

ISSN 0002-5151

Revista **ram**
Alergia México **M**



Colegio
Mexicano de
Inmunología
Clínica A.C.



Vol Núm Año
67 Supl. 1 2020



Tratamiento de la rinitis alérgica en pediatría en Argentina

Documento de actualización

AAeIC

Asociación Argentina de
Alergia e Inmunología clínica



Tratamiento de la rinitis alérgica en pediatría en Argentina

Documento de actualización

Revista **ram**
Alergia México 

Colegio
Mexicano de
Inmunología
Clínica A.C.  CMICA

AAAeIC
Asociación Argentina de
Alergia e Inmunología clínica



CMICA

Presidente

Dr. Eric Andrés Martínez Infante

Vicepresidente

Dr. Elías Medina Segura

Secretaría

Dra. Norma Eugenia Martínez Jiménez

Comité Académico

Dra. Sandra Nora González Díaz
Dra. Alejandra Macías Weinmann
Dr. Enrique Rojas Ramos

RAM

Directora editorial

Dra. Nora Hilda Segura Méndez
(norasegura@yahoo.com)

Editora ejecutiva

Dra. Diana Andrea Herrera Sánchez
(dianaaherrera@outlook.com)

Coeditores

Dra. Sandra Nora González Díaz
(sgonzalezdiaz@alergiashu.org,
sgonzalezdiaz@yahoo.com)
Dr. Guillermo Velázquez Sámano
(gvelazquezsamano@yahoo.com)

Editores de Sección

Dra. María Guadalupe Novales
Metodología de la Investigación
Dr. Leopoldo Santos Argumedo
Inmunología

Editores Asociados

Dr. Alfredo Arias Cruz
Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez
Dra. Désirée Larenas Linnemann
Dr. Eleazar Mancilla Hernández
Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez
Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Comité de relaciones internacionales

Dr. Juan Carlos Ivancevich

Comité editorial internacional

Argentina

Dr. Martín Bozzola
Asociación Argentina de Alergia e
Inmunopatología

Brasil

Dr. Dirceu Solé
Associação Brasileira de Alergia
e Imunopatología
Dr. Antonio Condino Neto
Universidade de São Paulo

Chile

Dra. Paula Duarte
Sociedad Chilena de Alergia e
Inmunología

Colombia

Dr. Mauricio Sarrazola SanJuan
Asociación Colombiana de Asma Alergia
e Inmunología

Cuba

Dra. Mirta Álvarez Castelló
Sociedad Cubana de Asma, Alergia e
Inmunología Clínica

Ecuador

John Zambrano Haboud
Sociedad Ecuatoriana de Alergia Asma e
Inmunología

España

Dr. Antonio Valero Santiago
Sociedad Española de Alergia e
Inmunología Clínica
Dra. Monserrat Fernández Rivas
Hospital Clínico San Carlos
Dr. Antonio Nieto
Hospital La Fe

Comité editorial nacional

Dra. Blanca del Río Navarro
Dra. Blanca María Morfín Maciel
Dra. Laura Berrón Ruiz



Estados Unidos

Dr. Juan C. Celedón
Hispanic American Allergy Asthma
& Immunology Association

Panamá

Dr. Paulo Barrera
Asociación Panameña de
Alergología e Inmunología Clínica

Paraguay

Dra. Ana Elizabeth Buogermini
Universidad Nacional de Asunción
Dr. Silvio Mario Espínola Velásquez
Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología
Dr. Ricardo Meza Brítez
Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e
Inmunología

Perú

Dr. Juan Rodríguez Tafur Dávila
Sociedad Peruana de Inmunología
y Alergia

Portugal

Mário Morais-Almeida
Sociedad Portuguesa de
Alergología e Inmunología
Clínica

República Dominicana

Antonio J Castillo V.
Sociedad Dominicana de Alergia e
Inmunología

Uruguay

Dr. Juan Francisco Schuhl
Sociedad Uruguaya de Alergología

Venezuela

Dr. Mario A. Sánchez Borges
Sociedad Venezolana de Alergia, Asma
e Inmunología

Dr. Marco Antonio Yamazaki

Dr. Mario Cavazos Galván

Dra. Eunice Giselle López Rocha

Revista Alergia México, año 67, suplemento 1, 2020, es una publicación extraordinaria del órgano oficial del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A. C. y de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología.

Editora responsable: Nora Hilda Segura Méndez. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo núm. 04-2017-110910184100-20, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título: 12350. Certificado de Licitud de Contenido: 9913 otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. ISSN versión impresa: ISSN 0002-5151 por el Instituto Nacional del Derecho de Autor.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del CMICA o el editor de la publicación.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes publicados requieren la concesión de los respectivos créditos a los autores y a Revista Alergia México.

Publicación editada por Colegio Mexicano de Inmunología y Alergia Clínica, A. C. Diseño: Ruth Jiménez Segura.

Corrección: Ángel Alberto Frías. Asistente editorial: Jorge Meléndez. Coordinación editorial: Gabriela Ramírez Parra

Tratamiento de la rinitis alérgica en pediatría en Argentina

Documento de actualización



Contenido

| | |
|---|-----|
| Introducción | 3. |
| Prevalencia | 3. |
| Clasificación | 4. |
| Inmunopatogenia de la rinitis alérgica | 4. |
| Diagnóstico | |
| Historia clínica detallada..... | 6. |
| Estudios alergológicos..... | 7. |
| Testificación cutánea <i>in vivo</i> | 8. |
| Pruebas <i>in vitro</i> | 8. |
| Estudios complementarios especiales..... | 9. |
| Tratamiento no farmacológico | |
| Educación..... | 10. |
| Control ambiental..... | 10. |
| Tratamiento farmacológico | |
| Antihistamínicos orales..... | 11. |
| Antihistamínicos orales combinados con descongestivos orales..... | 13. |
| Antileucotrienos..... | 13. |
| Antileucotrienos asociados con antihistamínicos..... | 14. |
| Corticoides intranasales..... | 15. |
| Mecanismo de acción..... | 16. |
| Efectos adversos..... | 17. |

Tratamiento de la rinitis alérgica en pediatría en Argentina

Documento de actualización



Contenido

| | |
|-------------------------------------|------------|
| Inmunoterapia específica..... | 17. |
| Mecanismo de acción..... | 18. |
| Eficacia..... | 18. |
| Uso profiláctico..... | 18. |
| Eficacia en pediatría..... | 20. |
| Conclusiones | 21. |
| Conflicto de intereses | 21. |
| Agradecimientos | 21. |
| Referencias | 21. |

Allergic rhinitis' treatment in children in Argentina. Update

Tratamiento de la rinitis alérgica en pediatría en Argentina. Documento de actualización

Daniel Vázquez,¹ Cora Isabel Onetti,¹ Claudio Alberto Parisi,² Jorge César Martínez,³
Juan Croce,¹ Pablo Moreno,⁴ Marcela García,¹ Juan Carlos Ivancevich,³
R. Maximiliano Gómez⁵

¹Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, Buenos Aires, Argentina

²Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

³Universidad del Salvador, Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentina

⁴Fundaler, Buenos Aires, Argentina

⁵Fundación Ayre, Salta, Argentina

ORCID

Daniel Vázquez, 0000-0001-9864-0783; Cora Isabel Onetti, 0000-0002-1124-9042;
Claudio Alberto Parisi, 0000-0002-6936-5599; Jorge César Martínez, 0000-0001-7274-4592;
Juan Croce, 0000-0001-5425-2260; Pablo Moreno, 0000-0002-1796-1305;
Marcela García, 0000-0003-1983-0285; Juan Carlos Ivancevich, 0000-0001-8713-6258;
R. Maximiliano Gómez, 0000-0001-6898-186X

Correspondencia: Daniel Vázquez. drdovazquez@gmail.com

Recibido: 2019-07-23

Aceptado: 2019-11-20

DOI: 10.29262/ram.v67i0.649

Este artículo debe citarse como: Vázquez D, Onetti CI, Parisi CA, Martínez JC, Croce J, Moreno P, García M, Ivancevich JC, Gómez RM. Tratamiento de la rinitis alérgica en pediatría en Argentina. Documento de actualización. Rev Alerg Mex. 2020;67 Supl 1:S1-S28.



Abstract

Allergic rhinitis (AR) is the most frequent allergic disease. Prevalence in children and teenagers in Argentina ranges between 22.3% and 34.9%. Given this situation, members of the scientific committees of Pediatrics and Rhinitis of the Argentinian Association of Allergy and Clinical Immunology (AAAeIC) have reviewed scientific evidence in order to update the therapeutic regulations of this pathology in the pediatric population. The classification and categorization of AR are currently in full review all around the world. It is necessary to make a differential diagnosis with other non-allergic types of rhinitis in children, and to confirm AR based on the clinical history, physical examination, determination of bio-markers, and/or skin tests. Non-pharmacological treatment includes education and guidelines of environmental control for allergens such as dust mites, anemophilous fungi, animal epithelium, and pollens. Step pharmacological therapy is proposed according to the control of the disease. Second-generation, non-sedating anti-histamines are the first line of therapy. The association with oral decongestants is not recommended in children under 4 years of age. Inhaled corticosteroids are the first choice for both moderate and severe forms. This document warns pediatricians about the importance of an early diagnosis, the rational use of step pharmacological therapy, and specific immunotherapy in children.

Key words: Allergic rhinitis; Children; Allergen-specific immunotherapy

Resumen

La rinitis alérgica (RA) es la enfermedad alérgica más frecuente. La prevalencia en niños y adolescentes de Argentina oscila entre 22.3 y 34.9 %. Ante esto, integrantes de los comités científicos de pediatría y rinitis de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) revisaron evidencia científica para actualizar las normativas terapéuticas de esta patología en la población pediátrica. La clasificación y categorización de la RA se encuentra actualmente en plena revisión en todo el orbe. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con otras rinitis no alérgicas en los niños, y confirmar la RA con base en la historia clínica, el examen físico, la determinación de biomarcadores o pruebas cutáneas. El tratamiento no farmacológico incluye la educación y pautas de control ambiental para alérgenos como ácaros, hongos anemófilos, epitelio de animales y pólenes. Se propone un tratamiento farmacológico escalonado de acuerdo con el control de la enfermedad. Los antihistamínicos de segunda generación no sedativos son la primera línea de tratamiento. La asociación con descongestivos orales no se recomienda en menores de cuatro años. Los corticoides nasales inhalados son de primera elección en formas moderadas y graves. El presente documento alerta a los pediatras sobre la importancia del diagnóstico precoz, el uso racional del tratamiento farmacológico escalonado y la inmunoterapia específica en niños.

