

Enfermedades Alérgicas en los Niños: Perspectiva del Otorrinolaringólogo

Maria C. Veling

Introducción

La atopia, un término a menudo utilizado indistintamente con alergia, se refiere a la predisposición genética del individuo al desarrollo de enfermedad alérgica, y se asocia típicamente a una mayor respuesta inmunitaria a los alérgenos comunes, inhalados o alimentos. El fenotipo asociado con atopia parece tener un origen genético complejo y variable, con interacciones significativas de la genética y el medio ambiente¹. Factores de riesgo para alergia a inhalantes en niños incluyen el que uno de sus padres sea alérgico, presentar alergia alimentaria en la infancia y dermatitis atópica.

Al describir la enfermedad alérgica en los niños, la hipótesis de la marcha alérgica a menudo se utiliza para explicar la progresión del cuadro alérgico. La marcha se inicia con la dermatitis atópica en el niño pequeño seguido de una secuencia típica de alergia a alimentos, rinitis y asma²⁻⁵. El patrón temporal que se describe en la marcha alérgica puede no ser una simple progresión, y está fuertemente influenciado por factores genéticos y ambientales. Teniendo esta evolución en mente, los niños con enfermedad crónica o recurrente de vía aérea superior de tipo inflamatoria, deben ser evaluados para alergias a inhalantes.

Rinitis alérgica

La rinitis alérgica (RA) es la enfermedad crónica más común en niños en los Estados Unidos⁶, con una incidencia que varía entre 20-40%^{7,8}. En 2009, los Otorrinolaringólogos realizaron una encuesta por teléfono como parte de la Encuesta de Alergia en Pediatría en Estados Unidos, y se estimó que, en el grupo de niños de 4 a 17 años de edad, el 41% tenían rinitis alérgica.⁷

La rinitis alérgica, tal como se define en la Guía de Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma (ARIA), es un trastorno crónico de las vías respiratorias superiores, inducida por la inflamación mediada por IgE, después de la exposición en pacientes sensibilizados a un alérgeno específico⁹. Los síntomas incluyen congestión nasal, rinorrea, estornudos, prurito nasal y drenaje nasal posterior. Dependiendo de la duración de los síntomas, la rinitis alérgica se clasifica como intermitente (síntomas por < 4 días por semana o por una duración de < 4 semanas al año) o persistente (síntomas que se presentan > 4 días por semana y se presentan por > 4 semanas al año). El efecto sobre la calidad de vida se subdivide en “enfermedad leve” (sin deterioro de las actividades diarias, sin interrupción del sueño y ausencia de síntomas problemáticos) o, “enfermedad moderada a severa” (presencia de uno o más de los síntomas anteriormente mencionados). Otras Guías y la FDA (*Food and Drug Administration*) clasifican a la RA en estacional y perenne¹⁰.

Diagnóstico

La rinitis alérgica tiene una variada presentación clínica en niños que depende de la edad, la duración de la exposición y extensión de la enfermedad y sus comorbilidades. Además, sus síntomas pueden ser similares a los de las infecciones respiratorias superiores recurrentes que son frecuentes en la infancia, lo que lleva a un sub registro y al tratamiento incorrecto en estos niños. Aunque la rinitis alérgica no pone en peligro la vida del niño, puede tener un impacto significativo en su calidad de vida¹¹, afectando el rendimiento escolar y el sueño, al igual que la salud física y emocional del niño.⁸

El diagnóstico de la rinitis alérgica se basa en una evaluación clínica y pruebas de alergia.

Una historia de eczema o alergia a alimentos en la infancia es una manifestación frecuente de la enfermedad alérgica y ambos son factores de riesgo para el desarrollo posterior de alergia a inhalantes¹². Se ha demostrado que los niños con dermatitis atópica tienen un 30% de riesgo de desarrollar asma y un 35% de riesgo de desarrollar rinitis alérgica^{13,14}.

