos extraños, poliposis nasal, hipertrofia de adenoides, tumores benignos o malignos.

Mediante rinomanometría se puede evaluar la resistencia mecánica que ofrece la cavidad nasal al paso del aire en las distintas fases de la respiración y las variaciones de presión que experimenta la corriente de aire al atravesar las fosas nasales. Esta evaluación se puede realizar por diferentes métodos, de los cuales la rinomanometría anterior activa es la que se utiliza de forma más habitual. Su principal utilidad, además de la de objetivar la presencia de obstrucción nasal, es la de evaluar la respuesta a diferentes intervenciones terapéuticas que podamos aplicar en estos niños.

La rinometría acústica es una técnica mediante la que se valora la geometría de las fosas nasales basándose en la reflexión de una onda acústica. Es un método altamente reproducible que requiere una mínima colaboración por parte de los pacientes, por lo que resulta especialmente útil en niños. Mediante esta técnica se determinan las áreas transversas entre la pared externa de la mucosa nasal y el tabique nasal y, lo que es más útil, los volúmenes de cada fosa nasal en cm^3 , entre diferentes segmentos de la nariz, el más útil de los cuales en niños es entre 1 y 4 cm, porque es en este segmento donde se encuentran el cornete inferior y medio.

En nuestra sección se ha calculado en 353 niños sanos, las fórmulas para el cálculo de los valores de normalidad de los diferentes parámetros medidos mediante rinometría acústica (Tabla 6).

Tanto mediante rinometría como mediante rinomanometría pueden realizarse pruebas de provocación nasal inespecífica, para valorar la hiperreactividad nasal, como alérgeno-espe-

Tabla 6. Modelo de regresión lineal múltiple: variables la rinometría acústica en niños sanos en los que se incluyen las siguientes variables predictivas: peso en kilogramos, talla en centímetros y edad en años

			R ²	MSE
Vol 0-4 cm ³	Y = constante+b1*peso+b2*talla	= 0,686+0,006*peso+0,011*talla	0,27	0,29
Vol 0-5,4 cm ³	LnY = constante+b1*edad+b2*peso	= exp(0,969+0,027*edad+0,003*peso)	0,25	0,05
Vol 1-4 cm ³	Y = constante+b1*peso+b2*talla	= 0,326+0,04*peso+0,01*talla	0,22	0,258
Vol 2,2-5,4 cm ³	LnY = constante +b1*talla	= exp(0,116+0,006*talla)	0,14	0,082
ATM1 cm ² (0-1)	Y = constante+b1*edad+b2*peso	= 0,264 + 0,011*edad+0,002*peso	0,26	0,012
ATM2 cm ² (1-4)	Y = constante+b1*peso+b2*talla	= 0,055+0,001*peso+0,002*talla	0,24	0,010
ATM1 cm ² (0-2,2)	Y = constante+b1*peso+b2*talla	= 0,102+0,002*peso+0,001*talla	0,29	0,008
ATM2 cm ² (2,2-5,4)	LnY = constante+b1*peso+	= exp(-1,06+0,005*peso)	0,093	0,102

Coefficientes de determinación (R²) y ecuaciones para el cálculo de los valores de referencia con el método BACKWARD; p < 0,001 para todos los modelos.

cífica para determinar la relevancia de un determinado alérgeno en la sintomatología que sufre el paciente.

Valoración de la gravedad

Las RA, de acuerdo con su gravedad, se califican como leves, moderadas y graves, pero no siempre es fácil determinar, en un niño en particular, la gravedad de su proceso, especialmente en lo concerniente al grado de ON. Lo que para un paciente puede ser una ON molesta, para otros puede ser muy leve, porque la ON es un grado de malestar generado por una sensación subjetiva de flujo de aire insuficiente a través de la nariz.

Existen varios cuestionarios validados para ello: El documento ARIA, la puntuación de síntomas de Likert, el CQ7 (Congestion Quantifier Seven-item test) y la escala visual analógica (EVA). En la **Tabla 7** se muestra el cuestionario que se utiliza en nuestra sección a tal fin.

El documento ARIA califica las rinitis en leves, moderadas o graves, según se haya respondido afirmativamente a ninguna, una o más de una de las preguntas planteadas en la cuestión tercera de la **Tabla 7**. La escala de Likert y la EVA, más que para valorar la gravedad de la rinitis se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución.