Palabras clave: Rinitis alérgica; Niños; Inmunoterapia alérgeno específica

Abreviaturas y siglas

AAAeIC, Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

ARIA, Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma

CI, corticoides intranasales

ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*

IL, interleucina

ISAAC, International Study of Asthma and Allergies

IT, inmunoterapia específica con alérgenos

ITSC, inmunoterapia subcutánea

ITSL, inmunoterapia sublingual

LB, linfocitos B

LT, linfocitos T

OATP1A2, transportador de aniones orgánicos de portador de soluto 1A2

RA, rinitis alérgica

TNSS, puntuación de síntomas nasales total

Introducción

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasal cuyos síntomas característicos son el prurito, los estornudos, la rinorrea y la obstrucción nasal. Es la enfermedad alérgica respiratoria crónica más frecuente en la mayor parte del mundo y se estima que afecta aproximadamente a 600 millones de personas.¹ Representa un problema global de salud pública porque los síntomas nasales ocasionan alteración del sueño, ausentismo escolar o laboral y gastos en salud. Se asocia frecuentemente con otras comorbilidades como sinusitis, hipertrofia adenoidea, conjuntivitis, otitis media y, especialmente, asma, ocasionando deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes.¹

El presente documento presenta una revisión exhaustiva y actualizada de la bibliografía más relevante, acorde con el criterio de los autores.

Prevalencia

Varios estudios indican tendencia al alza de la prevalencia, especialmente en los países en desarrollo, probablemente relacionada con el medio ambiente, los cambios climáticos y la adopción de un estilo de vida occidental urbanizada.²

La prevalencia tiene su pico de la segunda a la cuarta década de la vida y luego disminuye gradualmente. La frecuencia de sensibilización a alérgenos inhalados está aumentando y en la actualidad es mayor a 40 % en numerosas poblaciones de Estados Unidos y Europa.³ La prevalencia de la RA en Estados Unidos es de aproximadamente 15 % con base en el diagnóstico médico y de hasta 30 % conforme a la percepción subjetiva de los síntomas nasales.³

Aunque su prevalencia ha aumentado en todo el mundo, los resultados de International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) I y III sugieren que el incremento sería aún mayor en América Latina en comparación con el de otras regiones.⁴ En Argentina, según el estudio ISAAC fase III, 34.9 % de escolares entre 13 y 14 años se encuentran afectados, pudiéndose inferir que hay más de 800 000 adolescentes que sufren RA.⁵ La rinitis, incluso en ausencia de atopia, es un poderoso predictor de aparición de asma en adultos.⁶

Recientemente, la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica (AAAeIC) realizó el Estudio Nacional de Prevalencia de Rinitis Alérgica en Argentina (PARA 2017).⁷ La prevalencia global de síntomas de RA fue de 20.5 %, equivalente a 5.5 millones de individuos comprendidos entre los cinco y 44 años; los síntomas más frecuentes fueron los estornudos (58.5 %) y la congestión nasal (51.4 %)⁷ y 44.3 % de los participantes tenía antecedentes familiares de alergia. La RA fue más frecuente en las mujeres. En cuanto a la distribución por edad, en la población de cinco a 19 años se observó 22.3 % de prevalencia de la RA.⁷

Clasificación

La primera guía basada en evidencias, Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA), de acuerdo con la duración de los síntomas clasifica a la RA en intermitente (menos de cuatro días a la semana y menos de cuatro semanas al año) y en persistente (más de cuatro días a la semana y más de cuatro semanas al año)⁸ y de la siguiente forma en cuanto a la gravedad y según el compromiso clínico del paciente (figura 1):

- Leve, sueño normal sin impedimento de la actividad diaria: deporte, tiempo libre, escolaridad, trabajo y sin asociación mórbida.
- Moderada-grave, cuando la RA afectada cualquiera de los anteriores aspectos.

Además de la RA, existe rinitis no alérgica (como la infecciosa, viral, bacteriana), inducida por fármacos, hormonal, rinitis no alérgica con eosinofilia, etcétera (cuadro 1).

En los últimos años, la rinitis alérgica local se describe como un fenotipo de rinitis que se caracteriza por producción de IgE específica y mediadores inflamatorios en la mucosa nasal, ausencia de IgE específica en el suero, pruebas cutáneas negativas y respuesta positiva a la prueba de provocación de alérgenos nasales.^{9,10}

La guía ARIA se implementa en más de 70 países alrededor del mundo. Desde su primera publicación en 2001 a la fecha se han realizado numerosas revisiones y actualizaciones. Actualmente una nueva revisión acerca de la clasificación y categorización de la RA está en marcha, en la que se están evaluando datos a gran escala y la implementación de tecnologías emergentes para su utilización en medicina individualizada y predictiva.¹¹

Inmunopatogenia de la rinitis alérgica

Los linfocitos T (LT), linfocitos B (LB), mastocitos y eosinófilos son las células centrales en el proceso inflamatorio alérgico.



Figura 1. Clasificación ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) de la rinitis alérgica. Adaptado de Brožek *et al.*⁸

Cuadro 1. Clasificación de la rinitis

| |
|--|
| Infeciosa |
| Vírica |
| Bacteriana |
| Otros agentes infecciosos |
| Inducida por fármacos |
| Ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos |
| Otros medicamentos |
| Alérgica |
| Alérgeno responsable: perenne, estacional, laboral |
| Duración: intermitente, persistente |
| Gravedad: leve, moderada y grave |
| Hormonal |
| Ocupacional |
| Duración: intermitente, persistente |
| Gravedad: leve, moderada y grave |
| Otras causas |
| Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico |
| Por irritantes |
| Por alimentos |
| Emocional |
| Atrófica |
| Idiopática |

Adaptado de Allergic Rhinitis and its Impact on Asthm.⁸

El proceso alérgico se pone en marcha con la llamada “fase de sensibilización”, en la cual la mucosa nasal es expuesta a los alérgenos provocando la sensibilización de los mastocitos y basófilos. La reexposición al alérgeno desencadena una cascada de eventos fisiopatológicos que, como consecuencia, provocan los síntomas de la RA.

La respuesta alérgica por lo general presenta dos fases: la respuesta “inmediata o temprana” y la “tardía”.

La fase “inmediata o temprana” ocurre en los primeros minutos posteriores a la re-exposición; los mastocitos y basófilos son las principales células efectoras involucradas. El alérgeno se une a dos moléculas de IgE específica y forma puentes entre los complejos alérgenos específicos IgE FcεRI en la superficie de los mastocitos y los basófilos, lo que desencadena la liberación de mediadores preformados almacenados en los gránulos citoplasmáticos (histamina y triptasa y otros mediadores sintetizados *de novo*, por ejemplo, los derivados de los lípidos de membrana prostaglandina D2, leucotrienos (en especial leucotrieno B4), factor activador de plaquetas, citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, etcétera. Estos mediadores biológicos provocan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, formación de *mucus* y estimulación de fibras nerviosas, que se traducen en prurito, estornudos, rinorrea, edema mucoso y congestión.

La “fase tardía” se desarrolla entre las dos y las seis horas posteriores a la exposición. En ella intervienen leucocitos inflamatorios como neutrófilos, eosinófilos y LT que son atraídos y activados por los mediadores sintetizados *de novo* por los mastocitos, como factor de necrosis tumoral alfa, leucotrieno B4, interleucina (IL) 5,

IL-8 y quimiocinas, que, además, pueden modular la actividad de células dendríticas, LT y LB e influir en células estructurales como las endoteliales, epiteliales y nerviosas.

Los *LT helper 2* liberan, entre otras, IL-4, IL-5, IL-9 y IL-13, que contribuyen al desarrollo de esta fase para aumentar la producción de IgE. A través de sus productos, como la proteína básica mayor, los eosinófilos producen daño epitelial y la elastasa liberada por los neutrófilos fomenta la activación de metaloproteinasas y degradación del colágeno tipo III, promoviendo fenómenos de remodelamiento.

Otros mecanismos relevantes que se suman a los descritos incluyen interacciones neuroinmunes: liberación de neuropéptidos, sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neurocininas y citocinas derivadas del epitelio (TSLP, IL-33, IL-25). Estos participan en los procesos oxidativos e interactúan con las células linfoides innatas 2, que cumplen un papel importante en la desviación hacia la respuesta Th2.

La producción de óxido nítrico se incrementa en la RA. Este aumento de la concentración local de óxido nítrico estimula la síntesis y liberación de citocinas Th2.

Nuevas evidencias sugieren que los linfocitos T reguladores, linfocitos T *helper 17*, células linfoides innatas 2, linfocitos T foliculares y LB reguladores también están involucrados en la patogénesis de la RA. Los linfocitos T reguladores tienen un papel fundamental, por su acción supresora sobre las células T efectoras, mastocitos y basófilos, por lo que la modulación de sus funciones podría proveer nuevas estrategias terapéuticas.^{12,13,14,15}

El conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos de la RA y la definición de biomarcadores válidos y calificados constituyen las claves para la medicina de precisión, por lo que la caracterización del endotipo o camino metabólico que lleva del genotipo al fenotipo sirve como guía para un enfoque terapéutico a medida en estos pacientes. La expresión endotípica es a su vez modulada por el medio ambiente, el microbioma, el estilo de vida y la estructura anatómica de la nariz.

El endotipo T2 corresponde específicamente a la RA y los biomarcadores que lo determinan son la medición de los niveles de IgE sérica total y específica, eosinofilia sanguínea y nasal.

Otros biomarcadores se utilizan en entornos de investigación tales como IL-5, IgE total y específica en mucosa nasal, proteínas del eosinófilo, sustancia P, etcétera.¹⁶

La medicina de precisión tiene como objetivo asignar a los pacientes en subgrupos en los que los procesos patológicos específicos estén mejor definidos (fenotipos clínicos y moleculares). Finalmente, la medicina de precisión conducirá al desarrollo de terapias dirigidas, para optimizar la intervención individualizada de los pacientes, logrando así mayor éxito en el tratamiento o curación.¹⁷

Diagnóstico

La presencia de dos o más de los siguientes síntomas de manera recurrente sugiere el diagnóstico de RA: estornudos (especialmente paroxísticos), obstrucción nasal, rinorrea anterior acuosa, prurito nasal y, ocasionalmente, conjuntivitis.^{18,19,20,21} En los niños es muy importante el diagnóstico diferencial con otras enfermedades como la rinitis infecciosa, la hipertrofia de adenoides, etcétera (cuadro 2).^{13,18}

Historia clínica detallada

Para un adecuado diagnóstico es importante realizar una cuidadosa historia clínica y evaluar la posibilidad de exposición a desencadenantes ambientales.