La historia clínica y los síntomas típicos asociados con alergias a inhalantes incluyen: congestión nasal crónica con drenaje intermitente de rinorrea clara, ronquidos intermitentes, prurito en los ojos y lagrimeo, estornudos, respiración oral, prurito en la nariz u ojos, infecciones sinusales recurrentes y cuadros de otitis media con efusión. Los síntomas son peores en ciertas épocas del año, agravados por los cambios de clima y temperatura o con determinadas exposiciones a alérgenos. A menudo hay una historia familiar positiva de síntomas similares.

En el examen físico, los hallazgos sugestivos de enfermedad alérgica incluyen una línea horizontal a nivel del puente nasal, a menudo referido como “saludo alérgico” que resulta del roce constante de la nariz de manera ascendente. Otros hallazgos incluyen ojeras alérgicas o círculos oscuros bajo los ojos, mucosa nasal congestionada, hipertrofia de los cornetes nasales, secreciones nasales hialinas, acuosas, drenaje posnasal y bandas faríngeas entre otros. El resto del examen puede revelar eccema o sibilancias, las que se encuentran a menudo en pacientes alérgicos.

Las pruebas cutáneas de alergia pueden ser realizadas en pacientes de cualquier edad¹⁵, sin embargo, como se mencionó anteriormente, una temprana sensibilización a alérgenos inhalantes en la infancia ocurre con frecuencia,² y rara vez es necesario comprobarlo en niños menores de 4 años de edad.

Herr *et al*¹⁶ utilizaron un cuestionario estandarizado para evaluar a 1.850 niños durante su chequeo regular a los 18 meses, para identificar a niños con síntomas sugestivos de rinitis alérgica definidos como: goteo nasal, nariz tapada y estornudos, que no estuvieran relacionados con resfriado común. Los niños sintomáticos y asintomáticos fueron evaluados, utilizando pruebas de IgE específica para inhalantes. Las pruebas no pudieron identificar correctamente a aquellos niños con antecedentes sugestivos de rinitis alérgica. Además, los resultados de las pruebas revelaron resultados elevados de IgE específicas para alérgenos inhalados, en pacientes sin antecedentes de síntomas alérgicos. Esto sugiere que la rinitis alérgica es rara a los 18 meses de edad y, que los reportes elevados de

IgE específica en bebés carecen de especificidad en la identificación de niños con síntomas clínicos. En los niños mayores, no deben realizarse pruebas de alergia en ausencia de síntomas clínicamente relevantes debidos a tasas inaceptables de falsos positivos. Esto fue demostrado en la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición¹⁷ donde al realizar “*prick test*” a 10.509 individuos al azar, se obtuvo positividad en el 53.9% de las muestras.

En niños con un alto grado de sospecha de alergia a inhalantes, el realizar las pruebas a alérgenos de interiores solamente, identificará a la mayoría de los niños sensibilizados como demostró Sahiner *et al.*¹⁸. En el estudio, 432 niños menores de 2 años de edad con asma fueron evaluados con un panel completo de alérgenos inhalantes, incluyendo alérgenos de ambiente interior o exterior o alérgenos de ambiente interior solamente. La tasa de sensibilización fue igual entre los dos grupos, concluyendo que en los muy jóvenes, la prueba a alérgenos de ambiente interior solamente identificará a la mayoría de los niños afectados. También es importante recordar que el hecho que una prueba de alergia en la primera infancia sea negativa, no excluye la sensibilización y síntomas alérgicos en una edad posterior¹⁹.

Tratamiento

El tratamiento de la rinitis alérgica en niños es similar al de los adultos y consiste en evitar los alérgenos, control ambiental, tratamiento farmacológico y desensibilización al alérgeno específico. Para información detallada con respecto al tratamiento remito al lector a un excelente capítulo de “Actualización en el tratamiento de la rinitis alérgica” por el Dr. F. Baroody y Dr. T Sih, que puede encontrarse en el XIV Manual de Otorrinolaringología Pediátrica de IAPO. Los puntos clave a recordar, en cuanto a cada modalidad de tratamiento se discuten a continuación.