En nuestra sección se concede mucha importancia a la respuesta al tratamiento. De acuerdo a ella se califica de **RA muy leve**, a los niños con síntomas poco molestos (ARIA = 0; PDS: 0-3) sin necesidad de tratamiento alguno. **RA leves** a los niños que se controlan de modo adecuado con la simple administración de antihistamínicos. **RA moderada** las que no se

controla suficientemente bien con antihistamínicos pero sí lo hace con corticoides tópicos nasales, y **RA grave (o de fuerte intensidad)** cuando no se controla suficientemente bien con corticoides tópicos nasales.

Pruebas de laboratorio

Aunque en los niños con RA puede detectarse un aumento de la eosinofilia periférica y de las cifras de IgE sérica total, rara vez es necesaria su realización, por inespecíficas. El 20-30% de los niños con RA presentan cifras de IgE dentro del rango de la normalidad.

La citología nasal sí es una determinación que puede servirnos de ayuda para el diagnóstico diferencial entre rinitis alérgicas (eosinofilia >10%) y rinitis vasomotoras en las que habitualmente no hay eosinofilia.

Diagnóstico etiológico

El diagnóstico etiológico de las enfermedades alérgicas, incluida la RA, se basa en tres pilares: historia clínica, determinación de anticuerpos IgE frente a determinados alérgenos y, en caso de dudas, pruebas de provocación. Supone tiempo, molestias para el enfermo y un gasto económico variable, según los casos.

El esfuerzo que se lleve a cabo para alcanzar un diagnóstico etiológico tiene como objetivo aplicar en el niño que sufre una RA unas determinadas medidas terapéuticas (medidas de evitación de alérgenos y/o inmunoterapia). En el supuesto de que no se pudiera o no se estuviera dispuesto a la realización de tales medidas el diagnóstico etiológico sería del todo innecesario.

Tabla 7. Cuestionario para valorar el grado de intensidad de la rinoconjuntivitis

1. A lo largo de un año, ¿con qué frecuencia su hijo/a tiene los siguientes síntomas? (sin estar acatarrado) (marque con una X)										Nunca u ocasionalmente		
• Estornudos en salvas (muchos estornudos juntos y seguidos)										()		
• Goteo nasal y/o secreción acuosa										()		
• Picor de nariz										()		
• Picor y/o escozor y/o enrojecimiento de ojos y/o lagrimeo										()		
• Congestión / Obstrucción / Taponamiento nasal										()		
2. Época del año en que presenta los síntomas (marque una X bajo los meses en que el niño está peor)												
Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept.	Oct.			
3. POR REGLA GENERAL, durante los meses de empeoramiento, las molestias nasales (marque con una X) (1)										Nunca u ocasionalmente		
• Llegan a despertar al niño por las noches										()		
• Le impiden practicar deporte u otras actividades de ocio										()		
• Hacen que falte al colegio										()		
• Resultan muy molestas o problemáticas										()		
4. Califique la intensidad de las molestias nasales. Ponga un círculo alrededor del número (0-3). (Ver notas a la puntuación) (2)										PACIENTE		
• Estornudos en salvas (muchos estornudos juntos y seguidos)										0	1	2
• Goteo nasal y/o secreción acuosa										0	1	2
• Picor de nariz										0	1	2
• Picor y/o escozor y/o enrojecimiento de ojos y/o lagrimeo										0	1	2
• Congestión / Obstrucción / Taponamiento nasal										0	1	2
Notas a la Puntuación:												
(0). Cero: Síntoma inexistente. Solo presente ocasionalmente.												
(1). Uno: Síntoma presente. No molesta demasiado.												
(2). Dos: Síntoma presente, bastante molesto. Pero no dificulta el sueño, el ejercicio o la escolarización.												
(3). Tres: Síntoma muy molesto que llega a dificultar el sueño, el ejercicio o la escolarización.												
5. Califique el grado de las molestias nasales marcando un raya vertical o una X en la siguiente regla												
No se siente enfermo en absoluto = 0						10 = Se siente muy enfermo						
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
6. Grado de mejoría con tratamiento (marque con una X)						Mejoría completa		Mejoría Parcial		No Mejoría		
• Con antihistamínicos						()		()		()		
• Con corticoides tópicos nasales						()		()		()		
7. En las revisiones: califique el grado de mejoría o empeoramiento con respecto a la primera visita												
Mucho mejor	Bastante mejor	Algo mejor	Igual	Algo peor	Bastante peor	Mucho peor						
()	()	()	()	()	()	()						

Modificación personal del documento ARIA¹ y Escala de puntuaciones de síntomas de Likert².