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial

| | |
|--|--|
| Rinitis persistente no alérgica | |
| Rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico (NARES) | |
| Rinitis idiopática (vasomotora) | |
| Enfermedades infecciosas | |
| Agudas o crónicas (sífilis, tuberculosis) | |
| Enfermedades sistémicas | |
| Fibrosis quística | |
| Inmunodeficiencias | |
| Síndrome de cilios inmóviles | |
| Rinitis hormonal (hipotiroidismo) | |
| Alteraciones estructurales | |
| Desviación del tabique | |
| Pólipos nasales | |
| Hipertrofia adenoides | |
| Cuerpo extraño | |
| NARES = Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrom | |

Se debe analizar las características de los síntomas (cuadro 3), su estacionalidad, la influencia de los cambios ambientales y síntomas nasales persistentes en ausencia de fiebre.^{19,20}

También debe investigarse los antecedentes familiares y personales, prestando atención en enfermedades como asma, alergias alimentarias y dermatitis atópica.^{12,22,23}

Estudios alergológicos

Se analizarán las principales pruebas que permiten establecer un diagnóstico etiopatogénico adecuado:

1. *Recuento de eosinófilos en sangre periférica*: se denomina eosinofilia al recuento de eosinófilos en sangre superior a 500 células/mm³, clasificada en tres grados: eosinofilia leve entre 500 y 1500 células/mm³, moderada entre 1500 y 5000 células/mm³ y severa cuando es > 5000 células/mm³. La presencia aumentada de eosinófilos en sangre es un marcador poco sensible y menos específico de atopía. La RA puede cursar sin eosinofilia.^{19,24,25}
2. *Citología nasal*: el predominio de eosinófilos sugiere patología alérgica, pero no es un hallazgo patognomónico. La citología nasal constituye una herramienta útil para evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad.^{19,26,27}
3. *Determinación de inmunoglobulina E total*: se considera que el nivel de la IgE sérica total es un índice muy pobre para predecir RA, por lo tanto, por sí solo no es útil para el diagnóstico. Se debe destacar que un porcentaje de los niños con RA presenta niveles séricos de IgE dentro de los valores normales.^{18,19}
4. *Determinación de IgE específica*: los resultados deben ser interpretados en el contexto de la historia clínica de cada paciente por un médico especialista en alergia. Permite el diagnóstico definitivo y etiológico de la RA. Se puede demostrar IgE específica con técnicas *in vivo* e *in vitro*.

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica

| Síntomas y signos | Complicaciones |
|---------------------------------|--|
| Obstrucción nasal | Respiración bucal crónica |
| | Disnea |
| | Hiposmia-anosmia |
| | Voz nasal |
| | Babeo |
| | Odinofagia |
| | Ronquido |
| | Disfunción tubaria → Taponamiento ótico ↓ Audición |
| Infeción | |
| Rinorrea | Ruidos nasales |
| | Necesidad de “sonarse” la nariz |
| | Necesidad de aclararse la garganta |
| | Tos faríngea |
| | Náuseas, molestia abdominal y disminución de apetito |
| Prurito palatino y nasofaríngeo | Dilatación abdominal por aerofagia |
| | Frotamiento |
| | Movimientos linguales enérgicos |
| | Cloqueo |
| Estornudos | Gárgaras |
| | Lagrimo por activación de reflejo nasolacrimal |
| Otros síntomas asociados | Cierre de párpados |
| | Epistaxis, fatiga, irritabilidad, prurito ocular, hiperemia conjuntival, edema palpebral, quemosis |

Testificación cutánea *in vivo*

Las pruebas cutáneas son el principal medio de diagnóstico etiológico de la RA. La introducción directa de un antígeno por micropuntura en la piel del paciente constituye la técnica de elección para determinar los anticuerpos IgE frente a antígenos específicos. A pesar de que este estudio puede realizarse a cualquier edad, es prudente evaluar caso por caso debajo de la edad escolar. Las pruebas cutáneas son esenciales para la decisión terapéutica.

Pruebas *in vitro*

1. *Radioinmunoanálisis y enzimoimmunoanálisis (ELISA)*: la determinación sérica de IgE específica (radioinmunoanálisis o CAP) es otro método para detectar sensibilización alérgica, con resultados equivalentes a los obtenidos mediante pruebas cutáneas. Tienen utilidad cuando, por cualquier motivo, no se pueden realizar pruebas cutáneas (dermatitis atópicas, imposibilidad de supresión terapéutica, etcétera) y para la realización de estudios de investigación clínica. Son pruebas seguras, sin riesgos, pero de un costo superior a las pruebas

cutáneas. Al igual que en estas, los resultados positivos solo indican sensibilización y no etiología ni enfermedad alérgica.^{18,19}

2. *Diagnóstico molecular por componentes*: consiste en determinación de IgE específica *ex vivo* a diferentes componentes moleculares presentes en cada alérgeno nativo o completo. El paciente puede estar sensibilizado a componentes específicos del alérgeno (sensibilidad genuina) o a componentes comunes a diversos alérgenos (reactividad cruzada). Mediante esta técnica se pueden identificar dichas reactividades cruzadas de las pruebas cutáneas e IgE específicas. Immuno CAP ISAC es el resultado de una combinación de una innovadora tecnología biochip donde los componentes alérgénicos se inmovilizan en un *microarray*. Esto permite medir los anticuerpos IgE frente a un panel fijo de 112 componentes de distintas fuentes alérgénicas. Existen otros métodos como las pruebas FABER (*p-friendly allergen nano bead array*) y ALEX-Allergy Explorer, que permiten identificar más de 200 componentes naturales y recombinantes en este último, aunque todavía no están disponibles en Argentina. La información de sensibilidad evidenciada debe correlacionarse con la clínica del paciente, al igual que las pruebas cutáneas.

Estudios complementarios especiales

1. *Rinoscopia*: la forma más práctica y accesible de examinar el interior de las fosas nasales es con la ayuda de un espéculo nasal y luz frontal o con otoscopio. Este examen permite visualizar colorido de las mucosas, septum nasal, cornetes, aspecto del *mucus*, presencia de pólipos y áreas de sangrado.^{18,19,20}
2. *Diagnóstico por imágenes*
 - *Radiología convencional*: el par radiológico de senos paranasales y *cavum* es de utilidad para descartar las alteraciones estructurales de la vía aérea superior o comorbilidades frecuentes en la RA persistente. Es de suma importancia relacionar la edad del niño con el desarrollo de la vía aérea superior. La toma más significativa es la radiografía mentonasoplaca del individuo sentado o parado, para valorar principalmente la cavidad de los senos maxilares. La radiografía de *cavum* permite establecer el grado de compromiso de la amígdala faríngea (grados I a IV), la presencia de hipertrofia de la cola del cornete y la hipertrofia de la amígdala palatina.^{9,18}
 - *Tomografía computarizada*: el costo y la limitada disponibilidad en todos los centros la ubican como un estudio a realizar en niños con RA con sospecha de comorbilidades tales como sinusitis, otitis media serosa, poliposis nasal, etcétera.^{18,19,28}
3. *Rinomanometría*: no es un método diagnóstico que se utilice en la práctica diaria; existen varios tipos: anterior activa, posterior y acústica. Permite estudiar el flujo de aire que pasa a diferentes presiones a través de las fosas nasales durante la inspiración y la espiración y detectar posibles obstrucciones o resistencias a su paso.⁹
4. *Pruebas de provocación nasal*: permiten un diagnóstico etiológico al reproducir los síntomas una vez que el paciente es expuesto al antígeno. Sus principales indicaciones son confirmar relevancia clínica de una re-

acción cutánea positiva, diagnóstico de RA local, control de la inmunoterapia específica e investigación clínica.^{18,19} Su indicación en pediatría es limitada.

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico se basa en dos pilares fundamentales: educación al paciente y a su familia y lograr control ambiental adecuado.

Educación

El médico debe mostrar los objetivos realistas de esta estrategia y explicarlos de un modo adecuado al paciente y a su entorno, con el propósito de lograr la mayor colaboración posible. Esta acción educativa favorece el éxito del tratamiento.^{18,29}

Control ambiental

El término control ambiental se refiere a la implementación de una o más intervenciones para reducir o eliminar el alérgeno del ambiente. Estas medidas de control se enfocan en prevenir:²¹

- El desarrollo de sensibilizaciones.
- La progresión de la enfermedad alérgica.
- El uso de medicación.
- Las medidas de control ambiental sobre alérgenos se detallan en los cuadros 4 y 5.
 - *Ácaros*: una amplia cantidad de aeroalérgenos se han asociado a las rinitis alérgicas en el cual el ácaro es el más importante e investigado.¹⁹ Una revisión sistemática de las medidas de evitación de ácaros ha demostrado que tienen diferentes niveles de eficacia clínica (cuadro 4).³⁰
 - *Hongos anemófilos*: los hongos y las levaduras pueden liberar grandes cantidades de esporas, cuyo tamaño es muy pequeño (3 a 10 µm), por lo que pueden penetrar en todo el árbol respiratorio y de esta manera provocar rinitis o asma.³¹ Los niños se sensibilizan más frecuentemente que los adultos.³² Las medidas para disminuir la exposición son exponer la habitación a la mayor cantidad posible de luz de solar, revisar y reparar filtraciones, goteras y manchas de humedad; evitar las plantas en el interior, limpiar regularmente filtros de aire acondicionado y calefacción.
 - *Animales*: los alérgenos del perro y gato se encuentran en la saliva, la materia fecal y la orina, que pueden dispersarse y trasladarse por el aire y mantenerse

Cuadro 4. Medidas de control ambiental sobre ácaros

| Medida | Evidencia sobre el nivel del alérgeno | Evidencia sobre beneficios clínicos |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Fundas antialérgicas para colchón y almohadas | Alguna | Alguna (B) |
| Lavado de sábanas en calor (55-60 °C) | Alguna | Ninguna (A) |
| Reemplazar alfombras con piso duro | Alguna | Ninguna (A) |
| Utilización de acaricidas | Débil | Ninguna (A) |
| Minimizar objetos que acumulen polvo | Ninguna | Ninguna (B) |
| Aspiradora con filtro HEPA y doble bolsa | Débil | Ninguna (B) |

HEPA = High efficiency particle arresting.

por meses en el hábitat. También pueden ser transportados en la ropa a escuelas o lugares donde no hay animales. Si bien el consenso general afirma que la estrategia de evitación del alérgeno debería aliviar los síntomas, existe poca evidencia científica que lo justifique. En el cuadro 5 se resume la evidencia actual.³⁰

- *Pólenes*: dependiendo de la vía de transporte, se pueden distinguir en pólenes anemófilos y entomófilos. Debido a su forma aerodinámica, los anemófilos son transportados por el viento y representan el mayor peligro ya que son producidos en grandes cantidades y pueden viajar cientos de kilómetros y afectar a personas que viven lejos.²¹ La concentración de pólenes en viviendas disminuye al mantener las ventanas cerradas durante la noche y airear a primera hora de la mañana.

Tratamiento farmacológico

Tomando como referencia la última actualización de la Guía Británica de 2017, se propone un esquema de tratamiento escalonado, que suba o baje de acuerdo con la necesidad de tratamiento y al control en la enfermedad evidenciado por el estado del paciente (figura 2).¹⁵

Los efectos de los diversos medicamentos en cada uno de los síntomas nasales y oculares se describen en el cuadro 6; la elección del tipo de fármaco se orienta según el predominio de los síntomas del paciente. Sobresalen los corticoides intranasales como la opción terapéutica con mayor cobertura, sobre todo en el espectro sintomático.