Evitación y controles ambientales

El evitar los alérgenos y el control ambiental constituyen una opción de trabajo intensivo y costoso. Lamentablemente se ha demostrado que, a pesar del éxito de las medidas de evitación, la eficacia clínica en estudios controlados, a menudo es decepcionante²⁰⁻²³. La Guía de Práctica Clínica sobre la rinitis alérgica, considera como una “opción” la evitación de los alérgenos y la manipulación ambiental para los pacientes en los que se han identificado los alérgenos que se correlacionan con sus síntomas clínicos¹⁵.

Tratamiento farmacológico

La farmacoterapia para la rinitis alérgica se clasifica como: inmunomoduladora (corticoides, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales) o terapia dirigida (descongestionantes, antihistamínicos, antagonistas del receptor de leucotrienos, etc.). La selección de una opción de tratamiento específico para un paciente depende de múltiples factores, incluyendo la edad del paciente, perfil de síntomas, costo del medicamento, respuesta a tratamiento previo, la facilidad de administración, las condiciones médicas asociadas y los efectos secundarios.

El pilar del tratamiento para la rinitis alérgica es el uso de corticoides intranasales. Se recomienda para pacientes cuyos síntomas afectan su calidad de vida¹⁵. Los estudios han demostrado su eficacia en la reducción de los síntomas nasales como congestión, estornudos y rinorrea, así como los síntomas oculares

en adultos y niños^{24,25}. Mediante la reducción de los síntomas nasales, los corticoides intranasales mejoraron significativamente la calidad de vida²⁴ y el sueño de los pacientes con rinitis alérgica^{26,27}. Una preocupación con respecto a su uso en niños, es el efecto que los corticoides intranasales pueden tener sobre el crecimiento. Esto ha sido investigado en estudios controlados, y aunque los resultados son mixtos, sugieren que, de las preparaciones de corticoides intranasales estudiadas en niños, el propionato de fluticasona y el furoato de mometasona no demostraron efectos sobre el crecimiento, en comparación con placebo^{28,29}. Por lo tanto, en la práctica clínica, parece prudente utilizar las preparaciones de corticoides intranasales, en las que ha sido demostrados, que no tienen ningún impacto negativo sobre el crecimiento en niños.

Los antihistamínicos orales han demostrado ser beneficiosos en niños con rinitis alérgica con quejas de estornudo y prurito (picazón)³¹. En casi todas las situaciones se prefieren los antihistamínicos menos sedantes, los de segunda generación. Los antihistamínicos intranasales tópicos han demostrado igualdad o superioridad de acción sobre los antihistamínicos orales, para el tratamiento de los síntomas nasales¹⁵. Tienen la ventaja de llegar directamente a los tejidos nasales afectados limitando los efectos sistémicos³⁰, sin embargo en los niños su uso es limitado a niños de mayores de 5 años.

Actualmente, los antagonistas del receptor de leucotrienos por vía oral (*leukotriene Receptor Antagonists* - LTRAs) no se recomiendan como terapia primaria para pacientes con rinitis alérgica¹⁵. Hay pruebas contradictorias en cuanto a su eficacia en combinación con un antihistamínico oral. Algunos estudios han demostrado mejor respuesta clínica cuando se utilizan en forma combinada, que cuando cualquiera de ellas se utiliza aisladamente^{32,33}, mientras que otros estudios no demostraron ningún efecto^{34,35}.

Inmunoterapia

Se debe considerar la indicación de inmunoterapia para los niños con mayor alteración de la calidad de vida, que no responden a la farmacoterapia, con o sin manipulación ambiental. La inmunoterapia subcutánea y sublingual en niños ha demostrado ser eficaz³⁶⁻³⁸. La inmunoterapia específica con alérgenos es el único tratamiento para la rinitis alérgica que tiene el potencial para cambiar la historia natural de la enfermedad. Es único en su efecto beneficioso sobre las alergias, después de que se suspende el tratamiento, en la reducción de sensibilizaciones adicionales y en la reducción en el riesgo de desarrollo de asma alérgica en niños³⁶. La inmunoterapia también ha demostrado mejorar el control de condiciones de comorbilidad tales como asma, conjuntivitis, y para mejorar la calidad de vida respecto a la enfermedad¹⁵. El riesgo, tiempo y el costo de la inmunoterapia deben sopesarse cuidadosamente contra los aspectos de gravedad y la capacidad para controlar la enfermedad alérgica.