Las **pruebas cutáneas** son el modo más fácil, barato y eficaz para detectar los alérgenos a los que un niño puede estar sensibilizado. En cada sección de alergia suele haber baterías preestablecidas con los alérgenos más frecuentes de su medio, a los que siempre hay que añadir aquellos de los que se haya podido sospechar por la historia clínica.

Una prueba cutánea positiva, por sí sola, únicamente indica presencia de anticuerpos de tipo IgE a ese alérgeno (sensibilización) pero no implica enfermedad ni etiología. No es infrecuente detectar sensibilización alérgica en pacientes asintomáticos, bien porque la enfermedad todavía no se ha manifestado, o por haber alcanzado tolerancia espontánea o inducida.

Antes de su realización debe tenerse en cuenta que diversos fármacos, especialmente los antihistamínicos H1, disminuyen o suprimen la reactividad cutánea, por lo que debe suspenderse su administración los días previos. La **determinación sérica de IgE específica (RAST o CAP)** es otro método para detectar sensibilización alérgica, con resultados equivalentes a los obtenidos mediante pruebas cutáneas. No detecta los anticuerpos IgE fijados a los mastocitos, sino los que circulan libres por el torrente sanguíneo. Por eso es una técnica menos sensible que las pruebas cutáneas. Tiene la ventaja de que, mientras el *prick* es una prueba cualitativa (positiva o negativa), la determinación de IgE sérica es una prueba cuantitativa por la que se puede monitorizar el aumento o disminución de las cifras de IgE. Aunque, en la práctica, ello es útil en muy pocas ocasiones.

Tienen utilidad cuando, por cualquier motivo, no se pueden realizar pruebas cutáneas (der-

matitis atópicas, imposibilidad de supresión terapéutica, etc.) y para la realización de estudios de investigación clínica.

Son pruebas seguras, sin riesgos, pero de un coste muy superior a las pruebas cutáneas. Y, al igual que en estas, los resultados positivos solo indican sensibilización y no etiología ni enfermedad alérgica.

Los resultados obtenidos, bien por pruebas cutáneas, bien por determinación de IgE sérica, siempre deben relacionarse con la anamnesis. El médico deberá asegurarse de que cualquier positividad encontrada se correlaciona bien con los datos de la historia clínica. En caso de pacientes monosensibilizados con historia clínica compatible, no es necesaria la realización de ningún otro procedimiento diagnóstico, pero no siempre es así. La mayor parte de los niños afectados de RA presentan sensibilización a más de un alérgeno y no siempre resulta fácil determinar cuál de ellos es el más relevante clínicamente.

En estos casos deberá llevarse a cabo un esfuerzo diagnóstico suplementario: relación entre hojas de síntomas y calendarios polínicos y de esporas, diagnóstico molecular por componentes y, en último extremo, provocación nasal alérgeno-específica.

El diagnóstico molecular por componentes consiste en determinación de IgE específica *in vitro* a diferentes componentes proteicos presentes en cada uno de los alérgenos nativos o completos. Algunos de estos alérgenos son especie-específicos, porque están presentes solo en los pacientes realmente sensibilizados, y otros son marcadores de reactividad cruzada, presentes en diferentes alérgenos que, en apa-

riencia, nada tienen en común entre sí. Mediante esta técnica se pueden identificar falsas positividades de las pruebas cutáneas e IgE específicas. Aun así, mediante esta técnica solo se puede conocer la sensibilización a un determinado alérgeno y no su relevancia clínica.

RELACIÓN ENTRE LA RINITIS Y EL ASMA

El asma y la rinitis, clásicamente, se han entendido como dos enfermedades distintas. En la década de los 90 comenzaron a aparecer trabajos que mostraban lo estrechamente relacionadas que estaban ambas enfermedades¹⁹ y, en la actualidad, existe un consenso bastante generalizado en considerarlas como manifestaciones clínicas diferentes de una misma enfermedad alérgica respiratoria²⁰.

La idea de una unidad fisiopatológica de la vía aérea superior (nariz) e inferior (pulmón) viene apoyada en tres pilares fundamentales: la rinitis y el asma alérgica coexisten en muchos casos²¹, la hiperreactividad bronquial es frecuente en personas con rinitis aunque no tengan síntomas de asma²²⁻²⁴ y el tratamiento correcto de la rinitis mejora en muchos casos el control del asma²⁵⁻²⁸.