Antihistamínicos orales

Las drogas antihistamínicas, de primera línea de tratamiento para la RA especialmente en los primeros años de vida, compiten por los receptores H1 para histamina ubicados en distintos sitios del organismo tales como aparato gastrointestinal, vasos sanguíneos y aparato respiratorio.^{33,34} Son notablemente más eficaces en la prevención de acciones de la histamina que en la búsqueda de revertir el efecto ya establecido.

Los antihistamínicos están disponibles en presentación oral, intranasal y para uso oftalmológico; para administración parenteral solo se cuenta con la difenhidramina. Aunque la acción sobre la congestión nasal es débil, sin embargo, logran controlar el prurito nasal, los estornudos, la rinorrea y los síntomas conjuntivales.^{35,36}

Los antihistamínicos de primera generación (maleato de carbinoxamina, clorfeniramina, hidroxicina y difenhidramina) tienen una composición lipofílica y cruzan con facilidad la barrera hematoencefálica, pudiendo provocar somnolencia diurna, dismi-

Cuadro 5. Medidas de control ambiental sobre aeroalérgenos

| Medida | Evidencia sobre el nivel | Evidencia sobre beneficios clínicos |
|---|--------------------------|-------------------------------------|
| Remover el perro o gato de la casa | Débil | Ninguna (B) |
| Mantener la mascota fuera del comedor/dormitorios | Débil | Ninguna (B) |
| Reemplazar alfombras con piso duro | Ninguna | Ninguna (B) |
| Lavado de mascotas | Débil | Ninguna (B) |
| Aspiradora con filtro HEPA y doble bolsa | Ninguna | Ninguna (B) |

HEPA = High efficiency particle arresting.

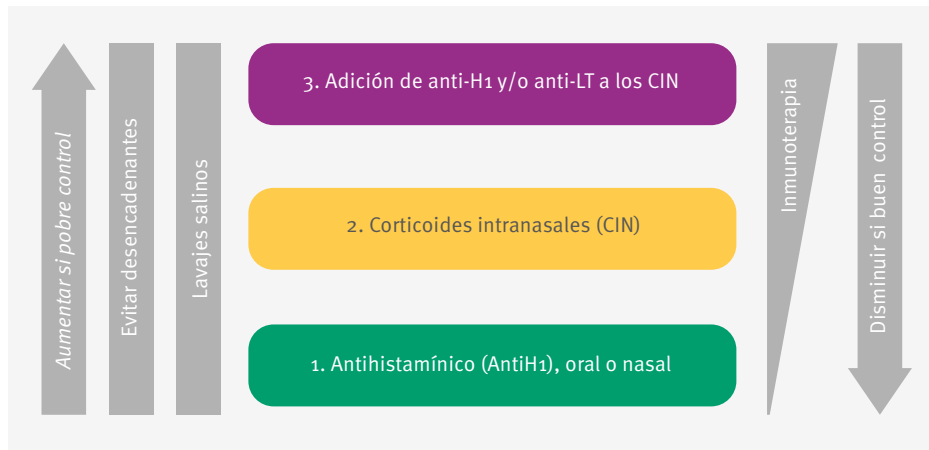


Figura 2. Pasos en el tratamiento de la rinitis alérgica en pediatría. Adaptado de Scadding *et al.*¹⁵

nuyendo la calidad del sueño y alterando el rendimiento escolar.^{37,38,39,40} De manera excepcional, en algunos niños puede observarse excitación psicomotriz.³⁷ Por último, los anti-H1 de primera generación pueden tener efectos cardiovasculares y anticolinérgicos.³⁸ Por estos motivos, además de la necesidad reiterada de dosificación diaria, no son recomendables. Su farmacología clínica no fue investigada en la mayoría de los casos a pesar de ser utilizados en niños por décadas, a diferencia de lo que sucedió con los de nueva generación, cuya farmacocinética y farmacodinamia han sido estudiadas en poblaciones pediátricas en los primeros años de desarrollo.³⁷

Los antihistamínicos de segunda generación tienen mayor potencia y acción durante más tiempo y no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que se les considera poco sedantes (cetirizina) y no sedantes (levocetirizina, loratadina, fexofenadina y desloratadina).⁴¹

1. *Cetirizina*: se encuentra disponible para el tratamiento de RA en niños de más de seis meses de vida. Su utilidad ha sido ampliamente estudiada y comprobada, demostrando su eficacia en la mejoría de los síntomas y la reducción de

| Cuadro 6. Efecto de los fármacos en los síntomas individuales de la rinitis alérgica | | | | | |
|--|------------|----------|---------------|---------|-------------------|
| Fármaco | Estornudos | Rinorrea | Bloqueo nasal | Prurito | Síntomas oculares |
| Antihistamínicos | | | | | |
| Orales | ++ | ++ | + | +++ | ++ |
| Intranasales | ++ | ++ | + | ++ | 0 |
| Colirios | 0 | 0 | 0 | 0 | +++ |
| Corticosteroides | | | | | |
| Intranasales | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ |
| Descongestivos | | | | | |
| Intranasales | 0 | 0 | ++++ | 0 | 0 |
| Orales | 0 | 0 | + | 0 | 0 |
| Anticolinérgicos | 0 | ++ | 0 | 0 | 0 |
| Antileucotrienos | 0 | + | ++ | 0 | ++ |
| Corticoide intranasal + antihistamínico nasal | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |

0 = no hay efecto, +gradación de menor a mayor efecto. Adaptado de Scadding *et al.*¹⁵

marcadores inflamatorios tales como la ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) y la proteína catiónica del eosinófilo.⁴² Su perfil de seguridad también ha sido evidenciado, especialmente por el estudio Early Treatment of the Atopic Child, realizado en una gran cohorte de niños de 12 a 24 meses. Si bien no pudo mostrar prevenir el desarrollo de atopia, los eventos adversos en los pacientes estudiados fueron irrelevantes.⁴³ En niños de seis a 11 años tampoco ha mostrado efectos adversos a nivel de sistema nervioso central ni en la conducción eléctrica cardíaca, a diferencia de otras drogas de similares características.^{44,45} La levocetirizina, enantiómero activo de la cetirizina, está aprobado en Argentina en niños a partir de los seis meses de edad; presenta un perfil de seguridad y eficacia similar a la cetirizina.¹⁸

2. *Fexofenadina*: es un potente antagonista del receptor H1, selectivo y no sedante, eficaz para el alivio de los síntomas clínicos de RA, logrando mejorar la calidad de vida.^{46,47,48,49} Ha demostrado que interfiere en el mecanismo inmunoinflamatorio de la RA.^{46,47,48,49} No interactúa con receptores muscarínicos y carece de efectos adversos cardiovasculares. Se aconseja su administración alejada del consumo de alimentos, especialmente de cítricos y grasas, por inhibición de la proteína OATP1A2 (transportadora de aniones orgánicos de portador de soluto 1A2), necesaria en la absorción del fármaco.^{46,47,48,49} Ha sido aprobada por la Food and Drug Administration como droga de venta libre en Estados Unidos (*over the counter*) para el tratamiento de RA desde los dos años, es bien tolerada y muestra un adecuado perfil de eficacia y seguridad en todos los grupos etarios.⁴⁷
3. *Loratadina*: aprobada por la Food and Drug Administration hace casi 20 años para ser usada en niños a partir de los dos años, ha evidenciado eficacia en más de 80 % de un grupo de pacientes de edad pediátrica.^{35,50} Tanto la loratadina como su metabolito, desloratadina, son convenientemente toleradas en niños, sin aparición de alteraciones en el segmento QT.³⁵

Antihistamínicos orales combinados con descongestivos orales

La combinación de antihistamínicos y descongestivos orales, especialmente pseudoefedrina, logra controlar mejor los síntomas de RA que cualquiera de esos medicamentos administrados por separado.^{51,52} No obstante, esta última atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que dependiendo de la dosis puede manifestarse ansiedad, inquietud, nerviosismo y taquicardia, además de insomnio, cefalea, boca seca, desasosiego y, eventualmente, aumento de la presión arterial sistólica. No se recomienda su uso en menores de cuatro años.²⁹

Antileucotrienos

Los leucotrienos son mediadores inflamatorios producidos por los mastocitos, eosinófilos, basófilos, macrófagos y monocitos. En la mucosa nasal causan aumento de la permeabilidad capilar y de la secreción de las glándulas mucosas.⁵³ Los fármacos antagonistas de los receptores de leucotrienos inhiben estos procesos, ya sea bloqueando los propios receptores como un inhibidor competitivo (montelukast [único disponible en Argentina], zafirlukast, pranlukast) o mediante la inhibición de la enzima 5-lipoxigenasa (zileuton), involucrada en la formación de leucotrienos.⁵⁴

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis concluyen que los antileucotrienos son más eficaces que el placebo para mejorar los síntomas de RA persistente y la calidad de vida en los niños.^{55,56,57,58,59,60} En los pacientes con asma y RA, el montelukast se asocia con mejoría de ambas enfermedades, sin embargo, debido a la eficacia superior

de los corticoides tópicos nasales, es una segunda opción en el tratamiento de la RA.⁵³ La guía ARIA 2016 recomienda el uso de montelukast en niños con RA estacional y en niños preescolares con RA persistente. Basa su recomendación en su seguridad, tolerabilidad y eficacia en comparación con los antihistamínicos.^{59,60}

Aunque poco frecuente en niños y adolescentes, en la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se observa mayor expresión de enzimas que intervienen en la síntesis de los cisténil-LT. La administración de inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa se asocia con mayor producción de leucotrienos. Sus efectos proinflamatorios y profibróticos intervienen en la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal, patología poco frecuente en pediatría (0.1 %) y con mayor frecuencia en niños que padecen fibrosis quística (6 a 40 %).^{61,62}

El montelukast se administra en una dosis diaria. Entre los seis meses y los cinco años, la dosis es de 4 mg (sobres granulados o comprimidos masticables); de seis a 12 años, de 5 mg (comprimidos masticables) y para mayores de 12 años, de 10 mg (comprimidos).²⁹ Raramente presenta efectos adversos en los estudios controlados con placebo. Se describen trastornos de la conducta y del sueño, que debiera llamar la atención en niños sin antecedentes al respecto.⁶³

Los antileucotrienos resultan de elección terapéutica después de los corticoides tópicos nasales en niños con RA, en particular en niños y adolescentes con asma asociada.⁵⁸

Antileucotrienos asociados con antihistamínicos

Las primeras indicaciones se limitaron al asma bronquial, expandiendo su espectro de acción a diferentes entidades patológicas, tales como condiciones exacerbadas por intolerancia a drogas antiinflamatorias no esteroideas o la RA misma. En la última década se ha reportado su eficacia en esta última condición, comparable a la de los antihistamínicos.^{64,65,66,67} Posteriormente se han investigado antileucotrienos asociados con antihistamínicos, en la búsqueda de un beneficio adicional que no pudieran cubrir los primeros por sí mismos. Su fundamento está basado en que, dentro del fenómeno inflamatorio alérgico, la cascada inicial generada por activación del IgE conduce no solo a la liberación inicial de histamina, sino también de otros mediadores tan relevantes como los cisteinil-leucotrienos, que se detectaron en niveles elevados en lavado nasal de pacientes con RA persistente. Es aquí donde la eficacia de la terapia combinada ha mostrado resultados disímiles respecto de las drogas individuales.^{66,68,69,70} Las asociaciones son varias:

1. *Montelukast asociado a fexofenadina*: Mahatme *et al.* compararon la combinación de montelukast-levocetirizina (10 mg y 5 mg) y montelukast-fexofenadina (10 mg y 120 mg), en 70 pacientes de 18 a 65 años, con RA moderada-severa intermitente o leve persistente durante cuatro semanas, de manera prospectiva, aleatorizada, doble ciego, paralelo, activo-controlado.⁷¹ La puntuación de síntomas nasales total (TNSS) fue el principal parámetro de efectividad, que reveló una diferencia significativa ($p < 0.05$) cuando se comparó desde el inicio hasta la cuarta semana en ambos grupos. La disminución de la TNSS fue mayor en el grupo de montelukast-fexofenadina, pero la relación costo-efectividad es mayor con la combinación de montelukast-levocetirizina.⁷¹
2. *Montelukast asociado a loratadina*: se fundamenta en la eficacia de la loratadina en los síntomas nasales en niños.⁶⁸ Nayak *et al.* evaluaron la efectividad de montelukast combinado con loratadina una vez al día, en comparación con el uso de loratadina sola para un tratamiento por dos semanas de RA, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 115 niños de seis a 15 años.⁶⁸ Los

pacientes fueron asignados para recibir montelukast y loratadina (grupo de tratamiento) o placebo y loratadina (grupo control). El resultado primario fue el cambio porcentual medio de las puntuaciones totales de síntomas nasales durante el día y los resultados secundarios fueron los cambios porcentuales medios de las puntuaciones de síntomas nasales, oculares diurnos y compuestos durante la noche, así como también la secreción nasal, hinchazón del cornete y puntuaciones de congestión nasal.⁶⁸ No hubo diferencias significativas en la puntuación total de síntomas nasales de los dos grupos. El cambio en la puntuación de congestión nasal nocturna fue mayor en el grupo de tratamiento, pero no fue estadísticamente significativo ($p = 0.077$). Solo la disminución de la hinchazón del cornete fue significativamente mayor en el grupo de montelukast y loratadina que en el grupo de loratadina sola (-22 ± 7 versus -1 ± 5 , $p < 0.05$).⁶⁸

3. *Montelukast asociado con levocetirizina*: los resultados son variados. Se realizó un estudio durante un periodo de dos semanas en 75 pacientes divididos en tres grupos que recibieron levocetirizina, montelukast o una combinación de ambos.⁷¹ Los resultados se midieron mediante una escala analógica visual para los síntomas nasales y oculares durante el día y la noche. Los tres regímenes fueron igualmente efectivos para mejorar síntomas diurnos (estornudos y rinorrea), nocturnos y los síntomas oculares. Montelukast, levocetirizina y su combinación son igualmente efectivos para controlar los síntomas de la RA, aunque el uso de un solo medicamento es más rentable.⁷¹

En otro estudio comparativo cruzado, controlado con placebo, sobre RA persistente y sensibilidad a ácaros, 40 pacientes adultos fueron tratados con montelukast, levocetirizina o desloratadina sola, o combinaciones de antihistamínicos y montelukast.⁷² Todas las opciones terapéuticas mejoraron significativamente los síntomas nasales durante las primeras 24 horas. La mejoría aumentó gradualmente durante las seis semanas de tratamiento en pacientes que recibieron montelukast solo o en combinación con el antihistamínico en ambos grupos, aunque fue significativamente mayor en pacientes con la combinación de montelukast y levocetirizina.⁷²

La combinación de antihistamínicos más antileucotrienos podrían resultar de beneficio adicional en RA persistente moderada-severa, tanto en el tratamiento inmediato de síntomas como en tratamiento continuo, pero se requieren evaluaciones en poblaciones pediátricas y no solamente extrapolación de estudios en adultos con dosis ajustadas. Solo entonces se podrá definir con precisión el papel de estas combinaciones en las recomendaciones terapéuticas en las guías de referencia.

Corticoides intranasales

El objetivo del tratamiento de la RA es prevenir y aliviar los síntomas en forma efectiva, así como evitar posibles complicaciones asociadas con la enfermedad.⁷³ El tratamiento de elección en pacientes con rinitis intermitente o persistente moderada/severa son los corticoides intranasales (CI),²¹ que representan la primera línea de tratamiento ya que han demostrado su efectividad.

Los corticoides inhalados son más efectivos y tienen ventajas respecto a los antihistamínicos orales.⁷⁴ Un metaanálisis registró que los CI son más efectivos para el tratamiento de la congestión nasal, rinorrea, prurito y goteo posnasal que los antihistamínicos, y han sido a su vez más efectivos que los bloqueadores de los receptores de leucotrienos.^{75,76} Los CI también han demostrado mayor efectividad que los antihistamínicos locales, como la azelastina.⁷⁷ Los estudios en población pediátrica disponibles actualmente con la combinación de azelastina y fluticasona reportan eficacia y seguridad aceptables.^{78,79}

Las formulaciones disponibles actualmente en Argentina son beclometasona dipropionato, triamcinolona acetónida, Budesonida, fluticasona propionato, fluticasona furoato, mometasona furoato y ciclesonide (cuadro 7).

Mecanismo de acción

Los corticoides se unen a un receptor específico intracelular formando un complejo que atraviesa la membrana nuclear para después unirse a elementos de respuesta sobre el ADN que suprimen la transcripción de genes y de esta manera controlan la síntesis de proteínas. La potencia del corticoide se relaciona con su afinidad al receptor.^{80,81}

Los corticoides inhiben el flujo de mastocitos y eosinófilos en la mucosa nasal, disminuyen la concentración de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-4 y el factor de necrosis tumoral alfa. También tienen efecto en la reducción de la permeabi-

Cuadro 7. Dosis y formulaciones de los diferentes corticoides inhalados disponibles en Argentina

| Tipo de corticoide (dosis) | Régimen de administración | | Eventos adversos comunes | Otros |
|---|--|---|--|--|
| | Adultos | Niños | | |
| Mometasona furoato (50 µg/aerosol) acuoso (mayores 2 años) | 2 puff/lado/día | 2 puff/por lado/día | Cefalea, epistaxis | Tiempo medio acción 36 horas; BD = 0.1 % |
| Fluticasona propionato (50 µg/aerosol) (mayores 4 años) | 1-2 puff/lado/día | 2 puff/por lado/día | Cefalea, epistaxis, odinofagia | BD = 0.5-2 % |
| Triamcinolona Acetonide (55 µg/aerosol)* | 2 puff/lado/día (mayores 2 años) | 2-4 puff/por lado/día | Epistaxis, sequedad faríngea | Tiempo de acción 24 segundos; BD 23-46 % |
| Budesonida (32 µg/aerosol)* (mayores 6 años) | 1 puff/lado/día | 2 puff/por lado/dos veces/día | Epistaxis, sequedad faríngea | BD 20 % |
| Beclometasona Dipropionato (42 µg/aerosol) (mayores 12 años) | 1-2 puff/lado/ 2 veces por día | 1-2 puff/por lado/ 2 veces/día 1-2 puff/lado/día | Cefalea, estornudos, sequedad de nariz y faringe | BD 44 % |
| Ciclesonida (50 µg/aerosol) (mayores 6 años) | 2 puff/lado/día | 2 puff/por lado/día | Cefalea, epistaxis, nasofaringitis | BD < 1 % |
| Fluticasona furoato (27.5 µg/aerosol)* (mayores 2 años) | 1 puff/lado/día | 2 puff/por lado/día | Cefalea, epistaxis, odinofagia | BD 0.5 % |
| Fluticasona (50 µg/aerosol) y azelastina (137 µg/aerosol) (mayores 12 años) | 1 puff/lado/ 2 veces/día (mayores 12 años) | 2 puff/por lado/dos veces/día | Cefalea, epistaxis, sequedad faríngea | BD 0.2 % (fluticasona) |

*Aprobados por la Food and Drugs Administration para venta libre (<https://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm106378.htm>). CI = corticoides inhalados, BD = biodisponibilidad.⁹⁴ Adaptado de Seth *et al.*⁷³

lidad vascular.⁸² De esta manera, los CI inhiben las respuestas temprana y tardía de la inflamación alérgica y la fase temprana es evitada si se les utiliza en forma preventiva y disminuyen la síntesis de IgE.^{73,83}

Efectos adversos

Incluyen sensación de quemazón, escozor nasal y sequedad de la mucosa, independientemente del tipo de fórmula que se utilice; se observan en 5 a 10 % de los pacientes.⁸⁴

La epistaxis es otro de los efectos adversos más comunes, presente en 5 % de los pacientes. Es importante que el paciente use en forma adecuada el aerosol, dirigiéndolo hacia los cornetes inferiores, en caso contrario, con el uso crónico aumenta el riesgo de perforación septal.⁸²

Las infecciones fúngicas localizadas ocurren en raras ocasiones y requieren discontinuación del tratamiento. El uso prolongado de CI no ha demostrado ser causa de cambios en el grosor o signos de atrofia de la mucosa nasal.⁸⁵

Los efectos adversos sistémicos no son frecuentes, pero pueden ocurrir cuando el CI entra en la circulación sistémica por absorción directa a través de la mucosa nasal o pulmonar (fracción biodisponible) o a través de la absorción intestinal de la fracción deglutida, la cual es generalmente metabolizada. Es necesario considerar que la afinidad por receptores o la lipofiliidad pueden condicionar eventos sistémicos aún con mínimas fracciones.⁸⁶

Los pacientes con RA pueden verse expuestos a corticoides por otras rutas, como la vía oral o inhalada bronquial si presentan, por ejemplo, asma concomitante, lo cual resulta en dosis acumulada y posible efecto de supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Las formulaciones tradicionales como la beclometasona tienen mayor biodisponibilidad vía oral, en cambio, las nuevas, como fluticasona y mometasona, tienen una biodisponibilidad oral e intranasal no significativas.⁸⁷

Budesonida, mometasona y triamcinolona no afectan a la osteocalcina, marcador del recambio óseo, lo que sugiere un mínimo efecto sistémico.⁸⁸

A pesar de todo esto, se han reportado efectos sobre el crecimiento lineal con los CI como la beclometasona y hay información contrapuesta con el furoato de fluticasona y la triamcinolona. En tanto que algunos estudios demuestran un leve impacto en el crecimiento, otros no lo hacen.^{88,89,90,91}

Para reducir los efectos sistémicos se debe indicar utilizar la medicación en forma adecuada. Algunas medidas incluyen el uso una vez al día en vez de dos, y por la mañana para no afectar el ritmo circadiano y minimizar el efecto sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.⁹² Sin embargo, estudios sobre asma demuestran que las dosis nocturnas de corticoides inhalados no aumentan los efectos adversos.⁹³ Por tal motivo, aún se necesitan nuevas investigaciones para aclarar este aspecto, ya que las dosis nocturnas pueden ser útiles en algunos pacientes.