Otras consideraciones en el paciente alérgico

La rinitis alérgica raramente se presenta aisladamente y debe ser considerada en el contexto de una enfermedad alérgica sistémica, que puede estar asociada con numerosos trastornos comórbidos. Los siguientes son algunos de los trastornos más comunes en niños con enfermedad alérgica.

Conjuntivitis alérgica

Hay una gran superposición entre rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica, y a menudo es una enfermedad: rinoconjuntivitis. Bielory³⁹ estima que existe una superposición de 80% basado en varios estudios epidemiológicos en los que la rinitis alérgica aislada se presenta de 10%, y conjuntivitis alérgica aislada solo en 10%. El estudio ISAAC revisó la rinoconjuntivitis como diagnóstico único, y encontró síntomas en el 8,5% de los niños de 6 a 7 años de edad y en 14.6% de los niños de 13 a 14 años de edad. Como tal, los niños con rinitis alérgica deben ser evaluados por conjuntivitis alérgica y se debe considerar el uso de antihistamínico tópico³⁹⁻⁴¹.

Otitis media con efusión (OME)

El papel de la alergia en la patogénesis de la enfermedad del oído medio ha sido un tema de debate durante muchos años. Una asociación causal verdadera entre los dos no ha sido bien establecida, aunque un estudio reciente que revisó una base de datos de visitas pediátricas encontró que en niños de 6 años de edad, la presencia de rinitis alérgica aumentó significativamente la probabilidad de OME y disfunción de la trompa de Eustaquio⁴². Se necesitan estudios bien diseñados, con subpoblaciones definidas para evaluar la posible causalidad entre RA y OME, en el niño mayor. En este momento la literatura, incluyendo la reciente Actualización de las Guías de Práctica Clínica en Otitis Media con Efusión¹⁵, (la Guía completa es parte deste Manual en la sección de Oído) no apoyan el tratamiento de la OME aislado con descongestionantes, antihistamínicos, corticoides orales o tópicos en niños⁴³⁻⁴⁶.

Rinosinusitis

La proximidad anatómica de la nariz y senos paranasales así como los procesos inflamatorios comunes, ha llevado al concepto de vía aérea unificada⁴⁷. Hay una gran cantidad de estudios que demuestran que especialmente en individuos atópicos, la rinitis y la rinosinusitis son manifestaciones de una respuesta sistémica. Ambas se caracterizan por la inflamación con una superposición de síntomas tales como obstrucción nasal y rinorrea. Se ha investigado la relación entre rinitis alérgica y rinosinusitis en adultos y niños. Por ejemplo, más del 80% de los niños con rinosinusitis tiene antecedentes familiares de alergia, en contraposición a una frecuencia de alergia de la población general de 15-20%⁴⁸.

La rinosinusitis es vista comúnmente en pacientes con asma y rinitis alérgica y es un importante disparador del asma en niños y adultos⁴⁹. La rinitis alérgica se ha relacionado también a los niños con asma y otitis media con efusión y, estos pacientes exhiben una mayor incidencia de rinosinusitis⁵⁰. Desde el punto de vista de los resultados del tratamiento, Ramadán y Hinerman⁵¹ en un estudio de cohorte retrospectivo, observaron que la inmunoterapia antes de cirugía endoscópica sinusal en niños con rinitis alérgica, mejoró significativamente la tasa de éxito quirúrgico del 64 al 84%. Sin embargo, también hay estudios que sugieren una falta de correlación entre la enfermedad alérgica y la rinosinusitis pediátrica⁵².