Desde un punto de vista epidemiológico, la rinitis y el asma se asocian entre sí de manera muy significativa. De acuerdo al documento ARIA, se estima que el 80% de los pacientes asmáticos presenta además rinitis, y que el 40% de los pacientes afectados de rinitis asocia asma. Además, los estudios de cohorte han demostrado que padecer rinitis durante los primeros años de vida (cinco años) era un factor predictor de padecer asma a los 13 años, con un RR de 3,82 ($p < 0,001$) con respecto a los

niños que no la padecían¹⁵, y que la incidencia de aparición del asma en aquellos niños que padecían rinitis a los siete años fue de 7,20 por cada 1000 niños/año (5,91-8,76) frente a 2,27 (1,98-2,61) de los que no la padecían²⁹.

Así pues, independientemente de si existe evidencia sobre si rinitis y asma son, o no, diferentes manifestaciones de una misma enfermedad, de lo que no cabe duda alguna es de la existencia de un fuerte vínculo e interacción entre ambas enfermedades que aconseja al clínico, en presencia de cualquiera de ellas, adoptar una actitud diagnóstica y terapéutica “como” si de una misma enfermedad se tratara.

Por ello, en todo niño afecto de RA debería explorarse periódicamente su función pulmonar y estar vigilantes sobre el posible debut de síntomas asmáticos para ajustar el tratamiento a la situación del niño. A la inversa, en todo niño que consulta por asma debería hacerse una correcta anamnesis y exploración que descartara la presencia de una rinitis asociada.

TRATAMIENTO

A la hora de planificar el tratamiento de una RA, el médico debe marcarse objetivos realistas y explicárselos de modo adecuado a los pacientes y sus familiares, con el propósito de lograr la mayor colaboración posible. Pocos niños afectados de RA llegan a adquirir tolerancia espontánea a lo largo de los años³⁰. Por el contrario, la evolución natural de la enfermedad es la de un empeoramiento progresivo, que requiere cada vez mayor consumo de medicación y, en algunos casos, el inicio de asma alérgica. Así mismo, es relativamente frecuente la

aparición, a lo largo de los años, de nuevas sensibilizaciones alérgicas que complican el pronóstico.

El objetivo es lograr el control de la rinitis de modo que el niño pueda llevar a cabo una vida completamente normal, que la RA no evolucione hacia las formas más graves y, en la medida de lo posible, evitar la aparición de nuevas sensibilizaciones y la aparición de asma.

Existe un trabajo en el que se ha revisado el grado de evidencia científica de todas las medidas preventivas y terapéuticas posibles para el tratamiento de la RA³¹ en el que, de acuerdo al grado de evidencia (débil, moderado o fuerte) y a la propia experiencia de los autores, se recomienda una u otra medida con una “fuerza” débil o fuerte.

Medidas de prevención

Desde el punto de vista de la prevención primaria, desgraciadamente, poco se puede hacer por el momento. En los niños de riesgo (hijos de padres atópicos) se aconseja lactancia materna durante más de tres meses, evitar completamente el tabaquismo pasivo, evitar la exposición a ácaros (utilización de fundas antiácaros) y evitar el contacto con agentes ocupacionales. Todas las medidas anteriores tienen un grado de evidencia de su eficacia débil y una fuerza de recomendación débil. No hay acuerdo en la utilidad de la eliminación de las mascotas en sus domicilios.

Las medidas de prevención secundaria recomendadas, una vez que se ha detectado sensibilización alérgica pero todavía no se ha manifestado la enfermedad, son medidas globales antiácaros (habitaciones especiales,

fundas antiácaros, lavado de sábanas a temperatura elevada) y evitación del contacto con alérgenos ocupacionales. La fuerza de recomendación de estas medidas es fuerte, a pesar de un grado de evidencia débil. También se recomienda evitar la exposición a mascotas y mohos, pero con fuerza de recomendación débil.

Las medidas de prevención terciaria encaminadas a evitar el progresivo empeoramiento de la RA, una vez que la enfermedad ha hecho acto de presencia, son las ya referidas medidas de evitación alérgica y la inmunoterapia, con un grado de evidencia “moderado” y una fuerza de recomendación “débil”, aunque se reconoce “un alto valor a la inmunoterapia en la potencial prevención del desarrollo de asma”.