Por último, la recomendación actual es que deben monitorearse los síntomas de RA y disminuir la dosis de CI según la respuesta.⁹⁴ Es importante considerar que el aumento de la dosis en los cuadros de inflamación aguda debe ser reversible en cuanto se observe mejoría.⁷³ En el cuadro 7 se describen los diferentes CI con su perfil de seguridad.^{73,95}

Inmunoterapia específica

La inmunoterapia específica con alérgenos (IT) se reconoce actualmente como el único tratamiento clínicamente eficaz capaz de modificar las enfermedades alérgicas mediadas por IgE.^{96,97,98,99} La IT puede desensibilizar a los pacientes que no responden a las estrategias de evitación o al tratamiento farmacológico, además de ofrecer beneficios clínicos

a largo plazo que pueden persistir durante años después de la terminación del esquema terapéutico. Se ha utilizado la IT desde la primera descripción de Leonard Noon en 1911 acerca de la eficacia clínica de las inyecciones subcutáneas de un extracto de polen en la fiebre del heno.¹⁰⁰

Típicamente se utilizan las rutas subcutáneas y sublinguales orales. Están en investigación otras vías como la epicutánea e intralinfática. En los primeros años se utilizaron extractos alérgicos de baja calidad y definición. El progreso sustancial en la comprensión de los mecanismos patogénicos de las reacciones alérgicas ha llevado a mejorar el perfil de seguridad y la eficacia de la IT en la práctica clínica. Actualmente es aceptada y rutinariamente prescrita en todo el mundo en la población pediátrica para las alergias respiratorias, sin embargo, todavía hay aspectos que deben definirse, particularmente en relación con el beneficio a largo plazo de la IT en niños. Una mejor comprensión de sus mecanismos de acción y el reconocimiento temprano, o incluso preliminar de los respondedores a la IT, podría mejorar la eficacia clínica del tratamiento, así como permitir tratamientos más cortos, seguros y convenientes para el paciente. Todavía se necesitan estudios a gran escala bien diseñados para hacer de la IT un tratamiento de precisión, dirigido específicamente a cada paciente.

Mecanismo de acción

La IT funciona a través de varias vías inmunológicas (figura 3).^{101,102,103} Los mecanismos de acción incluyen la inducción de desensibilización temprana de mastocitos y basófilos;¹⁰⁴ generación de respuestas reguladoras específicas de células T y B;^{105,106} regulación de la IgE específica para alérgenos, IgG4 e IgA;^{107,108,109,110} disminución en el número y actividad de las células efectoras en la mucosa de los órganos diana, incluidos los mastocitos, basófilos, eosinófilos y las células linfoides innatas 2;^{111,112,113,114} y disminución de la actividad de los basófilos en circulación.¹⁰⁰

Eficacia

Varios estudios han investigado la eficacia y seguridad de la IT.^{98,115} Se sabe que la herencia atópica desempeña un papel importante en el riesgo de desarrollar enfermedades alérgicas. Los niños sensibilizados o con manifestaciones tempranas de enfermedades atópicas (dermatitis atópica y alergia alimentaria) tienen mayor riesgo de desarrollar otras manifestaciones alérgicas (por ejemplo, asma).^{6,116,117} La edad de la población también es un factor fundamental, ya que la expresión fenotípica puede cambiar con la edad y algunas manifestaciones pueden incluso desaparecer espontáneamente.^{6,116,117} Los resultados de los estudios individuales son difíciles de comparar porque han utilizado poblaciones y métodos diferentes (por ejemplo, criterios de diagnóstico, alérgenos, formulaciones y potencia de los productos utilizados, horarios, dosis, vía de administración y duración del tratamiento).

Uso profiláctico

La prevención es una de las principales preocupaciones, sobre todo en pediatría. Se conoce que la expresión clínica de las alergias respiratorias tiende a cambiar con el tiempo, según la llamada “marcha atópica”. En la secuencia típica, la RA a menudo precede a la aparición del asma y, por lo tanto, puede considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de asma alérgica.^{6,116,117} A menudo hay tendencia a desarrollar nuevas sensibilidades a lo largo del tiempo: la historia natural de las sensibilizaciones comienza generalmente con los alimentos, continúa con los alérgenos ambientales

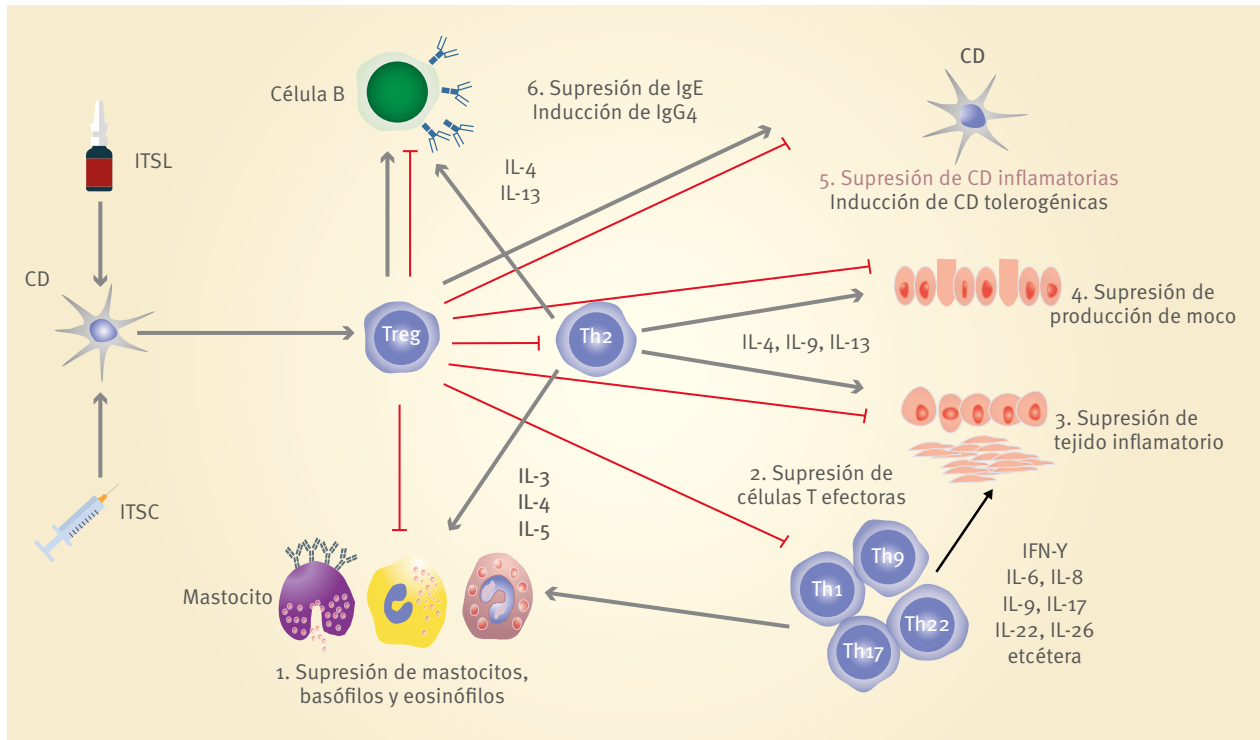


Figura 3. Mecanismos de la inmunoterapia específica contra alérgenos y papel de las células T reguladoras en las enfermedades alérgicas: un alérgeno es captado por células dendríticas regionales, lo que lleva a inducción de células T reguladoras. Estas células suprimen las respuestas alérgicas directa e indirectamente por los siguientes mecanismos. 1. Supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos. 2. Supresión de células T efectoras. 3. Supresión de la migración de células inflamatorias a los tejidos y de la inflamación tisular. 4. Supresión de la producción de moco. 5. Supresión de células dendríticas inflamatorias e inducción de células dendríticas tolerogénicas. 6. Supresión de IgE específica para alérgenos e inducción de IgG4 a partir de las células B. ITSC = inmunoterapia subcutánea, ITSL = inmunoterapia sublingual, IL = interleucina. Adaptado de Fujita *et al.*¹⁰³

(ácaros del polvo) y termina con el polen, sin embargo, algunos niños comienzan su evolución con sensibilización a ácaros, pólenes u hongos sin alérgenos alimentarios.¹¹⁸ Se ha demostrado una sensibilización “preclínica” por IgE hasta cinco años antes del desarrollo de RA estacional, caracterizada al comienzo por respuestas de IgE simples y débiles, que aumentan progresivamente en concentración y complejidad molecular.^{118,119} Se ha sugerido e investigado los posibles efectos de la IT en la prevención primaria, así como en el desarrollo de comorbilidades alérgicas en pacientes con atopia previa.

La evidencia actual sugiere que se puede recomendar un curso de tres años de IT subcutánea o sublingual para niños y adolescentes con RA moderada a severa debida al polen de gramíneas o abedul, con el objetivo de prevenir la aparición de asma alérgica hasta dos años después, además de su efecto sostenido sobre los síntomas de RA y la medicación luego del cese de la IT. La fortaleza de esta recomendación es moderada.^{97,120,121,122,123,124,125}

Algunos ensayos sugieren un efecto preventivo sobre la aparición de los síntomas de asma y el uso de medicamentos durante más de dos años después de la IT.^{122,123} Por lo tanto, aunque existe evidencia del potencial preventivo de la IT como tratamiento modificador de la enfermedad, se necesitan más ensayos clínicos bien diseñados para confirmar el posible valor de la IT en la prevención de enfermedades alérgicas.

Eficacia en pediatría

La IT es una opción terapéutica en pacientes con RA o rinoconjuntivitis con/sin asma alérgica con evidencia de sensibilización específica a IgE hacia aeroalérgenos clínicamente relevantes.^{96,98,126} Está indicada en presencia de síntomas moderados a graves que interfieran con las actividades diarias habituales o el sueño a pesar de las medidas de evitación y la farmacoterapia (guías ARIA).^{8,96,98}

Dado que la IT es específica para los alérgenos utilizados, su eficacia depende de una identificación adecuada del o los alérgenos desencadenantes. Este concepto encaja en la perspectiva de una “medicina de precisión” e implica un registro adecuado de la historia clínica y la determinación de la exposición ambiental, confirmada por pruebas de diagnóstico.^{127,128} La evidencia actual sugiere que tanto la inmunoterapia subcutánea (ITSC) como la inmunoterapia sublingual (ITSL) son efectivas en la RA.^{96,98} Ambas se asocian con reducción en los síntomas y el uso de medicamentos en los niños que sufren RA estacional moderada a severa.^{96,98,124,125,129,130,131,132,133,134} La fuerza de la evidencia es alta en pacientes adultos, pero moderada en pacientes pediátricos por falta de datos.^{96,98}

Respecto a la RA perenne debida a ácaros del polvo doméstico, existe evidencia de la eficacia de la IT continua (tanto ITSC como ITSL, esta última en forma de tableta pero no en solución acuosa).^{96,98,135,136}

Actualmente, la evidencia de beneficio clínico durante al menos un año después del cese del curso de IT (“eficacia a largo plazo”) se limita a la IT continua (tanto ITSL [tableta o solución] como ITSC) administrada durante por lo menos tres años en RA estacional debido a polen de gramíneas.^{96,98,124,137}

Ningún estudio ha investigado la eficacia a largo plazo de la IT en la RA perenne en niños. Aunque existe evidencia de que la terapia continua con la ITSL en adultos con RA para ácaros es efectiva,¹³⁸ la evidencia en niños con asma debido a ácaros es aún escasa.¹³⁹ Muchos factores pueden afectar la eficacia de la IT, algunos relacionados con el paciente, como la polisensibilización, el asma coexistente y problemas específicos en la edad preescolar. Otros están relacionados con los alérgenos, como la estandarización de los extractos alergénicos (incluidos los alérgenos comunes, cuya caracterización todavía falta en muchos productos comerciales o que carecen de estabilidad, por ejemplo, hongos y “alérgenos huérfanos”, que afectan a pocos pacientes), la formulación de la preparación de la ITSL y las mezclas de alérgenos (algunos con actividad enzimática, como los ácaros, pueden afectar la eficacia de la IT).