Trastornos de la Respiración durante el sueño (TRS)

Los disturbios del sueño se han convertido en uno de los principales impactos de la rinitis alérgica y se ha demostrado que es más común en pacientes con enfermedades alérgicas, que en la población general⁵³⁻⁵⁵. Se cree que la congestión

nasal sea el mecanismo más importante detrás de la falta de sueño y somnolencia durante el día y, la rinitis alérgica se ha identificado como un factor de riesgo potencial de trastornos de la respiración durante el sueño⁵⁶. En una encuesta a pacientes con rinitis alérgica, el 49% de los niños y 51% de los adultos informaron haberse despertado en la noche y, 49% de los niños y el 48% de los adultos informaron tener dificultad para conciliar el sueño debido a la congestión nasal⁵⁷. Los estudios epidemiológicos tanto apoyan como refutan la hipótesis de que los trastornos de la respiración durante el sueño y la rinitis alérgica están interconectados en adultos y niños⁵⁸⁻⁶².

Se realizó una revisión sistemática cualitativa de los últimos 25 años, examinando la evidencia de la asociación entre rinitis alérgica y TRS en niños. Los autores identificaron 18 artículos con 27.015 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión⁶³.

Dos tercios de los artículos demostraron una asociación estadísticamente significativa entre la rinitis alérgica y TRS. Cabe señalar que la mayoría (61%) de los artículos no utilizó la polisomnografía para el diagnóstico de TRS y y las pruebas de alergia no fueron utilizadas con frecuencia (solo en 39%) para el diagnóstico de rinitis alérgica.

Desde el punto de vista inmunológico, Ni *et al*⁶⁴ evaluaron el papel de la relación de Th17/Treg en niños con TRS y su relación con la rinitis alérgica. Su estudio reveló que en comparación con el grupo control, los niños con TRS exhibieron un aumento significativo en el número de las células Th17 periféricas (pro inflamatoria) y una dramática disminución en el número de las células TReg (implicados en la tolerancia inmunológica). Además, el incremento fue significativamente mayor en niños con TRS y con RA en comparación con el grupo TRS sin rinitis alérgica. Llegaron a la conclusión que: el desequilibrio Th17/Treg puede aumentar el riesgo de desarrollar TRS, y la rinitis alérgica puede promover el desarrollo de la enfermedad.

En conclusión, parece adecuado que, en la evaluación preoperatoria, se debe considerar el manejo adecuado de la rinitis alérgica en niños con TRS

Asma

Debido a la relación epidemiológica entre de inflamación crónica de la vía aérea superior e inferior⁶⁵, el conocimiento del asma es importante para el Otorrinolaringólogo.

En los niños considerados de riesgo para el asma el hacer preguntas específicas sobre trastornos del sueño, dificultad para realizar deporte, tos por la noche, sibilancias no asociadas con enfermedad aguda o después de la exposición a irritantes o alérgenos, puede ayudar a identificar a aquellos niños que requieren mayor evaluación y tratamiento.

Los estudios sobre aspectos terapéuticos de la rinitis alérgica y asma indican que los tratamientos dirigidos a cualquiera de ellos pueden aliviar la coexistencia de la condición^{66,67}. Hay fuertes indicios a través de datos observacionales, que el tratar la rinitis alérgica puede dar mejores resultados en el manejo del asma en términos de síntomas, visitas de urgencias y hospitalizaciones, y menor costo en general.⁶⁸

Actualmente hay poca documentación de que la evitación de alérgenos o la farmacoterapia pueda afectar la historia natural, a largo plazo, de la alergia respiratoria, en particular, el desarrollo de asma^{21,69,70}. Mucho más prometedor es el campo de la inmunoterapia específica con alérgenos. La inmunoterapia alérgeno-específica es una modalidad de tratamiento importante, que puede alterar el curso natural de la enfermedad alérgica, así como interferir en el desarrollo de asma en algunos pacientes⁷¹.

El asma se diagnostica menos, deteriora más la calidad de vida, y aun el asma persistente leve puede ser potencialmente mortal⁷². La capacidad para identificar el asma, iniciar el tratamiento y garantizar la adecuada atención continua debe ser la meta de cada especialista que cuida a niños, que son conocidos por estar en mayor riesgo de esta enfermedad común.

Conclusión

Debido a que la alergia es un contribuyente frecuente a la inflamación de las vías respiratorias superiores, la rinitis alérgica puede presentarse con múltiples comorbilidades. La rinitis alérgica puede afectar el rendimiento escolar y la calidad de vida del niño y la familia.