Los autores de este artículo consideran que, en el caso de niños afectos de RA en los que se haya demostrado una relevancia clínica de las mascotas presentes en su domicilio o en el de sus familiares, la fuerza de recomendación de su eliminación debería ser “fuerte”, al igual que el de la recomendación de la inmunoterapia.

Tratamiento farmacológico

El uso de cada fármaco dependerá de la gravedad y duración de la enfermedad, las preferencias del paciente, y la disponibilidad y coste de los tratamientos. Se realizará un abordaje personalizado, actuando de forma escalonada según la intensidad y la evolución de los síntomas.

Se deberá tener en cuenta que la medicación no tiene un efecto duradero tras su interrup-

ción, por lo que se requieren terapias de mantenimiento ante síntomas persistentes. No se ha establecido que ello conlleve taquiflaxia.

Las opciones de medicamentos son antihistamínicos (oral, intranasal, ocular), antagonistas del receptor de leucotrienos vía oral y corticoides intranasales.

En la **Figura 1** se muestra el algoritmo terapéutico recomendado por el documento ARIA, y en la **Tabla 8**, los efectos terapéuticos de los diferentes fármacos posibles en el tratamiento de la RA. Ha de tenerse en cuenta que dicho

algoritmo está pensado para adultos. En nuestra sección, habitualmente, se sigue el algoritmo terapéutico expuesto en la **Tabla 9**.

Por lo general, ante un nuevo caso de RA se hace un intento de control sintomático con antihistamínicos orales de segunda generación. En muchos casos es suficiente para mantener al niño bajo control (cuestionario ARIA = 0, puntuación de síntomas <4). En tal caso se clasifica la RA del niño de leve intensidad y se le aconseja tratamiento de modo continuado durante todo el periodo estacional en el que, habitualmente, el niño presenta síntomas. Por

Figura 1. Algoritmo terapéutico recomendado por el documento ARIA

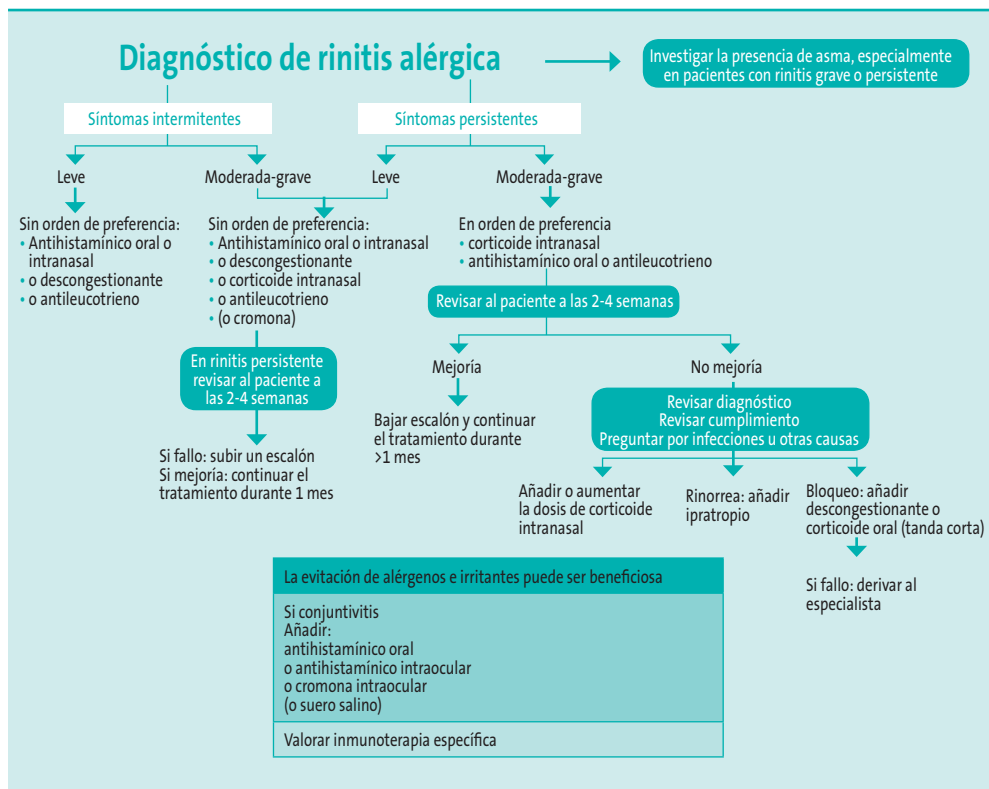


Tabla 8. Efectos terapéuticos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la rinitis