Antes de prescribir un producto específico para IT es fundamental una evaluación cuidadosa de las indicaciones y la evaluación individual basada en la evidencia de eficacia del producto. Los productos para IT estandarizados con evidencia clínica documentada de eficacia deben usarse cuando estén disponibles.^{96,98} Desafortunadamente, entre los datos publicados hay heterogeneidad sustancial en términos de diseño de estudios y resultados, la población analizada y los productos evaluados. Esta heterogeneidad dificulta los metaanálisis y la comparación entre los datos.^{96,98}

Conclusiones

La RA es una enfermedad considerada trivial, con posibilidad de ser subdiagnosticada y subtratada. Según los resultados del estudio PARA (Prevalencia de Rinitis Alérgica en Argentina), un alto porcentaje de la población que tiene puntuación para RA aún no ha sido diagnosticado.

El presente documento tiene como principal objetivo alertar a los pediatras sobre la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de una de las enfermedades respiratorias crónicas más prevalentes en el mundo, para ayudar a reducir el gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, así como tratar de evitar las comorbilidades a las que generalmente se asocia.

El reconocimiento de sus síntomas, el uso racional de las herramientas diagnósticas y un tratamiento acorde con las guías, consensos y recomendaciones, como los aquí consignados, son fundamentales, en especial en la población pediátrica.

Las aplicaciones móviles pudieran ser una herramienta útil para valorar la evolución de la enfermedad y la adherencia al tratamiento, tanto por adolescentes como por los padres de los niños.¹⁴⁰

La amplia gama terapéutica actualizada y basada en evidencia científica permitirá decidir con criterio el tratamiento personalizado para cada uno de los pacientes. Los esteroides intranasales y los antihistamínicos de segunda generación son los medicamentos con mayor eficacia demostrada y con un perfil de seguridad muy aceptable. Los descongestivos y antileucotrienos, solos o combinados con antihistamínicos H1, brindan opciones para cada paciente y situación en particular, y permiten lograr un excelente control de los síntomas. Por su parte, la inmunoterapia específica es la única opción terapéutica que puede cambiar la historia natural de la enfermedad, tal como se ha descrito detalladamente.

A la fecha no hay datos disponibles en niños ni en adultos sobre el tratamiento biológico con anticuerpos monoclonales para RA exclusivamente, a diferencia de otras enfermedades inmunoalérgicas como asma o dermatitis atópica, por lo que en el presente reporte solo se menciona sin describirlo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar para el presente artículo.

Agradecimientos

Este documento se pudo concretar gracias a la colaboración irrestricta de Sanofi a la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica. Agradecemos a la dra. Georgina Logusso, Medical Lead Chc Iberia, por sus aportes científicos para la realización de este documento.

Referencias

1. Baena-Cagnani CE, Solé D, González-Díaz SN, Zernotti ME, Sisul JC, Sánchez BM, et al. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana. *Rev Alerg Mex.* 2009;56(2):56-63.
2. Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Zaky-Helal M, Maximiliano-Gómez R, Compalati E, et al. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):10. DOI: 10.1186/s40413-015-0057-0

3. Wheatley LM, Toghias A. Clinical practice. Allergic Rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456-563. DOI: 10.1056/NEJMcp1412282
4. Neffen H, Mello JF Jr, Wingertzahn M, Solé D, Naspitz CK, Doderer AE, et al. Nasal allergies in the Latin American population: results from the Allergies in Latin America Survey. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(Suppl 1):9-27. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3347
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
6. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2018;372:1049-57.
7. Vázquez D, Medina I, Logusso G, Arias S, Gattolin G, Parisi C. Encuesta transversal sobre la prevalencia de rinitis alérgica en Argentina: el estudio PARA. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(1):55-64. DOI: 10.29262/ram.v66i1.543
8. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
9. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):321-332. DOI: 10.1016/j.iac.2015.12.008
10. Altintoprak N, Kar M, Bayar Muluk N, Oktemer T, Ipci K, Birdane L, et al. Update on local allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;87:105-109. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.06.008
11. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:47. DOI: 10.1186/s13601-016-0137-4
12. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1437-1458. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010
13. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):51. DOI: 10.1186/s13223-018-0280-7
14. Cheng L, Chen J, Fu Q, He S, Li H, Tan G, et al. Chinese Society of Allergy Guidelines for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):300-353. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.4.300
15. 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
16. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):445-454. DOI: 10.1038/nature07204
17. Anto JM, Bousquet J, Akdis M, Auffray C, Keil T, Momas I, et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):388-399. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.940
18. Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Neumonología, Comité de Otorrinolaringología de SAP Filial Córdoba. Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(1):67-81. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consenso-nacional-de-rinitis-al-eacutergerica-en-pediatr-iacutea.pdf>
19. Garde JM, García-Avilés B, Marco N, Montahud C, Perona J. Rinoconjuntivitis alérgica. *Protoc Diagn Pediatr.* 2013;1:157-175. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/rinitis.pdf>
20. 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(6):962-969. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01046.x
21. 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, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
22. David P. Skoner, MD Pittsburgh, Pa. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(Suppl 1):S1-S8. DOI: 10.1067/mai.2001.115569
23. Frenkiel S, Becker A, Boisvert P, Small P, Bouchard J, Carr S, et al. Rhinitis: a practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J Otolaryngol.* 2007;36(Suppl 1):S5-S27. DOI: 10.2310/7070.2006.X002

24. Ownby DR, Adinoff AD. The appropriate use of skin testing and allergen immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(4):662-665. DOI: 10.1016/0091-6749(94)90171-6
25. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease, classification, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(1):75-83. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)62962-5
26. Jirapongsananuruk O, Vichyanond P. Nasal cytology in the diagnosis of allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80:165-170. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62950-X
27. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, Landi M, Passalacqua G. NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(6):785-792. DOI: 10.1111/cea.12730
28. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):S103-115. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.989
29. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2):197-206. DOI: 10.1177/0194599814562166
30. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy.* 2005;60(9):1112-1115. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00934.x
31. Bush RK, Portnoy JM, Saxon A, Terr AI, Wood RA. The medical effects of mold exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):326-333. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.001
32. Tariq SM, Matthews SM, Stevens M, Hakim EA. Sensitization to alternaria and cladosporium by the age of 4 years. *Clin Exp Allergy.* 1996;26(7):794-798. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00610.x
33. Simons FER. H₁-antihistamines in children. En: Simons FER (editor). *Histamine and H₁-antihistamines in allergic disease.* EE. UU.: Marcel Dekker; 2002.
34. Casale TB, Blaiss MS, Gelfand E, Gilmore T, Harvey PD, Hindmarch I, et al. First do no harm: managing antihistamine impairment in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(5):S835-S828. DOI: 10.1067/mai.2003.1550
35. Bousquet J, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Fokkens W, Kim H, Kowalski M, et al. The ARIA/EAACI criteria for antihistamines: an assessment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine. *Allergy.* 2004;59(Suppl 77):S4-S16. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00577.x
36. Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, Badellino H, Braidó F, Gómez RM, et al. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(1):1-15.
37. 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):S147-S334. DOI: 10.1067/mai.2001.118891
38. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner D, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(5 Pt 2):478-518. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63155-9
39. Ozdemir PG, Karadag AS, Selvi Y, Boysan M, Bilgili SG, Aydin A, et al. Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness, and dream anxiety. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014;18(3):161-168. DOI: 10.3109/13651501.2014.907919
40. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1016-1025. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.013
41. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Civardi E, Barberi S, Allen M, et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: a pilot study. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(13-14):1800-18008. DOI: 10.1016/j.intimp.2005.05.008
42. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(3):222-230. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4050
43. Warner JO, ETAC Study Group. Early treatment of the atopic child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(6):929-937. DOI: 10.1067/mai.2001.120015
44. De Bruyne P, Christiaens T, Boussery K, Mehuys E, van Winckel M. Are antihistamines effective in children? A review of the evidence. *Arch Dis Child.* 2017;102(1):56-60. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310416