Las modalidades de tratamiento de la rinitis alérgica incluyen: la evitación y control ambiental, farmacoterapia e inmunoterapia. Aunque la mayoría de los pacientes responden a la farmacoterapia, la inmunoterapia específica a alérgenos ofrece el único tratamiento que se traduce en control a largo plazo de los síntomas, con efectos que incluyen la prevención de otras sensibilizaciones y evitar el asma en algunos niños.

Un adecuado conocimiento de alergia pediátrica es beneficioso en la evaluación y tratamiento de niños que acuden al Otorrinolaringólogo, y ofrece una oportunidad para mejorar sustancialmente la calidad de vida de estos niños.

Referencias bibliográficas

1. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl. 2):S81–S94
2. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, *et al.* Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1173–1179.
3. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, *et al.* The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:68–73.
4. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, *et al.* Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:765–771.
5. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:565–569.
6. Blaiss MS: Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc* 2010, 31:375-380.
7. Asher MI, Montefort S, Bjrkst.n B, *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phase One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*.2006;368:733-743.
8. Meltzer E.O., Blaiss M.S., Derebery M.J., *et al.*: Burden of allergic rhinitis: results from the pediatric allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: pp. S43-S70

9. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A.A., *et al*: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: pp. 8-160.
10. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, *et al*. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 2):478-518.
11. Blaiss MS. Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(4):393-7.
12. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):1076-80.
13. Lammintausta K, Kalimo K, Raitala R, *et al*. Prognosis of atopic dermatitis. A prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol* 1991;30(8):563-8.
14. Illi S, von Mutius E, Lau S, *et al*. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):925-31.
15. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, Nnacheta LC. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-S43.
16. Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L, *et al*. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort *Allergy*, 66 (2) (2011), pp. 214-221
17. Arbes Jr S.J., Gergen P.J, Elliott L., *et al*. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*, 116 (2) (2005), pp. 377-383
18. Sahiner UMI, Buyuktiryaki AB, Yavuz ST, Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Tuncer A, Sekerel BE. The spectrum of aeroallergen sensitization in children diagnosed with asthma during first 2 years of life. *Allergy Asthma Proc*. 2013 Jul-Aug;34(4):356-61. Doi: 10.2500/aap.2013.34.3655
19. Pesonen M1, Kallio MJ2, Siimes MA2, Ranki A3. Allergen skin prick testing in early childhood: reproducibility and prediction of allergic symptoms into early adulthood *J Pediatr*. 2015 Feb;166(2):401-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.009. Epub 2014 Nov 12
20. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;18:CD001187.
21. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Peyton EA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J of Resp and Crit Care Med*. 1998;158:115-120.
22. Sublett JL. Effectiveness of air filters and air cleaners in allergic respiratory diseases: a review of the recent literature. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:395-402
23. McDonald E, Cook D, Newman T, Griffith L, *et al*. Effect of Air Filtration Systems on Asthma: A Systematic Review of Randomized Trials. *Chest* 2002;122:1535-1542.
24. Rodrigo GJ, Neffén 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;41:160-170.
25. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, *et al*. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63:1280-1291.
26. Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, *et al*. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:e9- e16.