	Estornudos	Rinorrea	Obstrucción nasal	Prurito nasal	Síntomas oculares
Antihistamínicos					
Orales	++	++	+	+++	++
Intranasales	++	++	+	++	0
Intraoculares	0	0	0	0	+++
Corticoides					
Intranasales	+++	+++	+++	++	++
Cromonas					
Intranasales	+	+	+	+	0
Intraoculares	0	0	0	0	++
Descongestivos					
Intranasales	0	0	++++	0	0
Orales	0	0	+	0	0
Anticolinérgicos					
	0	++	0	0	0
Antileucotrienos					
	0	+	++	0	++

lo general se pospone en estos casos la administración de inmunoterapia hasta valorar la evolución. En caso de empeoramiento en días concretos, aconsejamos asociar descongestionante oral, corticoides intranasales o antihistamínicos conjuntivales, según los casos.

En algunos niños, en especial si asocian asma, se administra montelukast de modo aislado o asociado a los antihistamínicos.

Si esta actitud es insuficiente para el control de sus síntomas, se sustituye el tratamiento antihistamínico por corticoides intranasales (habitualmente budesonida, fluticasona o mometasona), una instilación diaria en cada fosa nasal, de modo ininterrumpido durante el periodo estacional de síntomas. En caso de control adecuado, se califica la RA del niño como moderada. Como tratamiento de rescate para los días en que el niño empeore, se re-

Tabla 9. Algoritmo terapéutico sección de alergia infantil Hospital General Elche

Escalón	Preferente	Alternativa (observaciones)
1.º	Anti H1 Orales (2.ª generación)	Valorar montelukast en caso de asma asociada
2.º	CCI	Anti H1 + montelukast si predominio de estornudos, hidrorrea, prurito nasal y ocular
3.º	CCI + Anti H1	
4.º	Doblar dosis de CCI y Anti H1	

Nota 1: en caso de no control de síntomas oculares añadir antihistamínicos oculares y, si no fuera suficiente, añadir una pauta corta de corticoides tópicos oculares.

Nota 2: Valorar la administración de inmunoterapia desde el escalón 2.º.

CCI: corticoides inhalados.

comiendo doblar dosis de corticoides intranasales y de antihistamínicos, así como el resto de medicamentos ya mencionados.

En el caso de que los corticoides intranasales aislados sean insuficientes para el control de los síntomas, se asociarán a antihistamínicos, en ocasiones doblando las dosis terapéuticas habituales, calificando a las RA de estos niños como de fuerte intensidad.

Pocas veces se utilizan en nuestra sección el cromoglicato disódico o los antihistamínicos intranasales. En caso de obstrucción nasal intensa, se puede utilizar los descongestionantes tópicos nasales, con la advertencia de que solo deben ser empleados durante un máximo de tres días y, aun así, solemos preferir la prescripción de descongestionantes orales durante 7-10 días.

En el caso de que se sospeche otitis secretora o sinusitis, se ha de asociar una pauta corta de corticoides orales y antibióticos.

Como antihistamínico tópico ocular preferimos el ketotifeno y, salvo en el caso de conjuntivitis vernal, es excepcional la necesidad de uso de corticoides tópicos conjuntivales.

Inmunoterapia

Por el momento, solo la inmunoterapia (ITE) ha mostrado una relativa eficacia en la modificación de la historia natural de la enfermedad.

Diversos metaanálisis³²⁻³⁵ han demostrado la capacidad de la inmunoterapia subcutánea (SCIT) y sublingual (SLIT) en reducir los síntomas ($p = 0,002$) y la necesidad de medicación ($p = 0,00003$) para lograr el control de la enfermedad.

También existe evidencia de que la ITE reduce la hiperreactividad bronquial en pacientes con rinitis alérgica³⁶ y parece capaz de prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones y asma en niños y adultos, no solo durante el periodo en que es administrada sino incluso años después de terminada³⁷⁻⁴³, confirmando de ese modo cierta capacidad preventiva.