45. Lee CF, Sun HL, Lu KH, Ku MS, Lue KH. The comparison of cetirizine, levocetirizine and placebo for the treatment of childhood perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(5):493-499. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00816.x
46. Rapiejko P, Jurkiewicz D, Pietruszewska W, Zielnik-Jurkiewicz B, Woron J, Lipiec A. Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(2):1-12. DOI: 10.5604/01.3001.0011.8057
47. Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Intestinal drug interactions mediated by OATPs: a systematic review of preclinical and clinical findings. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2312-2325. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.04.004
48. Simons FE, Semus MJ, Goritz SS, Simons KJ. H1-antihistaminic activity of cetirizine and fexofenadine in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(3):207-211. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2003.00018.x
49. Custodio JM, Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption / elimination / transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60:717-33.
50. Salmun LM, Herron JM, Banfield C, Padhi D, Lorber R, Afrime MB. The pharmacokinetics, electrocardiographic effects, and tolerability of loratadine syrup in children aged 2 to 5 years. *Clin Ther.* 2000;22(5):613-621. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)80048-X
51. Bronsky E, Boggs P, Findlay S, Gawchik S, Georgitis J, Mansmann H, et al. Comparative efficacy and safety of a once-daily loratadine-pseudoephedrine combination versus its components alone and placebo in the management of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96(2):139-147. DOI: 10.1016/S0091-6749(95)70001-3
52. Berkowitz RB, McCafferty F, Lutz C, Bazelmans D, Godfrey P, Meeves S, et al. Onset of action of fexofenadine hydrochloride 60 mg/pseudoephedrine hydrochloride 120 mg in subjects aged 12 years with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: a pooled analysis of two single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled allergen exposure unit studies. *Clin Ther.* 2006;28(10):1658-1669. DOI: 10.1016/j.clinthera.2006.10.023
53. Klimek L, Sperl A. Evidence-based treatment options for allergic diseases in otolaryngology: an update. *HNO.* 2013;61(6):525-538. DOI: 10.1007/s00106-013-2709-0
54. Cingi C, Muluk NB, Kagan I, Şahin E. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases. *Current Allergy Asthma Rep.* 2015;15(11):64. DOI: 10.1007/s11882-015-0564-7
55. Baños-Zamora M, Somonte-Zamora DE, Morales-Pérez V. Leucotrienos y antileucotrienos en medicina basada en la evidencia. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2015;62(3):157-162. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2015/pt153d.pdf>
56. Balanzat AM, Urrutigoity J, Abram L, Acuña T, Adot F, Aguerre V, et al. Consenso de Asma Bronquial. 2007. 2ª parte. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(2):162-175. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2008/v106n2a13.pdf>
57. Li AM, Abdullah VJ, Tsen CS, Au CT, Lam HS, So HK, et al. Leukotriene receptor antagonist in the treatment of childhood allergic rhinitis—a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1085-1092. DOI: 10.1002/ppul.21102
58. Klimek L, Sperl A, Becker S, Mösges R, Tomazic PV. Current therapeutical strategies for allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(1):83-89. DOI: 10.1080/14656566.2018.1543401
59. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):367-374. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.025
60. Pascual-Pérez JM, Callén-Blecua M, Bercedo-Sanz A, Praena-Crespo M, Montón-Álvarez JL, Bamonde-Rodríguez L, et al. El pediatra de atención primaria y la rinitis alérgica. España: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2016.
61. De Corso E, Anzivino R, Galli J, Baroni S, Di Nardo W, De Vita C, et al. Antileukotrienes improve nasooocular symptoms and biomarkers in patients with NARES and asthma. *Laryngoscope.* 2019;129(3):551-557. DOI: 10.1002/lary.27576
62. Arruti-Pérez E. Fibrosis quística. Análisis de la casuística pediátrica del Hospital Universitario Donostia. País Vasco: Universidad del País Vasco/Facultad de Medicina y Odontología; 2017. Disponible en: https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/31027/TFG_Arruti_Perez_Rev.pdf?sequence
63. Heffler E, Brussino L, del Giacco S, Paoletti G, Minciullo PL, Varricchi G, et al. New drugs in early-stage clinical trials for allergic rhinitis. *Exp Opin Invest Drugs.* 2019;28(3):267-273. DOI: 10.1080/13543784.2019.1571581
64. Cobanoglu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(2):203-208. DOI: 10.1007/s11882-013-0341-4

65. Reiss T, Allman LC, Chervinsky P, Bewtra A, Stricker WE, Noonan GP, et al. Effects of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene (LTD₄) receptor antagonist, in patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(3):528-534. DOI: 10.1016/S0091-6749(96)70086-6
66. Cingi C, Gunhan K, Gage-White L, Unlu H. Efficacy of leukotriene antagonists as concomitant therapy in allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2010;120(9):1718-1723. DOI: 10.1002/lary.20941
67. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(7):1020-1028. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2002.01422.x
68. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(6):592-600. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61891-1
69. Wilson AM, Orr LC, Coutie WJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of once daily fexofenadine versus the combination of montelukast plus loratadine on domiciliary nasal peak flow and symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(1):126-132. DOI: 10.1046/j.0022-0477.2001.01252.x
70. Wilson AM, White PS, Gardiner Q, Nassif R, Lipworth BJ. Effects of leukotriene receptor antagonist therapy in patients with chronic rhinosinusitis in a real life rhinology clinic setting. *Rhinology.* 2001;39(3):142-146.
71. Mahatme MS, Dakhale GN, Tadke K, Hiware SK, Dudhgaonkar SD, Wankhede S. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of montelukast-levocetirizine and montelukast-fexofenadine in patients of allergic rhinitis: a randomized, double-blind clinical trial. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(6):649-653. DOI: 10.4103/0253-7613.194854
72. Ciebada M, Gorska-Ciebada M, Barylski M, Kmiecik T, Gorski P. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(1):e1-6. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3540
73. Seth D, Kamat D. Intranasal steroid therapy for allergic rhinitis. *Pediatr Ann.* 2019;48(1):e43-e48. DOI: 10.3928/19382359-20181212-01
74. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H₁ receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998;317(7173):1624-1629. DOI: 10.1136/bmj.317.7173.1624
75. Rodrigo GJ, Yañez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(6):779-786. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61339-7
76. Stern MA, Wade AG, Ridout SM, Cambell L. Nasal budesonide offers superior symptom relief in perennial allergic rhinitis in comparison to nasal azelastine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:354-358. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63128-6
77. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(Suppl 1):S45-S53. DOI: 10.1067/mai.2001.115566
78. Berger W, Bousquet J, Fox AT, Just J, Muraro A, Nieto A, Valovirta E, Wickman M, Wahn U. MP-AzeFlu is more effective than fluticasone propionate for the treatment of allergic rhinitis in children. *Allergy* 2016;71:1219-22.
79. Berger W, Sher E, Gawchik S, Fineman S. Safety of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in children: A randomized clinical trial. *Allergy Asthma Proc* 2018;39:110-16.
80. Graft D, Aaronson D, Chervinsky P, Kaiser H, Melamed J, Pedinoff A, et al. A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(4):724-731. DOI: 10.1016/S0091-6749(96)70119-7
81. Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Allergy* 1997;52(suppl 36):S29-S32.
82. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Blom H, Klein-Jan A. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. *Allergy.* 1997;52(Suppl 36):29-32. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb04819.x
83. Naclerio RM, Adkinson NF Jr, Creticos PS. Intranasal steroids inhibit seasonal increases in ragweed-specific immunoglobulin E antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(5):717-721. DOI: 10.1016/0091-6749(93)90015-8
84. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(4 Pt 1):S144-S149. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70310-6

85. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118(5):648-654. DOI: 10.1177/019459989811800514
86. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2008;29(6):403-413. DOI: 10.1016/j.amjoto.2007.11.004
87. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary- adrenal-axis activity. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(4 Pt 1):470-474. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70354-9
88. Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, et al. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):598-604. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70275-1
89. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):487-496. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70024-4
90. Rachelefsky GS, Chervinsky P, Meltzer EO, et al. An evaluation of the effects of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray (Vancenase AQ [VNS]) on long term growth in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(Suppl):S236.
91. Weinstein S, Qaquandah P, Georges G, Nayak A. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(4):339-347. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60340-7
92. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, Philpot EE, Faris MA, Kral KM, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23(6):407-413.
93. D'Urzo, Karpel JP, Busse WW, Boulet LP, Monahan ME, Lutsky B, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate administered once-daily in the evening in patients with persistent asthma dependent on inhaled corticosteroids. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(8):1281-1289. DOI: 10.1185/030079905X56402
94. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(Suppl 4):S179-S190. DOI: 10.1067/mai.2000.110038
95. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(1):1-12. Disponible en: <http://www.jiacci.org/issues/vol22issue1/1.pdf>
96. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth-van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;43(4):765-798. DOI: 10.1111/all.13317
97. Halcken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):728-745. DOI: 10.1111/pai.12807
98. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(11):1597-1631. DOI: 10.1111/all.13201
99. Arasi S, Corsello G, Villani A, Battista-Pajno G. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):80. DOI: 10.1186/s13052-018-0519-4
100. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* 1911(4580):1572-1573. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)78276-6
101. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1485-1498. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.010
102. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):621-631. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088
103. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):2. DOI: 10.1186/2045-7022-2-2
104. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1153-1158. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.039
105. van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG, et al. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(4):1204-1212. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.014

106. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Rückert B, Akdis CA, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med.* 2008;205(12):2887-298. DOI: 10.1084/jem.20080193
107. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(6):615-625. DOI: 10.1001/jama.2016.21040
108. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):509-516. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1080
109. Renand A, Archila LD, McGinty J, Wambre E, Robinson D, Hales BJ, et al. Chronic cat allergen exposure induces a TH2 cell-dependent IgG4 response related to low sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1627-1635. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.031
110. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, Walker SM, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol.* 2017;178(7):4658-4666. DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4658
111. Nouri-Aria KT, Pilette C, Jacobson MR, Watanabe H, Durham SR. IL-9 and c-kit+ mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure: effect of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(1):73-79. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.03.011
112. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet.* 1998;351(9103):629-632. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)07055-4
113. Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM, Pajno GB, O'Brien F, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(6):971-976. DOI: 10.1067/mai.2001.115483
114. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, Durham SR, Shamji MH. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1193-1195. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.029
115. Kristiansen M, Dhani S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):18-29. DOI: 10.1111/pai.12661
116. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, Dai D, Lou WYW, Subbarao P, et al. Predicting the atopic march: results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):601-607. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.024
117. Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, Gurrin LC. Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data. *Allergy.* 2018;73(1):17-28. DOI: 10.1111/all.13228
118. Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):894-901. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.053
119. Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(1):15-18. DOI: 10.1111/pai.12200
120. 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(2):251-256. DOI: 10.1067/mai.2002.121317
121. Möller C, Dreborg S, Lanner A, Björkstén B. Oral immunotherapy of children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy. A double blind study. *Allergy.* 1986;41(4):271-279. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1986.tb02028.x
122. 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(2):206-211. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)60211-6
123. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, de Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):851-857. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.07.012

124. 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(8):943-948. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x
125. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):529-538. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.014
126. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):13. DOI: 10.1186/s13052-016-0315-y
127. Bianchi A, Tsilochristou O, Gabrielli F, Tripodi S, Matricardi PM. The Smartphone: a novel diagnostic tool in pollen allergy? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):204-207. DOI: 10.18176/jiaci.0060
128. Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, di Rienzo-Busincio A, et al. Italian pediatric allergy network (I-PAN). The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):75-81. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.042
129. Weyer A, Donat N, L'Heritier C, Juilliard F, Pauli G, Soufflet B, et al. Grass pollen hyposensitization versus placebo therapy. I. Clinical effectiveness and methodological aspects of a pre-seasonal course of desensitization with a four-grass pollen extract. *Allergy*. 1981;36(5):309-317. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1981.tb01582.x
130. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy*. 2000;55(12):1142-1147. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00655.x
131. Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G, et al. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to *Parietaria* pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(12):1641-1647. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2003.01809.x
132. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):160-166. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.009
133. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):263-268. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.09.054
134. Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P, et al. Comparative effect of pre-co-seasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy*. 2012;67(3):312-320. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02758.x
135. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in north American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1631-1638. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.044
136. Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1840-1848. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.043
137. Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy*. 2009;64(9):1394-1401. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02194.x
138. Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1608-1614.
139. Rice JL, Diette GB, Suárez-Cuervo C, Brigham EP, Lin SY, Ramanathan M Jr, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: a systematic review. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20173833. DOI: 10.1542/peds.2017-3833
140. Bousquet J, Bedbrook A, Czarlewski W, Onorato GL, Arnavielhe S, Laune D, et al. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:16. DOI: 10.1186/s13601-019-0252-0