27. Meltzer EO, Munafo DA, Chung W, *et al.* Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis- disturbed sleep. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:65-74.
28. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, *et al.* No growth sup- pression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23:407-413.
29. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, *et al.* Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000;105:E22.
30. Nickels AS, Dimov V, Wolf R. Pharmacokinetic evaluation of Olopatadine for the treatment of allergic rhinitis and conjuncti- vitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:1593-1599.
31. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of prog- ress. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1139-1150.
32. Lombardo G, Quattrocchi P, Lombardo GR, *et al.* Concomitant levocetirizine and mon- telukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms. *Italian Jour- nal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006;16:63-68.
33. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, *et al.* Concomitant montelukast and loratadine as treat- ment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Al- lergy Clin Immunol.* 2000;105:917-922.
34. Ciebada M, Barylski M, Gorska Ciebada M. Nasal eosinophilia and serum soluble inter- cellular adhesion molecule 1 in patients with allergic rhinitis treated with montelu- kast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(2):e58-e62.
35. Watanasomsiri A, Poachanukoon O, Vichyanond P. Efficacy of montelukast and lorata- dine as treatment for allergic rhinitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008;26(2- 3):89-95.
36. Halken, S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol*, 19 (Suppl 19) (2008), pp. 60–70
37. Roder E, Berger MY, de Groot H, *et al.* Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*, 19 (3) (2008), pp. 197–207
38. Lin S *et al.* Sublingual Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma: A Systematic Review. *JAMA* 2013;309(12):1278-1288
39. Bielory L. Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10(2):122–34.
40. Fok AO, Wong GW. What have we learnt from ISAAC phase III in the Asia-Pacific rim? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(2):116–22.
41. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, *et al.* Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the international study of asthma and allergies in child- hood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(2):110–24.
42. Roditi, R.E., Veling, M. and Shin, J.J. (2015), Age: An effect modifier of the association between allergic rhinitis and otitis media with effusion. *The Laryngoscope.* doi:10.1002/ lary.25682
43. Griffin, G, Flynn CA. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9, CD003423.
44. Simpson, SA, Lewis, J, van der Voort, J *et al.* Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, 5, CD001935.pub3.

45. Van Zon, A, van der Heijden, GJ, van Dongen, TMA, *et al.* Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochranre Dadtbase Syst Rev* 2012; 9, CD009163.
46. Williamson I, Bengel S, Barton S, *et al.* A double-blind randomised placebo-controlled trial of topical intranasal corticosteroids in 4- to 11-year-old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(37):1-144.
47. Krouse JH, Brown RW, Fineman SM, *et al.* Asthma and the unified airway. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(5 Suppl):S75-106.
48. Shapiro GG, Rachelevsky GS. Introduction and definition of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:417 – 418
49. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106:416 – 421.
50. Brook I, Yocum P, Shah K. Aerobic and anaerobic bacteriology of concurrent chronic otitis media with effusion and chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:174 – 176.
51. Ramadan HH, Hinerman RA. Outcome of endoscopic sinus surgery in children with allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 2006; 20:438 – 440.
52. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, *etal.* Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (Suppl. 18):19 – 21.
53. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:e1–e34.
54. Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Levels of evidence. March 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?value=1025>. Accessed November 4, 2012.
55. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed November 4, 2012.
56. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, *et al.* Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:222–227.
57. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Am J Otolaryngol* 2008; 29:209–217.
58. Ishman SL, Smith DF, Benke JR, *et al.* The prevalence of sleepiness and the risk of sleep-disordered breathing in children with positive allergy test. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012; 2:139–143.
59. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, *et al.* Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:676–683.
60. Urschitz MS, Brockmann PE, Schlaud M, Poets CF. Population prevalence of obstructive sleep apnoea in a community of German third graders. *Eur Respir J* 2010; 36:556–568.
61. Vichyanond P, Suratannon C, Lertbunnaphong P, *et al.* Clinical characteristics of children with nonallergic rhinitis vs with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010; 28:270–274.
62. Park CE, Shin SY, Lee KH, *et al.* The effect of allergic rhinitis on the degree of stress, fatigue and quality of life in OSA patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:2061–2064
63. Lin SY, Melvin TA, Boss EF, Ishman SL. The association between allergic rhinitis and sleep-disordered breathing in children: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013; 3:504-509.

64. Ni K, *et al.*, Th17/Treg balance in children with obstructive sleep apnea syndrome and the relationship with allergic rhinitis, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.06.026>
65. Krouse J.H.: The unified airway: conceptual framework. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41: pp. 257-266
66. Sazonov Kocevar V, Thomas J 3rd, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, *et al.* Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy.* 2005;60(3):338–42
67. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy.* 2009;64(1):81–4.
68. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med.* 2006;6(Suppl 1):S4.
69. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy.* 2012;67(2):158– 65.
70. Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):189–94.
71. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, *et al.* Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(4):300–6.
72. NIH Guidelines for the diagnosis and management of asthma–2007 (EPR-3) 2007. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>. Accessed November 2, 2010.