El estudio Preventive Allergy Treatment (PAT) es un estudio abierto, controlado y aleatorizado, en el que se siguió a niños/adolescentes (6-14 años) con RA por sensibilización a gramíneas durante un periodo de siete años, tras tres años de tratamiento con SCIT. El estudio mostró que la mejoría sintomática, en el grupo activo sobre el control, se mantuvo durante ese periodo de tiempo y que el porcentaje de pacientes que desarrollaron asma a los tres años (OR 2,5), a los cinco años (OR 3,1) y a los diez años (OR 2,5) fue significativamente mayor en el grupo control que en el activo⁴⁴⁻⁴⁶.

Actualmente se recomienda la administración de inmunoterapia en niños afectados de RA intermitente grave y RA persistente, independientemente de su gravedad (**Figura 1**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fireman P. Therapeutic approaches to allergic rhinitis. Treating the child. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;105(6Pt2):S 616-621.
2. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(suppl 2):3-10.
3. Juniper EF. Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:S386-S391.
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens J, Togias A, *et al*. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (Suppl.86).
5. Ibañez MD, Garde JM. Allergy in Patients Under Fourteen Years of Age in *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19:61-8.
6. Estudio ISAAC España. Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y de dermatitis atópica en adolescentes. 1999;41(4).
7. Garde J, Hervás D, Marco N, Milán JM, Martos MD. Calculating the prevalence of atopy in children. *Allergol et Immunopathol (Madr)*. 2009;37(3):129-34.
8. Zaclarasiewicz A, Douwes J, Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:385-90.
9. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:189-94.
10. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, *et al*. Outcome of Asthma and Wheezing in First 6 Years of Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-8.
11. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wieck EM, Taylor R, Flannery EM, *et al*. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1414-22.
12. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-years follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:176-80.
13. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:573-8.
14. Bergman RL, Bergman KE, LauSchadendorf S, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, *et al*. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS 90). *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5:19-25.
15. Keil T, Bockelbrink A, Reich A, Hoffmann U, Kamin W, Forster J, *et al*. The natural history of allergic rhinitis in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:962-9.
16. Mascha K, Rochat MD, Sabina III, Ege MJ, Lau S, Keil T, *et al*, and the Multicentre Allergy Study (MAS) group. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1170-5.
17. Illi S, von Matius E, Lau S, Niggeman B, Grüber Ch, on behalf of the Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a Barth cohorte study. *Lancet*. 2006;368:763-70.
18. Burgess JA, Walters EH, Byrnes Graham B, Matheson Melanie C, Jenkins Mark A, Wharton CL, *et al*. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle

- age: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:863-9.
19. Grossman J. One Airway, One Disease. *Chest.* 1997;111:115-165.
 20. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108 Suppl 5:147-334.
 21. Bachert C, Vignola A, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis and asthma: one air-way disease. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2004;24:19-43.
 22. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest.* 1987;91:671-4.
 23. Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Maccagni G, Cardani A, Saporiti F. Seasonal increase of bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:358-63.
 24. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;89:611-8.
 25. Heriksen JM, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:1014-8.
 26. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:274-82.
 27. Stelmach R, do Patrocinio TN, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate asthma. *Chest.* 2005;128:3140-47.
 28. Korn D, Van den Brande P, Potvin E, Dramaix M, Herbots E, Peche R. Efficacy of add-on montelukast in patients with non-controlled asthma: a Belgian open-label study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(2):489-97.
 29. Illi S, von Matius E, Lau S, Niggeman B, Grüber C, on behalf of the Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a Barth cohorte study. *Lancet.* 2006;368:763-70.
 30. Westman M, Stjärne P, Asarnoj A. Natural Course and Comorbidities of Allergic and Nonallergic Rhinitis in Children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):403-8.
 31. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision.
 32. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD001186.
 33. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, *et al.* Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest.* 2008;133:599-609.
 34. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2:CD002893.
 35. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, *et al.* Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of

- allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:141-8.
36. Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:87-93.
37. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, *et al.* Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:206-11.
38. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006;61:198-201.
39. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1392-7.
40. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17:85-91.
41. Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr.).* 2007;35:44-51.
42. Novembre E, Galli E, Landi F, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, *et al.* Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:851-7.
43. Polosa R, Li Gotti F, Mangano G, Paolino G, Mastruzzo C, Vancheri C, *et al.* Effect of immunotherapy, on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy.* 2004;59:1224-8.
44. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, *et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:251-6.
45. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, *et al.*; PAT Investigator Group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy.* 2006;61:855-9.
46. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, *et al.* Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007;62:943-8.